

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Focetria suspensie injectabilă în seringă preumplută
Vaccin gripal pandemic (antigen de suprafață, inactivat, cu adjuvant)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Antigene de suprafață ale virusului gripal (hemaglutinină și neuraminidază)* din tulpina:

Tulpina A/California/7/2009 (H1N1)v (X-181) 7,5 micrograme** per doză de 0,5 ml

* cultivat în ouă

** exprimat în microgram hemaglutinină.

Adjuvant MF59C.1 conținând:

scualen	9,75 miligrame
polisorb 80	1,175 miligrame
sorbitan trioleat	1,175 miligrame

Acest vaccin respectă recomandările OMS și decizia UE pentru pandemie.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă în seringă preumplută.
Lichid alb lăptos.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Profilaxia gripei în cazul unei pandemii declarate oficial (vezi pct. 4.2 și 5.1).
Vaccinul gripal pandemic trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Dozele recomandate țin seama de datele disponibile din studii clinice aflate în curs de desfășurare la subiecți sănătoși la care s-a administrat în majoritate o doză unică de Focetria (H1N1) și din studii clinice efectuate la subiecți sănătoși la care s-au administrat două doze dintr-o versiune a Focetria care conține HA derivată din tulpina A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Pentru unele grupe de vârstă există date limitate (adulți cu vârsta peste 60 de ani) sau nu există date (copii cu vârsta sub 6 luni) pentru una sau ambele versiuni ale Focetria, după cum se detaliază la pct. 4.8 și 5.1.

Doze:

Adulți (18-60 de ani):

O primă doză de 0,5 ml administrată la o dată stabilită.

Datele referitoare la imunogenitate obținute la trei săptămâni după administrarea Focetria (H1N1) în studii clinice sugerează că administrarea unei doze unice poate fi suficientă.

Dacă se administrează o a doua doză, trebuie să existe un interval de cel puțin trei săptămâni între prima și a doua doză.

Vârstnici (>60 de ani):

O doză de 0,5 ml administrată la o dată stabilită.

O a doua doză de vaccin trebuie administrată după un interval de cel puțin trei săptămâni. Vezi pct. 5.1.

Copii și adolescenți cu vârsta între 9 și 17 ani:

O doză de 0,5 ml administrată la o dată stabilită.

Datele referitoare la imunogenitate obținute la trei săptămâni după administrarea Focetria în studii clinice sugerează că administrarea unei doze unice poate fi suficientă. Dacă se administrează o a doua doză, trebuie să existe un interval de cel puțin trei săptămâni între prima și a doua doză.

Copii cu vârsta între 3 și 8 ani:

O doză de 0,5 ml administrată la o dată stabilită.

Datele referitoare la imunogenitate arată că există un răspuns imunitar suplimentar la o a doua doză de 0,5 ml administrată după un interval de trei săptămâni. Administrarea unei a doua doze trebuie să țină seama de informațiile furnizate la pct. 5.1.

Copii cu vârsta între 6 luni și 35 de luni:

O doză de 0,5 ml administrată la o dată stabilită.

O a doua doză de vaccin trebuie administrată după un interval de cel puțin trei săptămâni.

Copii cu vârsta sub 6 luni:

În acest moment, administrarea vaccinului la această grupă de vârstă nu este recomandată.

Se recomandă ca la subiecții la care se administrează o primă doză de Focetria în cadrul schemei de vaccinare, să se utilizeze tot Focetria pentru completarea schemei de vaccinare (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Vaccinarea trebuie să se efectueze prin injectare intramusculară, de preferat la nivelul mușchiului deltoid sau la nivelul feței anterolaterale a coapsei (în funcție de masa musculară).

4.3 Contraindicații

Antecedente de reacție de tip anafilactic (adică reacție care poate pune viața în pericol) la oricare dintre componente sau la urme reziduale [ou și proteine de pui, ovalbumină, kanamicină și sulfat de neomicină, formaldehidă și bromură de cetiltrimetilamoniu (CTAB)] conținute în acest vaccin. Dacă administrarea vaccinului se consideră a fi necesară, trebuie să fie disponibile imediat facilități de resuscitare, în caz de necesitate.

Vezi pct. 4.4 pentru Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sunt necesare măsuri de precauție în cazul administrării acestui vaccin persoanelor cu hipersensibilitate cunoscută (alta decât reacție de tip anafilactic) la substanța activă, la oricare dintre excipienți și la urme reziduale [ouă și proteine de pui, ovalbumină, kanamicină și sulfat de neomicină, formaldehidă și bromură de cetiltrimetilamoniu (CTAB)].

Ca la toate vaccinurile injectabile, trebuie să existe întotdeauna posibilitatea unui tratament medical imediat și a unei supravegheri adecvate în situațiile rare de reacții anafilactice după administrarea vaccinului.

Dacă situația pandemică permite, vaccinarea trebuie amânată la pacienții cu boală febrilă severă sau cu infecție acută.

Focetria nu trebuie administrat în niciun caz intravascular.

Nu există date privind administrarea Focetria pe cale subcutanată. Ca urmare, furnizorii de servicii medicale trebuie să evalueze beneficiile și posibilele riscuri ale administrării vaccinului la persoane cu trombocitopenie sau cu orice tulburări de coagulare, în cazul cărora ar fi contraindicată administrarea intramusculară, cu excepția cazului în care beneficiile potențiale depășesc riscul de hemoragii.

Răspunsul anticorpilor la pacienții cu imunosupresie endogenă sau iatrogenă poate fi insuficient.

Este posibil ca răspunsul profilactic să nu fie obținut la toate vaccinurile (vezi pct. 5.1).

În eventualitatea în care urmează să se administreze o a doua doză, trebuie reținut că nu există date disponibile cu privire la siguranță, imunogenitate sau eficacitate care să susțină posibilitatea interschimbării Focetria cu alte vaccinuri pandemice H1N1.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Focetria (H1N1) poate fi administrat concomitent cu un vaccin gripal sezonier fără adjuvant. Datele privind administrarea Focetria (H1N1) concomitent cu un vaccin gripal sezonier fără adjuvant, la adulți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani nu au indicat nicio interferență în ceea ce privește răspunsul imunitar la Focetria.

Răspunsul imunitar la antigenele sezoniere a fost satisfăcător.

Administrarea concomitentă nu a fost asociată cu frecvențe mai mari ale unor reacții locale sau sistemice, comparativ cu administrarea exclusivă a Focetria.

Același studiu a demonstrat că administrarea anterioară de vaccinuri gripale sezoniere cu sau fără adjuvant, la adulți și vârstnici, nu interferează cu răspunsul imunitar la Focetria.

Prin urmare, datele indică faptul că Focetria poate fi administrat concomitent cu vaccinuri gripale sezoniere fără adjuvant (injecțiile administrându-se în membre diferite).

Nu există date disponibile privind administrarea concomitentă a Focetria cu alte vaccinuri.

Dacă este luată în considerare administrarea concomitentă cu alt vaccin, injectarea trebuie efectuată în membre diferite. Trebuie luat în considerare faptul că reacțiile adverse pot fi mai intense.

După vaccinarea gripală, se pot obține rezultate fals pozitive în cazul testării serologice prin tehnica ELISA pentru depistarea anticorpilor față de virusul imunodeficienței umane 1 (HIV-1), virusul hepatitei C și în special HTLV-1. În astfel de cazuri, metoda Western Blot este negativă. Aceste rezultate fals pozitive tranzitorii pot fi determinate de producerea de anticorpi de tip IgM ca răspuns la administrarea vaccinului.

4.6 Sarcina și alăptarea

În acest moment nu există date disponibile cu privire la administrarea Focetria în timpul sarcinii. Datele obținute de la gravidele la care s-au administrat diferite vaccinuri inadecvate sezoniere fără adjuvant nu indică apariția de malformații sau toxicitate fetală sau neonatală.

