

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Foclivia zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Szczepionka przeciw grypie pandemicznej (H5N1) (antygen powierzchniowy, inaktywowany, z adiuwantem).

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 mikrograma**
w dawce 0,5 ml

* namnażany w zależonych jajach kur ze zdrowych stad

** wyrażone w mikrogramach hemaglutyniny.

Adiuwant MF59C.1 zawierający:

Skwalen	9,75 miligrama
Polisorbat 80	1,175 miligrama
Trioleinian sorbitanu	1,175 miligrama
Sodu cytrynian	0,66 miligrama
Kwas cytrynowy	0,04 miligrama

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

Foclivia może zawierać śladowe pozostałości jaj i białka kurzego, albuminy jaja kurzego, siarczanu kanamycyny, siarczanu neomycyny, formaldehydu, hydrokortyzon oraz bromku cetylotrimetyloamoniowego, które stosuje się w procesie wytwarzania (patrz punkt 4.3).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
Mleczno-biały płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka grypy w przypadku oficjalnie ogłoszonej pandemii.
Szczepionkę Foclivia należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci i młodzież w wieku od 6 miesięcy oraz osoby dorosłe: należy podać dwie dawki (każda po 0,5 ml) w odstępie 21 dni.

Dane dotyczące trzeciej dawki (przypominającej) podanej po upływie 6 miesięcy od podania pierwszej dawki są ograniczone (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy.

Sposób podawania

Szczepionkę podaje się we wstrzyknięciu domięśniowym, najlepiej w przednio-boczną część uda u niemowląt lub w mięsień naramienny u starszych dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

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

W przypadku pandemii może być jednak wskazane podanie szczepionki osobom, u których wystąpiła wyżej opisana reakcja anafilaktyczna, pod warunkiem, że będzie niezwłocznie dostępny sprzęt do reanimacji w razie potrzeby. Patrz punkt 4.4.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Należy zachować ostrożność podczas podawania szczepionki osobom, u których stwierdzono nadwrażliwość na substancję czynną, którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 i śladowe pozostałości (jaj, białka kurzego, albuminy jaja kurzego, siarczanu kanamycyny, siarczanu neomycyny, formaldehydu, hydrokortyzon i bromku cetylotrimetyloamoniowego).

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 chorobą z gorączką, aż do ustąpienia gorączki.

Osoby z obniżoną odpornością

U osób z obniżoną odpornością, czy z powodu stosowania terapii immunosupresyjnej, wady genetycznej, zakażenia wirusem HIV czy z innych przyczyn, może wystąpić zmniejszona odpowiedź immunologiczna na czynne uodpornienie.

W żadnym wypadku nie wolno podawać szczepionki donaczyniowo lub śródskórnice. Brak danych dotyczących podskórnego podania produktu Foclivia. W przypadku trombocytopenii lub zaburzenia krwotocznego, które stanowiłoby przeciwwskazanie do podania domięśniowego, personel medyczny musi dokonać oceny i ustalić, czy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko wystąpienia krwawień.

Ochrona przeciw grypie

Nie ma ustalonej korelacji między odpowiedzią immunologiczną a ochroną przeciwko grypie A (H5N1).

Nie u wszystkich zaszczepionych osób możliwe jest uzyskanie ochronnego poziomu odpowiedzi immunologicznej.

Zaobserwowano pewien stopień odpowiedzi immunologicznej o charakterze krzyżowym przeciwko wirusom H5N1 kładów innych niż kłady szczepu szczepionkowego. Jednak stopień ochrony, który może być wywołany wobec szczepów H5N1 innych kładów, jest nieznany (patrz punkt 5.1).

Nie istnieją żadne dane na temat bezpieczeństwa, immunogenności lub skuteczności potwierdzające możliwość zamiennego stosowania szczepionki Foclivia z innymi monowalentnymi szczepionkami przeciwko grypie H5N1.

Nie ma danych dotyczących stosowania szczepionki Foclivia, ale u osób, którym podano szczepionkę Focetria (szczepionkę pandemiczną H1N1 z adiuwantem MF59.1) podobną do szczepionki Foclivia, zgłaszano przypadki drgawek przebiegających z gorączką lub bez.

Większość przypadków drgawek gorączkowych występowała u dzieci i młodzieży. Część tych przypadków dotyczyła osób chorych na epilepsję. Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów z epilepsją. Lekarz powinien poinformować tych pacjentów (lub ich rodziców) o możliwości wystąpienia drgawek (patrz punkt 4.8).

Omdlenie (utrata przytomności) może wystąpić po każdym szczepieniu lub nawet przed podaniem szczepionki jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. Może temu towarzyszyć kilka objawów neurologicznych, takich jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje i toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas odzyskiwania przytomności. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur, aby uniknąć urazów podczas omdleń.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sód

Szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od sodu”.

Potas

Szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) sodu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od potasu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionkę Foclivia można podawać jednocześnie ze szczepionkami przeciw grypie sezonowej bez adiuwantów, lecz szczepienia należy wykonywać w różne kończyny.

Nie istnieją dane na temat jednoczesnego podania szczepionki Foclivia ze szczepionkami innymi niż szczepionki przeciw grypie sezonowej bez adiuwantów. Jeśli rozważa się równoczesne podanie innej szczepionki, szczepienie należy wykonać w różne kończyny. Należy pamiętać, że działania niepożądane mogą być nasilone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ograniczone dane dotyczące kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie badań klinicznych nad szczepionką Foclivia lub innymi pandemicznymi szczepionkami z adiuwantem MF59C.1, były niewystarczające do informowania o związanych ze szczepionką zagrożeniach w okresie ciąży.

Szacuje się jednak, że podczas pandemii H1N1 w 2009 r. szczepionką Focetria (szczepionką pandemiczną przeciwko H1N1, podobną do szczepionki Foclivia), zawierającą taką samą ilość adiuwantu MF59C.1 jak szczepionka Foclivia, zaszczepionych zostało ponad 90 000 kobiet ciężarnych. Dane uzyskane ze spontanicznych zgłoszeń działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu oraz badania interwencyjnego nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie szkodliwe działanie szczepionki Focetria na ciążę. Ponadto, dwa duże badania obserwacyjne mające na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania szczepionki Focetria u kobiet w ciąży nie wykazały zwiększenia częstości występowania przypadków cukrzycy ciężarnych, stanu przedrzucawkowego, poronień, porodu martwego płodu, niskiej wagi urodzeniowej, wcześniactwa, zgonów noworodków i wad wrodzonych

wśród prawie 10 000 zaszczepionych kobiet w ciąży i ich dzieci w porównaniu z niezaszczepionymi badanymi kobietami.

Personel medyczny musi ocenić korzyści i potencjalne zagrożenia związane z podaniem szczepionki Foclivia kobietom w ciąży, biorąc pod uwagę oficjalne zalecenia.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących podania szczepionki Foclivia kobietom w okresie laktacji. Przed podaniem szczepionki Foclivia należy rozważyć wszystkie korzyści i zagrożenia dla matki i dziecka.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności u ludzi. Badanie przeprowadzone z udziałem samic królików nie wykazało toksycznego wpływu szczepionki Foclivia na rozrodczość i rozwój (patrz punkt 5.3). Nie oceniano płodności u samców.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Foclivia nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre z działań niepożądanych wymienionych w punkcie 4.8 mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki przeciwko H5N1 z adiuwantem MF59C.1 (7,5 lub 15 mikrogramów hemaglutyniny, HA) zawierającej szczep A/turkey/Turkey/1/2005 lub A/Vietnam/1194/2004 oceniano u zdrowych osób w siedmiu badaniach klinicznych z udziałem 5055 osób dorosłych, osób w podeszłym wieku i dzieci. W badaniu wzięło udział 4041 osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat i 540 osób w podeszłym wieku w wieku 61 lat i starszych. Populacja dzieci i młodzieży obejmowała 214 pacjentów w wieku od 6 do 35 miesięcy, 167 pacjentów w wieku od 3 do 8 lat i 93 pacjentów w wieku od 9 do 17 lat.

Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny w populacjach dorosłych, osób w podeszłym wieku oraz dzieci i młodzieży.

Badania kliniczne z udziałem 383 osób otrzymujących szczepionkę z adiuwantem MF59C.1, ze szczepem H1N1, H5N3 lub H9N2 wykazały podobny profil bezpieczeństwa jak w badaniach szczepu H5N1.

Niezależnie od dawki antygeny, podtypu antygeny lub grupy wiekowej, miejscowe i ogólnoustrojowe działania niepożądane po podaniu były w większości krótkotrwałe, występowały wkrótce po szczepieniu i miały nasilenie łagodne lub umiarkowane. We wszystkich badaniach stwierdzono ogólną tendencję do zmniejszania się liczby zgłoszeń miejscowych działań niepożądanych po drugim szczepieniu w porównaniu z pierwszym.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

U dorosłych w wieku od 18 do 60 lat najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: ból w miejscu wstrzyknięcia (59%), ból mięśni (34%), ból głowy (26%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (24%), zmęczenie (24%), stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia (21%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (15%), dreszcze (13%) i złe samopoczucie (13%).

U osób w podeszłym wieku (≥ 61 lat) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: ból w miejscu wstrzyknięcia (35%), ból mięśni (24%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (17%), ból głowy (16%), dreszcze (12%), zmęczenie (10%) i złe samopoczucie (10%).

U dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 17 lat najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: ból w miejscu wstrzyknięcia (95%), ból głowy (61%), ból mięśni (60%), zmęczenie (41%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (60%), stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia (34%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (34%), złe samopoczucie (32%), nudności (25%), pocenie się (18%), dreszcze (19%), biegunka (18%) i wybroczyny w miejscu wstrzyknięcia (16%).

U niemowląt i dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy najczęściej zgłaszanymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi były: rumień w miejscu wstrzyknięcia (62%), drażliwość (57%), tkliwość dotykowa (55%), nietypowa płaczliwość (48%), senność (45%), stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia (38%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (37%), zmiana nawyków żywieniowych (36%), biegunka (34%), gorączka (27%), wybroczyny w miejscu wstrzyknięcia (19%), wymioty (10%), pocenie się (10%) i nietypowe pocenie się (10%).

Spodziewane i niespodziewane działania niepożądane zgłaszane po dowolnych dawkach szczepionki (tzn. pierwszej, drugiej lub przypominającej) u pacjentów w różnych grupach wiekowych wymieniono według częstości występowania i klasyfikacji układów i narządów MedDRA: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
Zaburzenia układu immunologicznego				anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmiana nawyków żywieniowych ¹	utrata apetytu		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy			
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności ² , biegunka ² , wymioty ²			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	pocenie się ² , nietypowe pocenie się ¹		pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśni	ból stawów		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, tkliwość dotykowa w miejscu wstrzyknięcia ¹ , stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, wybroczyny w miejscu wstrzyknięcia ² , zmęczenie, dreszcze, złe samopoczucie, senność ¹ , drażliwość ¹ , nietyпова płaczliwość ¹ , gorączka ³	krwawienie w miejscu wstrzyknięcia		

¹ Zgłaszano tylko u dzieci w wieku 6-35 miesięcy.

² Zgłaszano w kategorii „Często” u dorosłych (18-60 lat) i osób w podeszłym wieku (≥61 lat).

³ Gorączka: zgłaszano w kategorii „Bardzo często” tylko u dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do 8 la. Zgłaszano w kategorii „Często” u młodzieży i dorosłych w wieku 9-60 lat i „Niezbyt często” u osób w podeszłym wieku (≥61 lat).

Większość tych reakcji zazwyczaj mija bez leczenia w ciągu 3 dni.

Badania kliniczne w szczególnych populacjach

Działania niepożądane w szczególnych populacjach oceniano w dwóch badaniach klinicznych, V87_25 i V87_26, z udziałem osób dorosłych (w wieku 18-60 lat) i w podeszłym wieku (≥ 61 lat), które były zdrowe lub u których występowały choroby współistniejące lub stany immunosupresji.

W badaniach V87_25 i V87_26 bezpieczeństwo stosowania H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u zdrowych osób dorosłych i w podeszłym wieku było zgodne z istniejącymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa z poprzednich badań klinicznych. Jednak u pacjentów z obniżoną odpornością, w wieku od 18 do 60 lat, zgłaszano nieznacznie większą częstość występowania nudności (13,0%). Ponadto u osób dorosłych i w podeszłym wieku, u których występowała obniżona odporność lub choroby współistniejące, zgłaszano większą częstość występowania bólu stawów (do 23,3%).

W tych dwóch badaniach dodatkowo zebrano następujące spodziewane działania niepożądane zgłaszane z następującymi częstościami występowania wśród osób, które otrzymały H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, niezależnie od wieku lub stanu zdrowia: biegunka (do 11,9%), utrata apetytu (do 10,9%) i wymioty (do 1,7%). W obu badaniach osoby ze współistniejącymi chorobami i stanami immunosupresji zgłaszały większą częstość występowania biegunki, utraty apetytu i wymiotów w porównaniu z osobami zdrowymi (niezależnie od wieku).

Monitorowanie działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania szczepionki Foclivia po wprowadzeniu do obrotu.

W ramach monitorowania działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, poza działaniami niepożądanymi wymienionymi w badaniach klinicznych, zgłaszano następujące działania niepożądane dotyczące szczepionki przeciwko H1N1 (dopuszczonej do stosowania u ludzi w wieku od 6 miesięcy podczas pandemii grypy w 2009 r., zawierającej ten sam adiuwant MF59 i wytwarzanej drogą tego samego procesu technologicznego jak szczepionka Foclivia).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego Limfadenopatia.

Zaburzenia układu immunologicznego Reakcje alergiczne, anafilaksja z dusznością, skurczem oskrzeli, obrzękiem krtani, w rzadkich przypadkach prowadzące do wstrząsu.

Zaburzenia układu nerwowego Zawroty głowy, senność, omdlenia, stan przedomdleniowy, nerwobóle, parestezje, drgawki i zapalenie nerwów.

Zaburzenia serca Kołatania serca, częstoskurcz.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Kaszel.

Zaburzenia żołądka i jelit Ból brzucha.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Uogólnione reakcje skórne, w tym świąd, nieswoista wysypka, obrzęk naczyńioruchowy.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Osłabienie mięśni, ból kończyn.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Astenia.

W trakcie monitorowania bezpieczeństwa stosowania sezonowych triwalentnych szczepionek bez adiuwantu we wszystkich grupach wiekowych oraz sezonowej, z adiuwantem MF59 podjednostkowej szczepionki przeciw grypie, zatwierdzonej do stosowania u osób powyżej 65 roku życia zaobserwowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Małopłytkowość (w niektórych przypadkach odwracalny spadek liczby płytek krwi poniżej 5000/mm³).

Zaburzenia układu nerwowego

Zaburzenia neurologiczne, takie jak zapalenie mózgu i rdzenia, zespół Guillaina-Barrégo.

Zaburzenia naczyniowe

Zapalenie naczyń, które może być powiązane z przemijającym zajęciem nerek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rumień wielopostaciowy.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rozległy obrzęk kończyny, w którą było wykonane wstrzyknięcie, trwający dłużej niż tydzień, podobna do zapalenia tkanki łącznej reakcja w miejscu wstrzyknięcia (kilka przypadków obrzęku, bólu i zaczerwienienia, obejmujących powyżej 10 cm i trwających dłużej niż 1 tydzień).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciw grypie, kod ATC: J07BB02

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Szczepionki zapewniające gotowość na wypadek pandemii zawierają antygeny grypy, które różnią się od tych w obecnie krążących wirusach grypy. Antygeny te można uznać za "nowe" antygeny i imitują sytuację, w której populacja docelowa szczepionych jest narażona na ich działanie po raz pierwszy. Dane uzyskane ze szczepionką zapewniającą gotowość na wypadek pandemii będą pomocne w opracowaniu strategii szczepień, która prawdopodobnie będzie miała zastosowanie dla szczepionki pandemicznej: skuteczność kliniczna i dane o bezpieczeństwie uzyskane ze szczepionkami zapewniającymi gotowość na wypadek pandemii są ważne dla szczepionek pandemicznych.

Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę przeciwko H5N1 zawierającą adiuwant MF59C.1 i szczep A/Vietnam/1194/2004 lub A/turkey/Turkey/1/2005.

Dorośli (18-60 lat)

W badaniu klinicznym fazy II (V87P1) 312 zdrowym osobom dorosłym podano szczepionkę przeciw H5N1 zawierającą adiuwant MF59C.1 i szczep A/Vietnam/1194/2004. 156 zdrowym osobom dorosłym w odstępie trzytygodniowym podano dwie dawki szczepionki; 7,5 mikrograma hemaglutyniny (HA)/dawkę. Immunogenność została oceniona u 149 osób.

Do badania klinicznego fazy III (V87P13) włączono 2693 osoby dorosłe, a 2566 w odstępie trzytygodniowym podano dwie dawki szczepionki przeciwko H5N1 zawierającej adiuwant MF59C.1 i obejmującej szczep A/Vietnam/1194/2004 7,5 mikrograma HA/dawkę. Immunogenność została oceniona na próbie N=197 osób.

W trzecim badaniu klinicznym (V87P11) 194 osobom dorosłym w odstępie trzytygodniowym podano dwie dawki szczepionki przeciwko H5N1 zawierającej adiuwant MF59C.1 i szczep A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 mikrograma HA/dawkę. Immunogenność została oceniona u 182 osób.

Wskaźnik seroprotekcji*, wskaźnik serokonwersji** i współczynnik serokonwersji*** dla przeciwciał antyHA przeciw H5N1 A/Vietnam/1194/2004 i H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u osób dorosłych, oznaczonych metodą hemolizy radialnej (SRH, ang. Single Radial Haemolysis) są następujące:

Przeciwciała antyHA (SRH)	Badanie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=149	Badanie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=197	Badanie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dni po podaniu drugiej dawki N=182
Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Wskaźnik serokonwersji (95%CI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Współczynnik serokonwersji (95%CI)***	7.74 (6.6-9.07)	4.03 (3.54-4.59)	6 (5,2-6,93)

Przeciwciała antyHA (SRH)	Badanie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=69	Badanie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=128	-
Wyjściowy status serologiczny	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Wskaźnik serokonwersji (95%CI)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Współczynnik serokonwersji (95%CI)***	8.87 (7.09-11)	2.71 (2.38-3.08)	-

* Seroprotekcja: obszar SRH ≥ 25 mm²

** Serokonwersja była zdefiniowana jako obszar SRH ≥ 25 mm² dla osób seronegatywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. ≤ 4 mm²) lub znaczny (co najmniej 50%) wzrost obszaru SRH dla osób seropozytywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. > 4 mm²)

*** średnia geometryczna (GMR) SRH

Wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji uzyskane metodą mikroneutralizacji (MN) dla szczepu A/Vietnam/1194/2004 (badania V87P1 i V87P13) wynoszą odpowiednio od 67% (60-74) do 85% (78-90) i od 65% (58-72) do 83% (77-89). Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę sprawdzana metodą MN jest zgodna z wynikami uzyskanymi metodą SRH.

Wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji oznaczone w badaniu V87P11 metodą MN dla homologicznego szczepu A/turkey/Turkey/1/2005 wynoszą odpowiednio 85% (79-90) i 93% (89-96). Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę sprawdzana metodą MN jest podobna do wyników uzyskanych metodą SRH.

Utrzymywanie się przeciwciał po szczepieniu podstawowym w tej populacji oznaczano metodami zahamowania hemaglutynacji (HI), SRH i MN. W porównaniu do poziomu przeciwciał oznaczonego w 43 dniu po zakończeniu szczepienia podstawowego, poziom przeciwciał w dniu 202 zmniejszył się od 1/5 do 1/2 w stosunku do poziomu poprzedniego.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 61 lat)

Wskaźnik seroprotekcji*, wskaźnik serokonwersji** i współczynnik serokonwersji*** dla przeciwciał antyHA podaniu szczepionki przeciw H5N1 zawierającej adiuwant MF59C.1 (A/Vietnam/1194/2004 i A/turkey/Turkey/1/2005) u osób w wieku 61 lat i starszych (przy ograniczonej liczbie badanych osób w wieku powyżej 70 lat, N=123), oznaczane w ramach dwóch badań klinicznych metodą SRH, są następujące:

Przeciwciała antyHA (SRH)	Badanie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=84 ^a	Badanie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=210 ^b	Study V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dni po podaniu drugiej dawki N=132 ^c
Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Wskaźnik serokonwersji (95%CI)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Współczynnik serokonwersji (95%CI)***	4.96 (3.87-6.37)	2.9 (2.53-3.31)	3,97 (3,36-4,69)

Przeciwciała antyHA (SRH)	Badanie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=66	Badanie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=143
Wyjściowy status serologiczny	$< 4 \text{ mm}^2$	$\geq 4 \text{ mm}^2$
Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Wskaźnik serokonwersji (95%CI)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Współczynnik serokonwersji (95%CI)***	8.58 (6.57-11)	1.91 (1.72-2.12)

^a Wiek 62-88 lat; ^b Wiek 61-68 lat; ^c Wiek 61-89 lat

* Seroprotekcja: obszar SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonwersja była zdefiniowana jako obszar SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ dla osób seronegatywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. $\leq 4 \text{ mm}^2$) lub znaczny (co najmniej 50%) wzrost obszaru SRH dla osób seropozytywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR dla SRH

Wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji uzyskane metodą MN dla szczepu A/Vietnam/1194/2004 (badania V87P1 i V87P13) wynoszą odpowiednio od 57% (50-64) do 79% (68-87) i od 55% (48-62) do 58% (47-69). Wyniki uzyskane na podstawie badania MN, podobne do wyników uzyskanych na

podstawie badania SRH, wskazują na występowanie silnej reakcji immunologicznej po zakończeniu serii szczepień populacji osób starszych.

Wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji oznaczone w badaniu V87P11 metodą MN dla homologicznego szczepu A/turkey/Turkey/1/2005 wynoszą odpowiednio 68% (59-75) i 81% (74-87). Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę sprawdzana metodą MN jest podobna do wyników uzyskanych metodą SRH.

Utrzymujący się poziom przeciwciał po szczepieniu podstawowym w tej populacji oznaczany metodami HI, SRH i MN w dniu 202 zmniejszył się od 1/2 do 1/5 w stosunku do poziomu oznaczanego tymi samymi metodami HI, SRH i MN w dniu 43 po zakończeniu cyklu szczepienia podstawowego. Do 50% (N=33) osób w podeszłym wieku 62-88 lat, którym podano szczepionkę przeciwko H5N1 zawierającą adiuwant MF59C.1 i szczep A/Vietnam/1194/2004 w badaniu V87P1, było uodpornionych przez 6 miesięcy.

Trzecią (przypominającą) dawkę szczepionki H5N1 z adiuwantem MF59C.1 podano po 6 miesiącach od szczepienia podstawowego. Wyniki oznaczono metodą SRH.

Wskaźnik seroprotekcji*, wskaźnik serokonwersji** i współczynnik serokonwersji*** dla przeciwciał antyHA przeciwko H5N1 A/Vietnam/1194/2004, oznaczane metodą SRH, są następujące:

	Badanie V87P1 – osoby dorosłe A/Vietnam/1194/2004 dawka przypominająca po podaniu drugiej dawki	Badanie V87P2 – osoby dorosłe A/Vietnam/1194/2004 dawka przypominająca po podaniu drugiej dawki	Badanie V87P1 – osoby w podeszłym wieku A/Vietnam/1194/2004 dawka przypominająca po podaniu drugiej dawki
SRH	N=71	N=13	N=38
Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Wskaźnik serokonwersji (95%CI)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Współczynnik serokonwersji (95%CI)***	5.96 (4.72-7.53)	2,49 (1,56-3,98)	5.15 (3.46-7.66)

* Seroprotekcja: obszar SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonwersja była zdefiniowana jako obszar SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ dla osób seronegatywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. $\leq 4 \text{ mm}^2$) lub znaczny (co najmniej 50%) wzrost obszaru SRH dla osób seropozytywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR dla SRH

• Dane dodatkowe dotyczące osób dorosłych i w podeszłym wieku

W dwóch badaniach dotyczących ustalania dawki, 80 osób dorosłych otrzymało szczepionkę zapewniającą gotowość na wypadek pandemii (H5N3 lub H9N2) z adiuwantem. Dwie dawki szczepionki ze szczepem H5N3 (A/Duck/Singapore/97) zawierające 7,5; 15 i 30 mikrogramów HA/dawkę podano w odstępie trzech tygodni.

