

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Focetria zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Szczepionka przeciw grypie pandemicznej (antygen powierzchniowy, inaktywowany, z adiuwantem)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Antygeny powierzchniowe (hemaglutynina i neuraminidaza)* wirusa grypy szczepu:

A/California/7/2009 (H1N1)v wariant wirusa (X-181) 7,5 mikrograma** w dawce 0,5 ml

* namnażane w zarodkach kurzych

** wyrażone w mikrogramach hemaglutyniny.

Adiuwant MF59C.1 zawierający:

skwalen	9,75 miligrama
polisorbat 80	1,175 miligrama
trioleinian sorbitanu	1,175 miligrama

Szczepionka jest zgodna z zaleceniami WHO i decyzją UE w przypadku pandemii.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Mlecznobiały płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka grypy w przypadku oficjalnie ogłoszonej pandemii (patrz punkt 4.2 i 5.1). Szczepionkę przeciw grypie pandemicznej należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecenia dotyczące dawkowania uwzględniają dane z aktualnych badań klinicznych wśród zdrowych osób, z których większość otrzymała pojedynczą dawkę szczepionki Focetria (H1N1) oraz badań klinicznych wśród zdrowych osób, które otrzymały dwie dawki odmiany szczepionki Focetria zawierającej hemaglutyniny (HA) uzyskane ze szczepu A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

W niektórych grupach wiekowych dane dotyczące jednej lub obu wersji szczepionki Focetria są ograniczone (dorośli w wieku ponad 60 lat) lub nie zostały zgromadzone (dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy). Szczegółowe informacje przedstawiono w punkcie 4.8 i 5.1.

Dawkowanie:

Dorośli (18-60 lat)

Jedna dawka (0,5) ml w wybranym dniu.

Z danych dotyczących immunogenności uzyskanych po 3 tygodniach od podania produktu Focetria (H1N1) w badaniach klinicznych wynika, że wystarczy podanie jednej dawki.

Jeśli zostanie podana druga dawka, należy zachować co najmniej 3-tygodniowy odstęp od podania pierwszej.

Pacjenci w podeszłym wieku (>60 lat):

Jedna dawka 0,5 ml w dogodnym terminie.

Drugą dawkę szczepionki należy podać po upływie co najmniej 3 tygodni. Patrz punkt 5.1.

Dzieci i młodzież (9-17 lat):

Jedna dawka 0,5 ml w dogodnym terminie.

Z danych dotyczących immunogenności uzyskanych po 3 tygodniach od podania produktu Focetria w badaniach klinicznych wynika, że wystarczy podanie jednej dawki produktu. Jeśli zostanie podana druga dawka szczepionki, należy zachować co najmniej 3-tygodniowy odstęp od podania pierwszej dawki.

Dzieci w wieku 3-8 lat:

Jedna dawka 0,5 ml w dogodnym terminie.

Dane dotyczące immunogenności wskazują dodatkową odpowiedź immunologiczną po podaniu 2. dawki 0,5 ml po upływie 3 tygodni.

Podczas podawania 2. dawki należy uwzględnić informacje przedstawione w punkcie 5.1.

Dzieci w wieku 6 miesięcy -35 miesięcy:

Jedna dawka 0,5 ml w dogodnym terminie.

Drugą dawkę szczepionki należy podać po upływie co najmniej 3 tygodni.

Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy:

Obecnie szczepienie dzieci w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.

Zaleca się, aby osoby otrzymujące pierwszą dawkę szczepionki Focetria ukończyły szczepienie szczepionką Focetria (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Szczepienie należy przeprowadzić poprzez wstrzyknięcie domięśniowe, najlepiej w mięsień naramienny lub w przednio-boczną część uda (zależnie od masy mięśniowej).

4.3 Przeciwwskazania

Reakcja anafilaktyczna (tzn. zagrażająca życiu) w wywiadzie po którymkolwiek ze składników lub pozostałościach śladowych (jaj oraz białka kurzego, albuminy jaja kurzego, kanamycyny i siarczanu neomycyny, formaldehydu i bromku cetylotrimetyloamoniowego (CTAB)) tej szczepionki.

Rozważając konieczność podania szczepionki należy dysponować sprzętem do reanimacji gotowym do natychmiastowego użytku w razie potrzeby.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, patrz punkt 4.4.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas podawania szczepionki osobom, u których stwierdzono nadwrażliwość (inną niż reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną, którąkolwiek z substancji pomocniczych i jej pozostałości śladowych (jaj i białka kurzego, albuminy jaja kurzego, kanamycyny i siarczanu neomycyny, formaldehydu i bromku cetylotrimetyloamoniowego (CTAB)).

Ze względu na rzadkie przypadki występowania reakcji anafilaktycznych po podawaniu szczepionki, podobnie jak po wszystkich innych szczepionkach w formie iniekcji, należy zapewnić możliwość udzielenia natychmiastowej pomocy lekarskiej i podjęcia odpowiedniego leczenia.

Jeśli sytuacja podczas pandemii na to pozwala, należy przełożyć termin szczepienia u pacjentów z ciężką chorobą z gorączką lub ostrą infekcją.

W żadnym wypadku nie wolno podawać preparatu Focetria donaczyniowo.

Brak danych dotyczących podskórnego podania produktu Focetria. Tak więc w przypadku trombocytopenii lub zaburzenia krwotocznego, które stanowiłoby przeciwwskazanie do podania domięśniowego, personel medyczny musi dokonać oceny i ustalić czy korzyści przewyższają potencjalne zagrożenia.

U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu lub u pacjentów z zaburzeniami odporności, odpowiedź na szczepienie może być niewystarczająca.

Odpowiedź ochronna może nie wystąpić u wszystkich osób zaszczepionych (patrz punkt 5.1).

Jeżeli planuje się podanie drugiej dawki, należy pamiętać, że nie istnieją żadne dane na temat bezpieczeństwa, immunogenności lub skuteczności, potwierdzające możliwość zamiennego stosowania szczepionki Focetria z innymi szczepionkami przeciwko grypie pandemicznej H1N1.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Produkt Focetria (H1N1) można podawać w skojarzeniu ze szczepionką przeciw grypie sezonowej bez adiuwantu. Dane dotyczące skojarzonego stosowania produktu Focetria (H1N1) ze szczepionką przeciw grypie sezonowej bez dodatku adiuwantów u zdrowych dorosłych osób w wieku 18-60 lat nie wskazują na zaburzenia odpowiedzi immunologicznej na produkt Focetria. Uzyskano zadowalającą odpowiedź immunologiczną na antygeny wirusa grypy sezonowej.

Skojarzone stosowanie nie zwiększało częstości miejscowych odczynów lub uogólnionych reakcji w porównaniu z podaniem jedynie szczepionki Focetria.

W tym samym badaniu wykazano, że uprzednie podanie szczepionki przeciw grypie sezonowej (z adiuwantem lub bez) osobom dorosłym lub w podeszłym wieku nie zakłóca odpowiedzi immunologicznej na produkt Focetria.

Tym samym dane wskazują, że szczepionka Focetria może być stosowana w skojarzeniu ze szczepionkami przeciw grypie sezonowej bez adiuwantów (szczepionki należy podawać w przeciwległe ramiona).

Nie istnieją dane na temat jednoczesnego podania szczepionki Focetria z innymi szczepionkami. Jeżeli rozważa się jednoczesne podanie innej szczepionki, szczepienie należy wykonać na różnych kończynach. Należy zauważyć, że działania niepożądane mogą ulec nasileniu.

Po szczepieniu przeciw grypie możliwe jest wystąpienie fałszywie dodatnich wyników testów serologicznych przeprowadzanych metodą ELISA wykrywających przeciwciała przeciw ludzkiemu wirusowi upośledzenia odporności HIV-1, wirusowi zapalenia wątroby typu C, a szczególnie HTLV-1. W takich przypadkach wyniki uzyskiwane metodą Western Blot są negatywne. Te przejściowe fałszywie dodatnie reakcje mogą być spowodowane wytwarzaniem przeciwciał IgM w odpowiedzi na podaną szczepionkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Obecnie brak jest dostępnych danych, dotyczących stosowania szczepionki Focetria w okresie ciąży. Dane uzyskane po podaniu kobietom w ciąży szczepionek przeciwko grypie sezonowej, zawierających antygen inaktywowany, bez adiuwantu, nie sugerują powstawania zniekształceń płodu ani toksycznego działania na płód lub noworodka.

W badaniu na zwierzętach nie wykazano toksycznego wpływu na procesy rozrodcze po podaniu modelowej szczepionki H5N1 (patrz punkt 5.3).

