

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Focetria suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
cepivo proti pandemski gripi (površinski antigen, inaktiviran, z adjuvansom)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Površinski antigeni (hemaglutinin in nevraminidaza) seva virusa influenza*:

sev A/California/7/2009 (X-181), podoben sevu A/California/7/2009 (H1N1)v 7,5 mikrogramov** na
odmerek 0,5 ml

* razmnožen v jajcih

** izraženo v mikrogramih hemaglutinina

Adjuvans MF59C.1 vsebuje:

skvalen 9,75 miligramov

polisorbat 80 1,175 miligramov

sorbitantrioleat 1,175 miligramov

Cepivo ustreza priporočilom Svetovne zdravstvene organizacije in odločbi EU za pandemijo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
mlečno bela tekočina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje gripe v uradno razglašenih pandemijskih razmerah (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Cepivo proti pandemski gripi je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočila za odmerjanje upoštevajo dostopne podatke potekajočih kliničnih študij pri zdravih preiskovancih, od katerih je večina dobila enkratni odmerek cepiva Focetria (H1N1), in kliničnih študij pri zdravih preiskovancih, ki so dobili dva odmerka različice cepiva Focetria, ki je vsebovalo HA (HA - hemaglutinin), pridobljen iz A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Za nekatere starostne skupine je podatkov o eni ali obeh različicah cepiva Focetria malo (odrasle osebe, starejše od 60 let) ali pa podatkov ni (otroci, mlajši od 6 mesecev), kot je podrobno opisano v poglavjih 4.8 in 5.1.

Odmerjanje:

Odrasli (18-60 let):

En odmerek 0,5 ml se uporabi na izbrani datum.

Podatki o imunogenosti, dobljeni tri tedne po aplikaciji cepiva Focetria (H1N1) v kliničnih študijah kažejo, da en sam odmerek zadošča.

Če je uporabljen drugi odmerek, mora biti med prvim in drugim odmerkom presledek vsaj treh tednov.

Starostniki (>60 let):

En odmerek 0,5 ml se uporabi na izbrani datum.

Drugi odmerek cepiva se uporabi po presledku vsaj 3 tednov. Glejte poglavje 5.1.

Otroci in mladostniki stari 9-17 let:

En odmerek 0,5 ml se uporabi na izbrani datum.

Podatki o imunogenosti, dobljeni tri tedne po aplikaciji cepiva Focetria (H1N1) v kliničnih študijah kažejo, da en sam odmerek zadošča.

Če je uporabljen drugi odmerek, mora biti med prvim in drugim odmerkom presledek vsaj treh tednov.

Otroci, stari 3-8 let:

En odmerek 0,5 ml se uporabi na izbrani datum.

Podatki o imunogenosti kažejo, da obstaja dodatni imunski odziv na drugi odmerek 0,5 ml, uporabljen po presledku 3 tednov.

Pri uporabi drugega odmerka je treba upoštevati informacije, navedenih v poglavju 5.1.

Otroci, stari od 6 do 35 mesecev:

En odmerek 0,5 ml se uporabi na izbrani datum.

Drugi odmerek cepiva se uporabi po presledku vsaj 3 tednov.

Otroci, mlajši od 6 mesecev:

Za to starostno skupino cepljenje trenutno ni priporočeno.

Priporočljivo je, da osebe, ki so prejele prvi odmerek cepiva Focetria, cepljenje tudi zaključijo s cepivom Focetria (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Cepljenje je treba opraviti z intramuskularnim injiciranjem po možnosti v deltoidno mišico ali v anterolateralni predel stegna (odvisno od mišične mase).

4.3 Kontraindikacije

Anafilatične reakcije v anamnezi (tj. življenjsko nevarne) na katerokoli sestavino cepiva ali ostanke v sledeh (jajčne in kokošje beljakovine, ovalbumin, kanamicin- in neomicinsulfat, formaldehid in cetiltrimetilamonijev bromid (CTAB)). Če menite, da je cepljenje nujno, mora biti takoj na voljo oprema za oživljanje za nujne primere.

Za posebna opozorila in previdnostne ukrepe glejte poglavje 4.4.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Previdnost je potrebna pri cepljenju oseb z znano preobčutljivostjo (razen anafilaktičnih reakcij) na zdravilno učinkovino, katerokoli pomožno snov in ostanke (jajca in kokošje beljakovine, ovalbumin, kanamicin- in neomicinsulfat, formaldehid in cetiltrimetilamonijev bromid (CTAB)).

Kot pri vseh cepivih, ki se injicirajo, morata biti ustrezno zdravljenje in zdravstveni nadzor vedno na voljo za primer redkih anafilaktičnih reakcij po uporabi cepiva.

Če pandemske razmere dopuščajo, naj bi se cepljenje pri bolnikih s hudo febrilno boleznijo ali akutno okužbo preložilo.

Cepivo Focetria se v nobenem primeru ne sme dajati intravaskularno.

Podatkov o subkutani uporabi cepiva Focetria ni. Zato mora zdravnik oceniti koristi in možna tveganja uporabe cepiva pri osebah s trombocitopenijo ali kakršnokoli motnjo strjevanja krvi, ki bi bila kontraindikacija za intramuskularno injiciranje, razen če možna korist odtehta tveganje krvavitve.

Pri bolnikih z endogeno ali iatrogeno zmanjšanim imunskim odzivom je protitelesni odziv lahko nezadosten.

Zaščitni imunski odziv morda ne bo dosežen pri vseh cepljenih osebah (glejte poglavje 5.1).

V kolikor se daje drugi odmerek cepiva, se je treba zavedati, da ni podatkov o varnosti, imunogenosti ali učinkovitosti, ki bi potrjevali zamenljivost cepiva Focetria z drugimi pandemskimi cepivi proti H1N1.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Cepivo Focetria (H1N1) se lahko uporabi skupaj s sezonskim cepivom proti gripi brez adjuvansa. Podatki, pridobljeni pri sočasni uporabi cepiva Focetria (H1N1) s cepivom proti sezonski gripi brez adjuvansa pri zdravih odraslih v starostni skupini 18-60 let ne kažejo pomembnega vpliva na imunski odziv na cepivo Focetria. Imunski odziv na sezonske antigene je bil zadovoljiv.

Sočasne uporabe ni spremljal večji delež lokalnih ali sistemskih reakcij kot uporaba cepiva Pandemrix samega.

Ista študija je pokazala, da predhodno cepljenje s sezonskimi cepivi proti gripi z ali brez adjuvansa pri odraslih osebah in starostnikih ne kaže pomembnega vpliva na imunski odziv na cepivo Focetria.

Podatki torej kažejo, da je mogoče cepivo Focetria uporabiti hkrati s cepivi proti sezonski gripi brez adjuvansa (vendar je cepivi treba injicirati v različni okončini).

Podatkov o sočasni uporabi cepiva Pandemrix z drugimi cepivi ni.

Če je potrebna sočasna uporaba z drugim cepivom, je treba cepljenje opraviti na drugi okončini. Zavedati se je treba, da so neželeni učinki lahko izrazitejši.

Po cepljenju proti gripi so poročali o lažno pozitivnih rezultatih seroloških testov z metodo ELISA za odkrivanje protiteles proti virusu humane imunske pomanjkljivosti 1 (HIV-1), virusu hepatitisa C in zlasti proti virusu HTLV-1. V takšnih primerih je bil rezultat na osnovi metode Western blot negativen. Prehodno lažno pozitivni rezultati so lahko posledica nastajanja protiteles IgM kot odziv na cepivo.

4.6 Nosečnost in dojenje

Trenutno ni podatkov o uporabi cepiva Focetria med nosečnostjo. Podatki o nosečnicah, cepljenih z drugim inaktiviranim sezonskim cepivom brez adjuvansa, ne kažejo na malformacije ali toksične učinke na plod ali novorojenca.

Študija modelnega cepiva H5N1 na živalih ni pokazala vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravnik mora presoditi možnost uporabe cepiva pri nosečnicah. Če menite, da je potrebno, pri tem upoštevajte uradna priporočila.