Un studiu la animale cu vaccinul moștră H5N1 nu a indicat efecte de toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Administrarea Focetria în timpul sarcinii poate fi luată în considerare, numai dacă este considerată absolut necesară, luând în considerare recomandările oficiale.

Focetria poate fi administrat la femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Unele dintre reacțiile menționate la pct. 4.8 „Reacții adverse” pot influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

- Studii clinice

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate pe baza următoarei frecvențe:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Adulți și vârstnici

Într-un studiu clinic aflat în desfășurare, 131 de adulți și 123 de vârstnici au fost expuși la două doze de 7,5 μ g vaccin pandemic Focetria (H1N1). Profilul de siguranță al Focetria a fost similar cu cel al vaccinurilor mostră H5N1. Cele mai multe reacții au fost ușoare și de scurtă durată. Incidența simptomelor observate la subiecții cu vârsta peste 60 de ani a fost, în general, mai redusă comparativ cu populația cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani.

Foarte frecvente: durere, indurație și eritem, mialgie, cefalee, transpirație, stare generală de rău și oboseală

În studiile clinice cu formule diferite (H5N3, H9N2 și H5N1), au fost expuși aproximativ 3400 de subiecți la vaccinuri mostră.

Cele mai multe reacții au fost ușoare, de scurtă durată și similare din punct de vedere calitativ cu cele induse de vaccinurile gripale sezoniere convenționale. Este acceptat pe scară largă faptul că efectul adjuvantului care determină o imunogenitate crescută este asociat cu o frecvență ușor crescută a reacțiilor locale (în majoritate durere ușoară), comparativ cu vaccinurile gripale convenționale, fără adjuvant. Au existat mai puține reacții după a doua vaccinare, comparativ cu prima.

Reacțiile adverse din studiile clinice cu vaccinul mostră sunt prezentate mai jos (vezi pct. 5.1 pentru mai multe informații despre vaccinurile mostră și Focetria).

Incidența simptomelor observate la subiecții cu vârsta peste 60 ani a fost mai mică, comparativ cu subiecții cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani.

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: cefalee

Rare: convulsii

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: transpirație

Mai puțin frecvente: urticarie

Rare: edem ocular

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte frecvente: mialgie

Frecvente: artralgie

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: tumefiere la locul de injectare, durere la locul de injectare, indurație la locul de injectare, înroșire la locul de injectare, oboseală, stare generală de rău și frisoane

Frecvente: echimoză la locul de injectare și febră

Mai puțin frecvente: afecțiuni similare gripei

Rare: anafilaxie

De regulă, reacțiile frecvente dispar în 1-2 zile, fără tratament.

Copii și adolescenți cu vârsta între 6 luni și 17 ani

Studii clinice cu Focetria (H1N1)

Datele privind siguranța după prima și a doua doză administrate la copii și adolescenți sugerează un profil de siguranță comparabil cu cel raportat pentru formula vaccinului mostră H5N1.

S-au raportat următoarele reacții adverse în săptămâna următoare vaccinării, la 87 de copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani și la 95 de copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani, cărora li s-a administrat formula cu 7,5 µg:

	Prima administrare	A doua administrare
Copii (cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani)	N=87	N=85
Oricare altă reacție adversă	67%	61%
Locală	56%	49%
Sistemică	32%	31%
Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	3% / 0% / 0%	1% / 1% / 0%
Oricare alt eveniment advers (EA)	13%	15%
Adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani)	N=95	N=94
Oricare altă reacție adversă	67%	55%
Locală	60%	49%
Sistemică	38%	26%
Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	2% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Oricare alt eveniment advers (EA)	11%	9%

Datele provenite de la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani sugerează o ușoară descreștere a reactogenității după administrarea celei de-a doua doze, fără o creștere a frecvențelor reacțiilor de febră.

Reacții foarte frecvente raportate la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani:

Durere, indurație și eritem, stare generală de rău, mialgie, cefalee și oboseală.

Datele provenite de la 81 de copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 35 de luni cărora li s-a administrat formula cu 7,5 µg au arătat că în săptămâna următoare primei vaccinări 68% dintre subiecți au raportat cel puțin o reacție adversă de orice tip, 49% dintre subiecți au raportat reacții locale la locul de administrare a injecției, iar 53% dintre subiecți au raportat reacții sistemice.

Reacții foarte frecvente raportate la copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 35 de luni:

Sensibilitate, indurație și eritem, iritabilitate, plâns neobișnuit, stare de somnolență, diaree și modificări ale comportamentului alimentar.

S-a raportat febră ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) la 14% dintre subiecții cu vârsta cuprinsă între 12 și 35 de luni, unul dintre acești subiecți (1%) prezentând febră $\geq 40^{\circ}\text{C}$.

Studii clinice cu vaccinul mostră H5N1

S-a efectuat un studiu clinic cu vaccinul H5N1 combinat cu adjuvantul MF59C.1 la un eșantion de 471 la copii, cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani. S-au administrat două doze de vaccin care conțin H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) la o doză de 7,5 µg hemaglutinină [HA]/doză cu adjuvant MF59C.1 la interval de trei săptămâni. De asemenea, s-a evaluat și efectul administrării unei doze de rapel la 12 luni după cea de-a doua doză.

S-a monitorizat reactogenitatea locală și sistemică în săptămâna următoare administrării vaccinului. Reacțiile locale au fost mai frecvente la administrările ulterioare, adică la cele de după administrarea primei doze, la toate grupele de vârstă.

Majoritatea reacțiilor sistemice s-a observat în decurs de 3 zile după vaccinare și au fost tranzitorii și de intensitate ușoară până la moderată.

La aceste grupe de vârstă, frecvența per doză a reacțiilor a fost mai mare decât cea raportată la adulți și vârstnici. S-a observat, de asemenea, și o frecvență mai mare de febră $>39,0^{\circ}\text{C}$.

Evenimentele adverse sistemice per doză raportate cel mai frecvent la grupa cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni au fost iritabilitate, plâns neobișnuit, stare de somnolență, diaree și modificări ale comportamentului alimentar. La copii, evenimentele sistemice foarte frecvente includ cefalee și oboseală. La adolescenți, cele mai frecvente evenimente au fost: stare generală de rău, mialgie, cefalee, oboseală, transpirație, greață, frisoane.

Mai jos sunt prezentate procentele subiecților cu reacții solicitate sau nesolicitate:

	Prima administrare	A doua administrare
Copii (cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni)	N=145	N=138
Local	47%	46%
Sistemic	59%	51%
Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Oricare alt eveniment advers (EA)	54%	49%
Copii (cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani)	N=96	N=93
Local	66%	58%
Sistemic	32%	33%
Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Oricare alt eveniment advers (EA)	36%	31%
Adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani)	N=93	N=91
Local	81%	70%
Sistemic	69%	52%
Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Oricare alt eveniment advers (EA)	30%	27%

- Supravegherea după punerea pe piață

Focetria (H1N1)

Suplimentar față de reacțiile adverse raportate în studiile clinice, s-au raportat următoarele reacții după punerea pe piață a Focetria H1N1:

Tulburări hematologice și limfatice

Limfadenopatie.

Tulburări cardiace

Palpitații, tahicardie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Astenie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Slăbiciune musculară, dureri la nivelul extremităților.

Tulburări respiratorii

Tuse.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Reacții cutanate generalizate incluzând prurit, urticarie sau erupție cutanată nespecifică; angioedem

Tulburări gastro-intestinale

Tulburări gastro-intestinale cum sunt greața, vărsăturile, durerile abdominale și diareea

Tulburări ale sistemului nervos

Cefalee, amețeală, somnolență, sincopă. Tulburări neurologice cum sunt nevralgia, parestezia, convulsiile și nevrita

Tulburări ale sistemului imunitar

Reacții alergice, anafilaxie incluzând dispnee, bronhospasm, edem laringian, care în cazuri rare au determinat apariția șocului.

