

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Foclivia suspensie injectabilă în seringă preumplută  
Vaccin gripal pandemic (H5N1) (antigen de suprafață, inactivat, cu adjuvant)

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	7,5 micrograme**
per doză de 0,5 ml	

\* cultivat pe ouă fertilizate de găină, provenite din colectivități de găini sănătoase

\*\* exprimat în micrograme hemaglutinină.

Adjuvant MF59C.1 conținând:

Scualen	9,75 miligrame
Polisorbat 80	1,175 miligrame
Sorbitan trioleat	1,175 miligrame
Citrat de sodiu	0,66 miligrame
Acid citric	0,04 miligrame

Acest vaccin respectă recomandările OMS și decizia UE pentru pandemie.

Foclivia poate conține urme reziduale de ou și proteine de pui, ovalbumină, sulfat de kanamicină, sulfat de neomicină, formaldehidă, hidrocortizon și bromură de cetiltrimetilamoniu, care sunt utilizate în timpul procesului de fabricație (vezi pct. 4.3).

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.  
Foclivia trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Persoane cu vârsta de 6 luni și peste: administrați două doze (0,5 ml fiecare), la interval de 21 de zile. Există date limitate privind administrarea unei a treia doze (de rapel) la interval de 6 luni de la prima doză (vezi pct. 4.8 și 5.1).

#### Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date la copii cu vârsta sub 6 luni.

#### Mod de administrare

Vaccinul se administrează prin injecție intramusculară, de preferat în partea anterolaterală a coapsei la sugari sau în mușchiul deltoid din partea superioară a brațului la persoanele mai în vârstă.

### **4.3 Contraindicații**

Antecedente de reacție de tip anafilactic (care pune viața în pericol) la oricare dintre componente sau la urme reziduale (ou, proteine de pui, ovalbumină, sulfat de kanamicină, sulfat de neomicină, formaldehidă, hidrocortizon și bromură de cetiltrimetilamoniu) din acest vaccin.

Cu toate acestea, în situația unei pandemii, administrarea acestui vaccin la persoane cu antecedente de anafilaxie descrise mai sus poate fi adecvată, cu condiția să fie imediat disponibile facilități de resuscitare în caz de nevoie. Vezi pct. 4.4.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Sunt necesare măsuri de precauție în cazul administrării acestui vaccin persoanelor cu hipersensibilitate cunoscută la substanța activă, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 și la reziduuri (ouă, proteine de pui, ovalbumină, sulfat de kanamicină, sulfat de neomicină, formaldehidă, hidrocortizon și bromură de cetiltrimetilamoniu).

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 ar trebui amânată la pacienții cu boală febrilă până la remiterea febrei.

#### Persoane imunocompromise

Persoanele imunocompromise, din cauza utilizării terapiei imunosupresoare, a unui defect genetic, a infecției cu HIV sau a altor cauze, pot avea un răspuns imunitar redus la imunizarea activă.

Vaccinul nu trebuie administrat în niciun caz intravascular sau intradermic. Nu există date privind administrarea Foclivia pe cale subcutanată. 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.

#### Protecția împotriva gripei

Nu s-a stabilit nicio corelație între răspunsul imunitar și protecția împotriva gripei induse de virusul gripal A (H5N1).

Este posibil ca nu toate persoanele vaccinate să dezvolte un răspuns imunitar de protecție.

S-a observat un oarecare nivel de imunitate cu reactivitate încrucișată împotriva virusurilor H5N1 aparținând unor variante diferite de cea conținută în vaccin. Cu toate acestea, nu se cunoaște nivelul de protecție care poate fi obținut împotriva altor variante ale tulpinilor H5N1 (vezi pct. 5.1).

Nu există date referitoare la siguranță, imunogenitate sau eficacitate care să susțină posibilitatea interschimbării Foclivia cu alte vaccinuri monovalente H5N1.