Cepivo Focetria se lahko uporabi za doječe ženske.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Nekateri učinki, navedeni v poglavju 4.8 „Neželeni učinki“ lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

- Klinična preskušanja

Ugotovljeni neželeni učinki so navedeni v skladu z naslednjimi pogostnostmi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$),
pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
zelo redki ($< 1/10.000$).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Odrasli in starostniki

V kliničnem preskušanju, ki je v teku, se je cepilo 131 odraslih in 123 starejših oseb z dvema odmerkoma 7,5 µg pandemičnega cepiva (H1N1) Focetria. Varnostni profil cepiva Focetria je bil podoben varnostnemu profilu modelnih H5N1 cepiv. Večinoma so bili neželeni učinki kratkotrajni in blagi. Pogostnost simptomov, ki so jih opazili pri osebah, starih več kot 60 let, je bila na splošno manjša kot pri populaciji oseb, starih od 18 do 60 let.

Zelo pogosti: bolečina, zatrdlina in rdečina, mialgija, glavobol, znojenje, slabo počutje in utrujenost.

V kliničnih preskušanjih z različnimi oblikami (H5N3, H9N2 in H5N1) je bilo modelnim cepivom izpostavljenih približno 3.400 oseb.

Večina neželenih učinkov je bila blagih in kratkotrajnih in po lastnostih podobnih neželenim učinkom, ki jih povzročajo običajna cepiva proti sezonski gripi. Na splošno velja, da je učinek adjuvansa, ki poveča imunogenost cepiva, povezan z nekoliko večjo pogostnostjo lokalnih reakcij (večinoma blagih bolečin) v primerjavi z običajnimi cepivi proti gripi brez adjuvansov. Po drugem cepljenju je bilo manj reakcij kot po prvem.

Neželeni učinki v kliničnih preskušanjih z modelnim cepivom so navedeni spodaj (za dodatne informacije o modelnih cepivih in cepivu Focetria glejte poglavje 5.1).

Pogostnost simptomov, ki so jih opazili pri osebah, starih več kot 60 let, je bila manjša kot pri populaciji oseb, starih od 18 do 60 let.

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Redki: krči

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: potenje

Občasni: urtikarija

Redki: otekanje oči

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Zelo pogosti: mialgija

Pogosti: artralgijs

Bolezni prebavil

Pogosti: navzea

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: oteklina na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, zatrdlina na mestu injiciranja, rdečina na mestu injiciranja, slabotnost, utrujenost in tresavica

Pogosti: ekhimoza na mestu injiciranja in vročina

Občasni: influenci podobna bolezen

Redki: anafilaksa

Pogosti neželeni učinki navadno izginejo v 1-2 dneh brez zdravljenja.

Otroci in mladostniki, stari od 6 mesecev do 17 let

Klinična preskušanja s cepivom Focetria (H1N1)

Varnostni podatki po prvem in drugem odmerku za otroke in mladostnike kažejo varnostni profil, ki je primerljiv z varnostnim profilom modelnega cepiva H5N1.

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih v tednu po cepljenju za 87 otrok, starih med 3-8 let in za 95 otrok in mladostnikov, starih med 9-17 let, ki so prejeli obliko s 7,5 µg :

	Injekcija 1	Injekcija 2
Otroci (3 do 8 let)	n = 87	n = 85
Katerikoli neželeni učinek	67 %	61 %
Lokalni	56 %	49 %
Sistemiški	32 %	31 %
Zvišana telesna temperatura ≥38 °C/≥39 °C/≥40 °C	3 % / 0 % / 0 %	1 % / 1 % / 0 %
Vsi drugi neželeni učinki	13 %	15 %
Mladostniki (9 do 17 let)	n = 95	n = 94
Katerikoli neželeni učinek	67 %	55 %
Lokalni	60 %	49 %
Sistemiški	38 %	26 %
Zvišana telesna temperatura ≥38 °C/≥39 °C/≥40 °C	2 % / 0 % / 0 %	1 % / 0 % / 0 %
Vsi drugi neželeni učinki	11 %	9 %

Podatki pri otrocih in mladostnikih, starih med 3-17 let, kažejo na majhno znižanje reaktogenosti po drugem odmerku, brez zvišanja stopnje zvišane telesne temperature.

Zelo pogosti neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih, starih od 3 do 17 let:

bolečina, zatrdlina in eritem, utrujenost, mialgija, glavobol in slabotnost.

Podatki za 81 otrok, starih 12-35 mesecev, ki so prejeli obliko s 7,5 µg, kažejo, da je imelo v tednu po prvem cepljenju 68 % otrok vsaj en neželeni učinek katerekoli vrste, 49 % cepljenih otrok je imelo lokalne reakcije na mestu injiciranja in 53 % cepljenih otrok je imelo sistemsko reakcijo.

Zelo pogosti neželeni učinki pri otrocih, starih 12 do 35 mesecev:

občutljivost, zatrdlina in rdečina, razdražljivost, neobičajen jok, zaspanost, driska in sprememba prehranjevalnih navad.

Zvišano telesno temperaturo (≥38 °C) je imelo 14 % cepljenih otrok, starih med 12-35 mesecev, pri čemer je imela ena cepljena oseba (1 %) zvišano telesno temperaturo ≥40 °C.

Klinična preskušanja z modelnim cepivom H5N1

V kliničnem preskušanju s sevom H5N1 v kombinaciji z adjuvansom MF59C.1 je bilo vključenih 471 otrok, starih od 6 mesecev do 17 let. Prejeli so dva odmerka cepiva s H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) v odmerku 7,5 µg hemaglutinina [HA]/odmerek in adjuvansom MF59C.1, ki sta bila 3 tedne narazen. Ovrednotili so tudi učinek dajanja pozitivnega odmerka 12 mesecev po drugem odmerku.

V tednu po cepljenju so spremljali lokalne in sistemske neželene učinke. Lokalne reakcije so bile ne glede na starost pogostejše pri cepljenjih po prvem odmerku.

Večina sistemskih neželenih učinkov se je pojavila v 3 dneh po cepljenju in je bila kratkotrajnih in blagih do zmerno resnih.

V omenjeni starostni skupini je bila pogostnost neželenih učinkov na odmerek višja kot pri odraslih in starostnikih. Opazili so tudi višjo pogostnost zvišane telesne temperature $>39,0^{\circ}\text{C}$.

Zelo pogosto opaženi sistemski neželeni učinki na odmerek v starostni skupini od 6 do 35 mesecev so bili razdražljivost, neobičajen jok, zaspanost, driska in sprememba prehranjevalnih navad. Pri otrocih sta bila zelo pogosta sistemska neželena učinka glavobol in utrujenost. Med mladostniki so bili zelo pogosti neželeni učinki: slabotnost, mialgija, glavobol, utrujenost, potenje, slabost in mrazenje.

V nadaljevanju so predstavljeni odstotki preiskovancev s spodbujenimi in nespodbujenimi reakcijami:

	Injiciranje 1	Injiciranje 2
Malčki (od 6 do 35 mesecev)	n = 145	n = 138
Lokalne	47 %	46 %
Sistemske	59 %	51 %
Zvišana telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7 % / 1 % / 0 %	12 % / 3 % / 0 %
Vsi drugi neželeni dogodki	54 %	49 %
Otroci (od 3 do 8 let)	n = 96	n = 93
Lokalne	66 %	58 %
Sistemske	32 %	33 %
Zvišana telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4 % / 1 % / 0 %	2 % / 0 % / 0 %
Vsi drugi neželeni dogodki	36 %	31 %
Mladostniki (od 9 do 17 let)	n = 93	n = 91
Lokalne	81 %	70 %
Sistemske	69 %	52 %
Zvišana telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0 % / 0 % / 0 %	1 % / 0 % / 0 %
Vsi drugi neželeni dogodki	30 %	27 %

- Nadzor po pridobitvi dovoljenja za promet

Cepivo Focetria (H1N1)

Poleg neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, so iz izkušenj po pridobitvi dovoljenja za promet poročali o naslednjih neželenih učinkih s cepivom Focetria H1N1:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Limfadenopatija.

Srčne bolezni

Palpitacija, tahikardija.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Astenija.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Mišična oslabelost, bolečina v udih.

Bolezni dihal

Kašelj.

Bolezni kože in podkožja

Generalizirane kožne reakcije, vključno s pruritusom, urtikarijo ali neznačilnim izpuščajem; angioedem.