Próbki 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 mikrograma. 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 mikrogramów HA/dawkę podano w odstępie czterech tygodni. Odpowiedź serologiczna była badana metodą HI i wyniki wskazują, że 92% pacjentów uzyskało seroprotekcję i u 75% stwierdzono serokonwersję po dwóch wstrzyknięciach 7,5 mikrograma.

Reaktywność krzyżowa

Reakcja krzyżowa indukowana przez szczep H5N1 A/Vietnam/1194/2004 przeciwko szczepom A/turkey/Turkey/1/2005 i A/Indonesia/5/2005

Dorośli (18-60 lat)

Po podaniu drugiej i trzeciej dawki zaobserwowano heterologiczne odpowiedzi immunologiczne na szczepy A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; kład 2.2) i A/Indonesia/5/2005 (kład 2.1), co wskazuje na reaktywność krzyżową kładu 1 szczepionki na szczepy kładu 2.

Wskaźnik seroprotekcji*, wskaźnik serokonwersji** i współczynnik serokonwersji*** dla przeciwciał anty-HA przeciwko H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 po podaniu drugiej dawki dorosłym w wieku od 18 do 60 lat, oznaczane metodami SRH i HI są następujące:

	Przeciwciała anty-HA	Badanie V87P1 A/Vietnam/1194/ 2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=70	Badanie V87P12 A/Vietnam/1194/ 2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=60	Badanie V87P3 A/Vietnam/1194/ 2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=30	Badanie V87P13 A/Vietnam/1194/ 2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=197
SRH	Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)*	70% (58-80)	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Wskaźnik serokonwersji (95%CI)**	brak danych†	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Współczynnik serokonwersji (95%CI)***	brak danych†	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	Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)°	36% (25-49)	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Wskaźnik serokonwersji (95%CI)°	brak danych†	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Współczynnik serokonwersji (95%CI)°°	brak danych†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Seroprotekcja: obszar SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonwersja była zdefiniowana jako obszar SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ dla osób seronegatywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. $\leq 4 \text{ mm}^2$) lub znaczny (co najmniej 50%) wzrost obszaru SRH dla osób seropozytywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR dla SRH

† Badanie V87P1: nie sprawdzano statusu wyjściowego

° w badaniu metodą HI ≥ 40

°° GMR dla HI

Wskaźniki seroprotekcji oraz serokonwersji przeciwko szczepowi A/turkey/Turkey/2005 oznaczone w badaniach klinicznych V87P12, V87P3 and V87P13 (wskazanych w tabeli powyżej) metodą MN,

wynoszą odpowiednio 10% (2-27) do 39% (32-46) oraz 10% (2-27) do 36% (29-43). GMR przeciwko szczepowi A/turkey/Turkey/2005 oznaczony metodą MN wynosi od 1,59 do 2,95.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 61 lat)

Wskaźnik seroprotekcji*, wskaźnik serokonwersji* i współczynnik serokonwersji** dla przeciwciał anty-HA przeciwko H5N1 A/turkey/Turkey/05 po podaniu drugiej dawki osobom w podeszłym wieku (> 61 lat), oznaczone metodami SRH i HI, są następujące:

	Przeciwciała anty-HA	Badanie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=37	Badanie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=207
SRH	Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)*	57% (39-73)	20% (18-23)
	Wskaźnik serokonwersji (95%CI)*	brak danych***	48% (41-55)
	Współczynnik serokonwersji (95%CI)**	brak danych***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Wskaźnik seroprotekcji (95%CI) ^o	36%(21-54)	25% (19-32)
	Wskaźnik serokonwersji (95%CI) ^o	brak danych***	19% (14-25)
	Współczynnik serokonwersji (95%CI) ^{oo}	brak danych***	1,79 (1,56-2,06)

* oznaczanie metodą SRH ≥ 25 mm²

** średnia geometryczna z SRH

^o oznaczanie metodą HI ≥ 40

^{oo} średnia geometryczna z HI

*** Badanie V87P1: nie sprawdzano statusu wyjściowego

W tabeli powyżej przedstawiono uzyskane metodą MN wskaźnik seroprotekcji dla szczepu A/turkey/Turkey/05 wynoszący od 11% (3-25) (badanie V87P1) do 30% (24-37) (badanie V87P13) oraz wskaźnik serokonwersji wynoszący 25% (19-31) (badanie V87P13). GMR przeciwko szczepowi A/turkey/Turkey/05 oznaczony metodą MN w badaniu V87P13 wynosi 2,01 (1,78-2,26).

Reakcja krzyżowa indukowana przez szczep A/turkey/Turkey/1/2005 przeciwko szczepom A/Indonesia/5/2005 i A/Vietnam/1194/2004

W Badaniu V87P11 po podaniu drugiej dawki zaobserwowano heterologiczne odpowiedzi immunologiczne na szczep A/Indonesia/5/2005 (kład 2.1), co wskazuje na reaktywność krzyżową kładu 2.2.1 szczepionki na szczepy kładu 2.1.

Wskaźnik seroprotekcji*, wskaźnik serokonwersji** i współczynnik serokonwersji*** dla przeciwciał anty-HA przeciwko H5N1 A/Indonesia/5/2005 i A/Vietnam/1194/2004 po podaniu drugiej dawki osobom dorosłym w wieku od 18 do 60 lat i osobom w podeszłym wieku (≥ 61 lat), oznaczane metodami SRH i HI są następujące:

Przeciwciała anty-HA		Badanie V87P11, dorośli (18–60 lat) N=182		Badanie V87P11, osoby w podeszłym wieku (61–89 lat) ^a N=132	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)*	83 (77–88)	62 (54–69)	61 (52–69)	45 (37–54)
	Wskaźnik serokonwersji (95%CI)**	79 (72–85)	60 (53–68)	64 (56–73)	44 (35–53)
	Współczynnik serokonwersji (95%CI)***	6,24 (5,44–7,16)	4,45 (3,85–5,14)	3,87 (3,31–4,53)	3,03 (2,56–3,58)
		N=194		N=148	
HI	Wskaźnik seroprotekcji (95%CI) ^o	50 (43–57)	47 (40–55)	34 (26–42)	39 (31–48)
	Wskaźnik serokonwersji (95%CI) ^o	49 (42–56)	44 (37–51)	32 (25–41)	34 (26–42)
	Współczynnik serokonwersji (95%CI) ^{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 rzeczywisty przedział wiekowy włączonej do badania populacji

* Seroprotekcja: obszar SRH ≥ 25 mm²

** Serokonwersja była zdefiniowana jako obszar SRH ≥ 25 mm² dla osób seronegatywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. ≤ 4 mm²) lub znaczny (co najmniej 50%) wzrost obszaru SRH dla osób seropozytywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. > 4 mm²)

*** średnia geometryczna z SRH

^o w badaniu metodą HI ≥ 40

^{oo} średnia geometryczna z HI

Oznaczony metodą MN wskaźnik seroprotekcji przeciw A/Indonesia/5/2005 wynosi 38% (31–45) dla osób dorosłych (18–60 lat) i 14% (8–20) dla osób w podeszłym wieku (≥ 61 lat); wskaźnik serokonwersji wynosi 58% (50–65) dla osób dorosłych i 30% (23–38) dla osób w podeszłym wieku, a GMR wynosi 4,67 (3,95–5,56) dla osób dorosłych i 2,19 (1,86–2,58) dla osób w podeszłym wieku.

Oznaczony metodą MN wskaźnik seroprotekcji przeciw A/Vietnam/1194/2004 wynosi 10% (6–16) dla osób dorosłych (18–60 lat) i 6% (3–11) dla osób w podeszłym wieku (≥ 61 lat); wskaźnik serokonwersji wynosi 19% (13–25) dla osób dorosłych i 7% (4–13) dla osób w podeszłym wieku, a GMR wynosi 1,86 (1,63–2,12) dla osób dorosłych i 1,33 (1,17–1,51) dla osób w podeszłym wieku.

Dawka przypominająca przedłużająca pamięć immunologiczną:

Pojedyncza dawka szczepionki przeciwko H5N1 zawierającej adiuwant MF59C.1 i szczep A/Vietnam/1194/2004 wywołała silną i gwałtowną odpowiedź serologiczną u osób zaszczepionych 6 do 8 lat wcześniej dwiema dawkami szczepionki o tym samym składzie, jednak przy użyciu szczepu H5N3.

W badaniu klinicznym fazy I (V87P3) osobom dorosłym w wieku od 18 do 65 lat, zaszczepionym pierwotnie 6 do 8 lat wcześniej 2 dawkami szczepionki H5N3/A/Duck/Singapore/97 z adiuwantem MF59, podano 2 dawki przypominające szczepionki przeciwko H5N1 zawierającej adiuwant MF59C.1 i obejmującej szczep A/Vietnam/1194/2004. Wyniki oznaczone metodą SRH po pierwszej dawce, symulującej prepandemiczne szczepienie pierwotne i pojedynczą heterologiczną dawkę przypominającą, wykazały wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji wynoszące 100% (74–100) oraz 18-krotny wzrost obszaru SRH (współczynnik średniej geometrycznej).

Alternatywne kalendarze szczepień:

W trakcie badań klinicznych nad 4 różnymi kalendarzami szczepień, podczas których 240 badanym w wieku od 18 do 60 lat drugą dawkę szczepionki podawano 1, 2, 3 lub 6 tygodni po podaniu pierwszej dawki szczepionki przeciwko H5N1 zawierającej adiuwant MF59C.1 i szczep A/Vietnam/1194/2004, wszystkie grupy po upływie 3 tygodni od podania 2. dawki szczepionki uzyskały wysokie poziomy przeciwciał oznaczone metodą SRH. Wskaźniki seroprotekcji SRH były w zakresie 86% do 98%, serokonwersja wynosiła 64% do 90%, a współczynnik średniej geometrycznej 2,92-4,57. Odpowiedź immunologiczna w grupie, która otrzymała drugą dawkę szczepionki tydzień po podaniu pierwszej dawki była słabsza, natomiast w grupach, w których drugą dawkę podano po dłuższym czasie – silniejsza.

Osoby ze współistniejącymi chorobami lub stanami immunosupresji:

Immunogenność H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u osób dorosłych (w wieku 18-60 lat) i w podeszłym wieku (≥ 61 lat) ze współistniejącymi chorobami (badanie V87_25) lub stanami immunosupresji (głównie osoby zakażone wirusem HIV) (badanie V87_26) w porównaniu ze zdrowymi osobami dorosłymi (w wieku 18-60 lat) i osobami w podeszłym wieku (≥ 61 lat) oceniano w dwóch randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III (z sezonową, triwalentną, inaktywowaną, z adiuwantem MF59 podjednostkową szczepionką przeciwko grypie, zatwierdzonej do stosowania u osób w podeszłym wieku 65 lat i starszych jako produktem porównawczym). W badaniu V87_25 i V87_26 odpowiednio 96 i 67 osób było w wieku powyżej 70 lat. W obu badaniach immunogenność H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 została wykazana w testach HI, SRH i MN po podaniu zarówno pierwszej, jak i drugiej dawki.

Obszar średniej geometrycznej*, wskaźnik seroprotekcji*, wskaźnik serokonwersji* i współczynnik serokonwersji** dla przeciwciał anti-HA przeciwko szczepowi H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, oznaczone w badaniach metodą SRH, 21 dni po podaniu drugiej dawki, były następujące:

Badanie V87_25				
	Dorośli (20-60 lat) ^a	Dorośli (19-60 lat) ^a	Osoby w podeszłym wieku (61-84 lat) ^a	Osoby w podeszłym wieku (61-79 lat) ^a
Przeciwciała anti- HA (SRH)	Choroby N=140	Zdrowe osoby N=57	Choroby N=143	Zdrowe osoby N=57
Obszar średniej geometrycznej (95% CI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Wskaźnik serokonwersji (95% CI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Współczynnik serokonwersji (95% CI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)

Badanie V87_26				
	Dorośli (20-60 lat) ^a	Dorośli (18-59 lat) ^a	Osoby w podeszłym wieku (61-84 lat) ^a	Osoby w podeszłym wieku (61-91 lat) ^a
Przeciwciała anty- HA (SRH)	Osoby z obniżoną odpornością N=143	Zdrowe osoby N=57	Osoby z obniżoną odpornością N=139	Zdrowe osoby N=62
Obszar średniej geometrycznej (95% CI)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Wskaźnik serokonwersji (95% CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Współczynnik serokonwersji (95% CI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

^a rzeczywisty przedział wiekowy włączonej do badania populacji

* oznaczona metodą SRH seroprotekcja: obszar SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$, serokonwersja: obszar SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ dla osób z początkowym obszarem SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$ lub wzrost co najmniej o 50% obszaru SRH dla osób $> 4 \text{ mm}^2$.

** współczynniki średniej geometrycznej SRH

Wyniki uzyskane metodą HI dla dwóch badań klinicznych wykazały niższe wartości niż zgłaszane w poprzednich badaniach. Wskaźniki serokonwersji dla homologicznego szczepu A/turkey/Turkey/1/2005 wynosiły od 37,50% do 43,10% u zdrowych osób dorosłych oraz od 19,18% do 26,47% odpowiednio u dorosłych ze stanami immunosupresji lub współistniejącymi chorobami. Wskaźniki serokonwersji wynosiły od 21,43% do 30,65% u zdrowych osób w podeszłym wieku oraz od 24,49% do 27,86% u osób w podeszłym wieku ze stanami immunosupresji lub współistniejącymi chorobami. Podobne tendencje zaobserwowano w obu badaniach dla wskaźników seroprotekcji.

Wyniki uzyskane metodą MN dla homologicznego szczepu A/turkey/Turkey/1/2005 wykazują wskaźnik serokonwersji 66,67% u zdrowych osób dorosłych oraz od 33,57% do 54,14% odpowiednio u dorosłych ze stanami immunosupresji lub współistniejącymi chorobami. Wskaźniki serokonwersji wynosiły od 24,39% do 29,03% u zdrowych osób w podeszłym wieku oraz od 31,65% do 39,42% u osób w podeszłym wieku ze stanami immunosupresji lub współistniejącymi chorobami. Podobne tendencje zaobserwowano w obu badaniach dla wskaźników seroprotekcji.

W obu badaniach V87_25 i V87_26 niższe poziomy przeciwciał (badane metodami HI, SRH i MN) i mniejsze wskaźniki seroprotekcji u osób dorosłych i osób w podeszłym wieku (≥ 61 lat) ze współistniejącymi chorobami lub stanami immunosupresji wskazują, że H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 może nie wywoływać takiego samego poziomu ochrony przeciwko szczepowi A/H5N1 jak u zdrowych osób dorosłych (patrz punkt 4.4). Badania te dostarczyły ograniczonych danych dotyczących immunogenności u osób ze współistniejącymi chorobami (zwłaszcza zaburzeniami czynności nerek i chorobą serca i naczyń obwodowych) i stanami immunosupresji (zwłaszcza u pacjentów po transplantacji i poddawanych leczeniu przeciwnowotworowemu). W tych badaniach niższe poziomy przeciwciał i mniejsze wskaźniki seroprotekcji dla homologicznego szczepu H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 oznaczono również u zdrowych osób w podeszłym wieku w porównaniu ze zdrowymi osobami dorosłymi, jednak wcześniejsze badania wykazały indukcję wystarczającej odpowiedzi immunologicznej przeciwko szczepom H5N1 (informacje o osobach w podeszłym wieku, patrz powyżej).

Dzieci i młodzież

Immunogenność aH5N1 w populacji dzieci i młodzieży oceniano w badaniach V87P6 i V87_30.

W badaniu V87P6 471 dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 17 lat podano szczepionkę H5N1 A/Vietnam/1194/2004 zawierającą adiuwant MF59C.1. Dwie dawki szczepionki po 7,5 mikrograma podano w odstępie trzech tygodni, natomiast trzecią dawkę podano po upływie 12 miesięcy od podania pierwszej dawki. Po 3 tygodniach od podania drugiej dawki (dzień 43) we wszystkich grupach wiekowych (tzn. od 6 do 35 miesięcy, od 3 do 8 lat i od 9 do 17 lat) uzyskano wysoki poziom przeciwciał (przeciwko A/Vietnam/1194/2004), oznaczony metodami SRH i HI. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

		Dzieci (od 6 do 35 miesięcy)	Dzieci (od 3 do 8 lat)	Młodzież (od 9 do 17 lat)
		N=134	N=91	N=89
HI	Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)* Dzień 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Wskaźnik serokonwersji (95% CI)** Dzień 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Współczynnik serokonwersji (95% CI)*** Dzień 43 do dnia 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)° Dzień 43	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Wskaźnik serokonwersji (95% CI)°° Dzień 43	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Współczynnik serokonwersji (95% CI)°°° Dzień 43 do dnia 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Seroprotekcja zdefiniowana jako miano oznaczone metodą HI $\geq 1:40$

** Serokonwersja zdefiniowana jako niewykrywalne miano do $\geq 1:40$ lub 4-krotny wzrost w stosunku do wykrywalnego miana w dniu 1

*** Współczynniki średniej geometrycznej z HI

° Seroprotekcja: obszar SRH ≥ 25 mm²

°° Serokonwersja zdefiniowana jako obszar SRH ≥ 25 mm² dla osób seronegatywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1 ≤ 4 mm²) lub znaczny (co najmniej 50%) wzrost obszaru SRH dla osób seropozytywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1 > 4 mm²)

°°° Współczynniki średniej geometrycznej dla SRH

Wskaźnik seroprotekcji oznaczany metodą MN przeciwko szczepowi A/Vietnam/1194/2004 wynosi 99% (95%CI: 94-100), wskaźnik serokonwersji – od 97% (95%CI: 91-99) do 99% (95%CI: 96-100) a GMR – od 29 (95%CI: 25-35) do 50 (95%CI: 44-58).

Badanie V87_30 było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem prowadzonym metodą ślepej próby wobec obserwatora, oceniającym immunogenność i bezpieczeństwo sześciu postaci szczepionki przeciwko H5N1 z różną ilością szczepu H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 i adiuwantu MF59. W badaniu 420 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do 8 lat podzielono na dwie kohorty wiekowe: w wieku od 6 do 35 miesięcy (N=210) i w wieku od 3 do 8 lat (N=210).

Szczepionkę podawano w dwóch oddzielnych wstrzyknięciach w odstępie 3 tygodni. Poziom przeciwciał przeciwko szczepowi A/turkey/Turkey/1/2005 oznaczano metodą HI i MN trzy tygodnie

po drugim szczepieniu (dzień 43). Poniżej przedstawiono odpowiedź immunologiczną dla zarejestrowanego produktu leczniczego (7,5 mikrograma HA z adiuwantem MF59, dawka 0,5 ml) oraz dla badanego produktu leczniczego z połową zawartości antygenu (3,75 mikrograma HA i pełną zawartością adiuwanta MF59 [100%], dawka 0,5 ml).

Produkt leczniczy		7,5 mikrograma HA/ 100% adiuwanta MF59		3,75 mikrograma HA/ 100% adiuwanta MF59	
Grupa wiekowa		6 do 35 miesięcy	3 do 8 lat	6 do 35 miesięcy	3 do 8 lat
		N=31	N=36	N=36	N=33
HI	Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)* Dzień 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Wskaźnik serokonwersji (95% CI)** Dzień 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Współczynnik serokonwersji (95% CI)*** Dzień 43 do dnia 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% z mianem $\geq 1:40$ (95% CI) Dzień 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Wskaźnik serokonwersji (95% CI)** Dzień 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Współczynnik serokonwersji (95% CI)*** Dzień 43 do dnia 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Seroprotekcja zdefiniowana jako miano oznaczone metodą HI $\geq 1:40$

** Serokonwersja zdefiniowana jako niewykrywalne miano do $\geq 1:40$ lub 4-krotny wzrost w stosunku do wykrywalnego miana w dniu 1

*** Współczynniki średniej geometrycznej miana

Wyniki immunogenności dotyczące szczepionki Focetria H1N1v (badanie V111_03):

Wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji oznaczone metodą HI i współczynnik serokonwersji wyrażony jako wskaźnik średniej geometrycznej z HI dla przeciwciał antyHA przeciwko H1N1 po podaniu jednej i dwóch dawek po 7,5 mikrograma szczepionki Focetria oceniono u 70 dzieci i młodzieży (w wieku od 9 do 17 lat), 60 dzieci (w wieku od 3 do 8 lat), 58 dzieci (w wieku od 13 do 35 miesięcy) i 49 niemowląt (w wieku od 6 do 11 miesięcy). Kryteria immunogenności ustalone przez Komitet ds. Produktów Leczniczych stosowanych u Ludzi (CHMP) dla osób dorosłych (od 18 do 60 lat) zostały spełnione po podaniu pierwszej i drugiej dawki we wszystkich wyżej opisanych grupach wiekowych (zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupie osób, które na początku badania były seronegatywne).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Foclivia w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży nad uodpornieniem czynnym na podtyp H5N1 wirusa grypy typu A (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Szczepionka Foclivia została dopuszczona do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względów naukowych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszystkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane w odniesieniu do szczepionki Foclivia oraz sezonowej szczepionki przeciw grypie z adiuwantem MF59C.1 i wynikające z konwencjonalnych badań dotyczących badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, miejscowej tolerancji, płodności kobiet oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa (aż do końca okresu laktacji), nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

Informacje o adiuwancie, patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

1 rok.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Wyrzucić, jeśli szczepionka była zamrożona. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml w ampułko-strzykawce (ze szkła typu I) z korkiem (guma bromobutyłowa). Opakowania po 1 i 10 z lub bez igły. Strzykawki bez igły są wyposażone w system Luer Lock. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Delikatnie wstrząsnąć przed użyciem.

Prawidłowym wyglądem szczepionki Foclivia po wstrząśnięciu jest mleczno-biała zawiesina.

Wzrokowo sprawdzić wygląd zawiesiny przed podaniem. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek cząstek lub nieprawidłowego wyglądu szczepionkę należy wyrzucić.

W przypadku stosowania ampułko-strzykawki bez igły, zaopatrzonej w system Luer Lock, należy usunąć nasadkę, odkręcając ją w kierunku odwrotnym do ruchu wskazówek zegara. Po usunięciu nasadki należy przymocować igłę do strzykawki, przekręcając ją w kierunku zgodnym z ruchem

wskazówek zegara, aż do zablokowania. Gdy igła jest zablokowana, należy usunąć osłonkę igły i podać szczepionkę.

Wszelkie niewykorzystane resztki szczepionki lub jej odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 października 2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 czerwiec 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Foclivia zawiesina do wstrzykiwań

Szczepionka przeciw grypie pandemicznej (H5N1) (antygen powierzchniowy, inaktywowany, z adiuwantem).

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 mikrograma**
w dawce 0,5 ml

* namnażany w zależonych jajach kur ze zdrowych stad

** wyrażone w mikrogramach hemaglutyniny.

Adiuwant MF59C.1 zawierający:

Skwalen	9,75 miligrama
Polisorbat 80	1,175 miligrama
Trioleinian sorbitanu	1,175 miligrama
Sodu cytrynian	0,66 miligrama
Kwas cytrynowy	0,04 miligrama

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

Foclivia może zawierać śladowe pozostałości jaj i białka kurzego, albuminy jaja kurzego, siarczanu kanamycyny, siarczanu neomycyny, formaldehydu, hydrokortyzon oraz bromku cetylotrimetyloamoniowego, które stosuje się w procesie wytwarzania (patrz punkt 4.3).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Mleczno-biały płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka grypy w przypadku oficjalnie ogłoszonej pandemii.

Szczepionkę Foclivia należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci i młodzież w wieku od 6 miesięcy oraz osoby dorosłe: należy podać dwie dawki (każda po 0,5 ml) w odstępie 21 dni.

Dane dotyczące trzeciej dawki (przypominającej) podanej po upływie 6 miesięcy od podania pierwszej dawki są ograniczone (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy.