Suplimentar, din datele obținute după punerea pe piață a vaccinurilor trivalente sezoniere, la toate grupele de vârstă și cu vaccinul trivalent sezonier cu adjuvant MF59, cu o compoziție similară celei a Focetria (antigen de suprafață, inactivat, cu adjuvant MF59C.1), autorizate pentru a fi administrate la subiecți vârstnici cu vârsta de minim 65 de ani, s-au raportat următoarele evenimente adverse:

Rare:

Trombocitopenie tranzitorie.

Foarte rare:

Vasculită cu implicare renală tranzitorie și eritem exsudativ polimorf.

Tulburări neurologice, cum sunt encefalomielita și sindromul Guillain Barré.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Vaccin gripal, codul ATC: J07BB02

Acest medicament a fost autorizat în „Condiții Excepționale”.

Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) va analiza în mod regulat toate informațiile noi care apar, iar acest RCP va fi actualizat ori de câte ori este nevoie.

Vaccinurile mostră conțin antigene gripale diferite de cele aflate în virusurile gripale care circulă în prezent. Aceste antigene se pot considera antigene „noi” și simulează o situație în care populația țintă pentru vaccinare este neimunizată anterior. Datele obținute cu o mostră de vaccin vor sprijini o strategie de vaccinare care se va utiliza probabil pentru vaccinul pandemic: imunogenitatea clinică și datele de siguranță și reactogenitate obținute cu vaccinurile mostră sunt relevante pentru vaccinurile pandemice.

Studiile clinice cu Focetria (H1N1) furnizează în prezent:

- Date disponibile privind siguranța și imunogenitatea obținute după administrarea unei doze sau a două doze de Focetria (H1N1) la copii și adolescenți sănătoși, cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani, precum și la adulți sănătoși, incluzând vârstnici.

Studiile clinice în cadrul cărora s-a administrat o versiune a Focetria care conține HA derivată din tulpina A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) în ziua 1 și în ziua 22 furnizează:

- Date privind siguranța și imunogenitatea la copii și adolescenți sănătoși, cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani, precum și la adulți, incluzând vârstnici.

Răspunsul imunitar la Focetria (H1N1)

- Studii efectuate la adulți și vârstnici

Rezultatele referitoare la imunogenitate în cazul administrării a două doze de 7,5 µg vaccin pandemic Focetria (H1N1) din cadrul unui studiu clinic aflat în desfășurare la adulți și vârstnici sunt prezentate mai jos.

Rata de seroprotecție*, rata de seroconversie* și factorul de seroconversie** pentru anticorpul anti-HA la A/H1N1 la subiecți adulți și vârstnici, măsurate prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH) după administrarea a 7,5 µg Focetria, au fost următoarele:

	Adulți (18-60 de ani)			
Anticorp Anti-HA	21 zile de la prima doză (Ziua 22)		21 zile de la a doua doză (Ziua 43)	
	Total N=120	Seronegativi la momentul inițial N = 46	Total N=120	Seronegativi la momentul inițial N = 46
Rata de seroprotecție (Î 95%)	96% (91-99)	98% (88-100)	100% (97-100)	100% (92-100)
RMG (Î 95%)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Seroconversie sau creștere semnificativă (Î 95%)	88% (81-93)	98% (88-100)	95% (89-98)	100% (92-100)

* măsurate prin testul IH

** raporturi de medie geometrică ale IH

	Vârstnici (>60 de ani)			
Anticorp Anti-HA	21 zile de la prima doză (Ziua 22)		21 zile de la a doua doză (Ziua 43)	
	Total N=117	Seronegativi la momentul inițial N = 25	Total N=117	Seronegativi la momentul inițial N = 25
Rata de seroprotecție (Î 95%)	73% (64-80)	60% (39-79)	88% (81-93)	84% (64-95)
RMG (Î 95%)	4.02 (3.1-5.2)	5.48 (2.82-11)	6.85 (5.36-8.75)	18 (8.9-35)
Seroconversie sau creștere semnificativă (Î 95%)	43% (34-52)	60% (39-79)	62% (53-71)	84% (64-95)

- Studii efectuate la copii și adolescenți

Rata de seroprotecție*, rata de seroconversie* și factorul de seroconversie** pentru anticorpul anti-HA la H1N1 la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani, măsurate prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH) după administrarea a 7,5 µg Focetria, au fost următoarele:

	Copii și adolescenți (9-17 ani)
--	---------------------------------

Anticorp Anti-HA	21 zile de la prima doză (Ziua 22)		21 zile de la a doua doză (Ziua 43)	
	Total N=88	Seronegativi la momentul inițial N = 51	Total N=88	Seronegativi la momentul inițial N = 51
Rata de seroprotecție (Î 95%)	97% (90-99)	94% (84-99)	99% (94-100)	98% (90-100)
RMG (Î 95%)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Seroconversie sau creștere semnificativă (Î 95%)	94% (87-98)	94% (84-99)	94% (87-98)	98% (90-100)

* măsurate prin testul IH

** raporturi de medie geometrică ale IH

^ Vor fi disponibile date suplimentare din același studiu.

Datele referitoare la răspunsurile la o a doua doză administrată după un interval de trei săptămâni au arătat o creștere a valorii globale a mediei geometrice a titrului (MGT) de la 793 la 1065 (N=88) și o creștere a MGT de la 522 la 870 la copiii seronegativi la momentul inițial (N=51).

Rata de seroprotecție*, rata de seroconversie* și factorul de seroconversie** pentru anticorpul anti-HA la H1N1 la copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani, măsurate prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH) după administrarea a 7,5 µg Focetria, au fost următoarele:

	Copii (3-8 ani)			
Anticorp Anti-HA	21 zile de la prima doză (Ziua 22)		21 zile de la a doua doză (Ziua 43)	
	Total N=70	Seronegativi la momentul inițial N = 48	Total N=70	Seronegativi la momentul inițial N = 48
Rata de seroprotecție (Î 95%)	100% (95-100)	100% (93-100)	100% (95-100)	100% (93-100)
RMG (Î 95%)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Seroconversie sau creștere semnificativă (Î 95%)	99% (92-100)	100% (93-100)	99% (92-100)	100% (93-100)

Datele referitoare la răspunsurile la o a doua doză administrată după un interval de trei săptămâni au arătat o creștere a valorii globale a mediei geometrice a titrului (MGT) de la 319 la 702 (N=70) și o creștere a MGT de la 247 la 726 la copiii seronegativi la momentul inițial (N=48).

Rata de seroprotecție*, rata de seroconversie* și factorul de seroconversie** pentru anticorpul anti-HA la H1N1 la copiii cu vârsta cuprinsă între 12 și 35 de luni, măsurate prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH) după administrarea unei doze unice de 7,5 µg Focetria, au fost următoarele:

Anticorp anti-HA	Copii (12-35 de luni)	
	Total N=80	Seronegativi la momentul inițial N=53
Rata de seroprotecție (Ziua 22)	99% (Î 95%: 93-100)	100% (Î 95%: 93-100)

RMG (între Ziua 22 și Ziua 1)	29 (Î 95%: 17-50)	47 (Î 95%: 30-75)
Seroconversie sau creștere semnificativă (Ziua 22)	96% (Î 95%: 89-99)	100% (Î 95%: 93-100)

Date limitate disponibile referitoare la răspunsurile la o a doua doză administrată după un interval de trei săptămâni au arătat o creștere a valorii globale a mediei geometrice a titrului (MGT) de la 333 la 976 (N=871) și o creștere a MGT de la 237 la 776 la copiii seronegativi la momentul inițial (N=46).