Bolezni prebavil

Bolezni prebavil kot so navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu in diareja.

Bolezni živčevja

Glavobol, omotičnost, somnolenca, sinkopa. Nevrološke motnje kot so nevralgija, parestezija, konvulzije in nevritis.

Bolezni imunskega sistema

Alergijske reakcije, anafiksa vključno z dispnejo, bronhospazmom, edemom grla, ki so v redkih primerih povzročili šok.

Poleg tega so v nadzoru sezonskih trivalentnih cepiv po pridobitvi dovoljenja za promet v vseh starostnih skupinah in sezonskih trivalentnih cepiv z adjuvansom MF59, katerih sestava je bila podobna cepivu Focetria (površinski antigen, inaktivirano cepivo, z adjuvansom MF59C.1), ki so bila odobrena za uporabo pri starostnikih nad 65 let, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Redki:

Prehodna trombocitopenija.

Zelo redki:

Vaskulitis s prehodno prizadetostjo ledvic in eksudativni multififormni eritem.
Nevrološke motnje, kot so encefalomyelitis in Guillain-Barréjev sindrom.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Cepiva proti gripi, oznaka ATC: J07BB02

Cepivo Focetria je pridobilo dovoljenje za promet v „Izjemnih okoliščinah“.

Evropska agencija za zdravila (EMA) bo redno pregledovala vse nove podatke, ki bodo morda na voljo, in posodobila povzetek glavnih značilnosti zdravila, če bo potrebno.

Modelna cepiva vsebujejo antigene gripe, ki so razlikujejo od antigenov trenutno prisotnih virusov gripe. Ti antigeni delujejo kot "novi" antigeni in posnemajo stanje, pri katerem ciljna populacija še ni bila cepljena. Podatki, pridobljeni z uporabo modelnega cepiva, bodo podprli strategijo cepljenja, ki se bo verjetno uporabila za cepivo proti pandemski gripi: podatki o klinični imunogenosti, varnosti in reaktogenosti, pridobljeni z modelnimi cepivi, veljajo tudi za pandemsko.

Iz kliničnih študij s cepivom Focetria (H1N1) so trenutno na voljo:

- Podatki o varnosti in imunogenosti, dobljeni po uporabi enega ali dveh odmerkov cepiva Focetria (H1N1) pri zdravih otrocih in mladostnikih v starosti 3-17 let in zdravih odraslih oseb, vključno s starostniki..

Iz kliničnih študij, v katerih je bila na dan 0 in dan 22 uporabljena različica cepiva Focetria s HA pridobljenim iz A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), so na voljo:

- Podatke o varnosti in imunogenosti za zdrave otroke in mladostnike v starosti od 6 mesev do 17 let ter odrasle osebe, vključno s starostniki.

Imunski odziv na cepivo Focetria (H1N1)

- Študije z odraslimi in starostniki:

Rezultati imunogenosti z dvema odmerkoma 7,5 µg pandemičnega cepiva (H1N1) Focetria iz kliničnega preskušanja, ki je v teku pri odraslih in starostnikih so prikazani spodaj.

Stopnja serološke zaščite*, stopnja serološke konverzije* in faktor serološke konverzije**, izmerjeni s testom HI za HA protitelesa proti A/H1N1 po dajanju 7,5 µg cepiva Focetria, so bili pri odraslih naslednji:

	Odrasli (18-60 let)			
Protitelesa proti HA	21 dni po prvem odmerku (22. dan)		21 dni po 2. odmerku (43. dan)	
	Skupno n = 120	Seronegativni ob začetku spremljanja n = 46	Skupno n = 120	Seronegativni ob začetku spremljanja n = 46
Stopnja serološke zaščite (95-% IZ)	96 % (91-99)	98 % (88-100)	100 % (97-100)	100 % (92-100)
GMR (95-% IZ)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Serokonverzija ali značilno zvečanje (95-% IZ)	88 % (81-93)	98 % (88-100)	95 % (89-98)	100 % (92-100)

* merjeno s testom HI

** razmerja geometrične srednje vrednosti (GMR) HI

	Starejši (> 60 let)			
Protitelesa proti HA	21 dni po prvem odmerku (22. dan)		21 dni po 2. odmerku (43. dan)	
	Skupno n = 117	Seronegativni ob začetku spremljanja n = 25	Skupno n = 117	Seronegativni ob začetku spremljanja n = 25
Stopnja serološke zaščite (95-% IZ)	73 % (64-80)	60 % (39-79)	88 % (81-93)	84 % (64-95)
GMR (95-% IZ)	4,02 (3,1-5,2)	5,48 (2,82-11)	6,85 (5,36-8,75)	18 (8,9-35)
Serokonverzija ali značilno zvečanje (95-% IZ)	43 % (34-52)	60 % (39-79)	62 % (53-71)	84 % (64-95)

- Študije pri otrocih

Stopnja serološke zaščite*, stopnja serološke konverzije* in faktor serološke konverzije** izmerjeni s testom HI za HA protitelesa H1N1, po dajanju 7,5 µg cepiva Focetria pri otrocih in mladostnikih, starih od 9-17 let:

	Otroci in mladostniki (9-17 let)			
Protitelesa proti HA	21 dni po prvem odmerku (22. dan)		21 dni po 2. odmerku (43. dan)	
	Skupno n = 88	Seronegativni ob začetku spremljanja n = 51	Skupno n = 88	Seronegativni ob začetku spremljanja n = 51
Stopnja serološke zaščite (95-% IZ)	97 % (90-99)	94 % (84-99)	99 % (94-100)	98 % (90-100)

GMR (95-% IZ)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Serokonverzija ali značilno zvečanje (95-% IZ)	94 % (87-98)	94 % (84-99)	94 % (87-98)	98 % (90-100)

* merjeno s testom HI

** razmerja geometrične srednje vrednosti HI

^ Dodatni podatki iz iste študije bodo na razpolago.

Podatki o odzivu na drugi odmerek po 3-tedenskem premoru so pokazali zvišanje splošnega GMT s 793 na 1065 (n = 88) in zvišanje GMT od 522 na 870 pri otrocih, ki so bili ob izhodišču seronegativni (n = 51).

Stopnja serološke zaščite*, stopnja serološke konverzije* in faktor serološke konverzije** po dajanju 7,5 µg cepiva Focetria, izmerjeni s SRH za protitelesa proti HA seva H1N1, so bili pri otrocih, starih od 3 do 8 let, naslednji:

Protitelesa proti HA	Otroci (3-8 let)			
	21 dni po prvem odmerku (22. dan)		21 dni po 2. odmerku (43. dan)	
	Skupno n = 70	Seronegativni ob začetku spremljanja n = 48	Skupno n = 70	Seronegativni ob začetku spremljanja n = 48
Stopnja serološke zaščite (95-% IZ)	100 % (95-100)	100 % (93-100)	100 % (95-100)	100 % (93-100)
GMR (95-% IZ)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Serokonverzija ali značilno zvečanje (95-% IZ)	99 % (92-100)	100 % (93-100)	99 % (92-100)	100 % (93-100)

Podatki o odzivu na drugi odmerek po 3-tedenskem premoru so pokazali zvišanje splošnega GMT od 319 na 702 (n = 70) in zvišanje GMT od 247 na 726 pri otrocih, ki so bili ob izhodišču seronegativni (n = 48).

Stopnja serološke zaščite*, stopnja serološke konverzije* in faktor serološke konverzije** izmerjeni s testom HI za HA protitelesa H1N1, po enem odmerku 7,5 µg cepiva Focetria pri otrocih, starih od 12-35 mesecev, so bili naslednji:

Protitelesa proti HA	Otroci (12-35 mesecev)	
	Skupno n = 80	Seronegativni ob začetku spremljanja n = 53
Stopnja serološke zaščite (22. dan)	99 % (95-% IZ: 93-100)	100 % (95-% IZ: 93-100)
GMR (22. dan do 1. dan)	29 (95-% IZ: 17-50)	47 (95-% IZ: 30-75)
Serokonverzija ali značilno zvečanje (22. dan)	96 % (95-% IZ: 89-99)	100 % (95-% IZ: 93-100)

Omejeni podatki o odzivu na drugi odmerek po 3-tedenskem premoru so pokazali zvišanje splošnega GMT s 333 na 976 (n = 871) in zvišanje GMT od 237 na 776 pri otrocih, ki so bili ob izhodišču seronegativni (n = 46).