Jeżeli zachodzi taka konieczność, można rozważyć podanie szczepionki Focetria kobietom w ciąży, biorąc pod uwagę oficjalne zalecenia.

Szczepionkę Focetria można stosować w okresie laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Niektóre działania niepożądane, wymienione w punkcie 4.8 „Działania niepożądane” mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

- Badania kliniczne

Przedstawione działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$),

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W każdej z grup częstości występowania działania niepożądane przedstawiono według malejącej ciężkości.

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

W trwającym badaniu klinicznym 131 osoby dorosłe i 123 osoby w podeszłym wieku otrzymały po dwie dawki szczepionki przeciw grypie pandemicznej Focetria (H1N1) 7,5 µg. Profil bezpieczeństwa produktu Focetria był podobny jak w przypadku szczepionek modelowych H5N1. Większość reakcji miała niewielkie nasilenie i szybko ustępowała. Objawy występowały na ogół rzadziej wśród osób w wieku ponad 60 lat niż w populacji w wieku 18-60 lat.

Bardzo często:

Ból, stwardnienie, zaczerwienienie, bóle mięśniowe, ból głowy, pocenie się, złe samopoczucie i uczucie zmęczenia

W badaniach klinicznych, około 3400 osób zaszczepiono szczepionkami modelowymi o różnym składzie (H5N3, H9N2 i H5N1). Większość reakcji miała przebieg łagodny, krótkotrwały i były one podobne do wywołanych tradycyjnymi szczepionkami przeciw grypie sezonowej. Powszechnie wiadomo, że adiuwant zwiększa immunogenność, ale powoduje nieznacznie częściej reakcje miejscowe (przeważnie łagodny ból) w porównaniu z tradycyjnymi szczepionkami przeciw grypie bez adiuwantu. Po drugiej dawce wystąpiło mniej reakcji niż po pierwszej.

Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych po szczepionce modelowej są wymienione poniżej (więcej informacji o szczepionkach modelowych i szczepionce Focetria patrz punkt 5.1).

Częstość występowania objawów obserwowana u pacjentów w wieku powyżej 60 lat była mniejsza w porównaniu z pacjentami w wieku 18-60 lat.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Rzadko: drgawki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: nasilone pocenie się

Niezbyt często: pokrzywka

Rzadko: obrzęk oczu

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: bóle mięśni

Często: bóle stawów

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (obrzęk, ból, stwardnienie, zaczerwienienie), uczucie zmęczenia, rozbicia i drżenia mięśniowe

Często: wybroczyny w miejscu wstrzyknięcia, gorączka

Niezbyt często: objawy rzekomogrypowe

Rzadko: anafilaksja

Często występujące reakcje zazwyczaj mijają bez leczenia w ciągu 1-2 dni.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 miesięcy do 17 lat

Badania kliniczne szczepionki Focetria (H1N1)

Na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa po podaniu pierwszej i drugiej dawki dzieciom i młodzieży wynika porównywalny profil bezpieczeństwa jak w przypadku szczepionki modelowej H5N1.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane, które obserwowano w ciągu tygodnia po szczepieniu 87 dzieci (3-8 lat) oraz 95 dzieci i młodzieży (9-17 lat) szczepionką zawierającą 7,5 µg:

	1. wstrzyknięcie	2. wstrzyknięcie
Dzieci (3-8 lat)	n=87	n=85
Jakiegokolwiek działanie niepożądane	67%	61%
Miejscowe	56%	49%
Ogólnoustrojowe	32%	31%
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	3% / 0% / 0%	1% / 1% / 0%
Jakiegokolwiek inne działanie niepożądane	13%	15%
Młodzież (9-17 lat)	N=95	N=94
Jakiegokolwiek działanie niepożądane	67%	55%
Miejscowe	60%	49%
Ogólnoustrojowe	38%	26%
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	2% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Jakiegokolwiek inne działanie niepożądane	11%	9%

Dane z badań dzieci i młodzieży w wieku 3-17 lat wskazują na niewielkie zmniejszenie reaktywności po podaniu 2. dawki, bez zwiększenia częstości występowania gorączki.

Bardzo częste reakcje zgłaszane u dzieci i młodzieży w wieku 3-17 lat:

Ból, stwardnienie, zaczerwienienie, złe samopoczucie, bóle mięśniowe, ból głowy i uczucie zmęczenia

W badaniu z udziałem 81 dzieci w wieku 12-35 miesięcy, którym podawano szczepionkę zawierającą 7,5 µg, w ciągu tygodnia po pierwszym szczepieniu u 68% uczestników stwierdzono co najmniej jedno działanie niepożądane (dowolnego rodzaju), u 49% miejscowy odczyn w miejscu wstrzyknięcia, a u 53% reakcje uogólnione.

Bardzo częste reakcje zgłaszane u dzieci i młodzieży w wieku 12-35 miesięcy:

Tkliwość, stwardnienie i rumień, drażliwość, nietypowy płacz, senność, biegunka i zmiana nawyków żywieniowych.

Gorączkę ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) zgłoszono u 14% uczestników w wieku 12-35 miesięcy, a u jednego (1%) uczestnika zgłoszono gorączkę $\geq 40^{\circ}\text{C}$.

Badania kliniczne ze szczepionką modelową H5N1

W badaniu klinicznym zaszczepiono 471 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 17 lat szczepionką H5N1 z adiuwantem MF59C.1. Dwie dawki szczepionki zawierającej szczep H5N1 (A/Vietnam/1194/2004), 7,5 μg hemaglutyniny [HA]/dawkę z adiuwantem MF59C.1 podano w odstępie trzech tygodni. Oceniono również wpływ dawki przypominającej podanej 12 miesięcy po drugiej dawce szczepionki.

Przez tydzień po podaniu szczepionki monitorowano reaktogenność miejscową oraz układową. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były częstsze po podaniu kolejnej dawki u badanych w każdym wieku.

Większość przemijających reakcji ogólnoustrojowych obserwowano w ciągu 3 dni po podaniu szczepionki, a ich przebieg był łagodny lub umiarkowanie ciężki.

W tych grupach wiekowych częstość reakcji w przeliczeniu na dawkę była wyższa niż zgłaszana w przypadku dorosłych i osób w podeszłym wieku. Częściej też obserwowano gorączkę wyższą niż $39,0^{\circ}\text{C}$.

Ogólnoustrojowe działania niepożądane obserwowano bardzo często w grupie wiekowej 6-35 miesięcy (w przeliczeniu na dawkę). Były to: drażliwość, nietypowa płaczliwość, senność, biegunka i zmiana nawyków karmienia. U dzieci ogólnoustrojowe działania niepożądane obejmowały bardzo często bóle głowy, zmęczenie. Wśród nastolatków bardzo często zgłaszano złe samopoczucie, ból mięśni, bóle głowy, zmęczenie, nasilone pocenie się, mdłości, dreszcze.

Odsetek badanych, u których występowały reakcje oczekiwane i nieoczekiwane, przedstawiono poniżej:

	Wstrzyknięcie 1	Wstrzyknięcie 2
Niemowlęta (6-35 miesięcy)	N=145	N=138
W miejscu wstrzyknięcia	47%	46%
Ogólnoustrojowe	59%	51%
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Inne działania niepożądane	54%	49%
Dzieci (3-8 lat)	N=96	N=93
W miejscu wstrzyknięcia	66%	58%
Ogólnoustrojowe	32%	33%
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Inne działania niepożądane	36%	31%
Młodzież (9-17 lat)	N=93	N=91
W miejscu wstrzyknięcia	81%	70%
Ogólnoustrojowe	69%	52%
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Inne działania niepożądane	30%	27%

- Monitorowanie działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu

Focetria (H1N1)

Oprócz opisywanych działań niepożądanych w badaniach klinicznych, w raportach po wprowadzeniu do obrotu produktu Focetria H1N1 zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Limfadenopatia

Zaburzenia serca

Kołatania serca, częstoskurcz

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Oslabienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Oslabienie mięśni, ból kończyn

Zaburzenia układu oddechowego

Kaszel

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Uogólnione reakcje skórne, w tym świąd, pokrzywka lub nieswoista wysypka, obrzęk naczyńioruchowy.

Zaburzenia żołądka i jelit

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak nudności, wymioty, bóle brzucha i biegunka.