Sposób podawania

Szczepionkę podaje się we wstrzyknięciu domięśniowym, najlepiej w przednio-boczną część uda u niemowląt lub w mięsień naramienny u starszych dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

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

W przypadku pandemii może być jednak wskazane podanie szczepionki osobom, u których wystąpiła wyżej opisana reakcja anafilaktyczna, pod warunkiem, że będzie niezwłocznie dostępny sprzęt do reanimacji w razie potrzeby. Patrz punkt 4.4.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Należy zachować ostrożność podczas podawania szczepionki osobom, u których stwierdzono nadwrażliwość na substancję czynną, którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 i śladowe pozostałości (jaj, białka kurzego, albuminy jaja kurzego, siarczanu kanamycyny, siarczanu neomycyny, formaldehydu, hydrokortyzon i bromku cetylotrimetyloamoniowego).

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 chorobą z gorączką, aż do ustąpienia gorączki.

Osoby z obniżoną odpornością

U osób z obniżoną odpornością, czy z powodu stosowania terapii immunosupresyjnej, wady genetycznej, zakażenia wirusem HIV czy z innych przyczyn, może wystąpić zmniejszona odpowiedź immunologiczna na czynne uodpornienie.

W żadnym wypadku nie wolno podawać szczepionki donaczyniowo lub śródskórną. Brak danych dotyczących podskórnego podania produktu Foclivia. W przypadku trombocytopenii lub zaburzenia krwotocznego, które stanowiłoby przeciwwskazanie do podania domięśniowego, personel medyczny musi dokonać oceny i ustalić, czy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko wystąpienia krwawień.

Ochrona przeciw grypie

Nie ma ustalonej korelacji między odpowiedzią immunologiczną a ochroną przeciwko grypie A (H5N1).

Nie u wszystkich zaszczepionych osób możliwe jest uzyskanie ochronnego poziomu odpowiedzi immunologicznej.

Zaobserwowano pewien stopień odpowiedzi immunologicznej o charakterze krzyżowym przeciwko wirusom H5N1 kładów innych niż kłady szczepu szczepionkowego. Jednak stopień ochrony, który może być wywołany wobec szczepów H5N1 innych kładów, jest nieznany (patrz punkt 5.1).

Nie istnieją żadne dane na temat bezpieczeństwa, immunogenności lub skuteczności potwierdzające możliwość zamiennego stosowania szczepionki Foclivia z innymi monowalentnymi szczepionkami przeciwko grypie H5N1.

Nie ma danych dotyczących stosowania szczepionki Foclivia, ale u osób, którym podano szczepionkę Focetria (szczepionkę pandemiczną H1N1 z adiuwantem MF59.1) podobną do szczepionki Foclivia, zgłaszano przypadki drgawek przebiegających z gorączką lub bez.

Większość przypadków drgawek gorączkowych występowała u dzieci i młodzieży. Część tych przypadków dotyczyła osób chorych na epilepsję. Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów z epilepsją. Lekarz powinien poinformować tych pacjentów (lub ich rodziców) o możliwości wystąpienia drgawek (patrz punkt 4.8).

Omdlenie (utrata przytomności) może wystąpić po każdym szczepieniu lub nawet przed podaniem szczepionki jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. Może temu towarzyszyć kilka objawów neurologicznych, takich jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje i toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas odzyskiwania przytomności. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur, aby uniknąć urazów podczas omdleń.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sód

Szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolny od sodu”.

Potas

Szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) sodu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolny od potasu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionkę Foclivia można podawać jednocześnie ze szczepionkami przeciw grypie sezonowej bez adiuwantów, lecz szczepienia należy wykonywać w różne kończyny.

Nie istnieją dane na temat jednoczesnego podania szczepionki Foclivia ze szczepionkami innymi niż szczepionki przeciw grypie sezonowej bez adiuwantów. Jeśli rozważa się równoczesne podanie innej szczepionki, szczepienie należy wykonać w różne kończyny. Należy pamiętać, że działania niepożądane mogą być nasilone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ograniczone dane dotyczące kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie badań klinicznych nad szczepionką Foclivia lub innymi pandemicznymi szczepionkami z adiuwantem MF59C.1, były niewystarczające do informowania o związanych ze szczepionką zagrożeniach w okresie ciąży.

Szacuje się jednak, że podczas pandemii H1N1 w 2009 r. szczepionką Focetria (szczepionką pandemiczną przeciwko H1N1, podobną do szczepionki Foclivia), zawierającą taką samą ilość adiuwantu MF59C.1 jak szczepionka Foclivia, zaszczepionych zostało ponad 90 000 kobiet ciężarnych. Dane uzyskane ze spontanicznych zgłoszeń działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu oraz badania interwencyjnego nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie szkodliwe działanie szczepionki Focetria na ciążę. Ponadto, dwa duże badania obserwacyjne mające na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania szczepionki Focetria u kobiet w ciąży nie wykazały zwiększenia częstości występowania przypadków cukrzycy ciężarnych, stanu przedrzucawkowego, poronień, porodu martwego płodu, niskiej wagi urodzeniowej, wcześniactwa, zgonów noworodków i wad wrodzonych wśród prawie 10 000 zaszczepionych kobiet w ciąży i ich dzieci w porównaniu z niezaszczepionymi badanymi kobietami.

Personel medyczny musi ocenić korzyści i potencjalne zagrożenia związane z podaniem szczepionki Foclivia kobietom w ciąży, biorąc pod uwagę oficjalne zalecenia.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących podania szczepionki Foclivia kobietom w okresie laktacji. Przed podaniem szczepionki Foclivia należy rozważyć wszystkie korzyści i zagrożenia dla matki i dziecka.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności u ludzi. Badanie przeprowadzone z udziałem samic królików nie wykazało toksycznego wpływu szczepionki Foclivia na rozrodczość i rozwój (patrz punkt 5.3). Nie oceniano płodności u samców.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Foclivia nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre z działań niepożądanych wymienionych w punkcie 4.8 mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki przeciwko H5N1 z adiuwantem MF59C.1 (7,5 lub 15 mikrogramów hemaglutyniny, HA) zawierającej szczep A/turkey/Turkey/1/2005 lub A/Vietnam/1194/2004 oceniano u zdrowych osób w siedmiu badaniach klinicznych z udziałem 5055 osób dorosłych, osób w podeszłym wieku i dzieci. W badaniu wzięło udział 4041 osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat i 540 osób w podeszłym wieku w wieku 61 lat i starszych. Populacja dzieci i młodzieży obejmowała 214 pacjentów w wieku od 6 do 35 miesięcy, 167 pacjentów w wieku od 3 do 8 lat i 93 pacjentów w wieku od 9 do 17 lat.

Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny w populacjach dorosłych, osób w podeszłym wieku oraz dzieci i młodzieży.

Badania kliniczne z udziałem 383 osób otrzymujących szczepionkę z adiuwantem MF59C.1, ze szczepem H1N1, H5N3 lub H9N2 wykazały podobny profil bezpieczeństwa jak w badaniach szczepu H5N1.

Niezależnie od dawki antygeny, podtypu antygeny lub grupy wiekowej, miejscowe i ogólnoustrojowe działania niepożądane po podaniu były w większości krótkotrwałe, występowały wkrótce po szczepieniu i miały nasilenie łagodne lub umiarkowane. We wszystkich badaniach stwierdzono ogólną tendencję do zmniejszania się liczby zgłoszeń spodziewanych miejscowych działań niepożądanych po drugim szczepieniu w porównaniu z pierwszym.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

U dorosłych w wieku od 18 do 60 lat najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: ból w miejscu wstrzyknięcia (59%), ból mięśni (34%), ból głowy (26%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (24%), zmęczenie (24%), stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia (21%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (15%), dreszcze (13%) i złe samopoczucie (13%).

U osób w podeszłym wieku (≥ 61 lat) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: ból w miejscu wstrzyknięcia (35%), ból mięśni (24%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (17%), ból głowy (16%), dreszcze (12%), zmęczenie (10%) i złe samopoczucie (10%).

U dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 17 lat najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: ból w miejscu wstrzyknięcia (95%), ból głowy (61%), ból mięśni (60%), zmęczenie (41%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (60%), stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia (34%), obrzęk

w miejscu wstrzyknięcia (34%), złe samopoczucie (32%), nudności (25%), pocenie się (18%), dreszcze (19%), biegunka (18%) i wybroczyny w miejscu wstrzyknięcia (16%).

U niemowląt i dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy najczęściej zgłaszanymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi były: rumień w miejscu wstrzyknięcia (62%), drażliwość (57%), tkliwość dotykowa (55%), nietypowa płaczliwość (48%), senność (45%), stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia (38%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (37%) zmiana nawyków żywieniowych (36%), biegunka (34%), gorączka (27%), wybroczyny w miejscu wstrzyknięcia (19%), wymioty (10%), pocenie się (10%) i nietypowe pocenie się (10%).

Spodziewane i niespodziewane działania niepożądane zgłaszane po dowolnych dawkach szczepionki (tzn. pierwszej, drugiej lub przypominającej) u pacjentów w różnych grupach wiekowych wymieniono według częstości występowania i klasyfikacji układów i narządów MedDRA: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
Zaburzenia układu immunologicznego				anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmiana nawyków żywieniowych ¹	utrata apetytu		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy			
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności ² , biegunka ² , wymioty ²			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	pocenie się ² , nietypowe pocenie się ¹		pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśni	ból stawów		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, tkliwość dotykowa w miejscu wstrzyknięcia ¹ , stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, wybroczyny w miejscu wstrzyknięcia ² , zmęczenie, dreszcze, złe samopoczucie, senność ¹ , drażliwość ¹ , nietypowa płaczliwość ¹ , gorączka ³	krwawienie w miejscu wstrzyknięcia		

¹ Zgłaszano tylko u dzieci w wieku 6-35 miesięcy.

² Zgłaszano w kategorii „Często” u dorosłych (18-60 lat) i osób w podeszłym wieku (≥61 lat).

³ Gorączka: zgłaszano w kategorii „Bardzo często” tylko u dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do 8 la. Zgłaszano w kategorii „Często” u młodzieży i dorosłych w wieku 9-60 lat i „Niezbyst często” u osób w podeszłym wieku (≥61 lat).

Większość tych reakcji zazwyczaj mija bez leczenia w ciągu 3 dni.

Badania kliniczne w szczególnych populacjach

Działania niepożądane w szczególnych populacjach oceniano w dwóch badaniach klinicznych, V87_25 i V87_26, z udziałem osób dorosłych (w wieku 18-60 lat) i w podeszłym wieku (≥ 61 lat), które były zdrowe lub u których występowały choroby współistniejące lub stany immunosupresji.

W badaniach V87_25 i V87_26 bezpieczeństwo stosowania H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u zdrowych osób dorosłych i w podeszłym wieku było zgodne z istniejącymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa z poprzednich badań klinicznych. Jednak u pacjentów z obniżoną odpornością, w wieku od 18 do 60 lat, zgłaszano nieznacznie większą częstość występowania nudności (13,0%). Ponadto u osób dorosłych i w podeszłym wieku, u których występowała obniżona odporność lub choroby współistniejące, zgłaszano większą częstość występowania bólu stawów (do 23,3%).

W tych dwóch badaniach dodatkowo zebrano następujące spodziewane działania niepożądane zgłaszane z następującymi częstościami występowania wśród osób, które otrzymały H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, niezależnie od wieku lub stanu zdrowia: biegunka (do 11,9%), utrata apetytu (do 10,9%) i wymioty (do 1,7%). W obu badaniach osoby ze współistniejącymi chorobami i stanami immunosupresji zgłaszały większą częstość występowania biegunki, utraty apetytu i wymiotów w porównaniu z osobami zdrowymi (niezależnie od wieku).

Monitorowanie działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania szczepionki Foclivia po wprowadzeniu do obrotu.

W ramach monitorowania działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, poza działaniami niepożądanymi wymienionymi w badaniach klinicznych, zgłaszano następujące działania niepożądane dotyczące szczepionki przeciwko H1N1 (dopuszczonej do stosowania u ludzi w wieku od 6 miesięcy podczas pandemii grypy w 2009 r., zawierającej ten sam adiuwant MF59 i wytwarzanej drogą tego samego procesu technologicznego jak szczepionka Foclivia).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego Limfadenopatia.

Zaburzenia układu immunologicznego Reakcje alergiczne, anafilaksja z dusznością, skurczem oskrzeli, obrzękiem krtani, w rzadkich przypadkach prowadzące do wstrząsu.

Zaburzenia układu nerwowego Zawroty głowy, senność, omdlenia, stan przedomdleniowy, nerwobóle, parestezje, drgawki i zapalenie nerwów.

Zaburzenia serca Kołatania serca, częstoskurcz.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Kaszel.

Zaburzenia żołądka i jelit Ból brzucha.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Uogólnione reakcje skórne, w tym świąd, nieswoista wysypka, obrzęk naczyńioruchowy.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Osłabienie mięśni, ból kończyn.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Astenia.

W trakcie monitorowania bezpieczeństwa stosowania sezonowych triwalentnych szczepionek bez adiuwantu we wszystkich grupach wiekowych oraz sezonowej, z adiuwantem MF59 podjednostkowej szczepionki przeciw grypie, zatwierdzonej do stosowania u osób powyżej 65 roku życia zaobserwowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Małopłytkowość (w niektórych przypadkach odwracalny spadek liczby płytek krwi poniżej 5000/mm³).

Zaburzenia układu nerwowego

Zaburzenia neurologiczne, takie jak zapalenie mózgu i rdzenia, zespół Guillaina-Barrégo.

Zaburzenia naczyniowe

Zapalenie naczyń, które może być powiązane z przemijającym zajęciem nerek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rumień wielopostaciowy.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rozległy obrzęk kończyny, w którą było wykonane wstrzyknięcie, trwający dłużej niż tydzień, podobna do zapalenia tkanki łącznej reakcja w miejscu wstrzyknięcia (kilka przypadków obrzęku, bólu i zaczerwienienia, obejmujących powyżej 10 cm i trwających dłużej niż 1 tydzień).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciw grypie, kod ATC: J07BB02

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Szczepionki zapewniające gotowość na wypadek pandemii zawierają antygeny grypy, które różnią się od tych w obecnie krążących wirusach grypy. Antygeny te można uznać za "nowe" antygeny i imitują sytuację, w której populacja docelowa szczepionych jest narażona na ich działanie po raz pierwszy. Dane uzyskane ze szczepionką zapewniającą gotowość na wypadek pandemii będą pomocne w opracowaniu strategii szczepień, która prawdopodobnie będzie miała zastosowanie dla szczepionki pandemicznej: skuteczność kliniczna i dane o bezpieczeństwie uzyskane ze szczepionkami zapewniającymi gotowość na wypadek pandemii są ważne dla szczepionek pandemicznych.

Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę przeciwko H5N1 zawierającą adiuwant MF59C.1 i szczep A/Vietnam/1194/2004 lub A/turkey/Turkey/1/2005.

Dorośli (18-60 lat)

W badaniu klinicznym fazy II (V87P1) 312 zdrowym osobom dorosłym podano szczepionkę przeciw H5N1 zawierającą adiuwant MF59C.1 i szczep A/Vietnam/1194/2004. 156 zdrowym osobom dorosłym w odstępie trzytygodniowym podano dwie dawki szczepionki; 7,5 mikrograma hemaglutyniny (HA)/dawkę. Immunogenność została oceniona u 149 osób.

Do badania klinicznego fazy III (V87P13) włączono 2693 osoby dorosłe, a 2566 w odstępie trzytygodniowym podano dwie dawki szczepionki przeciwko H5N1 zawierającej adiuwant MF59C.1 i obejmującej szczep A/Vietnam/1194/2004 7,5 mikrograma HA/dawkę. Immunogenność została oceniona na próbie N=197 osób.

W trzecim badaniu klinicznym (V87P11) 194 osobom dorosłym w odstępie trzytygodniowym podano dwie dawki szczepionki przeciwko H5N1 zawierającej adiuwant MF59C.1 i szczep A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 mikrograma HA/dawkę. Immunogenność została oceniona u 182 osób.

Wskaźnik seroprotekcji*, wskaźnik serokonwersji** i współczynnik serokonwersji*** dla przeciwciał antyHA przeciw H5N1 A/Vietnam/1194/2004 i H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u osób dorosłych, oznaczonych metodą hemolizy radialnej (SRH, ang. Single Radial Haemolysis) są następujące:

Przeciwciała antyHA (SRH)	Badanie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=149	Badanie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=197	Badanie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dni po podaniu drugiej dawki N=182
Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Wskaźnik serokonwersji (95%CI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Współczynnik serokonwersji (95%CI)***	7.74 (6.6-9.07)	4.03 (3.54-4.59)	6 (5,2-6,93)

Przeciwciała antyHA (SRH)	Badanie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=69	Badanie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=128	-
Wyjściowy status serologiczny	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Wskaźnik serokonwersji (95%CI)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Współczynnik serokonwersji (95%CI)***	8.87 (7.09-11)	2.71 (2.38-3.08)	-

* Seroprotekcja: obszar SRH ≥ 25 mm²

** Serokonwersja była zdefiniowana jako obszar SRH ≥ 25 mm² dla osób seronegatywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. ≤ 4 mm²) lub znaczny (co najmniej 50%) wzrost obszaru SRH dla osób seropozytywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. > 4 mm²)

*** średnia geometryczna (GMR) SRH

Wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji uzyskane metodą mikroneutralizacji (MN) dla szczepu A/Vietnam/1194/2004 (badania V87P1 i V87P13) wynoszą odpowiednio od 67% (60-74) do 85% (78-90) i od 65% (58-72) do 83% (77-89). Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę sprawdzana metodą MN jest zgodna z wynikami uzyskanymi metodą SRH.

Wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji oznaczone w badaniu V87P11 metodą MN dla homologicznego szczepu A/turkey/Turkey/1/2005 wynoszą odpowiednio 85% (79-90) i 93% (89-96). Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę sprawdzana metodą MN jest podobna do wyników uzyskanych metodą SRH.

Utrzymywanie się przeciwciał po szczepieniu podstawowym w tej populacji oznaczano metodami zahamowania hemaglutynacji (HI), SRH i MN. W porównaniu do poziomu przeciwciał oznaczonego w 43 dniu po zakończeniu szczepienia podstawowego, poziom przeciwciał w dniu 202 zmniejszył się od 1/5 do 1/2 w stosunku do poziomu poprzedniego.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 61 lat)

Wskaźnik seroprotekcji*, wskaźnik serokonwersji** i współczynnik serokonwersji*** dla przeciwciał antyHA podaniu szczepionki przeciw H5N1 zawierającej adiuwant MF59C.1 (A/Vietnam/1194/2004 i A/turkey/Turkey/1/2005) u osób w wieku 61 lat i starszych (przy ograniczonej liczbie badanych osób w wieku powyżej 70 lat, N=123), oznaczane w ramach dwóch badań klinicznych metodą SRH, są następujące:

Przeciwciała antyHA (SRH)	Badanie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=84 ^a	Badanie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=210 ^b	Study V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dni po podaniu drugiej dawki N=132 ^c
Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Wskaźnik serokonwersji (95%CI)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Współczynnik serokonwersji (95%CI)***	4.96 (3.87-6.37)	2.9 (2.53-3.31)	3,97 (3,36-4,69)

Przeciwciała antyHA (SRH)	Badanie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=66	Badanie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=143
Wyjściowy status serologiczny	$< 4 \text{ mm}^2$	$\geq 4 \text{ mm}^2$
Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Wskaźnik serokonwersji (95%CI)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Współczynnik serokonwersji (95%CI)***	8.58 (6.57-11)	1.91 (1.72-2.12)

^a Wiek 62-88 lat; ^b Wiek 61-68 lat; ^c Wiek 61-89 lat

* Seroprotekcja: obszar SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonwersja była zdefiniowana jako obszar SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ dla osób seronegatywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. $\leq 4 \text{ mm}^2$) lub znaczny (co najmniej 50%) wzrost obszaru SRH dla osób seropozytywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR dla SRH

Wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji uzyskane metodą MN dla szczepu A/Vietnam/1194/2004 (badania V87P1 i V87P13) wynoszą odpowiednio od 57% (50-64) do 79% (68-87) i od 55% (48-62) do 58% (47-69). Wyniki uzyskane na podstawie badania MN, podobne do wyników uzyskanych na

podstawie badania SRH, wskazują na występowanie silnej reakcji immunologicznej po zakończeniu serii szczepień populacji osób starszych.

Wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji oznaczone w badaniu V87P11 metodą MN dla homologicznego szczepu A/turkey/Turkey/1/2005 wynoszą odpowiednio 68% (59-75) i 81% (74-87). Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę sprawdzana metodą MN jest podobna do wyników uzyskanych metodą SRH.

Utrzymujący się poziom przeciwciał po szczepieniu podstawowym w tej populacji oznaczany metodami HI, SRH i MN w dniu 202 zmniejszył się od 1/2 do 1/5 w stosunku do poziomu oznaczanego tymi samymi metodami HI, SRH i MN w dniu 43 po zakończeniu cyklu szczepienia podstawowego. Do 50% (N=33) osób w podeszłym wieku 62-88 lat, którym podano szczepionkę przeciwko H5N1 zawierającą adiuwant MF59C.1 i szczep A/Vietnam/1194/2004 w badaniu V87P1, było uodpornionych przez 6 miesięcy.

Trzecią (przypominającą) dawkę szczepionki H5N1 z adiuwantem MF59C.1 podano po 6 miesiącach od szczepienia podstawowego. Wyniki oznaczono metodą SRH.

Wskaźnik seroprotekcji*, wskaźnik serokonwersji** i współczynnik serokonwersji*** dla przeciwciał antyHA przeciwko H5N1 A/Vietnam/1194/2004, oznaczane metodą SRH, są następujące:

	Badanie V87P1 – osoby dorosłe A/Vietnam/1194/2004 dawka przypominająca po podaniu drugiej dawki	Badanie V87P2 – osoby dorosłe A/Vietnam/1194/2004 dawka przypominająca po podaniu drugiej dawki	Badanie V87P1 – osoby w podeszłym wieku A/Vietnam/1194/2004 dawka przypominająca po podaniu drugiej dawki
SRH	N=71	N=13	N=38
Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Wskaźnik serokonwersji (95%CI)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Współczynnik serokonwersji (95%CI)***	5.96 (4.72-7.53)	2,49 (1,56-3,98)	5.15 (3.46-7.66)

* Seroprotekcja: obszar SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonwersja była zdefiniowana jako obszar SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ dla osób seronegatywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. $\leq 4 \text{ mm}^2$) lub znaczny (co najmniej 50%) wzrost obszaru SRH dla osób seropozytywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR dla SRH

• Dane dodatkowe dotyczące osób dorosłych i w podeszłym wieku

W dwóch badaniach dotyczących ustalania dawki, 80 osób dorosłych otrzymało szczepionkę zapewniającą gotowość na wypadek pandemii (H5N3 lub H9N2) z adiuwantem. Dwie dawki szczepionki ze szczepem H5N3 (A/Duck/Singapore/97) zawierające 7,5; 15 i 30 mikrogramów HA/dawkę podano w odstępie trzech tygodni.

Próbki 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 mikrograma. 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 mikrogramów HA/dawkę podano w odstępie czterech tygodni. Odpowiedź serologiczna była badana metodą HI i wyniki wskazują, że 92% pacjentów uzyskało seroprotekcję i u 75% stwierdzono serokonwersję po dwóch wstrzyknięciach 7,5 mikrograma.

Reaktywność krzyżowa

Reakcja krzyżowa indukowana przez szczep H5N1 A/Vietnam/1194/2004 przeciwko szczepom A/turkey/Turkey/1/2005 i A/Indonesia/5/2005

Dorośli (18-60 lat)

Po podaniu drugiej i trzeciej dawki zaobserwowano heterologiczne odpowiedzi immunologiczne na szczepy A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; kład 2.2) i A/Indonesia/5/2005 (kład 2.1), co wskazuje na reaktywność krzyżową kładu 1 szczepionki na szczepy kładu 2.