Imunski odziv na modelno cepivo H5N1:

- Študije pri odraslih in starostnikih

V kliničnem preskušanju s cepivom proti H5N1 v kombinaciji z adjuvansom MF59C.1 je bilo vključenih 486 zdravih odraslih prostovoljcev. Prejeli so dva odmerka cepiva s H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (7,5 µg hemaglutinina [HA]/odmerek) z adjuvansom MF59C.1, ki sta bila tri tedne narazen.

Stopnja serološke zaščite*, stopnja serološke konverzije* in faktor serološke konverzije**, izmerjeni s SRH za protitelesa proti HA seva H5N1 A/Vietnam/1194/2004, so bili pri odraslih naslednji:

Protitelesa proti HA	21 dni po prvem odmerku	21 dni po drugem odmerku
Stopnja serološke zaščite	41 % (95-% IZ: 33-49)	86 % (95-% IZ: 79-91)
Stopnja serokonverzije	39 % (95-% IZ: 31-47)	85 % (95-% IZ: 79-91)
Faktor serokonverzije	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* izmerjeno s testom SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** razmerja geometrične srednje vrednosti SRH

Stopnja serološke zaščite*, stopnja serološke konverzije* in faktor serološke konverzije**, izmerjeni s SRH za protitelesa proti HA seva H5N1 A/Vietnam/1194/2004, so bili pri starostnikih starih nad 60 let, naslednji:

Protitelesa proti HA	21 dni po prvem odmerku	21 dni po drugem odmerku
Stopnja serološke zaščite	53 % (95-% IZ: 42-64)	81 % (95-% IZ: 71-89)
Stopnja serokonverzije	45 % (95-% IZ: 34-56)	71 % (95-% IZ: 60-81)
Faktor serokonverzije	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

* izmerjeno s testom SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** razmerja geometrične srednje vrednosti SRH

Omejeni podatki o obstoju protiteles pri starostnikih, imuniziranih z modelnim cepivom H5N1, so pokazali serološko zaščito do 50 % cepljenih oseb pri šestih mesecih.

Križne reakcije visoko patogenih različic seva A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) pri osebah nad 18 let.

Analize imunogenosti so opravili za influence A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; gruča 2.2) s HI, SRH, in z MN ter za influence A/H5N1/Indonesia (gruča 2.1) s HI in z MN, s serumom zbranim 3. tedne po drugem cepljenju (43. dan) in 3 tedne po požitvenem cepljenju (223. dan).

V obeh starostnih skupinah so bili odzivi na heterologni sev po požitvenem cepljenju z modelnim cepivo pri vseh testih izjemno zvišani.

- Študije na otrocih

V kliničnem preskušanju s cepivom proti H5N1 v kombinaciji z adjuvansom MF59C.1 je bilo vključenih 471 otrok, starih od 6 mesecev do 17 let. Prejeli so dva odmerka cepiva s H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (7,5 µg hemaglutinina [HA]/odmerek) z adjuvansom MF59C.1, ki sta bila tri tedne narazen.

Stopnja serološke zaščite*, stopnja serološke konverzije* in faktor serološke konverzije**, izmerjeni s SRH za protitelesa proti HA seva H5N1 A/Vietnam/1194/2004, so bili pri malčkih, starih od 6 do 35 mesecev, naslednji:

Protitelesa proti HA	21 dni po prvem odmerku	21 dni po drugem odmerku
Stopnja serološke zaščite	47 % (IZ: 38-55)	100 % (IZ: 97-100)
Stopnja serokonverzije	44 % (IZ: 36-53)	98 % (IZ: 95-100)
Faktor serokonverzije	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* izmerjeno s testom SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** razmerja geometrične srednje vrednosti SRH

Stopnja serološke zaščite*, stopnja serološke konverzije* in faktor serološke konverzije**, izmerjeni s SRH za protitelesa proti HA seva H5N1 A/Vietnam/1194/2004, so bili pri otrocih, starih od 3 do 8 let, naslednji:

Protitelesa proti HA	21 dni po prvem odmerku	21 dni po drugem odmerku
Stopnja serološke zaščite	54 % (IZ: 44-65)	100 % (IZ: 96-100)
Stopnja serokonverzije	56 % (IZ: 45-66)	100 % (IZ: 96-100)
Faktor serokonverzije	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* izmerjeno s testom SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** razmerja geometrične srednje vrednosti SRH

Stopnja serološke zaščite*, stopnja serološke konverzije* in faktor serološke konverzije**, izmerjeni s SRH za protitelesa proti HA seva H5N1 A/Vietnam/1194/2004, so bili pri mladostnikih, starih od 9 do 17 let, naslednji:

Protitelesa proti HA	21 dni po prvem odmerku	21 dni po drugem odmerku
Stopnja serološke zaščite	59 % (IZ: 48-69)	100 % (IZ: 96-100)
Stopnja serokonverzije	57 % (IZ: 46-67)	99 % (IZ: 94-100)
Faktor serokonverzije	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* izmerjeno s testom SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** razmerja geometrične srednje vrednosti SRH

• Podporne študije

V dveh študijah za določanje odmerka je 78 odraslih oseb prejelo modelno cepivo (H5N3 ali H9N2) z dodanim adjuvansom.

Dva odmerka cepiva s sevom H5N3 (A/Duck/Singapore/97) so uporabili v presledku treh tednov pri treh različnih odmerkih (7,5; 15 in 30 μg HA/odmerek).

Vzorci seruma so preizkusili proti izvirnemu izolat H5N3 in proti številnim izolat H5N1.

Serološki odziv, ugotovljen z metodo SRH, je pokazal, da je do serološke zaščite prišlo pri 100 % oseb in da se je po dveh 7,5-mikrogramskih injekcijah pri 100 % pojavila serološka konverzija. Poleg tega so ugotovili, da je cepivo z dodanim adjuvansom aktiviralo tudi protitelesa proti sevom H5N1, izoliranim v letih 2003 in 2004, ki so kazala določen antigeni odziv v primerjavi z izvirnimi sevi.

V presledku 4 tednov so pri 4 različnih odmerkih (3,75; 7,5; 15 in 30 μg HA/odmerek) uporabili dva odmerka cepiva, ki je vsebovalo sev H9N2 (A/Chicken/Hong Kong/G9/97). Serološki odziv, pridobljen z metodo zaviranja hemaglutinacije (Hemagglutination Inhibition – HI), je pokazal, da je do serološke zaščite prišlo pri 92 % oseb in da se je po dveh 7,5-mikrogramskih injekcijah pri 75 % pojavila serološka konverzija.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki, pridobljeni z modelnim cepivom (cepivo H5N1 z adjuvansom MF59C.1) in sezonskim cepivom, ki je vsebovalo adjuvans MF59C.1, na osnovi običajnih študij učinkovitosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj ne kažejo posebnih tveganj za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid,
kalijev klorid,
kalijev dihidrogenfosfat,
natrijev fosfat dihidrat,
magnezijev klorid heksahidrat,
kalcijev klorid dihidrat,
natrijev citrat,
citronska kislina,
voda za injekcije.

Za adjuvans glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

1 leto.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,5 ml v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo vrste I) z zamaškom na batu (bromobutilna guma). Pakiranja po 1 in 10.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Cepivo mora pred uporabo doseči sobno temperaturo. Pred uporabo nežno pretresite. Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/385/001
EU/1/07/385/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

2. maj 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

02/2010

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA) :
<http://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Focetria suspenzija za injiciranje v večodmernem vsebniku
cepivo proti pandemskigripi (površinski antigen, inaktiviran, z adjuvansom)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Površinski antigeni (hemaglutinin in nevraminidaza) seva virusa influence*:

sev A/California/7/2009 (X-181), podoben sevu A/California/7/2009 (H1N1)v 7,5 mikrogramov** na
odmerek 0,5 ml

* razmnožen v jajcih

** izraženo v mikrogramih hemaglutinina

Adjuvans MF59C.1 vsebuje:

skvalen 9,75 miligramov

polisorbat 80 1,175 miligramov

sorbitantrioleat 1,175 miligramov

Pomožne snovi:

tiomersal 0,05 miligramov

To cepivo ustreza priporočilom Svetovne zdravstvene organizacije in odločbi EU za pandemijo.