Răspunsul imunitar la vaccinul mostră H5N1:

- Studii efectuate la adulți și vârstnici

S-a efectuat un studiu clinic cu vaccinul H5N1 combinat cu adjuvantul MF59C.1 la un eșantion de 486 de adulți sănătoși voluntari. S-au administrat două doze de vaccin care conțin H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (la o doză de 7,5 µg hemaglutinină [HA]/doză) cu adjuvant MF59C.1 la interval de trei săptămâni.

Rata de seroprotecție*, rata de seroconversie* și factorul de seroconversie** pentru anticorpul anti-HA la H5N1 A/Vietnam/1194/2004 la adulți, măsurate prin SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică), au fost următoarele:

Anticorp anti-HA	21 zile de la prima doză	21 zile de la a doua doză
Rata de seroprotecție	41% (Î 95%: 33-49)	86% (Î 95%: 79-91)
Rata de seroconversie	39% (Î 95%: 31-47)	85% (Î 95%: 79-91)
Factor de seroconversie	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* măsurate prin analiza SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** raporturi ale valorilor medii geometrice ale SRH

Rata de seroprotecție*, rata de seroconversie* și factorul de seroconversie** pentru anticorpul anti-HA la H5N1 A/Vietnam/1194/2004 la subiecții cu vârsta peste 60 de ani, măsurate prin SRH (*single radial haemolysis*), au fost următoarele:

Anticorp anti-HA	21 zile de la prima doză	21 zile de la a doua doză
Rata de seroprotecție	53% (Î 95%: 42-64)	81% (Î 95%: 71-89)
Rata de seroconversie	45% (Î 95%: 34-56)	71% (Î 95%: 60-81)
Factor de seroconversie	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

* măsurate prin analiza SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** raporturi ale valorilor medii geometrice ale SRH

Date limitate cu privire la persistența anticorpilor la vârstnicii la care s-a efectuat imunizarea cu vaccinul mostră H5N1 au arătat că s-a obținut seroprotecție la până la 50% dintre subiecți la șase luni.

Reactivitatea încrucișată a variantelor înalt patogene ale tulpinii A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) la subiecți cu vârsta de minim 18 ani.

Analizele de imunogenitate au fost realizate pentru virusul gripal A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; tulpina 2.2) cu H1, SRH și MN și pentru virusul gripal A/H5N1/Indonesia (tulpina 2.1) cu H1 și MN, pe seruri recolectate la 3 săptămâni după cea de-a doua vaccinare (ziua 43) și la 3 săptămâni după vaccinarea de rapel (ziua 223).

La ambele grupe de vârstă, răspunsurile la tulpinile heterologe au crescut considerabil după vaccinarea de rapel cu vaccinul mostră în toate metodele de evaluare utilizate.

- Studii efectuate la copii și adolescenți

S-a efectuat un studiu clinic cu vaccinul H5N1 combinat cu adjuvantul MF59C.1 la un eșantion de 471 de copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani. S-au administrat două doze de vaccin care conțin H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) la o doză de 7,5 μg hemaglutinină [HA]/doză cu adjuvant MF59C.1 la interval de trei săptămâni.

Rata de seroprotecție*, rata de seroconversie* și factorul de seroconversie** pentru anticorpul anti-HA la H5N1 A/Vietnam/1194/2004 la copii mici cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 luni, măsurate prin SRH (*single radial haemolysis*), au fost următoarele:

Anticorp anti-HA	21 zile de la prima doză	21 zile de la a doua doză
Rata de seroprotecție	47% (Î: 38-55)	100% (Î: 97-100)
Rata de seroconversie	44% (Î: 36-53)	98% (Î: 95-100)
Factor de seroconversie	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* măsurate prin analiza SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** raporturi ale valorilor mediilor geometrice ale SRH

Rata de seroprotecție*, rata de seroconversie* și factorul de seroconversie** pentru anticorpul anti-HA la H5N1 A/Vietnam/1194/2004 la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani, măsurate prin SRH (*single radial haemolysis*), au fost următoarele:

Anticorp anti-HA	21 zile de la prima doză	21 zile de la a doua doză
Rata de seroprotecție	54% (Î: 44-65)	100% (Î: 96-100)
Rata de seroconversie	56% (Î: 45-66)	100% (Î: 96-100)
Factor de seroconversie	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* măsurate prin analiza SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** raporturi de medie geometrică ale SRH

Rata de seroprotecție*, rata de seroconversie* și factorul de seroconversie** pentru anticorpul anti-HA la H5N1 A/Vietnam/1194/2004 la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani, măsurate prin SRH (*single radial haemolysis*), au fost următoarele:

Anticorp anti-HA	21 zile de la prima doză	21 zile de la a doua doză
Rata de seroprotecție	59% (Î: 48-69)	100% (Î: 96-100)
Rata de seroconversie	57% (Î: 46-67)	99% (Î: 94-100)
Factor de seroconversie	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* măsurate prin analiza SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** raporturi ale valorilor mediilor geometrice ale SRH

- Studii de susținere

În cadrul a două studii de stabilire a dozei, vaccinul mostră cu adjuvant (H5N3 sau H9N2) a fost administrat la 78 de adulți.

S-au administrat două doze de vaccin cu tulpină H5N3 (A/Duck/Singapore/97) la 3 doze diferite (7,5; 15 și 30 μg HA/doză), la interval de trei săptămâni.

Probele de ser au fost testate față de tulpina H5N3 originală și, de asemenea, față de un număr de culturi H5N1.

Răspunsurile serologice obținute în cadrul analizei SRH au arătat că la 100% dintre subiecți s-a atins seroprotecția, iar seroconversia s-a obținut la 100% dintre subiecți, după administrarea a două doze de 7,5 μg. De asemenea, s-a constatat că vaccinul cu adjuvant induce anticorpi care au asigurat imunitate încrucișată față de tulpinile H5N1 izolate în 2003 și 2004, care au prezentat o oarecare variabilitate antigenică comparativ cu tulpinile originale.

S-au administrat două doze de vaccin cu tulpină H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) la 4 doze diferite (3,75; 7,5; 15 și 30 μg HA/doză), la interval de patru săptămâni. Răspunsurile serologice obținute în cadrul analizei de Inhibare a Hemaglutinării (HI) au arătat că la 92% dintre subiecți s-a atins seroprotecția iar seroconversia s-a obținut la 75% dintre subiecți, după administrarea a două doze de 7,5 μg.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice obținute cu ajutorul vaccinului mostră (vaccin H5N1 cu adjuvant MF59C.1) și cu vaccinul sezonier cu adjuvant MF59C.1 nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice de eficacitate, toxicitate după doze repetate, toxicitate asupra funcției de reproducere și toxicitate asupra dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Clorură de potasiu
Dihidrogenofosfat de potasiu
Fosfat disodic dihidrat
Clorură de magneziu hexahidrat
Clorură de calciu dihidrat
Citratur de sodiu
Acid citric
Apă pentru preparate injectabile

Pentru adjuvant, vezi pct. 2.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

1 an.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml în seringă preumplută (sticlă de tip I) cu piston prevăzut la capăt cu dop (din cauciuc bromobutolic). Cutii cu 1 seringă preumplută și 10 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Vaccinul trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare. A se agita ușor înainte de utilizare.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/385/001

EU/1/07/385/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

02 mai 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

02/2010

Informații detaliate asupra acestui produs sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Focetria suspensie injectabilă în flacon multidoză

Vaccin gripal pandemic (antigen de suprafață, inactivat, cu adjuvant)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Antigene de suprafață ale virusului gripal (hemaglutinină și neuraminidază)* din tulpina:

Tulpina A/California/7/2009 (H1N1)v (X-181)

7,5 micrograme per doză de 0,5 ml**

*** cultivat în ouă**

**** exprimat în microgram hemaglutinină.**

Adjuvant MF59C.1 conținând:

scualen	9,75 miligrame
polisorbat 80	1,175 miligrame
sorbitan trioleat	1,175 miligrame

Excipienți:

tiomersal	0,05 miligrame
-----------	----------------

Acest vaccin respectă recomandările OMS și decizia UE pentru pandemie.