Zaburzenia układu nerwowego

Ból głowy, zawroty głowy, senność, omdlenia. Zaburzenia neurologiczne, np. nerwobóle, parestezje, drgawki i zapalenie nerwów.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje alergiczne, reakcja anafilaktyczna z dusznością, skurczem oskrzeli, obrzękiem krtani; w rzadkich przypadkach może kończyć się wstrząsem.

Ponadto w czasie monitorowania działań niepożądanych we wszystkich grupach wiekowych po wprowadzeniu do obrotu trójskładnikowych, sezonowych szczepionek z adiuwantem oraz sezonowej trójskładnikowej szczepionki MF59 o składzie podobnym do składu produktu Focetria (antygen powierzchniowy, inaktywowany, z adiuwantem MF59C.1), dopuszczonych do stosowania u osób w podeszłym wieku (powyżej 65. roku życia) zgłaszano następujące działania niepożądane:

Rzadko:

Przemijająca małopłytkowość.

Bardzo rzadko:

Zapalenie naczyń z przemijającym zajęciem nerek i wysiękowym rumieniem wielopostaciowym. Zaburzenia neurologiczne, takie jak zapalenie mózgu i rdzenia, zespół Guillain-Barré.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciw grypie, kod ATC J07BB02

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą „Dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”.

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMA) dokona przeglądu wszystkich ewentualnych nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełni ChPL, jeśli to będzie konieczne.

Szczepionki modelowe zawierają antygeny grypy, które różnią się od tych w obecnie krążących wirusach grypy. Antygeny te można uznać za "nowe" antygeny; imitują one sytuację, w której populacja docelowa szczepionych jest narażona na ich działanie po raz pierwszy. Dane uzyskane ze

szczepionką modelową będą pomocne w opracowaniu strategii szczepień, która prawdopodobnie będzie miała zastosowanie dla szczepionki pandemicznej: dane na temat klinicznej immunogenności i reaktogenności uzyskane ze szczepionkami modelowymi są ważne dla szczepionek pandemicznych.

Aktualne dane pochodzące z badań klinicznych szczepionki Focetria (H1N1) to:

- dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa i immunogenności uzyskane po podaniu jednej lub dwóch dawek produktu Focetria (H1N1) zdrowym dzieciom i młodzieży (3-17 lat) i osobom dorosłym (również w podeszłym wieku).

Dane z badania, w którym w 1 i 22. dniu podawano wersję produktu Focetria zawierającą HA uzyskane ze szczepu A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) to:

- dane dotyczące bezpieczeństwa i immunogenności u zdrowych dzieci i młodzieży (6 miesięcy-17 lat) oraz dorosłych osób (również w podeszłym wieku).

Odpowiedź immunologiczna na produkt Focetria (H1N1)

- Badania wśród osób dorosłych i w podeszłym wieku

Poniżej przedstawiono wyniki trwającego badania klinicznego szczepienia dorosłych osób (również w podeszłym wieku) dwoma dawkami szczepionki przeciwpandemicznej Focetria (H1N1) 7,5 µg.

W badaniu HI po podaniu 7,5 µg produktu leczniczego Focetria uzyskano następujące wskaźniki seroprotekcji*, wskaźniki serokonwersji* i współczynniki serokonwersji** dla przeciwciał anty-HA przeciwko A/H1N1 u dorosłych osób (również w podeszłym wieku):

	Osoby dorosłe (18-60 lat)			
Przeciwciała anty-HA	21 dni po pierwszej dawce (22. dzień)		21 dni po drugiej dawce (43. dzień)	
	Łącznie n=120	Wyjściowo seronegatywny n=46	Łącznie n=120	Wyjściowo seronegatywny n=46
Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)	96% (91-99)	98% (88-100)	100% (97-100)	100% (92-100)
GMR (95% CI)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Serokonwersja lub istotne zwiększenie (95% CI)	88% (81-93)	98% (88-100)	95% (89-98)	100% (92-100)

* w badaniu metodą HI

** średnia geometryczna HI

	Osoby w podeszłym wieku (>60 lat)			
Przeciwciała anty-HA	21 dni po pierwszej dawce (22. dzień)		21 dni po drugiej dawce (43. dzień)	
	Łącznie n=117	Wyjściowo seronegatywny n=25	Łącznie n=117	Seronegative at baseline n=25
Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)	73% (64-80)	60% (39-79)	88% (81-93)	84% (64-95)
GMR (95% CI)	4,02 (3.1-5.2)	5,48 (2.82-11)	6,85 (5,36-8,75)	18 (8,9-35)
Serokonwersja lub istotne zwiększenie (95% CI)	43% (34-52)	60% (39-79)	62% (53-71)	84% (64-95)

- Badania wśród dzieci

W badaniu HI uzyskano następujące wskaźniki seroprotekcji*, wskaźniki serokonwersji* i współczynniki serokonwersji** dla przeciwciał anti-HA przeciwko A/H1N1 u dzieci i młodzieży w wieku 9-17 lat, po podaniu 7,5 µg produktu leczniczego Focetria:

	Dzieci i młodzież (9-17 lat)			
Przeciwciała anti-HA	21 dni po pierwszej dawce (22. dzień)		21 dni po drugiej dawce (43. dzień)	
	Łącznie <i>n</i> =88	Wyjściowo seronegatywny <i>n</i> =51	Łącznie <i>n</i> =88	Wyjściowo seronegatywny <i>n</i> =51
Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)	97% (90-99)	94% (84-99)	99% (94-100)	98% (90-100)
GMR (95% CI)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Serokonwersja lub istotne zwiększenie (95% CI)	94% (87-98)	94% (84-99)	94% (87-98)	98% (90-100)

* w badaniu metodą HI

** średnia geometryczna HI

^ zostaną udostępnione dodatkowe dane z tego badania.

Dane dotyczące odpowiedzi na 2. dawkę podaną po upływie 3 tygodni wskazują na zwiększenie łącznego GMT od 793 do 1065 (*n* = 88) i zwiększenie GMT od 522 do 870 w grupie dzieci seronegatywnych na początku badania (*n* = 51).

W badaniu HI uzyskano następujące wskaźniki seroprotekcji*, wskaźniki serokonwersji* i współczynniki serokonwersji** dla przeciwciał anti-HA przeciwko wirusowi A/H1N1 ocenianych u dzieci w wieku 3-8 lat metodą zahamowania hemaglutynacji, po podaniu 7,5 µg produktu Focetria:

	Dzieci (3-8 lat)			
Przeciwciała anti-HA	21 dni po pierwszej dawce (22. dzień)		21 dni po drugiej dawce (43. dzień)	
	Łącznie <i>n</i> =70	Wyjściowo seronegatywny <i>n</i> =48	Łącznie <i>n</i> =70	Wyjściowo seronegatywny <i>n</i> =48
Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)	100% (95-100)	100% (93-100)	100% (95-100)	100% (93-100)
GMR (95% CI)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Serokonwersja lub istotne zwiększenie (95% CI)	99% (92-100)	100% (93-100)	99% (92-100)	100% (93-100)

Dostępne dane dotyczące odpowiedzi na 2. dawkę podaną po upływie 3 tygodni wskazują na zwiększenie łącznego GMT od 319 do 702 (*n* = 70) i zwiększenie GMT od 247 do 726 w grupie dzieci z grupy seronegatywnej na początku badania (*n* = 48).

W badaniu HI uzyskano następujące wskaźniki seroprotekcji*, wskaźniki serokonwersji* i współczynniki serokonwersji** dla przeciwciał anti-HA przeciwko wirusowi H1N1 ocenianych u

dzieci w wieku 12-35 miesięcy metodą zahamowania hemaglutynacji (HI), po podaniu jednej dawki 7,5 µg produktu Focetria:

Przeciwciała anty-HA	Dzieci (12-35 miesięcy)	
	Łącznie <i>n</i> =80	Wyjściowo seronegatywny <i>n</i> =53
Wskaźnik seroprotekcji (22. dzień)	99% (95% CI: 93-100)	100% (95% CI: 93-100)
GMR (od 22. do 1. dnia)	29 (95% CI: 17-50)	47 (95% CI: 30-75)
Serokonwersja lub istotne zwiększenie (22. dzień)	96% (95% CI: 89-99)	100% (95% CI: 93-100)

Dostępne ograniczone dane dotyczące odpowiedzi na drugą dawkę podaną po upływie 3 tygodni wskazują na zwiększenie łącznego GMT od 333 do 976 (*n* = 871) i zwiększenie GMT od 237 do 776 w grupie dzieci seronegatywnych na początku badania (*n* = 46).

Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę modelową H5N1:

- Badania wśród osób dorosłych i w podeszłym wieku

W przeprowadzonym badaniu klinicznym uczestniczyło 486 zdrowych dorosłych ochotników, którzy byli zaszczepieni szczepionką H5N1 zawierającą adiuwant MF59C.1. Dwie dawki szczepionki zawierającej szczep H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) podano w odstępie trzech tygodni (7,5 µg hemaglutyniny [HA]/dawkę) z adiuwantem MF59C.1.

Wskaźnik seroprotekcji*, wskaźnik serokonwersji* i współczynnik serokonwersji** dla przeciwciała przeciw HA (hemaglutyninie) (H5N1 A/Vietnam/1194/2004) u dorosłych, oznaczanego metodą SRH (Single Radial Hemolysis), był następujący:

Przeciwciała przeciw HA	21 dni po pierwszej dawce	21 dni po drugiej dawce
Wskaźnik seroprotekcji	41% (95% CI: 33-49)	86% (95% CI: 79-91)
Wskaźnik serokonwersji	39% (95% CI: 31-47)	85% (95% CI: 79-91)
Współczynnik serokonwersji**	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* oznaczanie metodą SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** średnia geometryczna z SRH

Wskaźnik seroprotekcji*, wskaźnik serokonwersji* i współczynnik serokonwersji** dla przeciwciała przeciw HA (H5N1 A/Vietnam/1194/2004) u osób w wieku powyżej 60 lat, oznaczanego metodą SRH, był następujący:

Przeciwciała przeciw HA	21 dni po pierwszej dawce	21 dni po drugiej dawce
Wskaźnik seroprotekcji	53% (95% CI: 42-64)	81% (95% CI: 71-89)
Wskaźnik serokonwersji	45% (95% CI: 34-56)	71% (95% CI: 60-81)
Współczynnik serokonwersji**	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

* oznaczanie metodą SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** średnia geometrycznej z SRH

Istnieją jedynie ograniczone dane na temat utrzymywania się przeciwciał u osób w podeszłym wieku po immunizacji szczepionką modelową H5N1. Na ich podstawie wykazano, że po 6 miesiącach seroprotekcja utrzymuje się u do 50% osób.

Reaktywność krzyżowa wysoko patogennych wariantów szczepu A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) u osób w wieku 18 lat i starszych.

Badania immunogenności wykonano w odniesieniu do szczepu A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; kład 2.2), stosując metody HI, SRH oraz MN, jak również w odniesieniu do szczepu A/H5N1/Indonesia (kład 2.1), stosując metody HI oraz MN. Do badań użyto surowic pobranych trzy tygodnie po podaniu drugiej dawki (dzień 43) i 3 tygodnie po podaniu dawki przypominającej (dzień 223).

W obu grupach wiekowych poziom odpowiedzi uzyskanych na szczepy heterologiczne uległ istotnemu podwyższeniu w odniesieniu do szczepionki modelowej, niezależnie od zastosowanej metody oznaczania.

- **Badania u dzieci**

W badaniu klinicznym zaszczepiono 471 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 17 lat szczepionką H5N1 z adiuwantem MF59C.1. Dwie dawki szczepionki zawierającej szczep H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) podano w odstępie trzech tygodni: 7,5 µg hemaglutyniny [HA]/dawkę z adiuwantem MF59C.1

Wskaźnik seroprotekcji*, serokonwersji* i współczynnik serokonwersji** dla przeciwciała przeciw HA (H5N1 A/Vietnam/1194/2004) u dzieci w wieku 6-35 miesięcy, oznaczanego metodą SRH przedstawiono poniżej:

Przeciwciało przeciw HA	21 dni po pierwszej dawce	21 dni po pierwszej dawce
Wskaźnik seroprotekcji	47% (CI: 38-55)	100% (CI: 97-100)
Wskaźnik serokonwersji	44% (CI: 36-53)	98% (CI: 95-100)
Współczynnik serokonwersji	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* oznaczanie metodą SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** średnia geometryczna z SRH

Wskaźnik seroprotekcji*, serokonwersji* i współczynnik serokonwersji** dla przeciwciała przeciw HA (H5N1 A/Vietnam/1194/2004) u dzieci w wieku 3-8 lat, oznaczanego metodą SRH, był następujący:

Przeciwciało przeciw HA	21 dni po pierwszej dawce	21 dni po drugiej dawce
Wskaźnik seroprotekcji	54% (CI: 44-65)	100% (CI: 96-100)
Wskaźnik serokonwersji	56% (CI: 45-66)	100% (CI: 96-100)
Współczynnik serokonwersji	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* oznaczanie metodą SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** średnia geometryczna z SRH

Wskaźnik seroprotekcji*, serokonwersji* i współczynnik serokonwersji** dla przeciwciała przeciw HA (H5N1 A/Vietnam/1194/2004) u młodzieży w wieku 9-17 lat, oznaczanego metodą SRH, był następujący:

Przeciwciało przeciw HA	21 dni po pierwszej dawce	21 dni po drugiej dawce
Wskaźnik seroprotekcji	59%(CI: 48-69)	100% (CI: 96-100)
Wskaźnik serokonwersji	57% (CI: 46-67)	99% (CI: 94-100)
Współczynnik serokonwersji	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* oznaczanie metodą SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** średnia geometryczna z SRH

- Badania wspomagające

W dwóch badaniach dotyczących ustalania dawki, 78 osób dorosłych otrzymało szczepionkę modelową (H5N3 lub H9N2) z adiuwantem. Dwie dawki szczepionki ze szczepem H5N3 (A/Duck/Singapore/97) zawierające 7,5; 15 i 30 µg HA/dawkę podano w odstępie trzech tygodni. Próbkę surowicy były badane pod kątem obecności przeciwciał przeciw H5N3, jak też izolatów H5N1. Odpowiedź serologiczna była badana metodą SRH i wyniki wskazują, że 100% pacjentów uzyskało seroprotekcję i u 100% stwierdzono serokonwersję po dwóch wstrzyknięciach po 7,5 µg. Ponadto stwierdzono, że szczepionka z adiuwantem indukuje przeciwciała, które chroniły krzyżowo przed szczepami H5N1 wyizolowanymi w 2003 i 2004 roku, wykazującymi przesunięcie antygenowe w porównaniu z oryginalnymi szczepami.

Dwie dawki szczepionki zawierającej szczep H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) po 3,75; 7,5; 15 i 30 µg HA/dawkę podano w odstępie czterech tygodni. Odpowiedź serologiczna była badana metodą zahamowania hemaglutynacji krwinek (HI) i wyniki wskazują, że 92% pacjentów uzyskało seroprotekcję i u 75% stwierdzono serokonwersję po dwóch wstrzyknięciach 7,5 µg.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane w odniesieniu do szczepionki modelowej (MF59C.1 szczepionka z adiuwantem H5N1) oraz sezonowej szczepionki z adiuwantem MF59C.1 nie wskazują na szczególne ryzyko dla ludzi w oparciu o konwencjonalne badania skuteczności, toksyczności dawki wielokrotnej oraz toksycznego wpływu na rozrodczość i rozwój.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek,
Potasu chlorek,
Potasu diwodorofosforan,
Disodu fosforan dwuwodny,
Magnezu chlorek sześciowodny,
Wapnia chlorek dwuwodny,
Sodu cytrynian,
Kwas cytrynowy,
Woda do wstrzykiwań.

Informacje o adiuwancie, patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

1 rok.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml w ampulko-strzykawce (ze szkła typu I) z korkiem (guma bromobutyłowa). Opakowania po 1 i 10.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przed użyciem doprowadzić szczepionkę do temperatury pokojowej. Delikatnie wstrząsnąć przed użyciem.

Wszelkie resztki niewykorzystanej szczepionki lub jej odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/385/001

EU/1/07/385/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

02 maja 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02/2010

Szczegółowe informacje na temat tego produktu znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Focetria zawiesina do wstrzykiwań w opakowaniu wielodawkowym
Szczepionka przeciw grypie pandemicznej (antygen powierzchniowy, inaktywowany, z adiuwantem)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Antygeny powierzchniowe (hemaglutynina i neuraminidaza)* wirusa grypy szczepu:

A/California/7/2009 (H1N1) v wariant wirusa (X-181) 7,5 mikrograma** w dawce 0,5 ml

* namnażane w zarodkach kurzych

** wyrażone w mikrogramach hemaglutyniny.

Adiuwant MF59C.1 zawierający:

skwalen	9,75 miligrama
polisorbat 80	1,175 miligrama
trioleinian sorbitanu	1,175 miligrama

Substancje pomocnicze:

tiomersal	0,05 miligrama
-----------	----------------

Szczepionka jest zgodna z zaleceniami WHO i decyzją UE w przypadku pandemii.