To je vsebnik za več odmerkov.

Glejte poglavje 6.5 za število odmerkov na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje

Mlečno bela tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje gripe v uradno razglašeni pandemski razmerah (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Cepivo proti pandemski gripi je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočila za odmerjanje upoštevajo dostopne podatke potekajočih kliničnih študij pri zdravih preiskovancih, od katerih je večina dobila enkratni odmerek cepiva Focetria (H1N1), in kliničnih študij pri zdravih preiskovancih, ki so dobili dva odmerka različice cepiva Focetria, ki je vsebovalo HA (HA - hemaglutinin), pridobljen iz A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Za nekatere starostne skupine je podatkov o eni ali obeh različicah cepiva Focetria malo (odrasle osebe, starejše od 60 let) ali pa podatkov ni (otroci, mlajši od 6 mesecev), kot je podrobno opisano v poglavjih 4.8 in 5.1.

Odmerjanje:

Odrasli (18-60 let):

En odmerek 0,5 ml se uporabi na izbrani datum.

Podatki o imunogenosti, dobljeni tri tedne po aplikaciji cepiva Focetria (H1N1) v kliničnih študijah kažejo, da en sam odmerek zadošča.

Če je uporabljen drugi odmerek, mora biti med prvim in drugim odmerkom presledek vsaj treh tednov.

Starostniki (>60 let):

En odmerek 0,5 ml se uporabi na izbrani datum.

Drugi odmerek cepiva se uporabi po presledku vsaj 3 tednov. Glejte poglavje 5.1.

Otroci in mladostniki stari 9-17 let:

En odmerek 0,5 ml se uporabi na izbrani datum.

Podatki o imunogenosti, dobljeni tri tedne po aplikaciji cepiva Focetria (H1N1) v kliničnih študijah kažejo, da en sam odmerek zadošča.

Če je uporabljen drugi odmerek, mora biti med prvim in drugim odmerkom presledek vsaj treh tednov.

Otroci, stari 3-8 let:

En odmerek 0,5 ml se uporabi na izbrani datum.

Podatki o imunogenosti kažejo, da obstaja dodatni imunski odziv na drugi odmerek 0,5 ml, uporabljen po presledku 3 tednov.

Pri uporabi drugega odmerka je treba upoštevati prem informacije, navedenih v poglavju 5.1.

Otroci, stari od 6-35 mesecev:

En odmerek 0,5 ml se uporabi na izbrani datum.

Drugi odmerek cepiva se uporabi po presledku vsaj 3 tednov.

Otroci, mlajši od 6 mesecev:

Za to starostno skupino cepljenje trenutno ni priporočeno.

Priporočljivo je, da osebe, ki so prejele prvi odmerek cepiva Focetria, cepljenje tudi zaključijo s cepivom Focetria (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Cepljenje je treba opraviti z intramuskularnim injiciranjem po možnosti v deltoidno mišico ali v anterolateralni predel stegna (odvisno od mišične mase).

4.3 Kontraindikacije

Anafilatične reakcije v anamnezi (tj. življenjsko nevarne) na katerokoli sestavino cepiva ali ostanke v sledeh (jajčne in kokošje beljakovine, ovalbumin, kanamicin- in neomicinsulfat, formaldehid in cetiltrimetilamonijev bromid (CTAB)). Če menite, da je cepljenje nujno, mora biti takoj na voljo oprema za oživljanje za nujne primere.

Za posebna opozorila in previdnostne ukrepe glejte poglavje 4.4.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Previdnost je potrebna pri cepljenju oseb z znano preobčutljivostjo (razen anafilaktičnih reakcij) na zdravilno učinkovino, katerokoli pomožno snov, na tiomersal in ostanke (jajca in kokošje beljakovine, ovalbumin, kanamicin- in neomicinsulfat, formaldehid in cetiltrimetilamonijev bromid (CTAB)) je treba biti previden.

Kot pri vseh cepivih, ki se injicirajo, morata biti ustrezno zdravljenje in zdravstveni nadzor vedno na voljo za primer redkih anafilaktičnih reakcij po uporabi cepiva.

Če pandemske razmere dopuščajo, naj bi se cepljenje pri bolnikih s hudo febrilno boleznijo ali akutno okužbo preložilo.

Cepivo Focetria se v nobenem primeru ne sme dajati intravaskularno.

Podatkov o subkutani uporabi cepiva Focetria ni. Zato mora zdravnik oceniti koristi in možna tveganja uporabe cepiva pri osebah s trombocitopenijo ali kakršnokoli motnjo strjevanja krvi, ki bi bila kontraindikacija za intramuskularno injiciranje, razen če možna korist odtehta tveganje krvavitve.

Pri bolnikih z endogeno ali iatrogeno zmanjšanim imunskim odzivom je protitelesni odziv lahko nezadosten.

Zaščitni imunski odziv morda ne bo dosežen pri vseh cepljenih osebah (glejte poglavje 5.1).

V kolikor se daje drugi odmerek cepiva, se je treba zavedati, da ni podatkov o varnosti, imunogenosti ali učinkovitosti, ki bi potrjevali zamenljivost cepiva Focetria z drugimi pandemskimi cepivi proti H1N1.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Cepivo Focetria (H1N1) se lahko uporabi skupaj s sezonskim cepivom proti gripi brez adjuvansa. Podatki, pridobljeni pri sočasni uporabi cepiva Focetria (H1N1) s cepivom proti sezonski gripi brez adjuvansa pri zdravih odraslih v starostni skupini 18-60 let ne kažejo pomembnega vpliva na imunski odziv na cepivo Focetria. Imunski odziv na sezonske antigene je bil zadovoljiv.

Sočasne uporabe ni spremljal večji delež lokalnih ali sistemskih reakcij kot uporaba cepiva Pandemrix samega.

Ista študija je pokazala, da predhodno cepljenje s sezonskimi cepivi proti gripi z ali brez adjuvansa pri odraslih osebah in starostnikih ne kaže pomembnega vpliva na imunski odziv na cepivo Focetria.

Podatki torej kažejo, da je mogoče cepivo Focetria uporabiti hkrati s cepivi proti sezonski gripi brez adjuvansa (vendar je cepivi treba injicirati v različni okončini).

Podatkov o sočasni uporabi cepiva Pandemrix z drugimi cepivi ni.

Če je potrebna sočasna uporaba z drugim cepivom, je treba cepljenje opraviti na drugi okončini. Zavedati se je treba, da so neželeni učinki lahko izrazitejši.

Po cepljenju proti gripi so poročali o lažno pozitivnih rezultatih seroloških testov z metodo ELISA za odkrivanje protiteles proti virusu humane imunске pomanjkljivosti 1 (HIV-1), virusu hepatitisa C in zlasti proti virusu HTLV-1. V takšnih primerih je bil rezultat na osnovi metode Western blot negativen. Prehodno lažno pozitivni rezultati so lahko posledica nastajanja protiteles IgM kot odziv na cepivo.

4.6 Nosečnost in dojenje

Trenutno ni podatkov o uporabi cepiva Focetria med nosečnostjo. Podatki o nosečnicah, cepljenih z drugim inaktiviranim sezonskim cepivom brez adjuvansa, ne kažejo na malformacije ali toksične učinke na plod ali novorojenca.

Študija modelnega cepiva H5N1 na živalih niso pokazala vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravnik mora presoditi možnost uporabe cepiva pri nosečnicah. Če menite, da je potrebno, pri tem upoštevajte uradna priporočila.

Cepivo Focetria se lahko uporabi za doječe ženske.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Nekateri učinki, navedeni v poglavju 4.8 „Neželeni učinki“ lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

- Klinična preskušanja

Ugotovljeni neželeni učinki so navedeni v skladu z naslednjimi pogostnostmi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$),

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),

redki ($\geq 1/1,000$ do $< 1/1,000$),

zelo redki ($< 1/10000$).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Odrasli in starostniki

V kliničnem preskušanju, ki je v teku se je cepilo 131 odraslih in 123 starejših oseb z dvema odmerkoma 7,5 µg pandemičnega cepiva (H1N1)Focetria. Varnostni profil cepiva Focetria je bil podoben varnostnemu profilu modelnih H5N1 cepiv. Večinoma so bili neželeni učinki kratkotrajni in blagi. Pogostnost simptomov, ki so jih opazili pri osebah, starih več kot 60 let, je bila na splošno manjša kot pri populaciji oseb, starih od 18 do 60 let.