Wskaźnik seroprotekcji*, wskaźnik serokonwersji** i współczynnik serokonwersji*** dla przeciwciał anty-HA przeciwko H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 po podaniu drugiej dawki dorosłym w wieku od 18 do 60 lat, oznaczane metodami SRH i HI są następujące:

	Przeciwciała anty-HA	Badanie V87P1 A/Vietnam/1194/ 2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=70	Badanie V87P12 A/Vietnam/1194/ 2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=60	Badanie V87P3 A/Vietnam/1194/ 2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=30	Badanie V87P13 A/Vietnam/1194/ 2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=197
SRH	Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)*	70% (58-80)	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Wskaźnik serokonwersji (95%CI)**	brak danych†	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Współczynnik serokonwersji (95%CI)***	brak danych†	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	Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)°	36% (25-49)	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Wskaźnik serokonwersji (95%CI)°	brak danych†	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Współczynnik serokonwersji (95%CI)°°	brak danych†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Seroprotekcja: obszar SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonwersja była zdefiniowana jako obszar SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ dla osób seronegatywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. $\leq 4 \text{ mm}^2$) lub znaczny (co najmniej 50%) wzrost obszaru SRH dla osób seropozytywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR dla SRH

† Badanie V87P1: nie sprawdzano statusu wyjściowego

° w badaniu metodą HI ≥ 40

°° GMR dla HI

Wskaźniki seroprotekcji oraz serokonwersji przeciwko szczepowi A/turkey/Turkey/2005 oznaczone w badaniach klinicznych V87P12, V87P3 and V87P13 (wskazanych w tabeli powyżej) metodą MN,

wynoszą odpowiednio 10% (2-27) do 39% (32-46) oraz 10% (2-27) do 36% (29-43). GMR przeciwko szczepowi A/turkey/Turkey/2005 oznaczony metodą MN wynosi od 1,59 do 2,95.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 61 lat)

Wskaźnik seroprotekcji*, wskaźnik serokonwersji* i współczynnik serokonwersji** dla przeciwciał anty-HA przeciwko H5N1 A/turkey/Turkey/05 po podaniu drugiej dawki osobom w podeszłym wieku (> 61 lat), oznaczone metodami SRH i HI, są następujące:

	Przeciwciała anty-HA	Badanie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=37	Badanie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=207
SRH	Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)*	57% (39-73)	20% (18-23)
	Wskaźnik serokonwersji (95%CI)*	brak danych***	48% (41-55)
	Współczynnik serokonwersji (95%CI)**	brak danych***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Wskaźnik seroprotekcji (95%CI) ^o	36%(21-54)	25% (19-32)
	Wskaźnik serokonwersji (95%CI) ^o	brak danych***	19% (14-25)
	Współczynnik serokonwersji (95%CI) ^{oo}	brak danych***	1,79 (1,56-2,06)

* oznaczanie metodą SRH ≥ 25 mm²

** średnia geometryczna z SRH

^o oznaczanie metodą HI ≥ 40

^{oo} średnia geometryczna z HI

*** Badanie V87P1: nie sprawdzano statusu wyjściowego

W tabeli powyżej przedstawiono uzyskane metodą MN wskaźnik seroprotekcji dla szczepu A/turkey/Turkey/05 wynoszący od 11% (3-25) (badanie V87P1) do 30% (24-37) (badanie V87P13) oraz wskaźnik serokonwersji wynoszący 25% (19-31) (badanie V87P13). GMR przeciwko szczepowi A/turkey/Turkey/05 oznaczony metodą MN w badaniu V87P13 wynosi 2,01 (1,78-2,26).

Reakcja krzyżowa indukowana przez szczep A/turkey/Turkey/1/2005 przeciwko szczepom A/Indonesia/5/2005 i A/Vietnam/1194/2004

W Badaniu V87P11 po podaniu drugiej dawki zaobserwowano heterologiczne odpowiedzi immunologiczne na szczep A/Indonesia/5/2005 (kład 2.1), co wskazuje na reaktywność krzyżową kładu 2.2.1 szczepionki na szczepy kładu 2.1.

Wskaźnik seroprotekcji*, wskaźnik serokonwersji** i współczynnik serokonwersji*** dla przeciwciał anty-HA przeciwko H5N1 A/Indonesia/5/2005 i A/Vietnam/1194/2004 po podaniu drugiej dawki osobom dorosłym w wieku od 18 do 60 lat i osobom w podeszłym wieku (≥ 61 lat), oznaczane metodami SRH i HI są następujące:

Przeciwciała anty-HA		Badanie V87P11, dorośli (18–60 lat) N=182		Badanie V87P11, osoby w podeszłym wieku (61–89 lat) ^a N=132	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)*	83 (77–88)	62 (54–69)	61 (52–69)	45 (37–54)
	Wskaźnik serokonwersji (95%CI)**	79 (72–85)	60 (53–68)	64 (56–73)	44 (35–53)
	Współczynnik serokonwersji (95%CI)***	6,24 (5,44–7,16)	4,45 (3,85–5,14)	3,87 (3,31–4,53)	3,03 (2,56–3,58)
		N=194		N=148	
HI	Wskaźnik seroprotekcji (95%CI) ^o	50 (43–57)	47 (40–55)	34 (26–42)	39 (31–48)
	Wskaźnik serokonwersji (95%CI) ^o	49 (42–56)	44 (37–51)	32 (25–41)	34 (26–42)
	Współczynnik serokonwersji (95%CI) ^{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 rzeczywisty przedział wiekowy włączonej do badania populacji

* Seroprotekcja: obszar SRH ≥ 25 mm²

** Serokonwersja była zdefiniowana jako obszar SRH ≥ 25 mm² dla osób seronegatywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. ≤ 4 mm²) lub znaczny (co najmniej 50%) wzrost obszaru SRH dla osób seropozytywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. > 4 mm²)

*** średnia geometryczna z SRH

^o w badaniu metodą HI ≥ 40

^{oo} średnia geometryczna z HI

Oznaczony metodą MN wskaźnik seroprotekcji przeciw A/Indonesia/5/2005 wynosi 38% (31–45) dla osób dorosłych (18–60 lat) i 14% (8–20) dla osób w podeszłym wieku (≥ 61 lat); wskaźnik serokonwersji wynosi 58% (50–65) dla osób dorosłych i 30% (23–38) dla osób w podeszłym wieku, a GMR wynosi 4,67 (3,95–5,56) dla osób dorosłych i 2,19 (1,86–2,58) dla osób w podeszłym wieku.

Oznaczony metodą MN wskaźnik seroprotekcji przeciw A/Vietnam/1194/2004 wynosi 10% (6–16) dla osób dorosłych (18–60 lat) i 6% (3–11) dla osób w podeszłym wieku (≥ 61 lat); wskaźnik serokonwersji wynosi 19% (13–25) dla osób dorosłych i 7% (4–13) dla osób w podeszłym wieku, a GMR wynosi 1,86 (1,63–2,12) dla osób dorosłych i 1,33 (1,17–1,51) dla osób w podeszłym wieku.

Dawka przypominająca przedłużająca pamięć immunologiczną:

Pojedyncza dawka szczepionki przeciwko H5N1 zawierającej adiuwant MF59C.1 i szczep A/Vietnam/1194/2004 wywołała silną i gwałtowną odpowiedź serologiczną u osób zaszczepionych 6 do 8 lat wcześniej dwiema dawkami szczepionki o tym samym składzie, jednak przy użyciu szczepu H5N3.

W badaniu klinicznym fazy I (V87P3) osobom dorosłym w wieku od 18 do 65 lat, zaszczepionym pierwotnie 6 do 8 lat wcześniej 2 dawkami szczepionki H5N3/A/Duck/Singapore/97 z adiuwantem MF59, podano 2 dawki przypominające szczepionki przeciwko H5N1 zawierającej adiuwant MF59C.1 i obejmującej szczep A/Vietnam/1194/2004. Wyniki oznaczone metodą SRH po pierwszej dawce, symulującej prepanدمiczne szczepienie pierwotne i pojedynczą heterologiczną dawkę przypominającą, wykazały wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji wynoszące 100% (74–100) oraz 18-krotny wzrost obszaru SRH (współczynnik średniej geometrycznej).

Alternatywne kalendarze szczepień:

W trakcie badań klinicznych nad 4 różnymi kalendarzami szczepień, podczas których 240 badanym w wieku od 18 do 60 lat drugą dawkę szczepionki podawano 1, 2, 3 lub 6 tygodni po podaniu pierwszej dawki szczepionki przeciwko H5N1 zawierającej adiuwant MF59C.1 i szczep A/Vietnam/1194/2004, wszystkie grupy po upływie 3 tygodni od podania 2. dawki szczepionki uzyskały wysokie poziomy przeciwciał oznaczone metodą SRH. Wskaźniki seroprotekcji SRH były w zakresie 86% do 98%, serokonwersja wynosiła 64% do 90%, a współczynnik średniej geometrycznej 2,92-4,57. Odpowiedź immunologiczna w grupie, która otrzymała drugą dawkę szczepionki tydzień po podaniu pierwszej dawki była słabsza, natomiast w grupach, w których drugą dawkę podano po dłuższym czasie – silniejsza.

Osoby ze współistniejącymi chorobami lub stanami immunosupresji:

Immunogenność H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u osób dorosłych (w wieku 18-60 lat) i w podeszłym wieku (≥ 61 lat) ze współistniejącymi chorobami (badanie V87_25) lub stanami immunosupresji (głównie osoby zakażone wirusem HIV) (badanie V87_26) w porównaniu ze zdrowymi osobami dorosłymi (w wieku 18-60 lat) i osobami w podeszłym wieku (≥ 61 lat) oceniano w dwóch randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III (z sezonową, triwalentną, inaktywowaną, z adiuwantem MF59 podjednostkową szczepionką przeciwko grypie, zatwierdzonej do stosowania u osób w podeszłym wieku 65 lat i starszych jako produktem porównawczym). W badaniu V87_25 i V87_26 odpowiednio 96 i 67 osób było w wieku powyżej 70 lat. W obu badaniach immunogenność H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 została wykazana w testach HI, SRH i MN po podaniu zarówno pierwszej, jak i drugiej dawki.

Obszar średniej geometrycznej*, wskaźnik seroprotekcji*, wskaźnik serokonwersji* i współczynnik serokonwersji** dla przeciwciał anty-HA przeciwko szczepowi H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, oznaczone w badaniach metodą SRH, 21 dni po podaniu drugiej dawki, były następujące:

Badanie V87_25				
	Dorośli (20-60 lat) ^a	Dorośli (19-60 lat) ^a	Osoby w podeszłym wieku (61-84 lat) ^a	Osoby w podeszłym wieku (61-79 lat) ^a
Przeciwciała anty- HA (SRH)	Choroby N=140	Zdrowe osoby N=57	Choroby N=143	Zdrowe osoby N=57
Obszar średniej geometrycznej (95% CI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Wskaźnik serokonwersji (95% CI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Współczynnik serokonwersji (95% CI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)

Badanie V87_26				
	Dorośli (20-60 lat) ^a	Dorośli (18-59 lat) ^a	Osoby w podeszłym wieku (61-84 lat) ^a	Osoby w podeszłym wieku (61-91 lat) ^a
Przeciwciała anty- HA (SRH)	Osoby z obniżoną odpornością N=143	Zdrowe osoby N=57	Osoby z obniżoną odpornością N=139	Zdrowe osoby N=62
Obszar średniej geometrycznej (95% CI)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Wskaźnik serokonwersji (95% CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Współczynnik serokonwersji (95% CI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

^a rzeczywisty przedział wiekowy włączony do badania populacji

* oznaczona metodą SRH seroprotekcja: obszar SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$, serokonwersja: obszar SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ dla osób z początkowym obszarem SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$ lub wzrost co najmniej o 50% obszaru SRH dla osób $> 4 \text{ mm}^2$.

** współczynniki średniej geometrycznej SRH

Wyniki uzyskane metodą HI dla dwóch badań klinicznych wykazały niższe wartości niż zgłaszane w poprzednich badaniach. Wskaźniki serokonwersji dla homologicznego szczepu A/turkey/Turkey/1/2005 wynosiły od 37,50% do 43,10% u zdrowych osób dorosłych oraz od 19,18% do 26,47% odpowiednio u dorosłych ze stanami immunosupresji lub współistniejącymi chorobami. Wskaźniki serokonwersji wynosiły od 21,43% do 30,65% u zdrowych osób w podeszłym wieku oraz od 24,49% do 27,86% u osób w podeszłym wieku ze stanami immunosupresji lub współistniejącymi chorobami. Podobne tendencje zaobserwowano w obu badaniach dla wskaźników seroprotekcji.

Wyniki uzyskane metodą MN dla homologicznego szczepu A/turkey/Turkey/1/2005 wykazują wskaźnik serokonwersji 66,67% u zdrowych osób dorosłych oraz od 33,57% do 54,14% odpowiednio u dorosłych ze stanami immunosupresji lub współistniejącymi chorobami. Wskaźniki serokonwersji wynosiły od 24,39% do 29,03% u zdrowych osób w podeszłym wieku oraz od 31,65% do 39,42% u osób w podeszłym wieku ze stanami immunosupresji lub współistniejącymi chorobami. Podobne tendencje zaobserwowano w obu badaniach dla wskaźników seroprotekcji.

W obu badaniach V87_25 i V87_26 niższe poziomy przeciwciał (badane metodami HI, SRH i MN) i mniejsze wskaźniki seroprotekcji u osób dorosłych i osób w podeszłym wieku (≥ 61 lat) ze współistniejącymi chorobami lub stanami immunosupresji wskazują, że H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 może nie wywoływać takiego samego poziomu ochrony przeciwko szczepowi A/H5N1 jak u zdrowych osób dorosłych (patrz punkt 4.4). Badania te dostarczyły ograniczonych danych dotyczących immunogenności u osób ze współistniejącymi chorobami (zwłaszcza zaburzeniami czynności nerek i chorobą serca i naczyń obwodowych) i stanami immunosupresji (zwłaszcza u pacjentów po transplantacji i poddawanych leczeniu przeciwnowotworowemu). W tych badaniach niższe poziomy przeciwciał i mniejsze wskaźniki seroprotekcji dla homologicznego szczepu H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 oznaczono również u zdrowych osób w podeszłym wieku w porównaniu ze zdrowymi osobami dorosłymi, jednak wcześniejsze badania wykazały indukcję wystarczającej odpowiedzi immunologicznej przeciwko szczepom H5N1 (informacje o osobach w podeszłym wieku, patrz powyżej).

Dzieci i młodzież

Immunogenność aH5N1 w populacji dzieci i młodzieży oceniano w badaniach V87P6 i V87_30.

W badaniu V87P6 471 dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 17 lat podano szczepionkę H5N1 A/Vietnam/1194/2004 zawierającą adiuwant MF59C.1. Dwie dawki szczepionki po 7,5 mikrograma podano w odstępie trzech tygodni, natomiast trzecią dawkę podano po upływie 12 miesięcy od podania pierwszej dawki. Po 3 tygodniach od podania drugiej dawki (dzień 43) we wszystkich grupach wiekowych (tzn. od 6 do 35 miesięcy, od 3 do 8 lat i od 9 do 17 lat) uzyskano wysoki poziom przeciwciał (przeciwko A/Vietnam/1194/2004), oznaczony metodami SRH i HI. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

		Dzieci (od 6 do 35 miesięcy)	Dzieci (od 3 do 8 lat)	Młodzież (od 9 do 17 lat)
		N=134	N=91	N=89
HI	Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)* Dzień 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Wskaźnik serokonwersji (95% CI)** Dzień 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Współczynnik serokonwersji (95% CI)*** Dzień 43 do dnia 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)° Dzień 43	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Wskaźnik serokonwersji (95% CI)°° Dzień 43	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Współczynnik serokonwersji (95% CI)°°° Dzień 43 do dnia 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Seroprotekcja zdefiniowana jako miano oznaczone metodą HI $\geq 1:40$

** Serokonwersja zdefiniowana jako niewykrywalne miano do $\geq 1:40$ lub 4-krotny wzrost w stosunku do wykrywalnego miana w dniu 1

*** Współczynniki średniej geometrycznej z HI

° Seroprotekcja: obszar SRH ≥ 25 mm²

°° Serokonwersja zdefiniowana jako obszar SRH ≥ 25 mm² dla osób seronegatywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1 ≤ 4 mm²) lub znaczny (co najmniej 50%) wzrost obszaru SRH dla osób seropozytywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1 > 4 mm²)

°°° Współczynniki średniej geometrycznej dla SRH

Wskaźnik seroprotekcji oznaczany metodą MN przeciwko szczepowi

A/Vietnam/1194/2004 wynosi 99% (95%CI: 94-100), wskaźnik serokonwersji – od 97%

(95%CI: 91-99) do 99% (95%CI: 96-100) a GMR – od 29 (95%CI: 25-35) do 50 (95%CI: 44-58).

Badanie V87_30 było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem prowadzonym metodą ślepej próby wobec obserwatora, oceniającym immunogenność i bezpieczeństwo sześciu postaci szczepionki przeciwko H5N1 z różną ilością szczepu H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 i adiuwantu MF59. W badaniu 420 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do 8 lat podzielono na dwie kohorty wiekowe: w wieku od 6 do 35 miesięcy (N=210) i w wieku od 3 do 8 lat (N=210).

Szczepionkę podawano w dwóch oddzielnych wstrzyknięciach w odstępie 3 tygodni. Poziom przeciwciał przeciwko szczepowi A/turkey/Turkey/1/2005 oznaczano metodą HI i MN trzy tygodnie

po drugim szczepieniu (dzień 43). Poniżej przedstawiono odpowiedź immunologiczną dla zarejestrowanego produktu leczniczego (7,5 mikrograma HA z adiuwantem MF59, dawka 0,5 ml) oraz dla badanego produktu leczniczego z połową zawartości antygenu (3,75 mikrograma HA i pełną zawartością adiuwanta MF59 [100%], dawka 0,5 ml).

Produkt leczniczy		7,5 mikrograma HA/ 100% adiuwanta MF59		3,75 mikrograma HA/ 100% adiuwanta MF59	
Grupa wiekowa		6 do 35 miesięcy	3 do 8 lat	6 do 35 miesięcy	3 do 8 lat
		N=31	N=36	N=36	N=33
HI	Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)* Dzień 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Wskaźnik serokonwersji (95% CI)** Dzień 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Współczynnik serokonwersji (95% CI)*** Dzień 43 do dnia 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% z mianem $\geq 1:40$ (95% CI) Dzień 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Wskaźnik serokonwersji (95% CI)** Dzień 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Współczynnik serokonwersji (95% CI)*** Dzień 43 do dnia 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Seroprotekcja zdefiniowana jako miano oznaczone metodą HI $\geq 1:40$

** Serokonwersja zdefiniowana jako niewykrywalne miano do $\geq 1:40$ lub 4-krotny wzrost w stosunku do wykrywalnego miana w dniu 1

*** Współczynniki średniej geometrycznej miana

Wyniki immunogenności dotyczące szczepionki Focetria H1N1v (badanie V111_03):

Wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji oznaczone metodą HI i współczynnik serokonwersji wyrażony jako wskaźnik średniej geometrycznej z HI dla przeciwciał antyHA przeciwko H1N1 po podaniu jednej i dwóch dawek po 7,5 mikrograma szczepionki Focetria oceniono u 70 dzieci i młodzieży (w wieku od 9 do 17 lat), 60 dzieci (w wieku od 3 do 8 lat), 58 dzieci (w wieku od 13 do 35 miesięcy) i 49 niemowląt (w wieku od 6 do 11 miesięcy). Kryteria immunogenności ustalone przez Komitet ds. Produktów Leczniczych stosowanych u Ludzi (CHMP) dla osób dorosłych (od 18 do 60 lat) zostały spełnione po podaniu pierwszej i drugiej dawki we wszystkich wyżej opisanych grupach wiekowych (zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupie osób, które na początku badania były seronegatywne).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Foclivia w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży nad uodpornieniem czynnym na podtyp H5N1 wirusa grypy typu A (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Szczepionka Foclivia została dopuszczona do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względów naukowych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszystkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane w odniesieniu do szczepionki Foclivia oraz sezonowej szczepionki przeciw grypie z adiuwantem MF59C.1 i wynikające z konwencjonalnych badań dotyczących badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, miejscowej tolerancji, płodności kobiet oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa (aż do końca okresu laktacji), nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

Informacje o adiuwancie, patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

1 rok.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Wyrzucić, jeśli szczepionka była zamrożona. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml w fiolce jednodawkowej (ze szkła typu I) z korkiem (guma halobutyłowa). Opakowania po 10. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Delikatnie wstrząsnąć przed użyciem.

Prawidłowym wyglądem szczepionki Foclivia po wstrząśnięciu jest mleczno-biała zawiesina.

Wzrokowo sprawdzić wygląd zawiesiny przed podaniem. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek cząstek lub nieprawidłowego wyglądu szczepionkę należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki szczepionki lub jej odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/577/003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 października 2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 czerwiec 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Foclivia zawiesina do wstrzykiwań w opakowaniu wielodawkowym
Szczepionka przeciw grypie pandemicznej (H5N1) (antygen powierzchniowy, inaktywowany, z adiuwantem).

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	7,5 mikrograma**
w dawce 0,5 ml	

* namnażany w zależonych jajach kur ze zdrowych stad

** wyrażone w mikrogramach hemaglutyniny.

Adiuwant MF59C.1 zawierający:

Skwalen	9,75 miligrama
Polisorbat 80	1,175 miligrama
Trioleinian sorbitanu	1,175 miligrama
Sodu cytrynian	0,66 miligrama
Kwas cytrynowy	0,04 miligrama

Substancje pomocnicze:

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

Jest to opakowanie wielodawkowe. Liczba dawek w fiolce, patrz punkt 6.5.

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

Foclivia może zawierać śladowe pozostałości jaj i białka kurzego, albuminy jaja kurzego, siarczanu kanamycyny, siarczanu neomycyny, formaldehydu, hydrokortyzon oraz bromku cetylotrimetyloamoniowego, które stosuje się w procesie wytwarzania (patrz punkt 4.3).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Mleczno-biały płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka grypy w przypadku oficjalnie ogłoszonej pandemii.

Szczepionkę Foclivia należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci i młodzież w wieku od 6 miesięcy oraz osoby dorosłe : należy podać dwie dawki (każda po 0,5 ml) w odstępie 21 dni.

Dane dotyczące trzeciej dawki (przypominającej) podanej po upływie 6 miesięcy od podania pierwszej dawki są ograniczone (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy.

Sposób podawania

Szczepionkę podaje się we wstrzyknięciu domięśniowym, najlepiej w przednio-boczną część uda u niemowląt lub w mięsień naramienny u starszych dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

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

W przypadku pandemii może być jednak wskazane podanie szczepionki osobom, u których wystąpiła wyżej opisana reakcja anafilaktyczna, pod warunkiem, że będzie niezwłocznie dostępny sprzęt do reanimacji w razie potrzeby. Patrz punkt 4.4.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Należy zachować ostrożność podczas podawania szczepionki osobom, u których stwierdzono nadwrażliwość na substancję czynną, którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 i śladowe pozostałości (jaj, białka kurzego, albuminy jaja kurzego, siarczanu kanamycyny, siarczanu neomycyny, formaldehydu, hydrokortyzon i bromku cetylotrimetyloamoniowego).

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 chorobą z gorączką, aż do ustąpienia gorączki.

Osoby z obniżoną odpornością

U osób z obniżoną odpornością, czy z powodu stosowania terapii immunosupresyjnej, wady genetycznej, zakażenia wirusem HIV czy z innych przyczyn, może wystąpić zmniejszona odpowiedź immunologiczna na czynne uodpornienie.

W żadnym wypadku nie wolno podawać szczepionki donaczyniowo lub śródskórnio. Brak danych dotyczących podskórnego podania produktu Foclivia. W przypadku trombocytopenii lub zaburzenia krwotocznego, które stanowiłoby przeciwwskazanie do podania domięśniowego, personel medyczny musi dokonać oceny i ustalić, czy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko wystąpienia krwawień.

Ochrona przeciw grypie

Nie ma ustalonej korelacji między odpowiedzią immunologiczną a ochroną przeciwko grypie A (H5N1).

Nie u wszystkich zaszczepionych osób możliwe jest uzyskanie ochronnego poziomu odpowiedzi immunologicznej.

Zaobserwowano pewien stopień odpowiedzi immunologicznej o charakterze krzyżowym przeciwko wirusom H5N1 kładów innych niż kłady szczepu szczepionkowego. Jednak stopień ochrony, który może być wywołany wobec szczepów H5N1 innych kładów, jest nieznany (patrz punkt 5.1).