Acesta este un flacon multidoză.

Pentru numărul de doze per flacon, vezi pct. 6.5.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă.

Lichid alb lăptos.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Profilaxia gripei în cazul unei pandemii declarate oficial (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Vaccinul gripal pandemic trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Dozele recomandate țin seama de datele disponibile din studii clinice aflate în curs de desfășurare la subiecți sănătoși la care s-a administrat în majoritate o doză unică de Focetria (H1N1) și din studii clinice efectuate la subiecți sănătoși la care s-au administrat două doze dintr-o versiune a Focetria care conține HA derivată din tulpina A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Pentru unele grupe de vârstă există date limitate (adulți cu vârsta peste 60 de ani) sau nu există date (copii cu vârsta sub 6 luni) pentru una sau ambele versiuni ale Focetria, după cum se detaliază la pct. 4.8 și 5.1.

Doze:

Adulți (18-60 de ani):

O primă doză de 0,5 ml administrată la o dată stabilită.

Datele referitoare la imunogenitate obținute la trei săptămâni după administrarea Focetria (H1N1) în studii clinice sugerează că administrarea unei doze unice poate fi suficientă.

Dacă se administrează o a doua doză, trebuie să existe un interval de cel puțin trei săptămâni între prima și a doua doză.

Vârstnici (>60 de ani):

O doză de 0,5 ml administrată la o dată stabilită.

O a doua doză de vaccin trebuie administrată după un interval de cel puțin trei săptămâni. Vezi pct. 5.1.

Copii și adolescenți cu vârsta între 9 și 17 ani:

O primă doză de 0,5 ml administrată la o dată stabilită.

Datele referitoare la imunogenitate obținute la trei săptămâni după administrarea Focetria în studii clinice sugerează că administrarea unei doze unice poate fi suficientă. Dacă se administrează o a doua doză, trebuie să existe un interval de cel puțin trei săptămâni între prima și a doua doză.

Copii cu vârsta între 3 și 8 ani:

O doză de 0,5 ml administrată la o dată stabilită.

Datele referitoare la imunogenitate arată că există un răspuns imunitar suplimentar la o a doua doză de 0,5 ml administrată după un interval de trei săptămâni. Administrarea unei a doua doze trebuie să țină seama de informațiile furnizate la pct. 5.1.

Copii cu vârsta între 6 luni și 35 de luni:

O doză de 0,5 ml administrată la o dată stabilită.

O a doua doză de vaccin trebuie administrată după un interval de cel puțin trei săptămâni.

Copii cu vârsta sub 6 luni:

În acest moment, administrarea vaccinului la această grupă de vârstă nu este recomandată.

Se recomandă ca la subiecții la care se administrează o primă doză de Focetria în cadrul schemei de vaccinare, să se utilizeze tot Focetria pentru completarea schemei de vaccinare (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Vaccinarea trebuie să se efectueze prin injectarea intramusculară, de preferat, la nivelul mușchiului deltoid sau pe fața anterolaterală a coapsei (în funcție de masa musculară).

4.3 Contraindicații

Antecedente de reacție de tip anafilactic (adică reacție care poate pune viața în pericol) la oricare dintre componente sau la urme reziduale (ou și proteine de pui, ovalbumină, kanamicină și sulfat de neomicină, formaldehidă și bromură de cetiltrimetilamoniu (CTAB)) conținute în acest vaccin. Dacă administrarea vaccinului se consideră a fi necesară, trebuie să fie disponibile în mod imediat facilități de resuscitare în caz de necesitate.

Vezi pct. 4.4. pentru Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sunt necesare măsuri de precauție în cazul administrării acestui vaccin persoanelor cu hipersensibilitate cunoscută (alta decât reacție de tip anafilactic) la substanța activă, la oricare dintre excipienți, la tiomersal și la urme reziduale [ouă și proteine de pui, ovalbumină, kanamicină și sulfat de neomicină, formaldehidă și bromură de cetiltrimetilamoniu (CTAB)].

Ca la toate vaccinurile injectabile, trebuie să existe întotdeauna posibilitatea unui tratament medical imediat și a unei supravegheri adecvate în situațiile rare de reacții anafilactice după administrarea vaccinului.

Dacă situația pandemică permite, vaccinarea trebuie amânată la pacienții cu boală febrilă severă sau cu infecție acută.

Focetria nu trebuie administrat în nici un caz intravascular.

Nu există date privind administrarea Focetria pe cale subcutanată. Prin urmare, furnizorii de servicii medicale trebuie să evalueze beneficiile și posibilele riscuri ale administrării vaccinului la persoane cu trombocitopenie sau cu orice tulburări de coagulare în cazul cărora ar fi contraindicată administrarea intramusculară, cu excepția cazului în care beneficiile potențiale depășesc riscul de hemoragii.

Răspunsul anticorpilor la pacienții cu imunosupresie endogenă sau iatrogenă poate fi insuficient.

Este posibil ca răspunsul profilactic să nu fie obținut la toate vaccinurile (vezi pct. 5.1).

În eventualitatea în care urmează să se administreze o a doua doză, trebuie reținut că nu există date disponibile referitoare la siguranță, imunogenitate sau eficacitate care să susțină ipoteza interschimbării Focetria cu alte vaccinuri pandemice H1N1.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Focetria (H1N1) poate fi administrat concomitent cu un vaccin gripal sezonier fără adjuvant. Datele privind administrarea Focetria (H1N1) concomitent cu un vaccin gripal sezonier fără adjuvant, la adulți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani nu au indicat nicio interferență în ceea ce privește răspunsului imunitar la Focetria.

Răspunsul imunitar la antigenele sezoniere a fost satisfăcător.

Administrarea concomitentă nu a fost asociată cu frecvențe mai mari ale unor reacții locale sau sistemice comparativ cu administrarea exclusivă a Focetria.

Același studiu a demonstrat că administrarea anterioară de vaccinuri gripale sezoniere cu sau fără adjuvant, la adulți și vârstnici, nu interferează cu răspunsul imunitar la Focetria.

Prin urmare, datele indică faptul că Focetria poate fi administrat concomitent cu vaccinuri gripale sezoniere fără adjuvant (injecțiile administrându-se în membre diferite).

Nu există date disponibile privind administrarea concomitentă a Focetria cu alte vaccinuri.

Dacă este luată în considerare varianta administrării concomitente cu alt vaccin, imunizarea trebuie efectuată în membre diferite. Trebuie luat în considerare faptul că reacțiile adverse pot fi mai intense.

După vaccinarea gripală, se pot obține rezultate fals pozitive în cazul testării serologice prin tehnica ELISA pentru depistarea anticorpilor față de virusul imunodeficienței umane 1 (HIV-1), virusul hepatitei C și mai ales HTLV-1. În astfel de cazuri, metoda Western Blot este negativă. Aceste rezultate fals pozitive tranzitorii pot fi determinate de producerea de anticorpi de tip IgM ca răspuns la administrarea vaccinului.

4.6 Sarcina și alăptarea

În acest moment nu există date disponibile cu privire la administrarea Focetria în timpul sarcinii. Datele obținute de la gravidele la care s-au administrat diferite vaccinuri inadecvate sezoniere fără adjuvant nu indică apariția de malformații sau toxicitate fetală sau neonatală.

Un studiu la animale cu vaccinul moștră H5N1 nu a indicat efecte de toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Administrarea Focetria în timpul sarcinii poate fi luată în considerare numai dacă este considerată absolut necesară, luând în considerare recomandările oficiale.