Zelo pogosti: bolečina, zatrdlina in rdečina, mialgija, glavobol, znojenje, slabo počutje in utrujenost.

V kliničnih preskušanjih z različnimi oblikami (H5N3, H9N2 in H5N1) je bilo modelnim cepivom izpostavljenih približno 3400 oseb.

Večina neželenih učinkov je bila blagih in kratkotrajnih in po lastnostih podobnih neželenim učinkom, ki jih povzročajo običajna cepiva proti sezonski gripi. Na splošno velja, da je učinek adjuvansa, ki poveča imunogenost cepiva, povezan z nekoliko večjo pogostnostjo lokalnih reakcij (večinoma blagih bolečin) v primerjavi z običajnimi cepivi proti gripi brez adjuvansov. Po drugem cepljenju je bilo manj reakcij kot po prvem.

Neželeni učinki v kliničnih preskušanjih z modelnim cepivom so navedeni spodaj (za dodatne informacije o modelnih cepivih in cepivu Focetria glejte poglavje 5.1).

Pogostnost simptomov, ki so jih opazili pri osebah, starih več kot 60 let, je bila manjša kot pri populaciji oseb, starih od 18 do 60 let.

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Redki: krči

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: potenje

Občasni: urtikarija

Redki: otekanje oči

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Zelo pogosti: mialgija

Pogosti: artralgijs

Bolezni prebavil

Pogosti: navzea

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: oteklina na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, zatrdlina na mestu injiciranja, rdečica na mestu injiciranja, slabotnost, utrujenost in tresavica
 Pogosti: ekhimoza na mestu injiciranja in vročina
 Občasni: influenci podobna bolezen
 Redki: anafilaksa

Pogosti neželeni učinki navadno izginejo v 1-2 dneh brez zdravljenja.

Otroci in mladostniki, stari od 6 mesecev do 17 let

Klinična preskušanja s cepivom Focetria (H1N1)

Varnostni podatki po prvem in drugem odmerku za otroke in mladostnike kažejo varnostni profil, ki je primerljiv z varnostnim profilom modelnega cepiva H5N1.

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih v tednu po cepljenju za 87 otrok, starih med 3-8 let in za 95 otrok in mladostnikov, starih med 9-17 let, ki so prejeli obliko s 7,5 µg:

	Injekcija 1	Injekcija 2
Otroci (3 do 8 let)	n = 87	n = 85
Katerikoli neželeni učinek	67 %	61 %
Lokalni	56 %	49 %
Sistemiški	32 %	31 %
Zvišana telesna temperatura ≥38 °C/≥39 °C/≥40 °C	3 % / 0 % / 0 %	1 % / 1 % / 0 %
Vsi drugi neželeni učinki	13 %	15 %
Mladostniki (9 do 17 let)	n = 95	n = 94
Katerikoli neželeni učinek	67 %	55 %
Lokalni	60 %	49 %
Sistemiški	38 %	26 %
Zvišana telesna temperatura ≥38 °C/≥39 °C/≥40 °C	2 % / 0 % / 0 %	1 % / 0 % / 0 %
Vsi drugi neželeni učinki	11 %	9 %

Podatki pri otrocih in mladostnikih, starih med 3-17 let, kažejo na majhno znižanje reaktogenosti po drugem odmerku, brez zvišanja stopnje zvišane telesne temperature.

Zelo pogosti neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih, starih od 3 do 17 let:
 bolečina, zatrdlina in eritem, utrujenost, mialgija, glavobol in slabotnost.

Podatki za 81 otrok, starih 12-35 mesecev, ki so prejeli obliko s 7,5 µg, kažejo, da je imelo v tednu po prvem cepljenju 68 % otrok vsaj en neželeni učinek katerekoli vrste, 49 % cepljenih otrok je imelo lokalne reakcije na mestu injiciranja in 53 % cepljenih otrok je imelo sistemsko reakcijo.

Zelo pogosti neželeni učinki pri otrocih, starih 12 do 35 mesecev:
 občutljivost, zatrdlina in rdečina, razdražljivost, neobičajen jok, zaspanost, driska in sprememba prehranjevalnih navad.

Zvišano telesno temperaturo (≥38 °C) je imelo 14 % cepljenih otrok, starih med 12-35 mesecev, pri čemer je imela ena cepljena oseba (1 %) zvišano telesno temperaturo ≥40 °C.

Klinična preskušanja z modelnim cepivom H5N1

V kliničnem preskušanju s sevom H5N1 v kombinaciji z adjuvansom MF59C.1 je bilo vključenih 471 otrok, starih od 6 mesecev do 17 let. Prejeli so dva odmerka cepiva s H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) v odmerku

7,5 µg hemaglutinina [HA]/odmerek in adjuvansom MF59C.1, ki sta bila 3 tedne narazen. Ovrednotili so tudi učinek dajanja poživitevnega odmerka 12 mesecev po drugem odmerku.

V tednu po cepljenju so spremljali lokalne in sistemske neželene učinke. Lokalne reakcije so bile ne glede na starost pogostejše pri cepljenjih po prvem odmerku.

Večina sistemskih neželenih učinkov se je pojavila v 3 dneh po cepljenju in je bila kratkotrajnih in blagih do zmerno resnih.

V omenjeni starostni skupini je bila pogostnost neželenih učinkov na odmerek višja kot pri odraslih in starostnikih. Opazili so tudi višjo pogostnost zvišane telesne temperature $>39,0^{\circ}\text{C}$.

Zelo pogosto opaženi sistemski neželeni učinki na odmerek v starostni skupini od 6 do 35 mesecev so bili razdražljivost, neobičajen jok, zaspanost, driska in sprememba prehranjevalnih navad. Pri otrocih sta bila zelo pogosta sistemska neželena učinka glavobol in utrujenost. Med mladostniki so bili zelo pogosti neželeni učinki: slabotnost, mialgija, glavobol, utrujenost, potenje, slabost in mrazenje.

V nadaljevanju so predstavljeni odstotki preiskovancev s spodbujenimi in nespodbujenimi reakcijami:

	Injiciranje 1	Injiciranje 2
Malčki (od 6 do 35 mesecev)	n = 145	n = 138
Lokalne	47 %	46 %
Sistemske	59 %	51 %
Zvišana telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7 % / 1 % / 0 %	12 % / 3 % / 0 %
Vsi drugi neželeni dogodki	54 %	49 %
Otroci (od 3 do 8 let)	n = 96	n = 93
Lokalne	66 %	58 %
Sistemske	32 %	33 %
Zvišana telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4 % / 1 % / 0 %	2 % / 0 % / 0 %
Vsi drugi neželeni dogodki	36 %	31 %
Mladostniki (od 9 do 17 let)	n = 93	n = 91
Lokalne	81 %	70 %
Sistemske	69 %	52 %
Zvišana telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0 % / 0 % / 0 %	1 % / 0 % / 0 %
Vsi drugi neželeni dogodki	30 %	27 %

- Nadzor po pridobitvi dovoljenja za promet

Cepivo Focetria (H1N1)

Poleg neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, so iz izkušenj po pridobitvi dovoljenja za promet poročali o naslednjih neželenih učinkih s cepivom Focetria H1N1:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Limfadenopatija.

Srčne bolezni

Palpitacija, tahikardija.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Astenija.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Mišična oslabelost, bolečina v udih.

Bolezni dihal

Kašelj.

Bolezni kože in podkožja

Generalizirane kožne reakcije, vključno s pruritusom, urtikarijo ali neznačilnim izpuščajem; angioedem.

Bolezni prebavil

Bolezni prebavil kot so navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu in diareja.

Bolezni živčevja

Glavobol, omotičnost, somnolenca, sinkopa. Nevrološke motnje kot so nevralgija, parestezija, konvulzije in nevritis.

Bolezni imunskega sistema

Alergijske reakcije, anafiksa vključno z dispnejo, bronhospazmom, edemom grla, ki so v redkih primerih povzročili šok.