Nie istnieją żadne dane na temat bezpieczeństwa, immunogenności lub skuteczności potwierdzające możliwość zamiennego stosowania szczepionki Foclivia z innymi monowalentnymi szczepionkami przeciwko grypie H5N1.

Nie ma danych dotyczących stosowania szczepionki Foclivia, ale u osób, którym podano szczepionkę Focetria (szczepionkę pandemiczną H1N1 z adiuwantem MF59.1) podobną do szczepionki Foclivia, zgłaszano przypadki drgawek przebiegających z gorączką lub bez.

Większość przypadków drgawek gorączkowych występowała u dzieci i młodzieży. Część tych przypadków dotyczyła osób chorych na epilepsję. Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów z epilepsją. Lekarz powinien poinformować tych pacjentów (lub ich rodziców) o możliwości wystąpienia drgawek (patrz punkt 4.8).

Omdlenie (utrata przytomności) może wystąpić po każdym szczepieniu lub nawet przed podaniem szczepionki jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. Może temu towarzyszyć kilka objawów neurologicznych, takich jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje i toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas odzyskiwania przytomności. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur, aby uniknąć urazów podczas omdleń.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sód

Szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolny od sodu”.

Potas

Szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) sodu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolny od potasu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionkę Foclivia można podawać jednocześnie ze szczepionkami przeciw grypie sezonowej bez adiuwantów, lecz szczepienia należy wykonywać w różne kończyny.

Nie istnieją dane na temat jednoczesnego podania szczepionki Foclivia ze szczepionkami innymi niż szczepionki przeciw grypie sezonowej bez adiuwantów. Jeśli rozważa się równoczesne podanie innej szczepionki, szczepienie należy wykonać w różne kończyny. Należy pamiętać, że działania niepożądane mogą być nasilone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ograniczone dane dotyczące kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie badań klinicznych nad szczepionką Foclivia lub innymi pandemicznymi szczepionkami z adiuwantem MF59C.1, były niewystarczające do informowania o związanych ze szczepionką zagrożeniach w okresie ciąży.

Szacuje się jednak, że podczas pandemii H1N1 w 2009 r. szczepionką Focetria (szczepionką pandemiczną przeciwko H1N1, podobną do szczepionki Foclivia), zawierającą taką samą ilość adiuwantu MF59C.1 jak szczepionka Foclivia, zaszczepionych zostało ponad 90 000 kobiet ciężarnych. Dane uzyskane ze spontanicznych zgłoszeń działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu oraz badania interwencyjnego nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie szkodliwe działanie szczepionki Focetria na ciążę. Ponadto, dwa duże badania obserwacyjne mające na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania szczepionki Focetria u kobiet w ciąży nie wykazały zwiększenia częstości występowania przypadków cukrzycy ciężarnych, stanu przedrzucawkowego, poronień, porodu

martwego płodu, niskiej wagi urodzeniowej, wcześniactwa, zgonów noworodków i wad wrodzonych wśród prawie 10 000 zaszczepionych kobiet w ciąży i ich dzieci w porównaniu z niezaszczepionymi badanymi kobietami.

Personel medyczny musi ocenić korzyści i potencjalne zagrożenia związane z podaniem szczepionki Foclivia kobietom w ciąży, biorąc pod uwagę oficjalne zalecenia.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących podania szczepionki Foclivia kobietom w okresie laktacji. Przed podaniem szczepionki Foclivia należy rozważyć wszystkie korzyści i zagrożenia dla matki i dziecka.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności u ludzi. Badanie przeprowadzone z udziałem samic królików nie wykazało toksycznego wpływu szczepionki Foclivia na rozrodczość i rozwój (patrz punkt 5.3). Nie oceniano płodności u samców.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Foclivia nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre z działań niepożądanych wymienionych w punkcie 4.8 mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki przeciwko H5N1 z adiuwantem MF59C.1 (7,5 lub 15 mikrogramów hemaglutyniny, HA) zawierającej szczep A/turkey/Turkey/1/2005 lub A/Vietnam/1194/2004 oceniano u zdrowych osób w siedmiu badaniach klinicznych z udziałem 5055 osób dorosłych, osób w podeszłym wieku i dzieci. W badaniu wzięło udział 4041 osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat i 540 osób w podeszłym wieku w wieku 61 lat i starszych. Populacja dzieci i młodzieży obejmowała 214 pacjentów w wieku od 6 do 35 miesięcy, 167 pacjentów w wieku od 3 do 8 lat i 93 pacjentów w wieku od 9 do 17 lat.

Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny w populacjach dorosłych, osób w podeszłym wieku oraz dzieci i młodzieży.

Badania kliniczne z udziałem 383 osób otrzymujących szczepionkę z adiuwantem MF59C.1, ze szczepem H1N1, H5N3 lub H9N2 wykazały podobny profil bezpieczeństwa jak w badaniach szczepu H5N1.

Niezależnie od dawki antygeny, podtypu antygeny lub grupy wiekowej, miejscowe i ogólnoustrojowe działania niepożądane po podaniu były w większości krótkotrwałe, występowały wkrótce po szczepieniu i miały nasilenie łagodne lub umiarkowane. We wszystkich badaniach stwierdzono ogólną tendencję do zmniejszania się liczby zgłoszeń miejscowych działań niepożądanych po drugim szczepieniu w porównaniu z pierwszym.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

U dorosłych w wieku od 18 do 60 lat najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: ból w miejscu wstrzyknięcia (59%), ból mięśni (34%), ból głowy (26%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (24%), zmęczenie (24%), stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia (21%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (15%), dreszcze (13%) i złe samopoczucie (13%).

U osób w podeszłym wieku (≥ 61 lat) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: ból w miejscu wstrzyknięcia (35%), ból mięśni (24%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (17%), ból głowy (16%), dreszcze (12%), zmęczenie (10%) i złe samopoczucie (10%).

U dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 17 lat najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: ból w miejscu wstrzyknięcia (95%), ból głowy (61%), ból mięśni (60%), zmęczenie (41%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (60%), stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia (34%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (34%), złe samopoczucie (32%), nudności (25%), pocenie się (18%), dreszcze (19%), biegunka (18%) i wybroczyny w miejscu wstrzyknięcia (16%).

U niemowląt i dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy najczęściej zgłaszanymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi były: rumień w miejscu wstrzyknięcia (62%), drażliwość (57%), tkliwość dotykowa (55%), nietypowa płaczliwość (48%), senność (45%), stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia (38%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (37%) zmiana nawyków żywieniowych (36%), biegunka (34%), gorączka (27%), wybroczyny w miejscu wstrzyknięcia (19%), wymioty (10%), pocenie się (10%) i nietypowe pocenie się (10%).

Spodziewane i niespodziewane działania niepożądane zgłaszane po dowolnych dawkach szczepionki (tzn. pierwszej, drugiej lub przypominającej) u pacjentów w różnych grupach wiekowych wymieniono według częstości występowania i klasyfikacji układów i narządów MedDRA: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		nieżyt nosa, zapalenie nosa i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych		
Zaburzenia układu immunologicznego				anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmiana nawyków żywieniowych ¹	utrata apetytu		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy			
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności ² , biegunka ² , wymioty ²			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	pocenie się ² , nietypowe pocenie się ¹		pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśni	ból stawów		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, tkliwość dotykowa w miejscu wstrzyknięcia ¹ , stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, wybroczyny w miejscu wstrzyknięcia ² , zmęczenie, dreszcze, złe samopoczucie, senność ¹ , drażliwość ¹ , nietypowa płaczliwość ¹ , gorączka ³	krwawienie w miejscu wstrzyknięcia		

¹ Zgłaszano tylko u dzieci w wieku 6-35 miesięcy.

² Zgłaszano w kategorii „Często” u dorosłych (18-60 lat) i osób w podeszłym wieku (≥61 lat).

³ Gorączka: zgłaszano w kategorii „Bardzo często” tylko u dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do 8 lat. Zgłaszano w kategorii „Często” u młodzieży i dorosłych w wieku 9-60 lat i „Niezbyt często” u osób w podeszłym wieku (≥61 lat).

Większość tych reakcji zazwyczaj mija bez leczenia w ciągu 3 dni.

Badania kliniczne w szczególnych populacjach

Działania niepożądane w szczególnych populacjach oceniano w dwóch badaniach klinicznych, V87_25 i V87_26, z udziałem osób dorosłych (w wieku 18-60 lat) i w podeszłym wieku (≥ 61 lat), które były zdrowe lub u których występowały choroby współistniejące lub stany immunosupresji.

W badaniach V87_25 i V87_26 bezpieczeństwo stosowania H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u zdrowych osób dorosłych i w podeszłym wieku było zgodne z istniejącymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa z poprzednich badań klinicznych. Jednak u pacjentów z obniżoną odpornością, w wieku od 18 do 60 lat, zgłaszano nieznacznie większą częstość występowania nudności (13,0%). Ponadto u osób dorosłych i w podeszłym wieku, u których występowała obniżona odporność lub choroby współistniejące, zgłaszano większą częstość występowania bólu stawów (do 23,3%).

W tych dwóch badaniach dodatkowo zebrano następujące spodziewane działania niepożądane zgłaszane z następującymi częstościami występowania wśród osób, które otrzymały H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, niezależnie od wieku lub stanu zdrowia: biegunka (do 11,9%), utrata apetytu (do 10,9%) i wymioty (do 1,7%). W obu badaniach osoby ze współistniejącymi chorobami i stanami immunosupresji zgłaszały większą częstość występowania biegunki, utraty apetytu i wymiotów w porównaniu z osobami zdrowymi (niezależnie od wieku).

Monitorowanie działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania szczepionki Foclivia po wprowadzeniu do obrotu.

W ramach monitorowania działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, poza działaniami niepożądanymi wymienionymi w badaniach klinicznych, zgłaszano następujące działania niepożądane dotyczące szczepionki przeciwko H1N1 (dopuszczonej do stosowania u ludzi w wieku od 6 miesięcy podczas pandemii grypy w 2009 r., zawierającej ten sam adiuwant MF59 i wytwarzanej drogą tego samego procesu technologicznego jak szczepionka Foclivia).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Limfadenopatia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje alergiczne, anafilaksja z dusznością, skurczem oskrzeli, obrzękiem krtani, w rzadkich przypadkach prowadzące do wstrząsu.

Zaburzenia układu nerwowego

Zawroty głowy, senność, omdlenia, stan przedomdleniowy, nerwobóle, parestezje, drgawki i zapalenie nerwów.

Zaburzenia serca

Kołatania serca, częstoskurcz.

Zaburzenia układu oddechowego

Kaszel.

Zaburzenia żołądka i jelit

Ból brzucha.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Oslabienie mięśni, ból kończyn.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Astenia.

W trakcie monitorowania bezpieczeństwa stosowania sezonowych triwalentnych szczepionek bez adiuwantu we wszystkich grupach wiekowych oraz sezonowej, z adiuwantem MF59 podjednostkowej szczepionki przeciw grypie, zatwierdzonej do stosowania u osób powyżej 65 roku życia zaobserwowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Małopłytkowość (w niektórych przypadkach odwracalny spadek liczby płytek krwi poniżej 5000/mm³).

Zaburzenia układu nerwowego

Zaburzenia neurologiczne, takie jak zapalenie mózgu i rdzenia, zespół Guillaina-Barrégo.

Zaburzenia naczyniowe

Zapalenie naczyń, które może być powiązane z przemijającym zajęciem nerek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rumień wielopostaciowy.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rozległy obrzęk kończyny, w którą było wykonane wstrzyknięcie, trwający dłużej niż tydzień, podobna do zapalenia tkanki łącznej reakcja w miejscu wstrzyknięcia (kilka przypadków obrzęku, bólu i zaczerwienienia, obejmujących powyżej 10 cm i trwających dłużej niż 1 tydzień).

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).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciw grypie, kod ATC: J07BB02

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Szczepionki zapewniające gotowość na wypadek pandemii zawierają antygeny grypy, które różnią się od tych w obecnie krążących wirusach grypy. Antygeny te można uznać za "nowe" antygeny i imitują sytuację, w której populacja docelowa szczepionych jest narażona na ich działanie po raz pierwszy. Dane uzyskane ze szczepionką zapewniającą gotowość na wypadek pandemii będą pomocne w opracowaniu strategii szczepień, która prawdopodobnie będzie miała zastosowanie dla szczepionki pandemicznej: skuteczność kliniczna i dane o bezpieczeństwie uzyskane ze szczepionkami zapewniającymi gotowość na wypadek pandemii są ważne dla szczepionek pandemicznych.

Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę przeciwko H5N1 zawierającą adiuwant MF59C.1 i szczep A/Vietnam/1194/2004 lub A/turkey/Turkey/1/2005.

Dorośli (18-60 lat)

W badaniu klinicznym fazy II (V87P1) 312 zdrowym osobom dorosłym podano szczepionkę przeciw H5N1 zawierającą adiuwant MF59C.1 i szczep A/Vietnam/1194/2004. 156 zdrowym osobom dorosłym w odstępie trzytygodniowym podano dwie dawki szczepionki; 7,5 mikrograma hemaglutyniny (HA)/dawkę). Immunogenność została oceniona u 149 osób.

Do badania klinicznego fazy III (V87P13) włączono 2693 osoby dorosłe, a 2566 w odstępie trzytygodniowym podano dwie dawki szczepionki przeciwko H5N1 zawierającej adiuwant MF59C.1 i obejmującej szczep A/Vietnam/1194/2004 7,5 mikrograma HA/dawkę. Immunogenność została oceniona na próbie N=197 osób.

W trzecim badaniu klinicznym (V87P11) 194 osobom dorosłym w odstępie trzytygodniowym podano dwie dawki szczepionki przeciwko H5N1 zawierającej adiuwant MF59C.1 i szczep A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 mikrograma HA/dawkę. Immunogenność została oceniona u 182 osób.

Wskaźnik seroprotekcji*, wskaźnik serokonwersji** i współczynnik serokonwersji*** dla przeciwciał antyHA przeciw H5N1 A/Vietnam/1194/2004 i H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u osób dorosłych, oznaczonych metodą hemolizy radialnej (SRH, ang. Single Radial Haemolysis) są następujące:

Przeciwciała antyHA (SRH)	Badanie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=149	Badanie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=197	Badanie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dni po podaniu drugiej dawki N=182
Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Wskaźnik serokonwersji (95%CI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Współczynnik serokonwersji (95%CI)***	7.74 (6.6-9.07)	4.03 (3.54-4.59)	6 (5,2-6,93)

Przeciwciała antyHA (SRH)	Badanie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=69	Badanie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=128	-
Wyjściowy status serologiczny	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Wskaźnik serokonwersji (95%CI)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Współczynnik serokonwersji (95%CI)***	8.87 (7.09-11)	2.71 (2.38-3.08)	-

* Seroprotekcja: obszar SRH ≥ 25 mm²

** Serokonwersja była zdefiniowana jako obszar SRH ≥ 25 mm² dla osób seronegatywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. ≤ 4 mm²) lub znaczny (co najmniej 50%) wzrost obszaru SRH dla osób seropozytywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. > 4 mm²)

*** średnia geometryczna (GMR) SRH

Wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji uzyskane metodą mikroneutralizacji (MN) dla szczepu A/Vietnam/1194/2004 (badania V87P1 i V87P13) wynoszą odpowiednio od 67% (60-74) do 85% (78-90) i od 65% (58-72) do 83% (77-89). Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę sprawdzana metodą MN jest zgodna z wynikami uzyskanymi metodą SRH.

Wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji oznaczone w badaniu V87P11 metodą MN dla homologicznego szczepu A/turkey/Turkey/1/2005 wynoszą odpowiednio 85% (79-90) i 93% (89-96). Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę sprawdzana metodą MN jest podobna do wyników uzyskanych metodą SRH.

Utrzymywanie się przeciwciał po szczepieniu podstawowym w tej populacji oznaczano metodami zahamowania hemaglutynacji (HI), SRH i MN. W porównaniu do poziomu przeciwciał oznaczonego w 43 dniu po zakończeniu szczepienia podstawowego, poziom przeciwciał w dniu 202 zmniejszył się od 1/5 do 1/2 w stosunku do poziomu poprzedniego.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 61 lat)

Wskaźnik seroprotekcji*, wskaźnik serokonwersji** i współczynnik serokonwersji*** dla przeciwciał antyHA podaniu szczepionki przeciw H5N1 zawierającej adiuwant MF59C.1 (A/Vietnam/1194/2004 i A/turkey/Turkey/1/2005) u osób w wieku 61 lat i starszych (przy ograniczonej liczbie badanych osób w wieku powyżej 70 lat, N=123), oznaczane w ramach dwóch badań klinicznych metodą SRH, są następujące:

Przeciwciała antyHA (SRH)	Badanie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=84 ^a	Badanie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=210 ^b	Study V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dni po podaniu drugiej dawki N=132 ^c
Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Wskaźnik serokonwersji (95%CI)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Współczynnik serokonwersji (95%CI)***	4.96 (3.87-6.37)	2.9 (2.53-3.31)	3,97 (3,36-4,69)

Przeciwciała antyHA (SRH)	Badanie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=66	Badanie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=143
Wyjściowy status serologiczny	$< 4 \text{ mm}^2$	$\geq 4 \text{ mm}^2$
Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Wskaźnik serokonwersji (95%CI)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Współczynnik serokonwersji (95%CI)***	8.58 (6.57-11)	1.91 (1.72-2.12)

^a Wiek 62-88 lat; ^b Wiek 61-68 lat; ^c Wiek 61-89 lat

* Seroprotekcja: obszar SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonwersja była zdefiniowana jako obszar SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ dla osób seronegatywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. $\leq 4 \text{ mm}^2$) lub znaczny (co najmniej 50%) wzrost obszaru SRH dla osób seropozytywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR dla SRH

Wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji uzyskane metodą MN dla szczepu A/Vietnam/1194/2004 (badania V87P1 i V87P13) wynoszą odpowiednio od 57% (50-64) do 79% (68-87) i od 55% (48-62) do 58% (47-69). Wyniki uzyskane na podstawie badania MN, podobne do wyników uzyskanych na podstawie badania SRH, wskazują na występowanie silnej reakcji immunologicznej po zakończeniu serii szczepień populacji osób starszych.

Wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji oznaczone w badaniu V87P11 metodą MN dla homologicznego szczepu A/turkey/Turkey/1/2005 wynoszą odpowiednio 68% (59-75) i 81% (74-87). Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę sprawdzana metodą MN jest podobna do wyników uzyskanych metodą SRH.

Utrzymujący się poziom przeciwciał po szczepieniu podstawowym w tej populacji oznaczany metodami HI, SRH i MN w dniu 202 zmniejszył się od 1/2 do 1/5 w stosunku do poziomu oznaczanego tymi samymi metodami HI, SRH i MN w dniu 43 po zakończeniu cyklu szczepienia podstawowego. Do 50% (N=33) osób w podeszłym wieku 62-88 lat, którym podano szczepionkę przeciwko H5N1 zawierającą adiuwant MF59C.1 i szczep A/Vietnam/1194/2004 w badaniu V87P1, było uodpornionych przez 6 miesięcy.

Trzecią (przypominającą) dawkę szczepionki H5N1 z adiuwantem MF59C.1 podano po 6 miesiącach od szczepienia podstawowego. Wyniki oznaczono metodą SRH.

Wskaźnik seroprotekcji*, wskaźnik serokonwersji** i współczynnik serokonwersji*** dla przeciwciał antyHA przeciwko H5N1 A/Vietnam/1194/2004, oznaczane metodą SRH, są następujące:

	Badanie V87P1 – osoby dorosłe A/Vietnam/1194/2004 dawka przypominająca po podaniu drugiej dawki	Badanie V87P2 – osoby dorosłe A/Vietnam/1194/2004 dawka przypominająca po podaniu drugiej dawki	Badanie V87P1 – osoby w podeszłym wieku A/Vietnam/1194/2004 dawka przypominająca po podaniu drugiej dawki
SRH	N=71	N=13	N=38
Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Wskaźnik serokonwersji (95%CI)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Współczynnik serokonwersji (95%CI)***	5.96 (4.72-7.53)	2,49 (1,56-3,98)	5.15 (3.46-7.66)

* Seroprotekcja: obszar SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonwersja była zdefiniowana jako obszar SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ dla osób seronegatywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. $\leq 4 \text{ mm}^2$) lub znaczny (co najmniej 50%) wzrost obszaru SRH dla osób seropozytywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR dla SRH

• Dane dodatkowe dotyczące osób dorosłych i w podeszłym wieku

W dwóch badaniach dotyczących ustalania dawki, 80 osób dorosłych otrzymało szczepionkę zapewniającą gotowość na wypadek pandemii (H5N3 lub H9N2) z adiuwantem. Dwie dawki szczepionki ze szczepem H5N3 (A/Duck/Singapore/97) zawierające 7,5; 15 i 30 mikrogramów HA/dawkę podano w odstępie trzech tygodni.

Próbki 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 mikrograma.

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 mikrogramów HA/dawkę podano w odstępie czterech tygodni. Odpowiedź serologiczna była badana metodą HI i wyniki wskazują, że 92% pacjentów uzyskało seroprotekcję i u 75% stwierdzono serokonwersję po dwóch wstrzyknięciach 7,5 mikrograma.

Reaktywność krzyżowa

Reakcja krzyżowa indukowana przez szczep H5N1 A/Vietnam/1194/2004 przeciwko szczepom A/turkey/Turkey/1/2005 i A/Indonesia/5/2005

Dorośli (18-60 lat)

Po podaniu drugiej i trzeciej dawki zaobserwowano heterologiczne odpowiedzi immunologiczne na szczepy A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; kład 2.2) i A/Indonesia/5/2005 (kład 2.1), co wskazuje na reaktywność krzyżową kładu 1 szczepionki na szczepy kładu 2.

Wskaźnik seroprotekcji*, wskaźnik serokonwersji** i współczynnik serokonwersji*** dla przeciwciał anty-HA przeciwko H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 po podaniu drugiej dawki dorosłym w wieku od 18 do 60 lat, oznaczane metodami SRH i HI są następujące:

	Przeciwciała anty-HA	Badanie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=70	Badanie V87P12 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=60	Badanie V87P3 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=30	Badanie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=197
SRH	Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)*	70% (58-80)	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Wskaźnik serokonwersji (95%CI)**	brak danych†	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Współczynnik serokonwersji (95%CI)***	brak danych†	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	Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)°	36% (25-49)	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Wskaźnik serokonwersji (95%CI)°	brak danych†	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Współczynnik serokonwersji (95%CI)°°	brak danych†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Seroprotekcja: obszar SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonwersja była zdefiniowana jako obszar SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ dla osób seronegatywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. $\leq 4 \text{ mm}^2$) lub znaczny (co najmniej 50%) wzrost obszaru SRH dla osób seropozytywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR dla SRH

† Badanie V87P1: nie sprawdzano statusu wyjściowego

° w badaniu metodą HI ≥ 40

°° GMR dla HI

Wskaźniki seroprotekcji oraz serokonwersji przeciwko szczepowi A/turkey/Turkey/2005 oznaczone w badaniach klinicznych V87P12, V87P3 and V87P13 (wskazanych w tabeli powyżej) metodą MN, wynoszą odpowiednio 10% (2-27) do 39% (32-46) oraz 10% (2-27) do 36% (29-43). GMR przeciwko szczepowi A/turkey/Turkey/2005 oznaczony metodą MN wynosi od 1,59 do 2,95.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 61 lat)

Wskaźnik seroprotekcji*, wskaźnik serokonwersji* i współczynnik serokonwersji** dla przeciwciał anty-HA przeciwko H5N1 A/turkey/Turkey/05 po podaniu drugiej dawki osobom w podeszłym wieku (> 61 lat), oznaczone metodami SRH i HI, są następujące:

	Przeciwciała anty-HA	Badanie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=37	Badanie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dni po podaniu drugiej dawki N=207
SRH	Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)*	57% (39-73)	20% (18-23)
	Wskaźnik serokonwersji (95%CI)*	brak danych***	48% (41-55)
	Współczynnik serokonwersji (95%CI)**	brak danych***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Wskaźnik seroprotekcji (95%CI) ^o	36%(21-54)	25% (19-32)
	Wskaźnik serokonwersji (95%CI) ^o	brak danych***	19% (14-25)
	Współczynnik serokonwersji (95%CI) ^{oo}	brak danych***	1,79 (1,56-2,06)

* oznaczanie metodą SRH ≥ 25 mm²

** średnia geometryczna z SRH

^o oznaczanie metodą HI ≥ 40

^{oo} średnia geometryczna z HI

*** Badanie V87P1: nie sprawdzano statusu wyjściowego

W tabeli powyżej przedstawiono uzyskane metodą MN wskaźnik seroprotekcji dla szczepu A/turkey/Turkey/05 wynoszący od 11% (3-25) (badanie V87P1) do 30% (24-37) (badanie V87P13) oraz wskaźnik serokonwersji wynoszący 25% (19-31) (badanie V87P13). GMR przeciwko szczepowi A/turkey/Turkey/05 oznaczony metodą MN w badaniu V87P13 wynosi 2,01 (1,78-2,26).