Focetria poate fi administrat la femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Unele dintre reacțiile menționate la pct. 4.8 „Reacții adverse” pot influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

- Studii clinice

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate pe baza următoarei frecvențe:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Adulți și vârstnici

Într-un studiu clinic aflat în desfășurare, 131 de adulți și 123 de vârstnici au fost expuși la două doze de 7,5 μ g vaccin pandemic Focetria (H1N1). Profilul de siguranță al Focetria a fost similar cu cel al vaccinurilor mostră H5N1. Cele mai multe reacții au fost ușoare și de scurtă durată. Incidența simptomelor observate la subiecții cu vârsta peste 60 de ani a fost, în general, mai redusă comparativ cu populația cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani.

Foarte frecvente: durere, indurație și eritem, mialgie, cefalee, transpirație, stare generală de rău și oboseală

În studiile clinice cu formule diferite (H5N3, H9N2 și H5N1), au fost expuși aproximativ 3400 de subiecți la vaccinul mostră.

Cele mai multe reacții au fost ușoare, de scurtă durată și similare din punct de vedere calitativ cu cele induse de vaccinurile gripale sezoniere convenționale. Este acceptat pe scară largă faptul că efectul adjuvantului care determină o imunogenitate crescută este asociat cu o frecvență ușor crescută a reacțiilor locale (în majoritate durere ușoară), comparativ cu vaccinurile gripale convenționale, fără adjuvant. Au existat mai puține reacții după a doua vaccinare, comparativ cu prima.

Reacțiile adverse din studiile clinice cu vaccinul mostră sunt enumerate mai jos (vezi pct. 5.1 pentru mai multe informații despre vaccinurile mostră și Focetria).

Incidența simptomelor observate la subiecții cu vârsta peste 60 ani a fost mai mică comparativ cu subiecții cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani.

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: cefalee

Rare: convulsii

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: transpirație

Mai puțin frecvente: urticarie

Rare: edem ocular

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte frecvente: mialgie

Frecvente: artralgie

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: tumefiere la locul de injectare, durere la locul de injectare, îndurație la locul de injectare, înroșire la locul de injectare, oboseală, stare generală de rău și frisoane

Frecvente: echimoză la locul de injectare și febră

Mai puțin frecvente: afecțiuni similare gripei

Rare: anafilaxie

De regulă, reacțiile frecvente dispar în 1-2 zile, fără tratament.

Copii și adolescenți cu vârsta între 6 luni și 17 ani

Studii clinice cu Focetria (H1N1)

Datele privind siguranța după prima și a doua doză administrate la copii și adolescenți sugerează un profil de siguranță comparabil cu cel raportat pentru formula vaccinului mostră H5N1.

S-au raportat următoarele reacții adverse în săptămâna următoare vaccinării, la 87 de copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani și la 95 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani, cărora li s-a administrat formula cu 7,5 µg:

	Prima administrare	A doua administrare
Copii (cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani)	N=87	N=85
Oricare altă reacție adversă	67%	61%
Locală	56%	49%
Sistemică	32%	31%
Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	3% / 0% / 0%	1% / 1% / 0%
Oricare alt eveniment advers (EA)	13%	15%
Adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani)	N=95	N=94
Oricare altă reacție adversă	67%	55%
Locală	60%	49%
Sistemică	38%	26%
Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	2% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Oricare alt eveniment advers (EA)	11%	9%

Datele provenite de la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani sugerează o ușoară descreștere a reactogenității după administrarea celei de-a doua doze, fără o creștere a frecvențelor reacțiilor de febră.

Reacții foarte frecvente raportate la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani:

Durere, îndurație și eritem, stare generală de rău, mialgie, cefalee și oboseală.

Datele provenite de la 81 de copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 35 de luni cărora li s-a administrat formula cu 7,5 µg au arătat că în săptămâna următoare primei vaccinări 68% dintre subiecți au raportat cel puțin o reacție adversă de orice tip, 49% dintre subiecți au raportat reacții locale la locul de administrare a injecției, iar 53% dintre subiecți au raportat reacții sistemice.

Reacții foarte frecvente raportate la copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 35 de luni:

Sensibilitate, îndurație și eritem, iritabilitate, plâns neobișnuit, stare de somnolență, diaree și modificări ale comportamentului alimentar.

S-a raportat febră ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) la 14% dintre subiecții cu vârsta cuprinsă între 12 și 35 de luni, unul dintre acești subiecți (1%) prezentând febră $\geq 40^{\circ}\text{C}$.

Studii clinice cu vaccinul mostră H5N1

S-a efectuat un studiu clinic cu vaccinul H5N1 combinat cu adjuvantul MF59C.1 la un eșantion de 471 la copii, cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani. S-au administrat două doze de vaccin care conțin H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) la o doză de 7,5 µg hemaglutinină [HA]/doză cu adjuvant MF59C.1 la interval de

trei săptămâni. De asemenea, s-a evaluat și efectul administrării unei doze de rapel la 12 luni după cea de-a doua doză.

S-a monitorizat reactogenitatea locală și sistemică în săptămâna următoare administrării vaccinului. Reacțiile locale au fost mai frecvente la administrările ulterioare, adică la cele de după administrarea primei doze, la toate grupele de vârstă.

Majoritatea reacțiilor sistemice s-a observat în decurs de 3 zile după vaccinare și au fost tranzitorii și de intensitate ușoară până la moderată.

La aceste grupe de vârstă, frecvența per doză a reacțiilor a fost mai mare decât cea raportată la adulți și vârstnici. S-a observat, de asemenea, și o frecvență mai mare de febră $>39,0^{\circ}\text{C}$.

Evenimentele adverse sistemice per doză raportate cel mai frecvent la grupa cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni au fost iritabilitate, plâns neobișnuit, stare de somnolență, diaree și modificări ale comportamentului alimentar. La copii, evenimentele sistemice foarte frecvente includ cefalee și oboseală. La adolescenți, cele mai frecvente evenimente au fost: stare generală de rău, mialgie, cefalee, oboseală, transpirație, greață, frisoane.

Mai jos sunt prezentate procentele subiecților cu reacții solicitate sau nesolicitate:

	Prima administrare	A doua administrare
Copii (cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni)	N=145	N=138
Local	47%	46%
Sistemic	59%	51%
Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Oricare alt eveniment advers (EA)	54%	49%
Copii (cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani)	N=96	N=93
Local	66%	58%
Sistemic	32%	33%
Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Oricare alt eveniment advers (EA)	36%	31%
Adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani)	N=93	N=91
Local	81%	70%
Sistemic	69%	52%
Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Oricare alt eveniment advers (EA)	30%	27%

- Supravegherea după punerea pe piață

Focetria (H1N1)

Suplimentar față de reacțiile adverse raportate în studiile clinice, s-au raportat următoarele reacții după punerea pe piață a Focetria H1N1:

Tulburări hematologice și limfatice

Limfadenopatie.

Tulburări cardiace

Palpitații, tahicardie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Astenie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Slăbiciune musculară, dureri la nivelul extremităților.

Tulburări respiratorii

Tuse.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Reacții cutanate generalizate incluzând prurit, urticarie sau erupție cutanată nespecifică; angioedem

Tulburări gastro-intestinale

Tulburări gastro-intestinale cum sunt greața, vărsăturile, durerile abdominale și diareea

Tulburări ale sistemului nervos

Cefalee, amețeală, somnolență, sincopă. Tulburări neurologice cum sunt nevralgia, parestezia, convulsiile și nevrita

Tulburări ale sistemului imunitar

Reacții alergice, anafilaxie incluzând dispnee, bronhospasm, edem laringian, care în cazuri rare au determinat apariția șocului.

Suplimentar, din datele obținute după punerea pe piață a vaccinurilor trivalente sezoniere, la toate grupele de vârstă și cu vaccinul trivalent sezonier cu adjuvant MF59, cu o compoziție similară celei din Focetria (antigen de suprafață, inactivat, cu adjuvant MF59C.1), autorizate pentru a fi administrate la subiecți vârstnici cu vârsta de minim 65 de ani, s-au raportat următoarele evenimente adverse:

Rare:

Trombocitopenie tranzitorie.