Poleg tega so v nadzoru sezonskih trivalentnih cepiv po pridobitvi dovoljenja za promet v vseh starostnih skupinah in sezonskih trivalentnih cepiv z adjuvansom MF59, katerih sestava je bila podobna cepivu Focetria (površinski antigen, inaktivirano cepivo, z adjuvansom MF59C.1), ki so bila odobrena za uporabo pri starostnikih nad 65 let, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Redki:

Prehodna trombocitopenija.

Zelo redki:

Vaskulitis s prehodno prizadetostjo ledvic in eksudativni multiformni eritem.

Nevrološke motnje, kot so encefalomyelitis in Guillain-Barréjev sindrom.

Tiomersal:

To zdravilo vsebuje tiomersal (živosrebrova organska spojina) kot konzervans, zato lahko pride do senzibilizacije (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Cepiva proti gripi, oznaka ATC: J07BB02

Cepivo Focetria je pridobilo dovoljenje za promet v „Izjemnih okoliščinah“.

Evropska agencija za zdravila (EMA) bo redno pregledovala vse nove podatke, ki bodo morda na voljo, in posodobila povzetek glavnih značilnosti zdravila, če bo potrebno.

Modelna cepiva vsebujejo antigene gripe, ki so razlikujejo od antigenov trenutno prisotnih virusov gripe. Ti antigeni delujejo kot "novi" antigeni in posnemajo stanje, pri katerem ciljna populacija še ni bila cepljena. Podatki, pridobljeni z uporabo modelnega cepiva, bodo podprli strategijo cepljenja, ki se bo verjetno uporabila za cepivo proti pandemski gripi: podatki o klinični imunogenosti, varnosti in reaktogenosti, pridobljeni z modelnimi cepivi, veljajo tudi za pandemska.

Iz kliničnih študij s cepivom Focetria (H1N1) so trenutno na voljo:

- Podatki o varnosti in imunogenosti, dobljeni tri tedne po uporabi enega ali dveh odmerkov cepiva Focetria (H1N1) pri zdravih otrocih in mladostnikih v starosti 3-17 let in zdravih odraslih oseb, vključno s starostniki..

Iz kliničnih študij, v katerih je bila na dan 0 in dan 22 uporabljena različica cepiva Focetria s HA pridobljenim iz A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), so na voljo:

- Podatke o varnosti in imunogenosti za zdrave otroke in mladostnike v starosti od 6 mesecev do 17 let ter odrasle osebe, vključno s starostniki.

Imunski odziv na cepivo Focetria (H1N1)

- Študije z odraslimi in starostniki

Rezultati imunogenosti z dvema odmerkoma 7,5 µg pandemičnega cepiva (H1N1) Focetria iz kliničnega preskušanja, ki je v teku pri odraslih in starostnikih, so prikazani spodaj.

Stopnja serološke zaščite*, stopnja serološke konverzije* in faktor serološke konverzije**, izmerjeni s testom HI za HA protitelesa proti A/H1N1 po dajanju 7,5 µg cepiva Focetria, so bili pri odraslih naslednji:

Protitelesa proti HA	Odrasli (18-60 let)			
	21 dni po prvem odmerku (22. dan)		21 dni po 2. odmerku (43. dan)	
	Skupno n = 120	Seronegativni ob začetku spremljanja n = 46	Skupno n = 120	Seronegativni ob začetku spremljanja n=46
Stopnja serološke zaščite (95-% IZ)	96 % (91-99)	98 % (88-100)	100 % (97-100)	100 % (92-100)
GMR (95-% IZ)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Serokonverzija ali značilno zvečanje (95-% IZ)	88 % (81-93)	98 % (88-100)	95 % (89-98)	100 % (92-100)

* merjeno s testom HI

** razmerja geometrične srednje vrednosti (GMR) HI

Protitelesa proti HA	Starejši (> 60 let)			
	21 dni po prvem odmerku (22. dan)		21 dni po 2. odmerku (43. dan)	
	Skupno n = 117	Seronegativni ob začetku spremljanja n = 25	Skupno n = 117	Seronegativni ob začetku spremljanja n = 25
Stopnja serološke zaščite (95-% IZ)	73 % (64-80)	60 % (39-79)	88 % (81-93)	84 % (64-95)
GMR (95-% IZ)	4,02 (3,1-5,2)	5,48 (2,82-11)	6,85 (5,36-8,75)	18 (8,9-35)
Serokonverzija ali značilno zvečanje (95-% IZ)	43 % (34-52)	60 % (39-79)	62 % (53-71)	84 % (64-95)

- Študije pri otrocih

Stopnja serološke zaščite*, stopnja serološke konverzije* in faktor serološke konverzije** izmerjeni s testom HI za HA protitelesa H1N1, po dajanju 7,5 µg cepiva Focetria pri otrocih in mladostnikih, starih od 9-17 let:

	Otroci in mladostniki (9-17 let)			
Protitelesa proti HA	21 dni po prvem odmerku (22. dan)		21 dni po 2. odmerku (43. dan)	
	Skupno n = 88	Seronegativni ob začetku spremljanja n = 51	Skupno n = 88	Seronegativni ob začetku spremljanja n = 51
Stopnja serološke zaščite (95-% IZ)	97 % (90-99)	94 % (84-99)	99 % (94-100)	98 % (90-100)
GMR (95-% IZ)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Serokonverzija ali značilno zvečanje (95-% IZ)	94 % (87-98)	94 % (84-99)	94 % (87-98)	98 % (90-100)

* merjeno s testom HI.

** razmerja geometrične srednje vrednosti HI

^ Dodatni podatki iz iste študije bodo na razpolago.

Podatki o odzivu na drugi odmerek po 3-tedenskem premoru so pokazali zvišanje splošnega GMT s 793 na 1065 (n = 88) in zvišanje GMT od 522 na 870 pri otrocih, ki so bili ob izhodišču seronegativni (n = 51).

Stopnja serološke zaščite*, stopnja serološke konverzije* in faktor serološke konverzije** po dajanju 7,5 µg cepiva Focetria, izmerjeni s SRH za protitelesa proti HA seva H1N1 A/Vietnam/1194/2004, so bili pri otrocih, starih od 3 do 8 let, naslednji:

	Otroci (3-8 let)			
Protitelesa proti HA	21 dni po prvem odmerku (22. dan)		21 dni po 2. odmerku (43. dan)	
	Skupno n = 70	Seronegativni ob začetku spremljanja n = 48	Skupno n = 70	Seronegativni ob začetku spremljanja n = 48
Stopnja serološke zaščite (95-% IZ)	100 % (95-100)	100 % (93-100)	100 % (95-100)	100 % (93-100)
GMR (95-% IZ)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Serokonverzija ali značilno zvečanje (95-% IZ)	99 % (92-100)	100 % (93-100)	99 % (92-100)	100 % (93-100)

Podatki o odzivu na drugi odmerek po 3-tedenskem premoru so pokazali zvišanje splošnega GMT od 319 na 702 (n = 70) in zvišanje GMT od 247 na 726 pri otrocih, ki so bili ob izhodišču seronegativni (n = 48).

Stopnja serološke zaščite*, stopnja serološke konverzije* in faktor serološke konverzije** izmerjeni s testom HI za HA protitelesa H1N1, po enem odmerku 7,5 µg cepiva Focetria pri otrocih, starih od 12-35 mesecev, so bili naslednji:

Protitelesa proti HA	Otroci (12-35 mesecev)	
	Skupno n = 80	Seronegativni ob začetku spremljanja n = 53
Stopnja serološke zaščite (22. dan)	99 % (95-% IZ: 93-100)	100 % (95-% IZ: 93-100)
GMR (22. dan do 1. dan)	29 (95-% IZ: 17-50)	47 (95-% IZ: 30-75)
Serokonverzija ali značilno zvečanje (22. dan)	96 % (95-% IZ: 89-99)	100 % (95-% IZ: 93-100)

Omejeni podatki o odzivu na drugi odmerek po 3-tedenskem premoru so pokazali zvišanje splošnega GMT s 333 na 976 (n = 871) in zvišanje GMT od 237 na 776 pri otrocih, ki so bili ob izhodišču seronegativni (n = 46).