Reakcja krzyżowa indukowana przez szczep A/turkey/Turkey/1/2005 przeciwko szczepom A/Indonesia/5/2005 i A/Vietnam/1194/2004

W Badaniu V87P11 po podaniu drugiej dawki zaobserwowano heterologiczne odpowiedzi immunologiczne na szczep A/Indonesia/5/2005 (kład 2.1), co wskazuje na reaktywność krzyżową kładu 2.2.1 szczepionki na szczepy kładu 2.1.

Wskaźnik seroprotekcji*, wskaźnik serokonwersji** i współczynnik serokonwersji*** dla przeciwciał anty-HA przeciwko H5N1 A/Indonesia/5/2005 i A/Vietnam/1194/2004 po podaniu drugiej dawki osobom dorosłym w wieku od 18 do 60 lat i osobom w podeszłym wieku (≥ 61 lat), oznaczane metodami SRH i HI są następujące:

Przeciwciała anty-HA		Badanie V87P11, dorośli (18–60 lat) N=182		Badanie V87P11, osoby w podeszłym wieku (61-89 lat) ^a N=132	
		A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004	A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004

Przeciwciała anty-HA		Badanie V87P11, dorośli (18–60 lat) N=182		Badanie V87P11, osoby w podeszłym wieku (61–89 lat) ^a N=132	
SRH	Wskaźnik seroprotekcji (95%CI)*	83 (77–88)	62 (54–69)	61 (52–69)	45 (37–54)
	Wskaźnik serokonwersji (95%CI)**	79 (72–85)	60 (53–68)	64 (56–73)	44 (35–53)
	Współczynnik serokonwersji (95%CI)***	6,24 (5,44–7,16)	4,45 (3,85–5,14)	3,87 (3,31–4,53)	3,03 (2,56–3,58)
		N=194		N=148	
HI	Wskaźnik seroprotekcji (95%CI) ^o	50 (43–57)	47 (40–55)	34 (26–42)	39 (31–48)
	Wskaźnik serokonwersji (95%CI) ^o	49 (42–56)	44 (37–51)	32 (25–41)	34 (26–42)
	Współczynnik serokonwersji (95%CI) ^{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 rzeczywisty przedział wiekowy włączonej do badania populacji

* Seroprotekcja: obszar SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonwersja była zdefiniowana jako obszar SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ dla osób seronegatywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. $\leq 4 \text{ mm}^2$) lub znaczny (co najmniej 50%) wzrost obszaru SRH dla osób seropozytywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1. $> 4 \text{ mm}^2$)

*** średnia geometryczna z SRH

^o w badaniu metodą HI ≥ 40

^{oo} średnia geometryczna z HI

Oznaczony metodą MN wskaźnik seroprotekcji przeciw A/Indonesia/5/2005 wynosi 38% (31–45) dla osób dorosłych (18–60 lat) i 14% (8–20) dla osób w podeszłym wieku (≥ 61 lat); wskaźnik serokonwersji wynosi 58% (50–65) dla osób dorosłych i 30% (23–38) dla osób w podeszłym wieku, a GMR wynosi 4,67 (3,95–5,56) dla osób dorosłych i 2,19 (1,86–2,58) dla osób w podeszłym wieku.

Oznaczony metodą MN wskaźnik seroprotekcji przeciw A/Vietnam/1194/2004 wynosi 10% (6–16) dla osób dorosłych (18–60 lat) i 6% (3–11) dla osób w podeszłym wieku (≥ 61 lat); wskaźnik serokonwersji wynosi 19% (13–25) dla osób dorosłych i 7% (4–13) dla osób w podeszłym wieku, a GMR wynosi 1,86 (1,63–2,12) dla osób dorosłych i 1,33 (1,17–1,51) dla osób w podeszłym wieku.

Dawka przypominająca przedłużająca pamięć immunologiczną:

Pojedyncza dawka szczepionki przeciwko H5N1 zawierającej adiuwant MF59C.1 i szczep A/Vietnam/1194/2004 wywołała silną i gwałtowną odpowiedź serologiczną u osób zaszczepionych 6 do 8 lat wcześniej dwiema dawkami szczepionki o tym samym składzie, jednak przy użyciu szczepu H5N3.

W badaniu klinicznym fazy I (V87P3) osobom dorosłym w wieku od 18 do 65 lat, zaszczepionym pierwotnie 6 do 8 lat wcześniej 2 dawkami szczepionki H5N3/A/Duck/Singapore/97 z adiuwantem MF59, podano 2 dawki przypominające szczepionki przeciwko H5N1 zawierającej adiuwant MF59C.1 i obejmującej szczep A/Vietnam/1194/2004. Wyniki oznaczone metodą SRH po pierwszej dawce, symulującej prepanemiczne szczepienie pierwotne i pojedynczą heterologiczną dawkę przypominającą, wykazały wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji wynoszące 100% (74–100) oraz 18-krotny wzrost obszaru SRH (współczynnik średniej geometrycznej).

Alternatywne kalendarze szczepień:

W trakcie badań klinicznych nad 4 różnymi kalendarzami szczepień, podczas których 240 badanym w wieku od 18 do 60 lat drugą dawkę szczepionki podawano 1, 2, 3 lub 6 tygodni po podaniu pierwszej dawki szczepionki przeciwko H5N1 zawierającej adiuwant MF59C.1 i szczep A/Vietnam/1194/2004, wszystkie grupy po upływie 3 tygodni od podania 2. dawki szczepionki

uzyskały wysokie poziomy przeciwciał oznaczone metodą SRH. Wskaźniki seroprotekcji SRH były w zakresie 86% do 98%, serokonwersja wynosiła 64% do 90%, a współczynnik średniej geometrycznej 2,92-4,57. Odpowiedź immunologiczna w grupie, która otrzymała drugą dawkę szczepionki tydzień po podaniu pierwszej dawki była słabsza, natomiast w grupach, w których drugą dawkę podano po dłuższym czasie – silniejsza.

Osoby ze współistniejącymi chorobami lub stanami immunosupresji:

Immunogenność H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u osób dorosłych (w wieku 18-60 lat) i w podeszłym wieku (≥ 61 lat) ze współistniejącymi chorobami (badanie V87_25) lub stanami immunosupresji (głównie osoby zakażone wirusem HIV) (badanie V87_26) w porównaniu ze zdrowymi osobami dorosłymi (w wieku 18-60 lat) i osobami w podeszłym wieku (≥ 61 lat) oceniano w dwóch randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III (z sezonową, triwalentną, inaktywowaną, z adiuwantem MF59 podjednostkową szczepionką przeciwko grypie, zatwierdzonej do stosowania u osób w podeszłym wieku 65 lat i starszych jako produktem porównawczym). W badaniu V87_25 i V87_26 odpowiednio 96 i 67 osób było w wieku powyżej 70 lat. W obu badaniach immunogenność H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 została wykazana w testach HI, SRH i MN po podaniu zarówno pierwszej, jak i drugiej dawki.

Obszar średniej geometrycznej*, wskaźnik seroprotekcji*, wskaźnik serokonwersji* i współczynnik serokonwersji** dla przeciwciał anty-HA przeciwko szczepowi H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, oznaczone w badaniach metodą SRH, 21 dni po podaniu drugiej dawki, były następujące:

Badanie V87_25				
	Dorośli (20-60 lat) ^a	Dorośli (19-60 lat) ^a	Osoby w podeszłym wieku (61-84 lat) ^a	Osoby w podeszłym wieku (61-79 lat) ^a
Przeciwciała anty- HA (SRH)	Choroby N=140	Zdrowe osoby N=57	Choroby N=143	Zdrowe osoby N=57
Obszar średniej geometrycznej (95% CI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Wskaźnik serokonwersji (95% CI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Współczynnik serokonwersji (95% CI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)

Badanie V87_26				
	Dorośli (20-60 lat) ^a	Dorośli (18-59 lat) ^a	Osoby w podeszłym wieku (61-84 lat) ^a	Osoby w podeszłym wieku (61-91 lat) ^a
Przeciwciała anty- HA (SRH)	Osoby z obniżoną odpornością N=143	Zdrowe osoby N=57	Osoby z obniżoną odpornością N=139	Zdrowe osoby N=62
Obszar średniej geometrycznej (95% CI)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Wskaźnik serokonwersji (95% CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Współczynnik serokonwersji (95% CI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

^a rzeczywisty przedział wiekowy włączonej do badania populacji

* oznaczona metodą SRH seroprotekcja: obszar SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$, serokonwersja: obszar SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ dla osób z początkowym obszarem SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$ lub wzrost co najmniej o 50% obszaru SRH dla osób $> 4 \text{ mm}^2$.

** współczynniki średniej geometrycznej SRH

Wyniki uzyskane metodą HI dla dwóch badań klinicznych wykazały niższe wartości niż zgłaszane w poprzednich badaniach. Wskaźniki serokonwersji dla homologicznego szczepu A/turkey/Turkey/1/2005 wynosiły od 37,50% do 43,10% u zdrowych osób dorosłych oraz od 19,18% do 26,47% odpowiednio u dorosłych ze stanami immunosupresji lub współistniejącymi chorobami. Wskaźniki serokonwersji wynosiły od 21,43% do 30,65% u zdrowych osób w podeszłym wieku oraz od 24,49% do 27,86% u osób w podeszłym wieku ze stanami immunosupresji lub współistniejącymi chorobami. Podobne tendencje zaobserwowano w obu badaniach dla wskaźników seroprotekcji.

Wyniki uzyskane metodą MN dla homologicznego szczepu A/turkey/Turkey/1/2005 wykazują wskaźnik serokonwersji 66,67% u zdrowych osób dorosłych oraz od 33,57% do 54,14% odpowiednio u dorosłych ze stanami immunosupresji lub współistniejącymi chorobami. Wskaźniki serokonwersji wynosiły od 24,39% do 29,03% u zdrowych osób w podeszłym wieku oraz od 31,65% do 39,42% u osób w podeszłym wieku ze stanami immunosupresji lub współistniejącymi chorobami. Podobne tendencje zaobserwowano w obu badaniach dla wskaźników seroprotekcji.

W obu badaniach V87_25 i V87_26 niższe poziomy przeciwciał (badane metodami HI, SRH i MN) i mniejsze wskaźniki seroprotekcji u osób dorosłych i osób w podeszłym wieku (≥ 61 lat) ze współistniejącymi chorobami lub stanami immunosupresji wskazują, że H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 może nie wywoływać takiego samego poziomu ochrony przeciwko szczepowi A/H5N1 jak u zdrowych osób dorosłych (patrz punkt 4.4). Badania te dostarczyły ograniczonych danych dotyczących immunogenności u osób ze współistniejącymi chorobami (zwłaszcza zaburzeniami czynności nerek i chorobą serca i naczyń obwodowych) i stanami immunosupresji (zwłaszcza u pacjentów po transplantacji i poddawanych leczeniu przeciwnowotworowemu). W tych badaniach niższe poziomy przeciwciał i mniejsze wskaźniki seroprotekcji dla homologicznego szczepu H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 oznaczono również u zdrowych osób w podeszłym wieku w porównaniu ze zdrowymi osobami dorosłymi, jednak wcześniejsze badania wykazały indukcję wystarczającej odpowiedzi immunologicznej przeciwko szczepom H5N1 (informacje o osobach w podeszłym wieku, patrz powyżej).

Dzieci i młodzież

Immunogenność aH5N1 w populacji dzieci i młodzieży oceniano w badaniach V87P6 i V87_30.

W badaniu V87P6 471 dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 17 lat podano szczepionkę H5N1 A/Vietnam/1194/2004 zawierającą adiuwant MF59C.1. Dwie dawki szczepionki po 7,5 mikrograma podano w odstępie trzech tygodni, natomiast trzecią dawkę podano po upływie 12 miesięcy od podania pierwszej dawki. Po 3 tygodniach od podania 2 dawki (dzień 43) we wszystkich grupach wiekowych (tzn. od 6 do 35 miesięcy, od 3 do 8 lat i od 9 do 17 lat) uzyskano wysoki poziom przeciwciał (przeciwko A/Vietnam/1194/2004), oznaczony metodami SRH i HI. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

		Dzieci (od 6 do 35 miesięcy)	Dzieci (od 3 do 8 lat)	Młodzież (od 9 do 17 lat)
		N=134	N=91	N=89
HI	Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)* Dzień 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Wskaźnik serokonwersji (95% CI)** Dzień 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Współczynnik serokonwersji (95% CI)*** Dzień 43 do dnia 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)° Dzień 43	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Wskaźnik serokonwersji (95% CI)°° Dzień 43	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Współczynnik serokonwersji (95% CI)°°° Dzień 43 do dnia 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Seroprotekcja zdefiniowana jako miano oznaczone metodą HI $\geq 1:40$

** Serokonwersja zdefiniowana jako niewykrywalne miano do $\geq 1:40$ lub 4-krotny wzrost w stosunku do wykrywalnego miana w dniu 1

*** Współczynniki średniej geometrycznej z HI

° Seroprotekcja: obszar SRH ≥ 25 mm²

°° Serokonwersja zdefiniowana jako obszar SRH ≥ 25 mm² dla osób seronegatywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1 ≤ 4 mm²) lub znaczny (co najmniej 50%) wzrost obszaru SRH dla osób seropozytywnych w punkcie początkowym (obszar SRH w dniu 1 > 4 mm²)

°°° Współczynniki średniej geometrycznej dla SRH

Wskaźnik seroprotekcji oznaczany metodą MN przeciwko szczepowi

A/Vietnam/1194/2004 wynosi 99% (95%CI: 94-100), wskaźnik serokonwersji – od 97%

(95%CI: 91-99) do 99% (95%CI: 96-100) a GMR – od 29 (95%CI: 25-35) do 50 (95%CI: 44-58).

Badanie V87_30 było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem prowadzonym metodą ślepej próby wobec obserwatora, oceniającym immunogenność i bezpieczeństwo sześciu postaci szczepionki przeciwko H5N1 z różną ilością szczepu H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 i adiuwantu MF59. W badaniu 420 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do 8 lat podzielono na dwie kohorty wiekowe: w wieku od 6 do 35 miesięcy (N=210) i w wieku od 3 do 8 lat (N=210).

Szczepionkę podawano w dwóch oddzielnych wstrzyknięciach w odstępie 3 tygodni. Poziom przeciwciał przeciwko szczepowi A/turkey/Turkey/1/2005 oznaczano metodą HI i MN trzy tygodnie po drugim szczepieniu (dzień 43). Poniżej przedstawiono odpowiedź immunologiczną dla zarejestrowanego produktu leczniczego (7,5 mikrograma HA z adiuwantem MF59, dawka 0,5 ml) oraz dla badanego produktu leczniczego z połową zawartości antygenu (3,75 mikrograma HA i pełną zawartością adiuwanta MF59 [100%], dawka 0,5 ml).

Produkt leczniczy		7,5 mikrograma HA/ 100% adiuwanta MF59		3,75 mikrograma HA/ 100% adiuwanta MF59	
Grupa wiekowa		6 do 35 miesięcy	3 do 8 lat	6 do 35 miesięcy	3 do 8 lat
		N=31	N=36	N=36	N=33
HI	Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)* Dzień 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Wskaźnik serokonwersji (95% CI)** Dzień 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Współczynnik serokonwersji (95% CI)*** Dzień 43 do dnia 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% z mianem $\geq 1:40$ (95% CI) Dzień 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Wskaźnik serokonwersji (95% CI)** Dzień 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Współczynnik serokonwersji (95% CI)*** Dzień 43 do dnia 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Seroprotekcja zdefiniowana jako miano oznaczone metodą HI $\geq 1:40$

** Serokonwersja zdefiniowana jako niewykrywalne miano do $\geq 1:40$ lub 4-krotny wzrost w stosunku do wykrywalnego miana w dniu 1

*** Współczynniki średniej geometrycznej miana

* Seroprotekcja zdefiniowana jako miano oznaczone metodą HI $\geq 1:40$

** Serokonwersja zdefiniowana jako niewykrywalne miano do $\geq 1:40$ lub 4-krotny wzrost w stosunku do wykrywalnego miana w dniu 1

*** Współczynniki średniej geometrycznej miana

Wyniki immunogenności dotyczące szczepionki Focetria H1N1v (badanie V111_03):

Wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji oznaczone metodą HI i współczynnik serokonwersji wyrażony jako wskaźnik średniej geometrycznej z HI dla przeciwciał antyHA przeciwko H1N1 po podaniu jednej i dwóch dawek po 7,5 mikrograma szczepionki Focetria oceniono u 70 dzieci i młodzieży (w wieku od 9 do 17 lat), 60 dzieci (w wieku od 3 do 8 lat), 58 dzieci (w wieku od 13 do 35 miesięcy) i 49 niemowląt (w wieku od 6 do 11 miesięcy). Kryteria immunogenności ustalone przez Komitet ds. Produktów Leczniczych stosowanych u Ludzi (CHMP) dla osób dorosłych (od 18 do 60 lat) zostały spełnione po podaniu pierwszej i drugiej dawki we wszystkich wyżej opisanych grupach wiekowych (zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupie osób, które na początku badania były seronegatywne).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Foclivia w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży nad uodpornieniem czynnym na podtyp H5N1 wirusa grypy typu A (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Szczepionka Foclivia została dopuszczona do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względów naukowych nie było możliwe uzyskanie

pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszystkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane w odniesieniu do szczepionki Foclivia oraz sezonowej szczepionki przeciw grypie z adiuwantem MF59C.1 i wynikające z konwencjonalnych badań dotyczących badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, miejscowej tolerancji, płodności kobiet oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa (aż do końca okresu laktacji), nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

Informacje o adiuwancie, patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

1 rok.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Wyrzucić, jeśli szczepionka była zamrożona. 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 wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Delikatnie wstrząsnąć fiolkę wielodawkową każdorazowo przed pobraniem pojedynczej dawki szczepionki (0,5 ml) do strzykawki. Prawidłowym wyglądem szczepionki Foclivia po wstrząśnięciu jest mleczno-biała zawiesina.

Wzrokowo sprawdzić wygląd zawiesiny przed podaniem. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek części lub nieprawidłowego wyglądu szczepionkę należy wyrzucić.

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

Na etykiecie fiołki należy zapisać datę i godzinę pobrania pierwszej dawki.

Pomiędzy podaniem kolejnych dawek należy umieścić fiołkę wielodawkową w zalecanych warunkach przechowywania w temperaturze 2–8°C. Zaleca się wykorzystanie fiołki wielodawkowej w ciągu 24 godzin od pobrania pierwszej dawki.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki szczepionki lub jej odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/577/004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 października 2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 czerwiec 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road, Speke, Liverpool
L-24 9GR
Wielka Brytania

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

Preparat Foclivia może znajdować się w obrocie tylko w przypadku oficjalnego ogłoszenia przez WHO/UE pandemii grypy, pod warunkiem że podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu szczepionki Foclivia uwzględni oficjalnie ogłoszony szczep pandemiczny.

• Oficjalne zwalnianie serii

Zgodnie z art. 114 dyrektywy 2001/83/WE, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Poza okresem pandemii obowiązują standardowe terminy i format raportów PSUR, ze szczególnym uwzględnieniem działań niepożądanych szczególnego znaczenia (ang. *adverse events of special interest*, AESI). Raporty powinny obejmować dane z bieżących badań lub właściwego stosowania, jeśli dotyczy, szczepów zapewniających gotowość na wypadek pandemii.

W przypadku pandemii należy się skoncentrować na terminowym i skutecznym monitoringu profilu bezpieczeństwa szczepionek przeciwgrypowych stosowanych podczas pandemii. Ponadto roczny cykl może być zbyt długi na ocenę szczepionki, której wysokie poziomy ekspozycji oczekiwane są w przeciągu krótkiego czasu. W związku z tym roczne raporty PSUR przypadające na okres pandemii zostaną zastąpione miesięcznymi „uproszczonymi raportami PSUR” (S-PSUR) wraz z informacją zbiorczą na temat dystrybucji szczepionki.

- Częstotliwość przedkładania raportów:
 - Odmierzanie czasu rozpoczyna się od pierwszego poniedziałku po dostawie pierwszej serii szczepionki.
 - Pierwszy termin zamknięcia bazy danych przypada po upływie 30 dni.
 - Raport S-PSUR powinien być złożony sprawozdawcy i członkom CHMP w 45. dniu.
 - Raport oceny sprawozdawcy powinien zostać przekazany członkom CHMP w 50. dniu.
 - Raport CHMP powinien zostać przekazany producentowi szczepionki w 55. dniu.
 - Przez pierwsze 6 miesięcy obowiązuje raportowanie miesięczne.
 - Okresowość będzie poddana rewizji przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i (współ-)sprawozdawcę w odstępach 6-miesięcznych.

Jeśli CHMP uzna, że raport S-PSUR nie jest już konieczny, należy złożyć pełny raport PSUR obejmujący okres od terminu zamknięcia bazy danych zawartych w ostatnim rutynowym raporcie PSUR w terminie uzgodnionym ze sprawozdawcą.

- Format uproszczonych raportów PSUR:

Do raportu PSUR należy wprowadzić jedynie dane raportowane spontanicznie. Raport musi zawierać następujące tabele z danymi łącznymi.

1. Przegląd wszystkich przypadków spontanicznych w danym kraju, podzielonych według rodzaju raportu (potwierdzony medycznie lub niepotwierdzony medycznie) i stopnia nasilenia, za okres sprawozdawczy oraz sumarycznie.
2. Przegląd wszystkich spontanicznych działań niepożądanych według Klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz terminu preferowanego (PT), stratyfikowanych ze względu na rodzaj raportu (potwierdzony medycznie lub niepotwierdzony medycznie) i obejmujący liczbę raportów zgonów, za okres sprawozdawczy oraz sumarycznie.
3. Działania niepożądane szczególnego znaczenia (AESI) stratyfikowane względem rodzaju raportu (potwierdzony medycznie lub niepotwierdzony medycznie). AESI zdefiniowano jako:

Zapalenie nerwów	Terminy preferowane: „pleksopatia ramienna”, „mononeuropatia”, „zapalenie nerwów”, „nerwoból z zanikiem mięśni”, „zapalenie korzeni nerwów rdzeniowych”
Drgawki	Zawężony termin ustandaryzowany (ang. <i>Standard MedDRA Query</i> , SMQ): „uogólnione napady drgawkowe poszczepienne”
Zapalenie mózgu (zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego)	Zawężony SMQ: „niezakaźne zapalenie mózgu”
Zapalenie naczyń	Zawężony SMQ: „zapalenie naczyń”
Zespół Guillaina-Barrégo	Zawężony SMQ: „zespół Guillaina-Barrégo”
Demielinizacja	Zawężony SMQ: „demielinizacja” (zespół Guillaina-Barrégo jest również uwzględniony w tym terminie SMQ, a zatem liczba przypadków dla tych dwóch kategorii będzie się pokrywać)
Obwodowe porażenie nerwu twarzowego	Terminy preferowane: „porażenie nerwu twarzowego”, „paraliż nerwu twarzowego”, „paraliż oczno-twarzowy”, „porażenie Bella”
Małopłytkowość immunologiczna	Termin wysokiego poziomu (ang. <i>High Level Term</i> , HLT): małopłytkowości

4. Niewymienione ciężkie działania niepożądane (SOC, PT), podzielone według rodzaju raportu (potwierdzony medycznie lub niepotwierdzony medycznie), za okres sprawozdawczy i sumarycznie.