Foarte rare:

Vasculită cu implicare renală tranzitorie și eritem exsudativ polimorf.

Tulburări neurologice, cum sunt encefalomielita și sindromul Guillain Barré.

Tiomersal:

Acest medicament conține tiomersal (un compus organo-mercuric), cu rol de conservant. În consecință, este posibilă apariția de reacții de sensibilizare (vezi pct. 4.4).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Vaccin gripal, codul ATC: J07BB02

Acest medicament a fost autorizat în „Condiții excepționale”.

Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) va analiza în mod regulat toate informațiile noi care apar, iar acest RCP va fi actualizat ori de câte ori este nevoie.

Vaccinurile mostră conțin antigene gripale diferite de cele aflate în virusurile gripale care circulă în prezent. Aceste antigene se pot considera antigene „noi” și simulează o situație în care populația țintă pentru vaccinare este neimunizată anterior.

Datele obținute cu o mostră de vaccin vor sprijini o strategie de vaccinare care se va utiliza probabil pentru vaccinul pandemic: imunogenitatea clinică și datele de siguranță și reactogenitate obținute cu vaccinurile mostră sunt relevante pentru vaccinurile pandemice.

Studiile clinice cu Focetria (H1N1) furnizează în prezent:

- Date disponibile privind siguranța și imunogenitatea obținute după administrarea unei doze sau a două doze de Focetria (H1N1) la copii și adolescenți sănătoși, cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani și la adulți sănătoși, incluzând vârstnici.

Studiile clinice în cadrul cărora s-a administrat o versiune a Focetria care conține HA derivată din tulpina A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) în ziua 1 și în ziua 22 furnizează:

- Date privind siguranța și imunogenitatea la copii și adolescenți sănătoși, cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani, precum și la adulți, incluzând vârstnici.

Răspunsul imunitar la Focetria (H1N1)

- Studii efectuate la adulți și vârstnici

Rezultatele referitoare la imunogenitate în cazul administrării a două doze de 7,5 µg vaccin pandemic Focetria (H1N1) din cadrul unui studiu clinic aflat în desfășurare la adulți și vârstnici sunt prezentate mai jos.

Rata de seroprotecție*, rata de seroconversie* și factorul de seroconversie** pentru anticorpul anti-HA la A/H1N1 la subiecți adulți și vârstnici, măsurate prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH) după administrarea a 7,5 µg Focetria, au fost următoarele:

	Adulți (18-60 de ani)			
Anticorp Anti-HA	21 zile de la prima doză (Ziua 22)		21 zile de la a doua doză (Ziua 43)	
	Total N=120	Seronegativi la momentul inițial N = 46	Total N=120	Seronegativi la momentul inițial N = 46
Rata de seroprotecție (Î 95%)	96% (91-99)	98% (88-100)	100% (97-100)	100% (92-100)
RMG (Î 95%)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Seroconversie sau creștere semnificativă (Î 95%)	88% (81-93)	98% (88-100)	95% (89-98)	100% (92-100)

* măsurate prin testul IH

** raporturi de medie geometrică ale IH

	Vârstnici (>60 de ani)			
Anticorp Anti-HA	21 zile de la prima doză (Ziua 22)		21 zile de la a doua doză (Ziua 43)	
	Total N=117	Seronegativi la momentul inițial N = 25	Total N=117	Seronegativi la momentul inițial N = 25
Rata de seroprotecție (Î 95%)	73% (64-80)	60% (39-79)	88% (81-93)	84% (64-95)
RMG (Î 95%)	4.02 (3.1-5.2)	5.48 (2.82-11)	6.85 (5.36-8.75)	18 (8.9-35)
Seroconversie sau creștere semnificativă (Î 95%)	43% (34-52)	60% (39-79)	62% (53-71)	84% (64-95)

- Studii efectuate la copii și adolescenți

Rata de seroprotecție*, rata de seroconversie* și factorul de seroconversie** pentru anticorpul anti-HA la H1N1 la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani, măsurate prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH) după administrarea a 7,5 µg Focetria, au fost următoarele:

	Copii și adolescenți (9-17 ani)			
Anticorp Anti-HA	21 zile de la prima doză (Ziua 22)		21 zile de la a doua doză (Ziua 43)	
	Total N=88	Seronegativi la momentul inițial N = 51	Total N=88	Seronegativi la momentul inițial N = 51
Rata de seroprotecție (ÎI 95%)	97% (90-99)	94% (84-99)	99% (94-100)	98% (90-100)
RMG (ÎI 95%)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Seroconversie sau creștere semnificativă (ÎI 95%)	94% (87-98)	94% (84-99)	94% (87-98)	98% (90-100)

* măsurate prin testul IH

** raporturi de medie geometrică ale IH

^ Vor fi disponibile date suplimentare din același studiu.

Datele disponibile referitoare la răspunsurile la o a doua doză administrată după un interval de trei săptămâni au arătat o creștere a valorii globale a mediei geometrice a titrului (MGT) de la 793 la 1065 (N=88) și o creștere a MGT de la 522 la 870 la copiii seronegativi la momentul inițial (N=51).

Rata de seroprotecție*, rata de seroconversie* și factorul de seroconversie** pentru anticorpul anti-HA la H1N1 la copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani, măsurate prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH) după administrarea a 7,5 µg Focetria, au fost următoarele:

	Copii (3-8 ani)			
Anticorp Anti-HA	21 zile de la prima doză (Ziua 22)		21 zile de la a doua doză (Ziua 43)	
	Total N=70	Seronegativi la momentul inițial N = 48	Total N=70	Seronegativi la momentul inițial N = 48
Rata de seroprotecție (ÎI 95%)	100% (95-100)	100% (93-100)	100% (95-100)	100% (93-100)
RMG (ÎI 95%)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Seroconversie sau creștere semnificativă (ÎI 95%)	99% (92-100)	100% (93-100)	99% (92-100)	100% (93-100)

Datele referitoare la răspunsurile la o a doua doză administrată după un interval de trei săptămâni au arătat o creștere a valorii globale a mediei geometrice a titrului (MGT) de la 319 la 702 (N=70) și o creștere a MGT de la 247 la 726 la copiii seronegativi la momentul inițial (N=48).

Rata de seroprotecție*, rata de seroconversie* și factorul de seroconversie** pentru anticorpul anti-HA la H1N1 la copiii cu vârsta cuprinsă între 12 și 35 de luni, măsurate prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH) după administrarea unei doze unice de 7,5 µg Focetria, au fost următoarele:

Anticorp anti-HA	Copii (12-35 de luni)	
	Total N=80	Seronegativi la momentul inițial N=53
Rata de seroprotecție (Ziua 22)	99% (Î 95%: 93-100)	100% (Î 95%: 93-100)
RMG (între Ziua 22 și Ziua 1)	29 (Î 95%: 17-50)	47 (Î 95%: 30-75)
Seroconversie sau creștere semnificativă (Ziua 22)	96% (Î 95%: 89-99)	100% (Î 95%: 93-100)

Date limitate disponibile referitoare la răspunsurile la o a doua doză administrată după un interval de trei săptămâni au arătat o creștere a valorii globale a mediei geometrice a titrului (MGT) de la 333 la 976 (N=871) și o creștere a MGT de la 237 la 776 la copiii seronegativi la momentul inițial (N=46).

Răspunsul imunitar la vaccinul mostră H5N1:

- Studii efectuate la adulți și vârstnici

S-a efectuat un studiu clinic cu vaccinul H5N1 combinat cu adjuvantul MF59C.1 la un eșantion de 486 de adulți sănătoși voluntari. S-au administrat două doze de vaccin care conțin H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (la o doză de 7,5 µg hemaglutinină [HA]/doză) cu adjuvant MF59C.1 la interval de trei săptămâni.