Imunski odziv na modelno cepivo H5N1:

- Študije pri odraslih in starostnikih

V kliničnem preskušanju s cepivom proti H5N1 v kombinaciji z adjuvansom MF59C.1 je bilo vključenih 486 zdravih odraslih prostovoljcev. Prejeli so dva odmerka cepiva s H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (7,5 µg hemaglutinina [HA]/odmerek) z adjuvansom MF59C.1, ki sta bila tri tedne narazen.

Stopnja serološke zaščite*, stopnja serološke konverzije* in faktor serološke konverzije**, izmerjeni s SRH za protitelesa proti HA seva H5N1 A/Vietnam/1194/2004, so bili pri odraslih naslednji:

Protitelesa proti HA	21 dni po prvem odmerku	21 dni po drugem odmerku
Stopnja serološke zaščite	41 % (95-% IZ: 33-49)	86 % (95-% IZ: 79-91)
Stopnja serokonverzije	39 % (95-% IZ: 31-47)	85 % (95-% IZ: 79-91)
Faktor serokonverzije	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* izmerjeno s testom SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** razmerja geometrične srednje vrednosti SRH

Stopnja serološke zaščite*, stopnja serološke konverzije* in faktor serološke konverzije**, izmerjeni s SRH za protitelesa proti HA seva H5N1 A/Vietnam/1194/2004, so bili pri starostnikih starih nad 60 let naslednji:

Protitelesa proti HA	21 dni po prvem odmerku	21 dni po drugem odmerku
Stopnja serološke zaščite	53 % (95-% IZ: 42-64)	81 % (95-% IZ: 71-89)
Stopnja serokonverzije	45 % (95-% IZ: 34-56)	71 % (95-% IZ: 60-81)
Faktor serokonverzije	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

* izmerjeno s testom SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** razmerja geometrične srednje vrednosti SRH

Omejeni podatki o obstoju protiteles pri starostnikih, imuniziranih z modelnim cepivom H5N1, so pokazali serološko zaščito do 50 % cepljenih oseb pri šestih mesecih.

Križne reakcije visoko patogenih različic seva A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) pri osebah nad 18 let.

Analize imunogenosti so opravili za influence A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; gruča 2.2) s HI, SRH, in z MN ter za influence A/H5N1/Indonesia (gruča 2.1) s HI in z MN, s serumom zbranim 3. tedne po drugem cepljenju (43. dan) in 3 tedne po poživitvenem cepljenju (223. dan).

V obeh starostnih skupinah so bili odzivi na heterologni sev po poživitvenem cepljenju z modelnim cepivo pri vseh testih izjemno zvišani.

- Študije na otrocih

V kliničnem preskušanju s cepivom proti H5N1 v kombinaciji z adjuvansom MF59C.1 je bilo vključenih 471 otrok, starih od 6 mesecev do 17 let. Prejeli so dva odmerka cepiva s H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (7,5 µg hemaglutinina [HA]/odmerek) z adjuvansom MF59C.1, ki sta bila tri tedne narazen.

Stopnja serološke zaščite*, stopnja serološke konverzije* in faktor serološke konverzije**, izmerjeni s SRH za protitelesa proti HA seva H5N1 A/Vietnam/1194/2004, so bili pri malčkih, starih od 6 do 35 mesecev, naslednji:

Protitelesa proti HA	21 dni po prvem odmerku	21 dni po drugem odmerku
----------------------	-------------------------	--------------------------

Stopnja serološke zaščite	47 % (IZ: 38-55)	100 % (IZ: 97-100)
Stopnja serokonverzije	44 % (IZ: 36-53)	98 % (IZ: 95-100)
Faktor serokonverzije	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* izmerjeno s testom SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** razmerja geometrične srednje vrednosti SRH

Stopnja serološke zaščite*, stopnja serološke konverzije* in faktor serološke konverzije**, izmerjeni s SRH za protitelesa proti HA seva H5N1 A/Vietnam/1194/2004, so bili pri otrocih, starih od 3 do 8 let, naslednji:

Protitelesa proti HA	21 dni po prvem odmerku	21 dni po drugem odmerku
Stopnja serološke zaščite	54 % (IZ: 44-65)	100 % (IZ: 96-100)
Stopnja serokonverzije	56 % (IZ: 45-66)	100 % (IZ: 96-100)
Faktor serokonverzije	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* izmerjeno s testom SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** razmerja geometrične srednje vrednosti SRH

Stopnja serološke zaščite*, stopnja serološke konverzije* in faktor serološke konverzije**, izmerjeni s SRH za protitelesa proti HA seva H5N1 A/Vietnam/1194/2004, so bili pri mladostnikih, starih od 9 do 17 let, naslednji:

Protitelesa proti HA	21 dni po prvem odmerku	21 dni po drugem odmerku
Stopnja serološke zaščite	59 % (IZ: 48-69)	100 % (IZ: 96-100)
Stopnja serokonverzije	57 % (IZ: 46-67)	99 % (IZ: 94-100)
Faktor serokonverzije	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* izmerjeno s testom SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** razmerja geometrične srednje vrednosti SRH

• Podporne študije

V dveh študijah za določanje odmerka je 78 odraslih oseb prejelo modelno cepivo (H5N3 ali H9N2) z dodanim adjuvansom.

Dva odmerka cepiva s sevom H5N3 (A/Duck/Singapore/97) so uporabili v presledku treh tednov pri treh različnih odmerkih (7,5; 15 in 30 μg HA/odmerek).

Vzorci seruma so preizkusili proti izvornemu izolat H5N3 in proti številnim izolat H5N1.

Serološki odziv, ugotovljen z metodo SRH, je pokazal, da je do serološke zaščite prišlo pri 100 % oseb in da se je po dveh 7,5-mikrogramskih injekcijah pri 100 % pojavila serološka konverzija. Poleg tega so ugotovili, da je cepivo z dodanim adjuvansom aktiviralo tudi protitelesa proti sevom H5N1, izoliranim v letih 2003 in 2004, ki so kazala določen antigeni odziv v primerjavi z izvornimi sevi.

V presledku 4 tednov so pri 4 različnih odmerkih (3,75; 7,5; 15 in 30 μg HA/odmerek) uporabili dva odmerka cepiva, ki je vsebovalo sev H9N2 (A/Chicken/Hong Kong/G9/97). Serološki odziv, pridobljen z metodo zaviranja hemaglutinacije (Hemagglutination Inhibition – HI), je pokazal, da je do serološke zaščite prišlo pri 92 % oseb in da se je po dveh 7,5-mikrogramskih injekcijah pri 75 % pojavila serološka konverzija.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki, pridobljeni z modelnim cepivom (cepivo H5N1 z adjuvansom MF59C.1) in sezonskim cepivom, ki je vsebovalo adjuvans MF59C.1, na osnovi običajnih študij učinkovitosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj ne kažejo posebnih tveganj za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid,
kalijev klorid,
kalijev dihidrogenfosfat,
natrijev fosfat dihidrat,
magnezijev klorid heksahidrat,
kalcijev klorid dihidrat,
natrijev citrat,
citronska kislina,
tiomersal,
voda za injekcije.

Za adjuvans glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

1 leto.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5,0 ml v viali z desetimi odmerki (steklo vrste I) z zamaškom (halobutilna guma). Pakiranja po 10.
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Večodmerno vialo pred prenosom odmerka (0,5 ml) cepiva v brizgo nežno pretresite. Preneseni del cepiva mora pred uporabo doseči sobno temperaturo.

Čeprav vsebuje cepivo Focetria v večodmerni viali konzervans, ki zavira rast mikrobov, je minimiranje tveganja onesnažitve večodmerne vial med odvzemom vsakega odmerka odgovornost uporabnika.

Datum in čas prenosa odvzema prvega odmerka zabeležite na oznaki vial.

Med uporabi shranjujte večodmerno vialo pod priporočenimi pogoji shranjevanja med 2 °C in 8 °C. Najbolje je, da večodmerno vialo porabite v 24 urah po odvzemu prvega odmerka.

Na voljo so prehodni podatki, ki kažejo, da je treba večodmerno vialo porabiti v največ 72 urah po odvzemu prvega odmerka, vendar tako dolgo shranjevanje ni najbolj priporočljiva možnost.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/385/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

2. maj 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

02/2010

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA):
<http://www.ema.europa.eu/>.