5. Wszystkie spontaniczne działania niepożądane według grupy wiekowej, zgodnie z SOC i PT, podzielone według rodzaju raportu (potwierdzony medycznie lub niepotwierdzony medycznie), za okres sprawozdawczy i sumarycznie.
6. Wszystkie spontaniczne działania niepożądane (SOC, PT) występujące u kobiet w ciąży, stratyfikowane względem rodzaju raportu (potwierdzony medycznie lub niepotwierdzony medycznie), za okres sprawozdawczy i sumarycznie.

Podczas zestawiania danych należy przestrzegać następujących zasad:

- Wszystkie tabele, z wyjątkiem tabeli 1, będą oparte na liczbie działań niepożądanych (przedstawionych na poziomie PT, uporządkowanych na podstawie Klasyfikacji układów i narządów), a nie liczby przypadków.
- Wszystkie tabele będą oparte na danych generycznych, a nie swoistych dla produktu.¹ Dane swoiste dla produktu można ocenić podczas przygotowania sygnałnego.
- „Sumarycznie” dotyczy okresu od zastosowania szczepionki; działania niepożądane niezgłoszone podczas omawianego okresu nie powinny być przedstawiane w tabelach.
- Wszystkie działania niepożądane niepotwierdzone medycznie to takie, które zostały wprowadzone do bazy danych przed terminem jej zamknięcia. Działania niepożądane, które nie zostały jeszcze wprowadzone, powinny być ujęte w kolejnym raporcie S-PSUR.
- Lista liniowa przypadków śmiertelnych zostanie dołączona do Aneksu.

Należy przedłożyć krótkie podsumowanie, w którym zostaną zaznaczone zweryfikowane sygnały i obszary budzące niepokój oraz uwzględnione informacje wynikające z rozszerzonego monitorowania bezpieczeństwa (ang. *Enhanced Safety Surveillance*, ESS). W przypadku wielu sygnałów przygotowanie sygnałów może być uporządkowane według stopnia ważności. Należy przedłożyć odpowiedni harmonogram złożenia pełnego raportu oceny sygnałów.

Raport dotyczący dystrybucji szczepionki

Aby przedstawić Raport bezpieczeństwa w pełnym kontekście, należy uwzględnić podsumowanie dotyczące dystrybucji szczepionki oraz przedstawić szczegółowe informacje dotyczące liczby dawek szczepionki rozprowadzonych w:

- i) państwach członkowskich UE dla okresu sprawozdawczego według liczby serii,
- ii państwach członkowskich UE łącznie oraz
- iii w pozostałych państwach.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

¹ Zakładając, że w znacznej liczbie przypadków nazwa produktu nie zostanie podana.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Podczas pandemii wnioskodawca zbiera dane dotyczące bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności szczepionki pandemicznej i przedkłada takie informacje CHMP do oceny.	W zależności od i po wdrożeniu szczepionki, gdy będzie miała miejsce pierwsza pandemia.
Podczas pandemii wnioskodawca przeprowadzi rozszerzone monitorowanie bezpieczeństwa (ESS), jak określono w planie zarządzania ryzykiem (RMP).	W zależności od i po wdrożeniu szczepionki, gdy będzie miała miejsce pierwsza pandemia.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE NA STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Foclivia zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Szczepionka przeciw grypie pandemicznej (antygen powierzchniowy, inaktywowany, z adiuwantem)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna dawka (0,5 ml) zawiera: substancje czynne: antygeny powierzchniowe wirusa grypy (hemaglutynina i neuraminidaza), namnażanego w zależnych jajach kur ze zdrowych stad, z dodatkiem adiuwanta MF59C.1, szczepu:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 mikrograma hemaglutyniny

Adiuwant: MF59C.1, emulsja: olej w wodzie zawierająca skwaleń jako fazę olejową, stabilizowana polisorbatem 80 i trioleinianem sorbitanu w buforze cytrynianowym (sodu cytrynian, kwas cytrynowy).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, potasu chlorek, potasu diwodorofosforan, disodu fosforanu dwuwodny, magnezu chlorek sześciowodny, wapnia chlorek dwuwodny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań.

1 dawka (0,5 ml) w ampułko-strzykawce z igłą

1 dawka (0,5 ml) w ampułko-strzykawce bez igły

10 dawek po 0,5 ml w ampułko-strzykawkach z igłą

10 dawek po 0,5 ml w ampułko-strzykawkach bez igły

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podania domięśniowego w mięsień naramienny.

Ostrzeżenie: Nie wstrzykiwać donaczyniowo i śródskórnio.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Delikatnie wstrząsnąć przed użyciem.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Usunąć w sposób zgodny z lokalnymi wymaganiami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/577/001 1 ampułko-strzykawka z igłą
EU/1/09/577/002 10 ampułko-strzykawk z igłą
EU/1/09/577/005 1 ampułko-strzykawka bez igły
EU/1/09/577/006 10 ampułko-strzykawk bez igły

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE NA FIOŁKĘ 1-DAWKOWĄ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Foclivia zawiesina do wstrzykiwań

Szczepionka przeciw grypie pandemicznej (antygen powierzchniowy, inaktywowany, z adiuwantem)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna dawka (0,5 ml) zawiera: substancje czynne: antygeny powierzchniowe wirusa grypy (hemaglutynina i neuraminidaza), namnażanego w zależnych jajach kur ze zdrowych stad, z dodatkiem adiuwanta MF59C.1, szczepu:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 mikrograma hemaglutyniny

Adiuwant: MF59C.1, emulsja: olej w wodzie zawierająca skwalen jako fazę olejową, stabilizowana polisorbatem 80 i trioleinianem sorbitanu w buforze cytrynianowym (sodu cytrynian, kwas cytrynowy).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, potasu chlorek, potasu diwodorofosforan, disodu fosforanu dwuwodny, magnezu chlorek sześciowodny, wapnia chlorek dwuwodny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Fiolka

10 x 1 dawka

1 dawka (0,5 ml)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podania domięśniowego w mięsień naramienny.

Ostrzeżenie: Nie wstrzykiwać donaczyniowo i śródskórnio.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Delikatnie wstrząsnąć przed użyciem.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Usunąć w sposób zgodny z lokalnymi wymaganiami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/577/003

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE NA FIOŁKĘ 10-DAWKOWĄ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna dawka (0,5 ml) zawiera: substancje czynne: antygeny powierzchniowe wirusa grypy (hemaglutynina i neuraminidaza), namnażanego w zależonych jajach kur ze zdrowych stad, z dodatkiem adiuwanta MF59C.1, szczepu:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 mikrograma hemaglutyniny

Adiuwant: MF59C.1, emulsja: olej w wodzie zawierająca skwalen jako fazę olejową, stabilizowana polisorbatem 80 i trioleinianem sorbitanu w buforze cytrynianowym (sodu cytrynian, kwas cytrynowy).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, potasu chlorek, potasu diwodorofosforan, disodu fosforanu dwuwodny, magnezu chlorek sześciowodny, wapnia chlorek dwuwodny, tiomersal, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Fiolka

10 x 10 dawek po 0,5 ml

1 dawka (0,5 ml)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podania domięśniowego w mięsień naramienny.

Ostrzeżenie: Nie wstrzykiwać donaczyniowo i śródskórnio.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Delikatnie wstrząsnąć przed użyciem.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Usunąć w sposób zgodny z lokalnymi wymaganiami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/577/004

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA STRZYKAWKĘ 1 FIOŁKĘ 1-DAWKOWĄ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Foclivia zawiesina do wstrzykiwań
Szczepionka przeciw grypie pandemicznej (antygen powierzchniowy, inaktywowany, z adiuwantem).
Wstrzyknięcie im. w mięsień naramienny

2. SPOSÓB PODAWANIA

Delikatnie wstrząsnąć przed użyciem.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 dawka (0,5 ml)

6. INNE

Seqirus S.r.l. - Włochy
Przechowywać w lodówce.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA małych OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOLKĘ 10-DAWKOWĄ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Foclivia zawiesina do wstrzykiwań
Szczepionka przeciw grypie pandemicznej (antygen powierzchniowy, inaktywowany, z adiuwantem).
Wstrzyknięcie im. w mięsień naramienny

2. SPOSÓB PODAWANIA

Delikatnie wstrząsnąć przed użyciem.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Fiolka 5 ml zawiera 10 dawek (0,5 ml/dawkę)

6. INNE

Seqirus S.r.l. - Włochy
Przechowywać w lodówce.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Foclivia zawiesina do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Szczepionka przeciw grypie pandemicznej (H5N1) (antygen powierzchniowy, inaktywowany, z adiuwantem)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem szczepionki, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest szczepionka Foclivia i w jakim celu się ją stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Foclivia
3. Jak stosować szczepionkę Foclivia
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać szczepionkę Foclivia
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest szczepionka Foclivia i w jakim celu się ją stosuje

Foclivia jest szczepionką podawaną w celu ochrony przeciwko grypie pandemicznej w przypadku oficjalnie ogłoszonej pandemii.

Grypa pandemiczna to rodzaj grypy, która pojawia się w różnych odstępach czasu: od mniej niż 10 lat do wielu dziesiętek lat. Rozprzestrzenia się szybko na całym świecie. Objawy grypy pandemicznej są podobne do objawów zwykłej grypy, ale mogą być bardziej poważne.

Szczepionka jest przeznaczona do stosowania w celu zapobiegania grypie wywoływanej wirusem typu H5N1.

Po podaniu człowiekowi szczepionki naturalny system obronny organizmu (układ odpornościowy) wytwarza własną odporność (przeciwciała) przeciw chorobie. Żaden ze składników szczepionki nie może wywołać grypy.

Jak w przypadku wszystkich szczepionek, Foclivia może nie w pełni ochronić wszystkie zaszczepione osoby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Foclivia

Kiedy nie stosować szczepionki Foclivia:

- jeśli u pacjenta wystąpiła poważna reakcja alergiczna (tzn. zagrażająca życiu) na którykolwiek ze składników szczepionki Foclivia,
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na szczepionki przeciw grypie lub którykolwiek z pozostałych składników szczepionki Foclivia,
- jeśli u pacjenta występuje uczulenie na jajka, białko kurze, albuminy jaja kurzego,

- jeśli u pacjenta występuje uczulenie na siarczan kanamycyny i siarczan neomycyny (antybiotyki), hydrokortyzon, formaldehyd, bromek cetylotrimetyloamoniowy.
- Objawy reakcji alergicznej mogą obejmować swędzącą wysypkę skórą, płytki oddech oraz obrzęk twarzy lub języka.
- Jednak w przypadku pandemii nadal można podać szczepionkę, pod warunkiem że w razie wystąpienia reakcji alergicznej dostępna jest natychmiastowa pomoc medyczna.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania szczepionki należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką:

- jeśli pacjent ma gorączkę,
- jeśli pacjent jest chory lub ma infekcję,
- jeśli pacjent jest poddawany leczeniu immunosupresyjnemu, np. leczeniu kortykosteroidami lub chemioterapii w przypadku nowotworu lub u pacjenta występuje podatność na infekcje (niedobór odporności).

Jeśli pacjent ma problemy z krwawieniem lub łatwo dochodzi u niego do powstawania siniaków, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence.

Lekarz ma obowiązek poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia drgawek, zwłaszcza w przypadku pacjentów chorych na epilepsję.

Po każdym ukłuciu igłą, lub nawet przed ukłuciem, może dojść do omdlenia. Jeśli doszło do omdlenia przy poprzednim ukłuciu igłą, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence.

Szczepionka Foclivia może nie w pełni chronić wszystkie zaszczone osoby, zwłaszcza osoby w podeszłym wieku lub osoby z osłabionym układem odpornościowym, takie jak pacjenci z zakażeniem HIV, lub osoby ze współistniejącymi, długotrwałymi chorobami, takimi jak cukrzyca, choroba płuc lub serca. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występuje osłabiony układ odpornościowy lub współistniejąca, długotrwała choroba.

Jeżeli istnieje jedna z powyższych sytuacji należy **POINFORMOWAĆ LEKARZA LUB PIELĘGNIARKĘ**, ponieważ szczepienie może być niezalecane lub należy je odłożyć na późniejszy termin.

Szczepionka Foclivia a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarence o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym lekach wydawanych bez recepty, jak również o niedawnym przyjęciu innej szczepionki.

Szczepionkę Foclivia można podawać jednocześnie ze szczepionkami przeciw grypie sezonowej (bez adiuwantów). Brak jest informacji na temat podawania szczepionki Foclivia ze szczepionkami innymi, niż przeciw grypie. Jeśli nie można uniknąć podawania szczepionki Foclivia z innymi szczepionkami, szczepionki należy podawać w przeciwległe ramiona. W takich przypadkach działania niepożądane mogą być nasilone.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarki przed zastosowaniem tej szczepionki. Lekarz musi ocenić korzyści i potencjalne ryzyko związane z podaniem szczepionki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane wymienione w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane” mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Foclivia zawiera sód i potas

Szczepionka Foclivia zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) i mniej niż 1 mmol potasu (39 mg) na dawkę. Przyjmuje się zatem, że nie zawiera sodu ani potasu.

3. Jak stosować szczepionkę Foclivia

Szczepionka jest podawana przez lekarza lub pielęgniarkę zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. Dawka (0,5 ml) szczepionki jest wstrzykiwana w ramię (mięsień naramienny) lub górną część uda, w zależności od masy mięśniowej.

Drugą dawkę szczepionki należy podać po upływie przynajmniej 3 tygodni.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, Foclivia może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub udać się do oddziału ratunkowego najbliższego szpitala, jeśli u pacjenta wystąpią następujące działania niepożądane – może być konieczna pilna pomoc medyczna lub hospitalizacja:

- trudności w oddychaniu, zawroty głowy, słaby i szybki puls oraz wysypka skórna, które są objawami reakcji anafilaktycznej (bardzo ciężka reakcja alergiczna)

Wymienione niżej działania niepożądane wystąpiły po podaniu szczepionki Foclivia podczas badań klinicznych:

Łagodne działania niepożądane

Bardzo często (występują u więcej niż 1 na 10 zaszczepionych):

- Ból/tkliwość dotykowa w miejscu wstrzyknięcia
- Stwardnienie skóry w miejscu wstrzyknięcia
- Zaczernienie skóry w miejscu wstrzyknięcia
- Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
- Siniak w miejscu wstrzyknięcia*
- Ból mięśni
- Ból głowy
- Zmęczenie
- Ogólnie złe samopoczucie
- Dreszcze
- Pocenie się*
- Nudności*
- Zmiana nawyków żywieniowych**
- Biegunka
- Wymioty
- Pocenie się i nietypowe pocenie się**
- Senność**
- Drażliwość**
- Nietypowa płaczliwość**
- Gorączka***

**Zgłaszano w kategorii „Często” u dorosłych i osób w podeszłym wieku.*

***Zgłaszano tylko u niemowląt i małych dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy.*

****Zgłaszano w kategorii „Bardzo często” tylko u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 8 lat. Zgłaszano w kategorii „Często” u młodzieży i dorosłych w wieku od 9 do 60 lat i w kategorii „Niezbyt często” u osób w podeszłym wieku (powyżej 61 lat)*

Często (występują u 1 do 10 na 100 zaszczepionych):

- Ból stawów
- Krwawienie w miejscu wstrzyknięcia
- Utrata apetytu

Niezbyt często (występują u 1 do 10 na 1000 zaszczepionych):

- Pokrzywka

Te objawy niepożądane są zazwyczaj łagodne i ustępują bez leczenia w ciągu 3 dni. Jeżeli objawy te nie ustępują, należy SKONSULTOWAĆ SIĘ Z LEKARZEM.

Działania niepożądane u pacjentów ze współistniejącymi, długotrwałymi chorobami, takimi jak cukrzyca, choroba płuc lub serca, i pacjentów z osłabionym układem odpornościowym (obniżona odporność), takich jak pacjenci z zakażeniem HIV

Nudności, ból stawów, biegunkę i utratę apetytu zgłaszano bardzo często w tej populacji. Ponadto często zgłaszano wymioty.

Inne rzadko występujące działania niepożądane zaobserwowane po podaniu

Wymienione poniżej dodatkowe działania niepożądane wystąpiły w ciągu kilku dni lub tygodni po podaniu innej szczepionki o nazwie Focetria przeciwko grypie H1N1v, podobnej do szczepionki Foclivia i z tym samym adiuwantem. Te działania niepożądane mogą wystąpić po podaniu szczepionki Foclivia.

- Uogólnione reakcje skórne, w tym:
 - Świąd
 - Wysypka lub obrzęk skóry i błon śluzowych
 - Obrzęk naczynioruchowy (nieprawidłowy obrzęk skóry, zwykle wokół oczu, warg, języka, dłoni lub stóp, spowodowany reakcją alergiczną).
- Zaburzenia jelitowe, np.:
 - Ból brzucha
- Zawroty głowy, senność
- Zaburzenia neurologiczne, np.:
 - Silny pulsujący lub przeszywający ból wzdłuż jednego lub wielu nerwów
 - Mrowienie
 - Drgawki
 - Zapalenie nerwów
 - Omdlenia lub stan przedomdleniowy
- Powiększenie węzłów chłonnych, kołatanie serca (nieregularne lub silne bicie serca), tachykardia (szybsze niż normalnie bicie serca), osłabienie, ból kończyn, kaszel i astenia (niezwykle osłabienie).
- Reakcje alergiczne z możliwością wystąpienia duszności, świszczącego oddechu, obrzęku gardła lub prowadzące do niebezpiecznego spadku ciśnienia krwi, które może prowadzić do wstrząsu, jeśli nie jest stosowane odpowiednie leczenie. Lekarze są świadomi tego ryzyka i są przygotowani do leczenia w nagłych wypadkach.

Ponadto wymienione poniżej działania niepożądane wystąpiły w ciągu dni lub tygodni po rutynowym, corocznym podaniu szczepionek (zarówno z adiuwantem, jak i bez adiuwantów) zapobiegających infekcji wirusem grypy sezonowej. Te działania niepożądane mogą wystąpić w przypadku szczepionki Foclivia.

- Mała liczba płytek we krwi, co może prowadzić do krwawień lub siniaków.
- Zapalenie naczyń (zapalenie naczyń krwionośnych, które może powodować wysypkę skórą, ból stawów i chorobę nerek).
- Rumień wielopostaciowy (rodzaj skórnej reakcji alergicznej występującej po podaniu leku, w wyniku infekcji czy choroby).
- Zaburzenia neurologiczne, takie jak zapalenie mózgu i rdzenia (zapalenie ośrodkowego układu nerwowego) i rodzaj porażenia znany jako zespół Guillaina-Barrégo.
- Obrzęk, ból i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, obejmujące więcej niż 10 cm i trwające dłużej niż tydzień (podobna do zapalenia tkanki łącznej reakcja w miejscu wstrzyknięcia).
- Rozległy obrzęk kończyny, w którą było wykonane wstrzyknięcie, trwający dłużej niż tydzień.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać szczepionkę Foclivia

Szczepionkę należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować szczepionki Foclivia po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i etykiecie po „Termin ważności/EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Wyrzucić, jeśli szczepionka była zamrożona. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Foclivia

- Substancja czynna:

Substancjami czynnymi szczepionki są oczyszczone białka wirusa (zwane hemaglutyniną i neuraminidazą). Są one wyizolowane z powierzchni wirusów grypy, które są hodowane w zależnych jajach kur ze zdrowych stad i inaktywowane formaldehydem. Te białka wirusa są przygotowywane ze szczepu wirusa grypy zgodnego z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia i decyzją UE w przypadku oficjalnie ogłoszonej pandemii.

Jedna dawka (0,5 ml) szczepionki zawiera przynajmniej 7,5 mikrograma hemaglutyniny z zalecanego szczepu wirusa grypy:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- **Adiuwant:**

Szczepionka zawiera „adiuwant” (związek zawierający skwalen) w celu wytworzenia lepszej odpowiedzi. Adiuwant zawiera także polisorbat 80 i trioleinian sorbitanu w buforze cytrynianowym (sodu cytrynian, kwas cytrynowy).

- **Pozostałe składniki:**

Pozostałe składniki to: sodu chlorek, potasu chlorek, potasu diwodorofosforan, disodu fosforanu dwuwodny, magnezu chlorek sześciowodny, wapnia chlorek dwuwodny i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda szczepionka Foclivia i co zawiera opakowanie

Foclivia to mleczno-biały płyn.

Jest dostarczany:

w gotowej do użycia strzykawce zawierającej pojedynczą dawkę (0,5 ml) do wstrzyknięcia, w pudełku po 1 lub 10, z lub bez igły.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Włochy

Wytwórca

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Holandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Szczepionka Foclivia została dopuszczona do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że z powodu ograniczeń naukowych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tej szczepionki.

Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o szczepionce i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Szczegółowe informacje o tej szczepionce znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja podawania szczepionki:

Szczepionki w żadnym razie nie wolno podawać dożylnie ani śródskórnym. Brak danych dotyczących podskórnego podania szczepionki Foclivia.

W przypadku stosowania ampułko–strzykawki bez igły, zaopatrzonej w system Luer Lock, należy usunąć nasadkę, odkręcając ją w kierunku odwrotnym do ruchu wskazówek zegara. Po usunięciu nasadki należy przymocować igłę do strzykawki, przekręcając ją w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, aż do zablokowania. Gdy igła jest zablokowana, należy usunąć osłonkę igły i podać szczepionkę.

Gotowa do użycia strzykawka zawierająca pojedynczą dawkę 0,5 ml do wstrzyknięcia.

Delikatnie wstrząsnąć przed użyciem. Prawidłowym wyglądem szczepionki Foclivia po wstrząśnięciu jest mleczno-biała zawiesina.

Wszelkie niewykorzystane resztki szczepionki lub jej odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Foclivia zawiesina do wstrzykiwań

Szczepionka przeciw grypie pandemicznej (H5N1) (antygen powierzchniowy, inaktywowany, z adiuwantem)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem szczepionki, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest szczepionka Foclivia i w jakim celu się ją stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Foclivia
3. Jak stosować szczepionkę Foclivia
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać szczepionkę Foclivia
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest szczepionka Foclivia i w jakim celu się ją stosuje

Foclivia jest szczepionką podawaną w celu ochrony przeciwko grypie pandemicznej w przypadku oficjalnie ogłoszonej pandemii.

Grypa pandemiczna to rodzaj grypy, która pojawia się w różnych odstępach czasu: od mniej niż 10 lat do wielu dziesiętek lat. Rozprzestrzenia się szybko na całym świecie. Objawy grypy pandemicznej są podobne do objawów zwykłej grypy, ale mogą być bardziej poważne.

Szczepionka jest przeznaczona do stosowania w celu zapobiegania grypie wywoływanej wirusem typu H5N1.

Po podaniu człowiekowi szczepionki naturalny system obronny organizmu (układ odpornościowy) wytwarza własną odporność (przeciwciała) przeciw chorobie. Żaden ze składników szczepionki nie może wywołać grypy.

Jak w przypadku wszystkich szczepionek, Foclivia może nie w pełni ochronić wszystkie zaszczepione osoby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Foclivia

Kiedy nie stosować szczepionki Foclivia:

- jeśli u pacjenta wystąpiła poważna reakcja alergiczna (tzn. zagrażająca życiu) na którykolwiek ze składników szczepionki Foclivia,
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na szczepionki przeciw grypie lub którykolwiek z pozostałych składników szczepionki Foclivia,
- jeśli u pacjenta występuje uczulenie na jajka, białko kurze, albuminy jaja kurzego,

- jeśli u pacjenta występuje uczulenie na siarczan kanamycyny i siarczan neomycyny (antybiotyki), hydrokortyzon, formaldehyd, bromek cetylotrimetyloamoniowy.
- Objawy reakcji alergicznej mogą obejmować swędzącą wysypkę skórą, płytki oddech oraz obrzęk twarzy lub języka.
- Jednak w przypadku pandemii nadal można podać szczepionkę, pod warunkiem że w razie wystąpienia reakcji alergicznej dostępna jest natychmiastowa pomoc medyczna.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania szczepionki należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką:

- jeśli pacjent ma gorączkę,
- jeśli pacjent jest chory lub ma infekcję,
- jeśli pacjent jest poddawany leczeniu immunosupresyjnemu, np. leczeniu kortykosteroidami lub chemioterapii w przypadku nowotworu lub u pacjenta występuje podatność na infekcje (niedobór odporności).