To jest opakowanie wielodawkowe.

Liczba dawek w fiolce, patrz punkt 6.5.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Mlecznobiały płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka grypy w przypadku oficjalnie ogłoszonej pandemii (patrz punkt 4.2 i 5.1). Szczepionkę przeciw grypie pandemicznej należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecenia dotyczące dawkowania uwzględniają dane z aktualnych badań klinicznych wśród zdrowych osób, z których większość otrzymała pojedynczą dawkę szczepionki Focetria (H1N1) oraz badań klinicznych wśród zdrowych osób, które otrzymały dwie dawki odmiany szczepionki Focetria zawierającej hemaglutyniny (HA) uzyskane ze szczepu A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

W niektórych grupach wiekowych dane dotyczące jednej lub obu wersji szczepionki Focetria są ograniczone (dorośli w wieku ponad 60 lat) lub nie zostały zgromadzone (dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy). Szczegółowe informacje przedstawiono w punkcie 4.8 i 5.1.

Dawkowanie:

Dorośli (18-60 lat):

Jedna dawka (0,5) ml w wybranym dniu.

Z danych dotyczących immunogenności uzyskanych po 3 tygodniach od podania produktu Focetria (H1N1) w badaniach klinicznych wynika, że wystarczy podanie jednej dawki.

Jeśli zostanie podana druga dawka, należy zachować co najmniej 3-tygodniowy odstęp od podania pierwszej.

Pacjenci w podeszłym wieku (>60 lat):

Jedna dawka 0,5 ml w dogodnym terminie.

Drugą dawkę szczepionki należy podać po upływie co najmniej 3 tygodni. Patrz punkt 5.1.

Dzieci i młodzież (9-17 lat):

Jedna dawka 0,5 ml w dogodnym terminie.

Z danych dotyczących immunogenności uzyskanych po 3 tygodniach od podania produktu Focetria w badaniach klinicznych wynika, że wystarczy podanie jednej dawki produktu. Jeśli zostanie podana druga dawka szczepionki, należy zachować co najmniej 3-tygodniowy odstęp od podania pierwszej dawki.

Dzieci w wieku 3-8 lat:

Jedna dawka 0,5 ml w dogodnym terminie.

Dane dotyczące immunogenności wskazują dodatkową odpowiedź immunologiczną po podaniu 2. dawki 0,5 ml po upływie 3 tygodni.

Podczas podawania 2. dawki należy uwzględnić informacje przedstawione w punkcie 5.1.

Dzieci w wieku 6 miesięcy - 35 miesięcy:

Jedna dawka 0,5 ml w dogodnym terminie.

Drugą dawkę szczepionki należy podać po upływie co najmniej 3 tygodni.

Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy:

Obecnie szczepienie dzieci w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.

Zaleca się, aby osoby otrzymujące pierwszą dawkę szczepionki Focetria ukończyły szczepienie szczepionką Focetria (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Szczepienie należy przeprowadzić poprzez wstrzyknięcie domięśniowe, najlepiej w mięsień naramienny lub przednio-boczną część uda (zależnie od masy mięśniowej).

4.3 Przeciwwskazania

Reakcja anafilaktyczna (tzn. zagrażająca życiu) w wywiadzie po którymkolwiek ze składników lub pozostałościach śladowych (jaj oraz białka kurzego, albuminy jaja kurzego, kanamycyny i siarczanu neomycyny, formaldehydu i bromku cetylotrimetyloamoniowego (CTAB)) tej szczepionki.

Rozważając konieczność podania szczepionki należy dysponować sprzętem do reanimacji gotowym do natychmiastowego użytku w razie potrzeby.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, patrz punkt 4.4.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas podawania szczepionki osobom, u których stwierdzono nadwrażliwość (inną niż reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną, którąkolwiek z substancji pomocniczych, na tiomersal i pozostałości śladowych (jaj i białka kurzego, albuminy jaja kurzego, kanamycyny i siarczanu neomycyny, formaldehydu i bromku cetylotrimetyloamoniowego (CTAB)).

Ze względu na rzadkie przypadki występowania reakcji anafilaktycznych po podawaniu szczepionki, podobnie jak po wszystkich innych szczepionkach w formie iniekcji, należy zapewnić możliwość udzielenia natychmiastowej pomocy lekarskiej i podjęcia odpowiedniego leczenia.

Jeśli sytuacja podczas pandemii na to pozwala, należy przełożyć termin szczepienia u pacjentów z ciężką chorobą z gorączką lub ostrą infekcją.

W żadnym wypadku nie wolno podawać preparatu Focetria donaczyniowo.

Brak danych dotyczących podskórnego podania produktu Focetria. Tak więc w przypadku trombocytopenii lub zaburzenia krwotocznego, które stanowiłoby przeciwwskazanie do podania domięśniowego, personel medyczny musi dokonać oceny i ustalić czy korzyści przewyższają potencjalne zagrożenia.

U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu lub u pacjentów z zaburzeniami odporności, odpowiedź na szczepienie może być niewystarczająca.

Odpowiedź ochronna może nie wystąpić u wszystkich osób zaszczepionych (patrz punkt 5.1).

Jeżeli planuje się podanie drugiej dawki, należy pamiętać, że nie istnieją żadne dane na temat bezpieczeństwa, immunogenności lub skuteczności, potwierdzające możliwość zamiennego stosowania szczepionki Focetria lub innymi szczepionkami przeciwko grypie pandemicznej H1N1.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Produkt Focetria (H1N1) można podawać w skojarzeniu ze szczepionką przeciw grypie sezonowej bez adiuwantu. Dane dotyczące skojarzonego stosowania produktu Focetria (H1N1) ze szczepionką przeciw grypie sezonowej bez dodatku adiuwantów u zdrowych dorosłych osób w wieku 18-60 lat nie wskazują na zaburzenia odpowiedzi immunologicznej na produkt Focetria. Uzyskano zadowalającą odpowiedź immunologiczną na antygeny wirusa grypy sezonowej.

Skojarzone stosowanie nie zwiększało częstości miejscowych odczynów lub uogólnionych reakcji w porównaniu z podaniem jedynie szczepionki Focetria.

W tym samym badaniu wykazano, że uprzednie podanie szczepionki przeciw grypie sezonowej (z adiuwantem lub bez) osobom dorosłym lub w podeszłym wieku nie zakłóca odpowiedzi immunologicznej na produkt Focetria.

Tym samym dane wskazują, że szczepionka Focetria może być stosowana w skojarzeniu ze szczepionkami przeciw grypie sezonowej bez adiuwantów (szczepionki należy podawać w przeciwległe ramiona).

Nie istnieją dane na temat jednoczesnego podania szczepionki Focetria z innymi szczepionkami.

Jeżeli rozważa się jednoczesne podanie innej szczepionki, szczepienie należy wykonać na różnych kończynach. Należy zauważyć, że działania niepożądane mogą ulec nasileniu.

Po szczepieniu przeciw grypie możliwe jest wystąpienie fałszywie dodatnich wyników testów serologicznych przeprowadzanych metodą ELISA wykrywających przeciwciała przeciw ludzkiemu wirusowi upośledzenia odporności HIV-1, wirusowi zapalenia wątroby typu C, a szczególnie

HTLV-1. W takich przypadkach wyniki uzyskiwane metodą Western Blot są negatywne. Te przejściowe fałszywie dodatnie reakcje mogą być spowodowane wytwarzaniem przeciwciał IgM w odpowiedzi na podaną szczepionkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Obecnie brak jest dostępnych danych, dotyczących stosowania szczepionki Focetria w okresie ciąży. Dane uzyskane po podaniu kobietom w ciąży szczepionek przeciwko grypie sezonowej, zawierających antygen inaktywowany, bez adiuwantu, nie sugerują powstawania zniekształceń płodu ani toksycznego działania na płód lub noworodka.

W badaniu na zwierzętach nie wykazano toksycznego wpływu na procesy rozrodcze po podaniu modelowej szczepionki H5N1 (patrz punkt 5.3).

Jeżeli zachodzi taka konieczność, można rozważyć podanie szczepionki Focetria kobietom w ciąży, biorąc pod uwagę oficjalne zalecenia.

Szczepionkę Focetria można stosować w okresie laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Niektóre działania niepożądane, wymienione w punkcie 4.8 „Działania niepożądane” mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

- Badania kliniczne

Przedstawione działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$),

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W każdej z grup częstości występowania działania niepożądane przedstawiono według malejącej ciężkości.