Rata de seroprotecție*, rata de seroconversie* și factorul de seroconversie** pentru anticorpul anti-HA la H5N1 A/Vietnam/1194/2004 la adulți, măsurate prin SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică), au fost următoarele:

Anticorp anti-HA	21 zile de la prima doză	21 zile de la a doua doză
Rata de seroprotecție	41% (Î 95%: 33-49)	86% (Î 95%: 79-91)
Rata de seroconversie	39% (Î 95%: 31-47)	85% (Î 95%: 79-91)
Factor de seroconversie	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* măsurate prin analiza SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** raporturi ale valorilor medii geometrice ale SRH

Rata de seroprotecție*, rata de seroconversie* și factorul de seroconversie** pentru anticorpul anti-HA la H5N1 A/Vietnam/1194/2004 la subiecții cu vârsta peste 60 de ani, măsurate prin SRH (*single radial haemolysis*), au fost următoarele:

Anticorp anti-HA	21 zile de la prima doză	21 zile de la a doua doză
Rata de seroprotecție	53% (Î 95%: 42-64)	81% (Î 95%: 71-89)
Rata de seroconversie	45% (Î 95%: 34-56)	71% (Î 95%: 60-81)
Factor de seroconversie	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

* măsurate prin analiza SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** raporturi ale valorilor medii geometrice ale SRH

Date limitate cu privire la persistența anticorpilor la vârstnicii la care s-a efectuat imunizarea cu vaccinul mostră H5N1 au arătat că s-a obținut seroprotecție la până la 50% dintre subiecți la șase luni.

Reactivitatea încrucișată a variantelor înalt patogene ale tulpinii A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) la subiecți cu vârsta de minim 18 ani.

Analizele de imunogenitate au fost realizate pentru virusul gripal A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; tulpina 2.2) cu H1, SRH și MN și pentru virusul gripal A/H5N1/Indonesia (tulpina 2.1) cu H1 și MN, pe seruri recolectate la 3 săptămâni după cea de-a doua vaccinare (ziua 43) și la 3 săptămâni după vaccinarea de rapel (ziua 223).

La ambele grupe de vârstă, răspunsurile la tulpinile heterologe au crescut considerabil după vaccinarea de rapel cu vaccinul mostră în toate metodele de evaluare utilizate.

- Studii efectuate la copii și adolescenți

S-a efectuat un studiu clinic cu vaccinul H5N1 combinat cu adjuvantul MF59C.1 la un eșantion de 471 de copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani. S-au administrat două doze de vaccin care conțin H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) la o doză de 7,5 μg hemaglutinină [HA]/doză cu adjuvant MF59C.1 la interval de trei săptămâni.

Rata de seroprotecție*, rata de seroconversie* și factorul de seroconversie** pentru anticorpul anti-HA la H5N1 A/Vietnam/1194/2004 la copii mici cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 luni, măsurate prin SRH (*single radial haemolysis*), au fost următoarele:

Anticorp anti-HA	21 zile de la prima doză	21 zile de la a doua doză
Rata de seroprotecție	47% (Î: 38-55)	100% (Î: 97-100)
Rata de seroconversie	44% (Î: 36-53)	98% (Î: 95-100)
Factor de seroconversie	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* măsurate prin analiza SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** raporturi ale valorilor mediilor geometrice ale SRH

Rata de seroprotecție*, rata de seroconversie* și factorul de seroconversie** pentru anticorpul anti-HA la H5N1 A/Vietnam/1194/2004 la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani, măsurate prin SRH (*single radial haemolysis*), au fost următoarele:

Anticorp anti-HA	21 zile de la prima doză	21 zile de la a doua doză
Rata de seroprotecție	54% (Î: 44-65)	100% (Î: 96-100)
Rata de seroconversie	56% (Î: 45-66)	100% (Î: 96-100)
Factor de seroconversie	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* măsurate prin analiza SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** raporturi de medie geometrică ale SRH

Rata de seroprotecție*, rata de seroconversie* și factorul de seroconversie** pentru anticorpul anti-HA la H5N1 A/Vietnam/1194/2004 la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani, măsurate prin SRH (*single radial haemolysis*), au fost următoarele:

Anticorp anti-HA	21 zile de la prima doză	21 zile de la a doua doză
Rata de seroprotecție	59% (Î: 48-69)	100% (Î: 96-100)
Rata de seroconversie	57% (Î: 46-67)	99% (Î: 94-100)
Factor de seroconversie	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* măsurate prin analiza SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** raporturi ale valorilor mediilor geometrice ale SRH

- Studii de susținere

În cadrul a două studii de stabilire a dozei, vaccinul mostră cu adjuvant (H5N3 sau H9N2) a fost administrat la 78 adulți.

S-au administrat două doze de vaccin cu tulpină H5N3 (A/Duck/Singapore/97) la 3 doze diferite (7,5; 15 și 30 µg HA/doză) la interval de trei săptămâni.

Probele de ser au fost testate față de tulpina H5N3 originală și, de asemenea, față de un număr de culturi H5N1.

Răspunsurile serologice obținute în cadrul analizei SRH au arătat că la 100% dintre subiecți s-a atins seroprotecția, iar seroconversia s-a obținut la 100% dintre subiecți, după administrarea a două doze de 7,5 µg. De asemenea, s-a constatat că vaccinul cu adjuvant induce anticorpi care au asigurat imunitate încrucișată față de tulpinile H5N1 izolate în 2003 și 2004, care au prezentat o oarecare variabilitate antigenică comparativ cu tulpinile originale.

S-au administrat două doze de vaccin cu tulpină H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) la 4 dozaje diferite (3,75; 7,5; 15 și 30 µg HA/doză) la interval de patru săptămâni. Răspunsurile serologice obținute în cadrul analizei de Inhibare a hemaglutinării (HI) au arătat că 92% dintre subiecți au atins seroprotecția, iar seroconversia s-a obținut la 75% dintre subiecți după administrarea a două doze de 7,5 µg.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice obținute cu ajutorul vaccinului mostră (vaccinul H5N1 cu adjuvant MF59C.1) și cu vaccinul sezonier cu adjuvant MF59C.1 nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice de eficacitate, toxicitate după doze repetate și toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu,
Clorură de potasiu,
Dihidrogenofosfat de potasiu,
Fosfat disodic dihidrat,
Clorură de magneziu hexahidrat,
Clorură de calciu dihidrat,
Citratur de sodiu,
Acid citric,
Tiomersal,
Apă pentru preparate injectabile.

Pentru adjuvant, vezi pct. 2.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

1 an.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

5,0 ml în flacon cu 10 doze (sticlă de tip I) cu dop (din cauciuc halobutlic). Ambalaje a câte 10.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

A se agita ușor flaconul multidoză, înainte de fiecare extragere a unei doze de vaccin (0,5 ml) cu ajutorul unei seringi. Vaccinul extras din flacon trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei înainte de administrare.

Deși Focetria în flacoane multidoză conține un conservant care inhibă dezvoltarea microbiană, reducerea la minimum a riscului de contaminare a flaconului multidoză la extragerea fiecărei doze constituie responsabilitatea utilizatorului.

Înregistrați pe eticheta flaconului data și ora pentru prima extragere a unei doze.

Între administrări trebuie respectate condițiile recomandate de păstrare pentru flaconul multidoză, între 2° și 8° C (36° și 46° F). Este de preferat ca flaconul multidoză să fie utilizat în termen de 24 de ore de la prima extragere.

Sunt disponibile, de asemenea, date preliminare care sugerează că flacoanele multidoză pot fi utilizate în maximum 72 de ore de la prima extragere, deși o astfel de perioadă prelungită de păstrare nu este de preferat.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/385/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

02 mai 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

02/2010

Informații detaliate asupra acestui produs sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): <http://www.ema.europa.eu/> ..