Jeśli pacjent ma problemy z krwawieniem lub łatwo dochodzi u niego do powstawania siniaków, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence.

Lekarz ma obowiązek poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia drgawek, zwłaszcza w przypadku pacjentów chorych na epilepsję.

Po każdym ukłuciu igłą, lub nawet przed ukłuciem, może dojść do omdlenia. Jeśli doszło do omdlenia przy poprzednim ukłuciu igłą, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence.

Szczepionka Foclivia może nie w pełni chronić wszystkie zaszczone osoby, zwłaszcza osoby w podeszłym wieku lub osoby z osłabionym układem odpornościowym, takie jak pacjenci z zakażeniem HIV, lub osoby ze współistniejącymi, długotrwałymi chorobami, takimi jak cukrzyca, choroba płuc lub serca. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występuje osłabiony układ odpornościowy lub współistniejąca, długotrwała choroba.

Jeżeli istnieje jedna z powyższych sytuacji należy **POINFORMOWAĆ LEKARZA LUB PIELĘGNIARKĘ**, ponieważ szczepienie może być niezalecane lub należy je odłożyć na późniejszy termin.

Szczepionka Foclivia a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarence o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym lekach wydawanych bez recepty, jak również o niedawnym przyjęciu innej szczepionki.

Szczepionkę Foclivia można podawać jednocześnie ze szczepionkami przeciw grypie sezonowej (bez adiuwantów). Brak jest informacji na temat podawania szczepionki Foclivia ze szczepionkami innymi, niż przeciw grypie. Jeśli nie można uniknąć podawania szczepionki Foclivia z innymi szczepionkami, szczepionki należy podawać w przeciwległe ramiona. W takich przypadkach działania niepożądane mogą być nasilone.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarki przed zastosowaniem tej szczepionki. Lekarz musi ocenić korzyści i potencjalne ryzyko związane z podaniem szczepionki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane wymienione w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane” mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Foclivia zawiera sód i potas

Szczepionka Foclivia zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) i mniej niż 1 mmol potasu (39 mg) na dawkę. Przyjmuje się zatem, że nie zawiera sodu ani potasu.

3. Jak stosować szczepionkę Foclivia

Szczepionka jest podawana przez lekarza lub pielęgniarkę zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. Dawka (0,5 ml) szczepionki jest wstrzykiwana w ramię (mięsień naramienny) lub górną część uda, w zależności od masy mięśniowej.

Drugą dawkę szczepionki należy podać po upływie przynajmniej 3 tygodni.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, Foclivia może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub udać się do oddziału ratunkowego najbliższego szpitala, jeśli u pacjenta wystąpią następujące działania niepożądane – może być konieczna pilna pomoc medyczna lub hospitalizacja:

- trudności w oddychaniu, zawroty głowy, słaby i szybki puls oraz wysypka skórna, które są objawami reakcji anafilaktycznej (bardzo ciężka reakcja alergiczna)

Wymienione niżej działania niepożądane wystąpiły po podaniu szczepionki Foclivia podczas badań klinicznych:

Łagodne działania niepożądane

Bardzo często (występują u więcej niż 1 na 10 zaszczepionych):

- Ból/tkliwość dotykowa w miejscu wstrzyknięcia
- Stwardnienie skóry w miejscu wstrzyknięcia
- Zaczernienie skóry w miejscu wstrzyknięcia
- Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
- Siniak w miejscu wstrzyknięcia*
- Ból mięśni
- Ból głowy
- Zmęczenie
- Ogólnie złe samopoczucie
- Dreszcze
- Pocenie się*
- Nudności*
- Zmiana nawyków żywieniowych**
- Biegunka
- Wymioty
- Pocenie się i nietypowe pocenie się**
- Senność**
- Drażliwość**
- Nietypowa płaczliwość**
- Gorączka***

**Zgłaszano w kategorii „Często” u dorosłych i osób w podeszłym wieku.*

***Zgłaszano tylko u niemowląt i małych dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy.*

****Zgłaszano w kategorii „Bardzo często” tylko u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 8 lat. Zgłaszano w kategorii „Często” u młodzieży i dorosłych w wieku od 9 do 60 lat i w kategorii „Niezbędnie często” u osób w podeszłym wieku (powyżej 61 lat)*

Często (występują u 1 do 10 na 100 zaszczepionych):

- Ból stawów
- Krwawienie w miejscu wstrzyknięcia
- Utrata apetytu

Niezbędnie często (występują u 1 do 10 na 1000 zaszczepionych):

- Pokrzywka

Te objawy niepożądane są zazwyczaj łagodne i ustępują bez leczenia w ciągu 3 dni. Jeżeli objawy te nie ustępują, należy SKONSULTOWAĆ SIĘ Z LEKARZEM.

Działania niepożądane u pacjentów ze współistniejącymi, długotrwałymi chorobami, takimi jak cukrzyca, choroba płuc lub serca, i pacjentów z osłabionym układem odpornościowym (obniżona odporność), takich jak pacjenci z zakażeniem HIV

Nudności, ból stawów, biegunkę i utratę apetytu zgłaszano bardzo często w tej populacji. Ponadto często zgłaszano wymioty.

Inne rzadko występujące działania niepożądane zaobserwowane po podaniu

Wymienione poniżej dodatkowe działania niepożądane wystąpiły w ciągu kilku dni lub tygodni po podaniu innej szczepionki o nazwie Focetria przeciwko grypie H1N1v, podobnej do szczepionki Foclivia i z tym samym adiuwantem. Te działania niepożądane mogą wystąpić po podaniu szczepionki Foclivia.

- Uogólnione reakcje skórne, w tym:
 - Świąd
 - Wysypka lub obrzęk skóry i błon śluzowych
 - Obrzęk naczynioruchowy (nieprawidłowy obrzęk skóry, zwykle wokół oczu, warg, języka, dłoni lub stóp, spowodowany reakcją alergiczną).
- Zaburzenia jelitowe, np.:
 - Ból brzucha
- Zawroty głowy, senność
- Zaburzenia neurologiczne, np.:
 - Silny pulsujący lub przeszywający ból wzdłuż jednego lub wielu nerwów
 - Mrowienie
 - Drgawki
 - Zapalenie nerwów
 - Omdlenia lub stan przedomdleniowy
- Powiększenie węzłów chłonnych, kołatanie serca (nieregularne lub silne bicie serca), tachykardia (szybsze niż normalnie bicie serca), osłabienie, ból kończyn, kaszel i astenia (niezwykle osłabienie).
- Reakcje alergiczne z możliwością wystąpienia duszności, świszczącego oddechu, obrzęku gardła lub prowadzące do niebezpiecznego spadku ciśnienia krwi, które może prowadzić do wstrząsu, jeśli nie jest stosowane odpowiednie leczenie. Lekarze są świadomi tego ryzyka i są przygotowani do leczenia w nagłych wypadkach.

Ponadto wymienione poniżej działania niepożądane wystąpiły w ciągu dni lub tygodni po rutynowym, corocznym podaniu szczepionek, (zarówno z adiuwantem, jak i bez adiuwantów) zapobiegających infekcji wirusem grypy sezonowej. Te działania niepożądane mogą wystąpić w przypadku szczepionki Foclivia.

- Mała liczba płytek we krwi, co może prowadzić do krwawień lub siniaków.
- Zapalenie naczyń (zapalenie naczyń krwionośnych, które może powodować wysypkę skórą, ból stawów i chorobę nerek).
- Rumień wielopostaciowy (rodzaj skórnej reakcji alergicznej występującej po podaniu leku, w wyniku infekcji czy choroby).
- Zaburzenia neurologiczne, takie jak zapalenie mózgu i rdzenia (zapalenie ośrodkowego układu nerwowego) i rodzaj porażenia znany jako zespół Guillaina-Barrégo.
- Obrzęk, ból i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, obejmujące więcej niż 10 cm i trwające dłużej niż tydzień (podobna do zapalenia tkanki łącznej reakcja w miejscu wstrzyknięcia).
- Rozległy obrzęk kończyny, w którą było wykonane wstrzyknięcie, trwający dłużej niż tydzień.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać szczepionkę Foclivia

Szczepionkę należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować szczepionki Foclivia po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i etykiecie po „Termin ważności/EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Wyrzucić, jeśli szczepionka była zamrożona. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Foclivia

- Substancja czynna:

Substancjami czynnymi szczepionki są oczyszczone białka wirusa (zwane hemaglutyniną i neuraminidazą). Są one wyizolowane z powierzchni wirusów grypy, które są hodowane w zależnych jajach kur ze zdrowych stad i inaktywowane formaldehydem. Te białka wirusa są przygotowywane ze szczepu wirusa grypy zgodnego z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia i decyzją UE w przypadku oficjalnie ogłoszonej pandemii.

Jedna dawka (0,5 ml) szczepionki zawiera przynajmniej 7,5 mikrograma hemaglutyniny z zalecanego szczepu wirusa grypy:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adiuwant:

Szczepionka zawiera „adiuwant” (związek zawierający skwalen) w celu wytworzenia lepszej odpowiedzi. Adiuwant zawiera także polisorbitat 80 i trioleinian sorbitanu w buforze cytrynianowym (sodu cytrynian, kwas cytrynowy).

- Pozostałe składniki:

Pozostałe składniki to: sodu chlorek, potasu chlorek, potasu diwodorofosforan, disodu fosforanu dwuwodny, magnezu chlorek sześciowodny, wapnia chlorek dwuwodny i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda szczepionka Foclivia i co zawiera opakowanie

Foclivia to mleczno-biały płyn.

Jest dostarczany:

w fiolce zawierającej pojedynczą dawkę (0,5 ml) do wstrzyknięcia.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Włochy

Wytwórca

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Holandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Szczepionka Foclivia została dopuszczona do obrotu w wyjątkowych okolicznościach.

Oznacza to, że z powodu ograniczeń naukowych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tej szczepionki.

Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o szczepionce i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Szczegółowe informacje o tej szczepionce znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Fiolka jednodawkowa: 1 fiolka zawierająca pojedynczą dawkę (0,5 ml) do wstrzyknięcia.

Instrukcja podawania szczepionki:

Szczepionki w żadnym razie nie wolno podawać dożylnie ani śródskórnym. Brak danych dotyczących podskórnego podania szczepionki Foclivia.

Delikatnie wstrząsnąć przed użyciem. Prawidłowym wyglądem szczepionki Foclivia po wstrząśnięciu jest mleczno-biała zawiesina.

Wszelkie niewykorzystane resztki szczepionki lub jej odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Foclivia zawiesina do wstrzykiwań w opakowaniu wielodawkowym

Szczepionka przeciw grypie pandemicznej (H5N1) (antygen powierzchniowy, inaktywowany, z adiuwantem)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem szczepionki, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest szczepionka Foclivia i w jakim celu się ją stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Foclivia
3. Jak stosować szczepionkę Foclivia
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać szczepionkę Foclivia
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest szczepionka Foclivia i w jakim celu się ją stosuje

Foclivia jest szczepionką podawaną w celu ochrony przeciwko grypie pandemicznej w przypadku oficjalnie ogłoszonej pandemii.

Grypa pandemiczna to rodzaj grypy, która pojawia się w różnych odstępach czasu: od mniej niż 10 lat do wielu dziesiętek lat. Rozprzestrzenia się szybko na całym świecie. Objawy grypy pandemicznej są podobne do objawów zwykłej grypy, ale mogą być bardziej poważne.

Szczepionka jest przeznaczona do stosowania w celu zapobiegania grypie wywoływanej wirusem typu H5N1.

Po podaniu człowiekowi szczepionki naturalny system obronny organizmu (układ odpornościowy) wytwarza własną odporność (przeciwciała) przeciw chorobie. Żaden ze składników szczepionki nie może wywołać grypy.

Jak w przypadku wszystkich szczepionek, Foclivia może nie w pełni ochronić wszystkie zaszczepione osoby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Foclivia

Kiedy nie stosować szczepionki Foclivia:

- jeśli u pacjenta wystąpiła poważna reakcja alergiczna (tzn. zagrażająca życiu) na którykolwiek ze składników szczepionki Foclivia,
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na szczepionki przeciw grypie lub którykolwiek z pozostałych składników szczepionki Foclivia,
- jeśli u pacjenta występuje uczulenie na jajka, białko kurze, albuminy jaja kurzego,

- jeśli u pacjenta występuje uczulenie na siarczan kanamycyny i siarczan neomycyny (antybiotyki), hydrokortyzon, formaldehyd, bromek cetylotrimetyloamoniowy.
- Objawy reakcji alergicznej mogą obejmować swędzącą wysypkę skórą, płytki oddech oraz obrzęk twarzy lub języka.
- Jednak w przypadku pandemii nadal można podać szczepionkę, pod warunkiem że w razie wystąpienia reakcji alergicznej dostępna jest natychmiastowa pomoc medyczna.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania szczepionki należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką:

- jeśli pacjent ma gorączkę,
- jeśli pacjent jest chory lub ma infekcję,
- jeśli pacjent jest poddawany leczeniu immunosupresyjnemu, np. leczeniu kortykosteroidami lub chemioterapii w przypadku nowotworu lub u pacjenta występuje podatność na infekcje (niedobór odporności).

Jeśli pacjent ma problemy z krwawieniem lub łatwo dochodzi u niego do powstawania siniaków, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence.

Lekarz ma obowiązek poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia drgawek, zwłaszcza w przypadku pacjentów chorych na epilepsję.

Po każdym ukłuciu igłą, lub nawet przed ukłuciem, może dojść do omdlenia. Jeśli doszło do omdlenia przy poprzednim ukłuciu igłą, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence.

Szczepionka Foclivia może nie w pełni chronić wszystkie zaszczone osoby, zwłaszcza osoby w podeszłym wieku lub osoby z osłabionym układem odpornościowym, takie jak pacjenci z zakażeniem HIV, lub osoby ze współistniejącymi, długotrwałymi chorobami, takimi jak cukrzyca, choroba płuc lub serca. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występuje osłabiony układ odpornościowy lub współistniejąca, długotrwała choroba.

Jeżeli istnieje jedna z powyższych sytuacji należy **POINFORMOWAĆ LEKARZA LUB PIELĘGNIARKĘ**, ponieważ szczepienie może być niezalecane lub należy je odłożyć na późniejszy termin.

Szczepionka Foclivia a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarence o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym lekach wydawanych bez recepty, jak również o niedawnym przyjęciu innej szczepionki.

Szczepionkę Foclivia można podawać jednocześnie ze szczepionkami przeciw grypie sezonowej (bez adiuwantów). Brak jest informacji na temat podawania szczepionki Foclivia ze szczepionkami innymi, niż przeciw grypie. Jeśli nie można uniknąć podawania szczepionki Foclivia z innymi szczepionkami, szczepionki należy podawać w przeciwległe ramiona. W takich przypadkach działania niepożądane mogą być nasilone.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarki przed zastosowaniem tej szczepionki. Lekarz musi ocenić korzyści i potencjalne ryzyko związane z podaniem szczepionki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane wymienione w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane” mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Foclivia zawiera tiomersal

Szczepionka Foclivia zawiera tiomersal jako środek konserwujący i z tego powodu możliwe jest wystąpienie reakcji alergicznej. Należy poinformować lekarza o wszystkich występujących alergiach.

Foclivia zawiera sód i potas

Szczepionka Foclivia zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) i mniej niż 1 mmol potasu (39 mg) na dawkę. Przyjmuje się zatem, że nie zawiera sodu ani potasu.

3. Jak stosować szczepionkę Foclivia

Szczepionka jest podawana przez lekarza lub pielęgniarkę zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Dawka (0,5 ml) szczepionki jest wstrzykiwana w ramię (mięsień naramienny) lub górną część uda, w zależności od masy mięśniowej.

Drugą dawkę szczepionki należy podać po upływie przynajmniej 3 tygodni.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, Foclivia może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub udać się do oddziału ratunkowego najbliższego szpitala, jeśli u pacjenta wystąpią następujące działania niepożądane – może być konieczna pilna pomoc medyczna lub hospitalizacja:

- trudności w oddychaniu, zawroty głowy, słaby i szybki puls oraz wysypka skórna, które są objawami reakcji anafilaktycznej (bardzo ciężka reakcja alergiczna)

Wymienione niżej działania niepożądane wystąpiły po podaniu szczepionki Foclivia podczas badań klinicznych:

Łagodne działania niepożądane

Bardzo często (występują u więcej niż 1 na 10 zaszczepionych):

- Ból/tkliwość dotykowa w miejscu wstrzyknięcia
- Stwardnienie skóry w miejscu wstrzyknięcia
- Zaczzerwienienie skóry w miejscu wstrzyknięcia
- Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
- Siniak w miejscu wstrzyknięcia*
- Ból mięśni
- Ból głowy
- Zmęczenie
- Ogólnie złe samopoczucie
- Dreszcze
- Pocenie się*
- Nudności*
- Zmiana nawyków żywieniowych**
- Biegunka
- Wymioty
- Pocenie się i nietypowe pocenie się**
- Senność**
- Drażliwość**
- Nietypowa płaczliwość**
- Gorączka***

**Zgłaszano w kategorii „Często” u dorosłych i osób w podeszłym wieku.*

***Zgłaszano tylko u niemowląt i małych dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy.*

****Zgłaszano w kategorii „Bardzo często” tylko u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 8 lat. Zgłaszano w kategorii „Często” u młodzieży i dorosłych w wieku od 9 do 60 lat i w kategorii „Niezbędnie często” u osób w podeszłym wieku (powyżej 61 lat)*

Często (występują u 1 do 10 na 100 zaszczepionych):

- Ból stawów
- Krwawienie w miejscu wstrzyknięcia
- Utrata apetytu

Niezbędnie często (występują u 1 do 10 na 1000 zaszczepionych):

- Pokrzywka

Te objawy niepożądane są zazwyczaj łagodne i ustępują bez leczenia w ciągu 3 dni. Jeżeli objawy te nie ustępują, należy SKONSULTOWAĆ SIĘ Z LEKARZEM.

Działania niepożądane u pacjentów ze współistniejącymi, długotrwałymi chorobami, takimi jak cukrzyca, choroba płuc lub serca, i pacjentów z osłabionym układem odpornościowym (obniżona odporność), takich jak pacjenci z zakażeniem HIV

Nudności, ból stawów, biegunkę i utratę apetytu zgłaszano bardzo często w tej populacji. Ponadto często zgłaszano wymioty.

Inne rzadko występujące działania niepożądane zaobserwowane po podaniu

Wymienione poniżej dodatkowe działania niepożądane wystąpiły w ciągu kilku dni lub tygodni po podaniu innej szczepionki o nazwie Focetria przeciwko grypie H1N1v, podobnej do szczepionki Foclivia i z tym samym adiuwantem. Te działania niepożądane mogą wystąpić po podaniu szczepionki Foclivia.

- Uogólnione reakcje skórne, w tym:
 - Świąd
 - Wysypka lub obrzęk skóry i błon śluzowych
 - Obrzęk naczynioruchowy (nieprawidłowy obrzęk skóry, zwykle wokół oczu, warg, języka, dłoni lub stóp, spowodowany reakcją alergiczną).
- Zaburzenia jelitowe, np.:
 - Ból brzucha
- Zawroty głowy, senność
- Zaburzenia neurologiczne, np.:
 - Silny pulsujący lub przeszywający ból wzdłuż jednego lub wielu nerwów
 - Mrowienie
 - Drgawki
 - Zapalenie nerwów
 - Omdlenia lub stan przedomdleniowy
- Powiększenie węzłów chłonnych, kołatanie serca (nieregularne lub silne bicie serca), tachykardia (szybsze niż normalnie bicie serca), osłabienie, ból kończyn, kaszel i astenia (niezwykle osłabienie).
- Reakcje alergiczne z możliwością wystąpienia duszności, świszczącego oddechu, obrzęku gardła lub prowadzące do niebezpiecznego spadku ciśnienia krwi, które może prowadzić do wstrząsu, jeśli nie jest stosowane odpowiednie leczenie. Lekarze są świadomi tego ryzyka i są przygotowani do leczenia w nagłych wypadkach.

Ponadto wymienione poniżej działania niepożądane wystąpiły w ciągu dni lub tygodni po rutynowym, corocznym podaniu szczepionek (zarówno z adiuwantem, jak i bez adiuwantów) zapobiegających infekcji wirusem grypy sezonowej. Te działania niepożądane mogą wystąpić w przypadku szczepionki Foclivia.

- Mała liczba płytek we krwi, co może prowadzić do krwawień lub siniaków.
- Zapalenie naczyń (zapalenie naczyń krwionośnych, które może powodować wysypkę skórą, ból stawów i chorobę nerek).
- Rumień wielopostaciowy (rodzaj skórnej reakcji alergicznej występującej po podaniu leku, w wyniku infekcji czy choroby).
- Zaburzenia neurologiczne, takie jak zapalenie mózgu i rdzenia (zapalenie ośrodkowego układu nerwowego) i rodzaj porażenia znany jako zespół Guillaina-Barrégo.
- Obrzęk, ból i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, obejmujące więcej niż 10 cm i trwające dłużej niż tydzień (podobna do zapalenia tkanki łącznej reakcja w miejscu wstrzyknięcia).
- Rozległy obrzęk kończyny, w którą było wykonane wstrzyknięcie, trwający dłużej niż tydzień.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać szczepionkę Foclivia

Szczepionkę należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować szczepionki Foclivia po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i etykiecie po „Termin ważności/EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Wyrzucić, jeśli szczepionka była zamrożona. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Foclivia

- Substancja czynna:

Substancjami czynnymi szczepionki są oczyszczone białka wirusa (zwane hemaglutyniną i neuraminidazą). Są one wyizolowane z powierzchni wirusów grypy, które są hodowane w zależnych jajach kur ze zdrowych stad i inaktywowane formaldehydem. Te białka wirusa są przygotowywane ze szczepu wirusa grypy zgodnego z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia i decyzją UE w przypadku oficjalnie ogłoszonej pandemii.

Jedna dawka (0,5 ml) szczepionki zawiera przynajmniej 7,5 mikrograma hemaglutyniny z zalecanego szczepu wirusa grypy:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- **Adiuwant:**

Szczepionka zawiera „adiuwant” (związek zawierający skwaleń) w celu wytworzenia lepszej odpowiedzi. Adiuwant zawiera także polisorbat 80 i trioleinian sorbitanu w buforze cytrynianowym (sodu cytrynian, kwas cytrynowy).

- **Pozostałe składniki:**

Pozostałe składniki to: tiomersal, sodu chlorek, potasu chlorek, potasu diwodorofosforan, disodu fosforanu dwuwodny, magnezu chlorek sześciowodny, wapnia chlorek dwuwodny i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda szczepionka Foclivia i co zawiera opakowanie

Foclivia to mleczno-biały płyn.

Jest dostarczany:

w fiolce zawierającej 10 dawek (po 0,5 ml) do wstrzyknięcia.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Włochy

Wytwórca

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Holandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Szczepionka Foclivia została dopuszczona do obrotu w wyjątkowych okolicznościach.

Oznacza to, że z powodu ograniczeń naukowych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tej szczepionki.

Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o szczepionce i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Szczegółowe informacje o tej szczepionce znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Fiolka wielodawkowa: Fiolka zawierająca 10 dawek (po 0,5 ml każda) do wstrzyknięcia.

Instrukcja podawania szczepionki:

Szczepionki w żadnym razie nie wolno podawać dożylnie ani śródskórnym. Brak danych dotyczących podskórnego podania szczepionki Foclivia. Delikatnie wstrząsnąć fiolkę wielodawkową każdorazowo przed pobraniem pojedynczej dawki szczepionki (0,5 ml) do strzykawki. Prawidłowym wyglądem szczepionki Foclivia po wstrząśnięciu jest mleczno-biała zawiesina.

Produkt Foclivia 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 dane wskazujące, że fiolki wielodawkowe można wykorzystywać nawet do 72 godzin od pobrania pierwszej dawki, jednak w miarę możliwości należy unikać tak długiego okresu przechowywania.

Wszelkie niewykorzystane resztki szczepionki lub jej odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.