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

W trwającym badaniu klinicznym 131 osoby dorosłe i 123 osoby w podeszłym wieku otrzymały po dwie dawki szczepionki przeciw grypie pandemicznej Focetria (H1N1) 7,5 µg. Profil bezpieczeństwa produktu Focetria był podobny jak w przypadku szczepionek modelowych H5N1. Większość reakcji miała niewielkie nasilenie i szybko ustępowała. Objawy występowały na ogół rzadziej wśród osób w wieku ponad 60 lat niż w populacji w wieku 18-60 lat.

Bardzo często:

Ból, stwardnienie, zaczerwienienie, bóle mięśniowe, ból głowy, pocenie się, złe samopoczucie i uczucie zmęczenia

W badaniach klinicznych około 3400 osób zaszczepiono szczepionkami modelowymi o różnym składzie (H5N3, H9N2 i H5N1).

Większość reakcji miała przebieg łagodny, krótkotrwały i były one podobne do wywołanych tradycyjnymi szczepionkami przeciw grypie sezonowej. Powszechnie wiadomo, że adiuwant zwiększa

immunogenność, ale powoduje nieznacznie częściej reakcje miejscowe (przeważnie łagodny ból) w porównaniu z tradycyjnymi szczepionkami przeciw grypie bez adiuwantu. Po drugiej dawce wystąpiło mniej reakcji niż po pierwszej.

Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych po szczepionce modelowej są wymienione poniżej (więcej informacji o szczepionkach modelowych i szczepionce Focetria patrz punkt 5.1).

Częstość występowania objawów obserwowana u pacjentów w wieku powyżej 60 lat była mniejsza w porównaniu z pacjentami w wieku 18-60 lat.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Rzadko: drgawki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: nasilone pocenie się

Niezbyt często: pokrzywka

Rzadko: obrzęk oczu

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: bóle mięśni

Często: bóle stawów

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (obrzęk, ból, stwardnienie, zaczerwienienie), uczucie zmęczenia, rozbicia i drżenia mięśniowe

Często: wybroczyny w miejscu wstrzyknięcia, gorączka

Niezbyt często: objawy rzekomogrypowe

Rzadko: anafilaksja

Często występujące reakcje zazwyczaj mijają bez leczenia w ciągu 1-2 dni.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 miesięcy do 17 lat

Badania kliniczne szczepionki Focetria (H1N1)

Na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa po podaniu pierwszej i drugiej dawki dzieciom i młodzieży wynika porównywalny profil bezpieczeństwa jak w przypadku szczepionki modelowej H5N1.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane, które obserwowano w ciągu tygodnia po szczepieniu 87 dzieci (3-8 lat) oraz 95 dzieci i młodzieży (9-17 lat) szczepionką zawierającą 7,5 µg:

	1. wstrzyknięcie	2. wstrzyknięcie
Dzieci (3-8 lat)	n=87	n=85
Jakiegokolwiek działanie niepożądane	67%	61%
Miejscowe	56%	49%
Ogólnoustrojowe	32%	31%
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	3% / 0% / 0%	1% / 1% / 0%
Jakiegokolwiek inne działanie niepożądane	13%	15%
Młodzież (9-17 lat)	n=95	n=94
Jakiegokolwiek działanie niepożądane	67%	55%

Miejscowe	60%	49%
Ogólnoustrojowe	38%	26%
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	2% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Jakiegokolwiek inne działanie niepożądane	11%	9%

Dane z badań dzieci i młodzieży w wieku 3-17 lat wskazują na niewielkie zmniejszenie reaktywności po podaniu 2. dawki, bez zwiększenia częstości występowania gorączki.

Bardzo częste reakcje zgłaszane u dzieci i młodzieży w wieku 3-17 lat:

Ból, stwardnienie, zaczerwienienie, złe samopoczucie, bóle mięśniowe, ból głowy i uczucie zmęczenia

W badaniu z udziałem 81 dzieci w wieku 12-35 miesięcy, którym podawano szczepionkę zawierającą 7,5 μg , w ciągu tygodnia po pierwszym szczepieniu u 68% uczestników stwierdzono co najmniej jedno działanie niepożądane (dowolnego rodzaju), u 49% miejscowy odczyn w miejscu wstrzyknięcia, a u 53% reakcje uogólnione.

Bardzo częste reakcje zgłaszane u dzieci i młodzieży w wieku 12-35 miesięcy:

Tkliwość, stwardnienie i rumień, drażliwość, nietypowy płacz, senność, biegunka i zmiana nawyków żywieniowych.

Gorączkę ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) zgłoszono u 14% uczestników w wieku 12-35 miesięcy, a u jednego (1%) uczestnika zgłoszono gorączkę $\geq 40^{\circ}\text{C}$.

Badania kliniczne ze szczepionką modelową H5N1

W badaniu klinicznym zaszczepiono 471 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 17 lat szczepionką H5N1 z adiuwantem MF59C.1. Dwie dawki szczepionki zawierającej szczep H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) 7,5 μg hemaglutyniny [HA]/dawkę z adiuwantem MF 59C.1 podano w odstępie trzech tygodni. Oceniono również wpływ dawki przypominającej podanej 12 miesięcy po drugiej dawce szczepionki.

Przez tydzień po podaniu szczepionki monitorowano reaktogenność miejscową oraz układową. Reakcje miejscowe były częstsze po podaniu kolejnej dawki u badanych w każdym wieku.

Większość przemijających reakcji ogólnoustrojowych obserwowano w ciągu 3 dni po podaniu szczepionki, a ich przebieg był łagodny lub umiarkowanie ciężki.

W tych grupach wiekowych częstość reakcji w przeliczeniu na dawkę była wyższa niż zgłaszana w przypadku dorosłych i osób w podeszłym wieku. Częściej też obserwowano gorączkę wyższą niż $39,0^{\circ}\text{C}$.

Ogólnoustrojowe działania niepożądane obserwowano bardzo często w grupie wiekowej 6-35 miesięcy (w przeliczeniu na dawkę). Były to: drażliwość, nietypowa płaczliwość, senność, biegunka i zmiana nawyków karmienia. U dzieci ogólnoustrojowe działania niepożądane obejmowały bardzo często bóle głowy, zmęczenie. Wśród nastolatków bardzo często zgłaszano złe samopoczucie, bólmięśni, bóle głowy, zmęczenie, nasilone pocenie się, mdłości, dreszcze.

Odsetek badanych, u których występowały reakcje oczekiwane i nieoczekiwane, przedstawiono poniżej:

	Wstrzyknięcie 1	Wstrzyknięcie 2
Niemowlęta (6-35 miesięcy)	N=145	N=138
W miejscu wstrzyknięcia	47%	46%
Ogólnoustrojowe	59%	51%
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Inne działania niepożądane	54%	49%

Dzieci (3-8 lat)	N=96	N=93
W miejscu wstrzyknięcia	66%	58%
Ogólnoustrojowe	32%	33%
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Inne działania niepożądane	36%	31%
Młodzież (9-17 lat)	N=93	N=91
W miejscu wstrzyknięcia	81%	70%
Ogólnoustrojowe	69%	52%
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Inne działania niepożądane	30%	27%

- Monitorowanie działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu

Focetria (H1N1)

Oprócz działań opisywanych niepożądanych w badaniach klinicznych, w raportach po wprowadzeniu do obrotu produktu Focetria H1N1 zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Limfadenopatia

Zaburzenia serca

Kołatania serca, częstoskurcz

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Oslabienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Oslabienie mięśni, ból kończyn

Zaburzenia układu oddechowego

Kaszel

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Uogólnione reakcje skórne, w tym świąd, pokrzywka lub nieswoista wysypka, obrzęk naczyńioruchowy.

Zaburzenia żołądka i jelit

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak nudności, wymioty, bóle brzucha i biegunka.

Zaburzenia układu nerwowego

Ból głowy, zawroty głowy, senność, omdlenia. Zaburzenia neurologiczne, np. nerwobóle, parestezje, drgawki i zapalenie nerwów.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje alergiczne, reakcja anafilaktyczna z dusznością, skurczem oskrzeli, obrzękiem krtani; w rzadkich przypadkach może kończyć się wstrząsem.

Ponadto w czasie monitorowania działań niepożądanych we wszystkich grupach wiekowych po wprowadzeniu do obrotu trójskładnikowych, sezonowych szczepionek z adiuwantem oraz sezonowej trójskładnikowej szczepionki MF59 o składzie podobnym do składu produktu Focetria (antygen powierzchniowy, inaktywowany, z adiuwantem MF59C.1), dopuszczonych do stosowania u osób w podeszłym wieku (powyżej 65. roku życia) zgłaszano następujące działania niepożądane:

Rzadko:

Przemijająca małopłytkowość.

Bardzo rzadko:

Zapalenie naczyń z przemijającym zajęciem nerek i wysiękowym rumieniem wielopostaciowym.
Zaburzenia neurologiczne, takie jak zapalenie mózgu i rdzenia, zespół Guillain-Barré.

Tiomersal:

Produkt leczniczy w fiolce wielodawkowej zawiera tiomersal (organiczny związek rtęci) jako środek konserwujący i z tego powodu możliwe jest wystąpienie reakcji uczuleniowych (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciw grypie, kod ATC J07BB02

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą „Dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”.

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMA) dokona przeglądu wszystkich ewentualnych nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełni ChPL, jeśli to będzie konieczne

Szczepionki modelowe zawierają antygeny grypy, które różnią się od tych w obecnie krążących wirusach grypy. Antygeny te można uznać za "nowe" antygeny; imitują one sytuację, w której populacja docelowa szczepionych jest narażona na ich działanie po raz pierwszy. Dane uzyskane ze szczepionką modelową będą pomocne w opracowaniu strategii szczepień, która prawdopodobnie będzie miała zastosowanie dla szczepionki pandemicznej: dane na temat klinicznej immunogenności i reaktogenności, uzyskane ze szczepionkami modelowymi, są ważne dla szczepionek pandemicznych.

Aktualne dane pochodzące z badań klinicznych szczepionki Focetria (H1N1) to:

- dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa i immunogenności uzyskane po podaniu jednej lub dwóch dawek produktu Focetria (H1N1) zdrowym dzieciom i młodzieży (3-17 lat) i osobom dorosłym (również w podeszłym wieku).

Odpowiedź immunologiczna na produkt Focetria (H1N1)

Badania wśród osób dorosłych i w podeszłym wieku

Dane z badania, w którym w 1 i 22. dniu podawano wersję produktu Focetria zawierającą HA uzyskane ze szczepu A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) to:

- dane dotyczące bezpieczeństwa i immunogenności u zdrowych dzieci i młodzieży (6 miesięcy-17 lat) oraz dorosłych osób (również w podeszłym wieku).

Poniżej przedstawiono wyniki trwającego badania klinicznego szczepienia dorosłych osób (również w podeszłym wieku) dwoma dawkami szczepionki przeciwpandemicznej Focetria (H1N1) 7,5 µg.

W badaniu HI po podaniu 7,5 µg produktu leczniczego Focetria uzyskano następujące wskaźniki seroprotekcji*, wskaźniki serokonwersji* i współczynniki serokonwersji** dla przeciwciał anty-HA przeciwko A/H1N1 u dorosłych osób (również w podeszłym wieku):

	Osoby dorosłe (18-60 lat)			
Przeciwciała anty-HA	21 dni po pierwszej dawce (22. dzień)		21 dni po drugiej dawce (43. dzień)	
	Łącznie <i>n</i> =120	Wyjściowo seronegatywny <i>n</i> =46	Łącznie <i>n</i> =120	Wyjściowo seronegatywny <i>n</i> =46
Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)	96% (91-99)	98% (88-100)	100% (97-100)	100% (92-100)
GMR (95% CI)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Serokonwersja lub istotne zwiększenie (95% CI)	88% (81-93)	98% (88-100)	95% (89-98)	100% (92-100)

* w badaniu metodą HI

** średnia geometryczna HI

	Osoby w podeszłym wieku (> 60 lat)			
Przeciwciała anty-HA	21 dni po pierwszej dawce (22. dzień)		21 dni po drugiej dawce (43. dzień)	
	Łącznie <i>n</i> =117	Wyjściowo seronegatywny <i>n</i> =25	Łącznie <i>n</i> =117	Seronegative at baseline <i>n</i> =25
Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)	73% (64-80)	60% (39-79)	88% (81-93)	84% (64-95)
GMR (95% CI)	4,02 (3,1-5,2)	5,48 (2,82-11)	6,85 (5,36-8,75)	18 (8,9-35)
Serokonwersja lub istotne zwiększenie (95% CI)	43% (34-52)	60% (39-79)	62% (53-71)	84% (64-95)

- Badania wśród dzieci

W badaniu HI uzyskano następujące wskaźniki seroprotekcji*, wskaźniki serokonwersji* i współczynniki serokonwersji** dla przeciwciał anty-HA przeciwko A/H1N1 u dzieci i młodzieży w wieku 9-17 lat, po podaniu 7,5 µg produktu leczniczego Focetria:

	Dzieci i młodzież (9-17 lat)			
Przeciwciała anty-HA	21 dni po pierwszej dawce (22. dzień)		21 dni po drugiej dawce (43. dzień)	
	Łącznie <i>n</i> =88	Wyjściowo seronegatywny <i>n</i> =51	Łącznie <i>n</i> =88	Wyjściowo seronegatywny <i>n</i> =51
Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)	97% (90-99)	94% (84-99)	99% (94-100)	98% (90-100)
GMR (95% CI)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Serokonwersja lub istotne zwiększenie (95% CI)	94% (87-98)	94% (84-99)	94% (87-98)	98% (90-100)

* w badaniu metodą HI

** średnia geometryczna HI

^ zostaną udostępnione dodatkowe dane z tego badania.

Dane dotyczące odpowiedzi na 2. dawkę podaną po upływie 3 tygodni wskazują na zwiększenie łącznego GMT od 793 do 1065 ($n = 88$) i zwiększenie GMT od 522 do 870 w grupie dzieci seronegatywnych na początku badania ($n = 51$).

W badaniu HI uzyskano następujące wskaźniki seroprotekcji*, wskaźniki serokonwersji* i współczynniki serokonwersji** dla przeciwciał anti-HA przeciwko wirusowi A/H1N1 ocenianych u dzieci w wieku 3-8 lat metodą zahamowania hemaglutynacji, po podaniu 7,5 µg produktu Focetria:

Przeciwciała anti-HA	Dzieci (3-8 lat)			
	21 dni po pierwszej dawce (22. dzień)		21 dni po drugiej dawce (43. dzień)	
	Łącznie $n=70$	Wyjściowo seronegatywny $n=48$	Łącznie $n=70$	Wyjściowo seronegatywny $n=48$
Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)	100% (95-100)	100% (93-100)	100% (95-100)	100% (93-100)
GMR (95% CI)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Serokonwersja lub istotne zwiększenie (95% CI)	99% (92-100)	100% (93-100)	99% (92-100)	100% (93-100)

Dostępne dane dotyczące odpowiedzi na 2. dawkę podaną po upływie 3 tygodni wskazują na zwiększenie łącznego GMT od 319 do 702 ($n = 70$) i zwiększenie GMT od 247 do 726 w grupie dzieci z grupy seronegatywnej na początku badania ($n = 48$).

W badaniu HI uzyskano następujące wskaźniki seroprotekcji*, wskaźniki serokonwersji* i współczynniki serokonwersji** dla przeciwciał anti-HA przeciwko wirusowi H1N1 ocenianych u dzieci w wieku 12-35 miesięcy metodą zahamowania hemaglutynacji (HI), po podaniu jednej dawki 7,5 µg produktu Focetria:

Przeciwciała anti-HA	Dzieci (12-35 miesięcy)	
	Łącznie $n=80$	Wyjściowo seronegatywny $n=53$
Wskaźnik seroprotekcji (22. dzień)	99% (95% CI: 93-100)	100% (95% CI: 93-100)
GMR (od 22. do 1. dnia)	29 (95% CI: 17-50)	47 (95% CI: 30-75)
Serokonwersja lub istotne zwiększenie (22. dzień)	96% (95% CI: 89-99)	100% (95% CI: 93-100)

Dostępne ograniczone dane dotyczące odpowiedzi na drugą dawkę podaną po upływie 3 tygodni wskazują na zwiększenie łącznego GMT od 333 do 976 ($n = 871$) i zwiększenie GMT od 237 do 776 w grupie dzieci seronegatywnych na początku badania ($n = 46$).

Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę modelową H5N1:

- Badania wśród osób dorosłych i w podeszłym wieku

W przeprowadzonym badaniu klinicznym uczestniczyło 486 zdrowych dorosłych ochotników, którzy byli zaszczepieni szczepionką H5N1 zawierającą adiuwant MF59C.1. Dwie dawki szczepionki zawierającej szczep H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) podano w odstępie trzech tygodni (7,5 µg hemaglutyniny [HA]/dawkę) z adiuwantem MF59C.1.

Wskaźnik seroprotekcji*, wskaźnik serokonwersji* i współczynnik serokonwersji** dla przeciwciała przeciw HA (hemaglutyninie) (H5N1 A/Vietnam/1194/2004) u dorosłych, oznaczanego metodą SRH (Single Radial Hemolysis), był następujący:

Przeciwciało przeciw HA	21 dni po pierwszej dawce	21 dni po drugiej dawce
Wskaźnik seroprotekcji	41% (95% CI: 33-49)	86% (95% CI: 79-91)
Wskaźnik serokonwersji	39% (95% CI: 31-47)	85% (95% CI: 79-91)
Współczynnik serokonwersji**	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* oznaczanie metodą SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** średnia geometryczna z SRH

Wskaźnik seroprotekcji*, wskaźnik serokonwersji* i współczynnik serokonwersji** dla przeciwciała przeciw HA (H5N1 A/Vietnam/1194/2004) u osób w wieku powyżej 60 lat, oznaczanego metodą SRH, był następujący:

Przeciwciało przeciw HA	21 dni po pierwszej dawce	21 dni po drugiej dawce
Wskaźnik seroprotekcji	53% (95% CI: 42-64)	81% (95% CI: 71-89)
Wskaźnik serokonwersji	45% (95% CI: 34-56)	71% (95% CI: 60-81)
Współczynnik serokonwersji**	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

* oznaczanie metodą SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** średnia geometrycznej z SRH

Istnieją jedynie ograniczone dane na temat utrzymywania się przeciwciał u osób w podeszłym wieku po immunizacji szczepionką modelową H5N1. Na ich podstawie wykazano, że po 6 miesiącach seroprotekcja utrzymuje się u do 50% osób.

Reaktywność krzyżowa wysoko patogennych wariantów szczepu A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) u osób w wieku 18 lat i starszych

Badania immunogenności wykonano w odniesieniu do szczepu A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; kład 2.2), stosując metody HI, SRH oraz MN, jak również w odniesieniu do szczepu A/H5N1/Indonesia (kład 2.1), stosując metody HI oraz MN. Do badań użyto surowic pobranych trzy tygodnie po podaniu drugiej dawki (dzień 43) i 3 tygodnie po podaniu dawki przypominającej (dzień 223).

W obu grupach wiekowych poziom odpowiedzi uzyskanych na szczepy heterologiczne uległ istotnemu podwyższeniu w odniesieniu do szczepionki modelowej, niezależnie od zastosowanej metody oznaczania.

- Badania u dzieci

W badaniu klinicznym zaszczepiono 471 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 17 lat szczepionką H5N1 z adiuwantem MF59C.1. Dwie dawki szczepionki zawierającej szczep H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) podano w odstępie trzech tygodni: 7,5 µg hemaglutyniny [HA]/dawkę z adiuwantem MF59C.1

Wskaźnik seroprotekcji*, serokonwersji* i współczynnik serokonwersji** dla przeciwciała przeciw HA (H5N1 A/Vietnam/1194/2004) u młodzieży w wieku 6-35 miesięcy, oznaczanego metodą SRH przedstawiono poniżej:

Przeciwciało przeciw HA	21 dni po pierwszej dawce	21 dni po pierwszej dawce
Wskaźnik seroprotekcji	47% (CI: 38-55)	100% (CI: 97-100)
Wskaźnik serokonwersji	44% (CI: 36-53)	98% (CI: 95-100)
Współczynnik serokonwersji	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* oznaczanie metodą SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** średnia geometryczna z SRH

Wskaźnik seroprotekcji*, serokonwersji* i współczynnik serokonwersji** dla przeciwciała przeciw HA (H5N1 A/Vietnam/1194/2004) u dzieci w wieku 3-8 lat, oznaczanego metodą SRH, był następujący:

Przeciwciało przeciw HA	21 dni po pierwszej dawce	21 dni po drugiej dawce
Wskaźnik seroprotekcji	54% (CI: 44-65)	100% (CI: 96-100)
Wskaźnik serokonwersji	56% (CI: 45-66)	100% (CI: 96-100)
Współczynnik serokonwersji	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* oznaczanie metodą SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** średnia geometryczna z SRH

Wskaźnik seroprotekcji*, serokonwersji* i współczynnik serokonwersji** dla przeciwciała przeciw HA (H5N1 A/Vietnam/1194/2004) u dzieci w wieku 9-17 lat, oznaczanego metodą SRH, był następujący:

Przeciwciało przeciw HA	21 dni po pierwszej dawce	21 dni po drugiej dawce
Wskaźnik seroprotekcji	59% (CI: 48-69)	100% (CI: 96-100)
Wskaźnik serokonwersji	57% (CI: 46-67)	99% (CI: 94-100)
Współczynnik serokonwersji	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* oznaczanie metodą SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** średnia geometryczna z SRH

- Badania wspomagające

W dwóch badaniach dotyczących ustalania dawki, 78 osób dorosłych otrzymało szczepionkę modelową (H5N3 lub H9N2) z adiuwantem. Dwie dawki szczepionki ze szczepem H5N3 (A/Duck/Singapore/97) zawierające 7,5; 15 i 30 μg HA/dawkę podano w odstępie trzech tygodni. Próbkę surowicy były badane pod kątem obecności przeciwciał przeciw H5N3, jak też izolatów H5N1. Odpowiedź serologiczna była badana metodą SRH i wyniki wskazują, że 100% pacjentów uzyskało seroprotekcję i u 100% stwierdzono serokonwersję po dwóch wstrzyknięciach po 7,5 μg . Ponadto stwierdzono, że szczepionka z adiuwantem indukuje przeciwciała, które chroniły krzyżowo przed szczepami H5N1 wyizolowanymi w 2003 i 2004 roku, wykazującymi przesunięcie antygenowe w porównaniu z oryginalnymi szczepami.

Dwie dawki szczepionki zawierającej szczep H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) po 3,75; 7,5; 15 i 30 μg HA/dawkę podano w odstępie czterech tygodni. Odpowiedź serologiczna była badana metodą zahamowania hemaglutynacji krwinek – (HI) i wyniki wskazują, że 92% pacjentów uzyskało seroprotekcję i u 75% stwierdzono serokonwersję po dwóch wstrzyknięciach 7,5 μg .

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane w odniesieniu do szczepionki modelowej (MF59C.1 szczepionka z adiuwantem H5N1) oraz sezonowej szczepionki z adiuwantem MF59C.1, nie wskazują na szczególne ryzyko dla ludzi w oparciu o konwencjonalne badania skuteczności, toksyczności dawki wielokrotnej oraz toksycznego wpływu na rozrodczość i rozwój.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek,
Potasu chlorek,
Potasu diwodorofosforan,
Disodu fosforan dwuwodny,
Magnezu chlorek sześciowodny,
Wapnia chlorek dwuwodny,
Sodu cytrynian,
Kwas cytrynowy,
Tiomersal,
Woda do wstrzykiwań.

Informacje o adiuwancie, patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

1 rok.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5,0 ml w fiolce 10-dawkowej (ze szkła typu I) z korkiem (guma halobutyłowa). Opakowania po 10.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Fiolkę wielodawkową każdorazowo przed pobraniem pojedynczej dawki szczepionki (0,5 ml) do strzykawki delikatnie wstrząsnąć. Przed podaniem pobraną dawkę szczepionki doprowadzić do temperatury pokojowej.

Produkt Focetria we fiolkach wielodawkowych zawiera środek konserwujący, hamujący rozwój bakterii, jednak to użytkownik jest odpowiedzialny za minimalizację ryzyka skażenia fiolki wielodawkowej podczas pobrania każdej dawki.

Na etykiecie fiolki należy zapisać datę i godzinę pobrania pierwszej dawki. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek należy umieścić fiolkę wielodawkową w zalecanych warunkach przechowywania w temperaturze 2-8°C. Zaleca się wykorzystanie fiolki wielodawkowej w ciągu 24 godzin od pobrania pierwszej dawki.

Dostępne są również wstępne dane wskazujące, że fiolki wielodawkowe można wykorzystać nawet do 72 godzin od pobrania pierwszej dawki, jednak w miarę możliwości należy unikać tak długiego okresu przechowywania.

Wszelkie resztki niewykorzystanej szczepionki lub jej odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/385/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

2 maja 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02/2010

Szczegółowe informacje na temat tego produktu znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.