Deși nu există date disponibile în ceea ce privește utilizarea Foclivia, au fost raportate cazuri de convulsii cu și fără febră la subiecții vaccinați cu Focetria, un vaccin pandemic H1N1 cu adjuvant MF59.1, similar cu Foclivia.

Majoritatea convulsiilor febrile au apărut la copii. Unele cazuri au fost observate la subiecți cu antecedente de epilepsie. O atenție deosebită trebuie acordată subiecților diagnosticați cu epilepsie, iar medicul trebuie să aducă la cunoștința subiecților (sau a părinților) despre posibilitatea apariției convulsiilor (vezi pct. 4.8).

Se pot înregistra sincope (leșin) după orice vaccinare sau chiar înainte de aceasta, ca reacție psihogenă la injecție. Acestea pot fi însoțite de câteva semne neurologice cum sunt tulburări tranzitorii de vedere, paretezii și mișcări tonico-clonice ale membrelor în timpul perioadei de recuperare. Este importantă adoptarea unor măsuri pentru a evita vătămarile ce s-ar putea produce prin leșin.

#### *Excipienți cu efect cunoscut*

##### *Sodiu*

Acest vaccin conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

##### *Potasiu*

Acest vaccin conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Foclivia poate fi administrat concomitent cu vaccinuri gripale sezoniere fără adjuvant, iar injecțiile trebuie administrate în membre diferite.

Nu există date disponibile privind administrarea concomitentă a Foclivia cu alte vaccinuri, diferite de vaccinurile gripale sezoniere fără adjuvant. Dacă este luată în considerare administrarea concomitentă cu un alt vaccin, vaccinarea trebuie efectuată la membre diferite. Trebuie reținut faptul că reacțiile adverse se pot intensifica.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Datele limitate provenind de la femeile care au rămas gravide în timpul studiilor clinice cu Foclivia sau cu alte vaccinuri pandemice cu adjuvant MF59C.1. nu au fost suficiente pentru a furniza informații referitoare la riscurile asociate cu vaccinul în timpul sarcinii.

Cu toate acestea, se estimează că în timpul pandemiei de gripă H1N1 din 2009 au fost vaccinate în timpul sarcinii mai mult de 90000 femei cu Focetria (un vaccin pandemic H1N1 similar cu Foclivia), ce conține aceeași cantitate de MF59C.1 ca și Foclivia. Reacțiile adverse raportate spontan după punerea pe piață și un studiu intervențional nu sugerează că expunerea la Focetria ar avea efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii. În plus, două studii observaționale mari, proiectate pentru a evalua siguranța administrării Focetria în timpul sarcinii, au demonstrat că nu există o creștere a frecvenței diabetului gestațional, preeclampsiei, avorturilor, nașterilor de feți morți, greutatea corporale reduse la naștere, nașterilor premature, deceselor neonatale și malformațiilor congenitale în rândul celor aproape 10000 gravide vaccinate și al copiilor lor, în comparație cu gravidele nevaccinate.

Personalul medical trebuie să evalueze beneficiile și riscurile potențiale ale administrării vaccinului Foclivia la gravide, ținând cont de recomandările oficiale.

### Alăptarea

Nu există date cu privire la utilizarea Foclivia pe perioada alăptării. Înainte de administrarea Foclivia, trebuie luate în considerare potențialele beneficii și riscuri pentru mamă și sugar.

### Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea la om. Un studiu la iepuri femele nu a evidențiat efecte toxice ale Foclivia asupra funcției de reproducere și dezvoltării (vezi pct. 5.3). Nu a fost evaluată fertilitatea masculină la animale.

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

Foclivia nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unele dintre efectele menționate la pct. 4.8 pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### *Rezumatul profilului de siguranță*

Siguranța vaccinului H5N1 combinat cu adjuvantul MF59C.1 (7,5 sau 15 micrograme hemaglutinină, HA) care conține fie tulpina A/turkey/Turkey/1/2005, fie A/Vietnam/1194/2004 a fost evaluată în nouă studii clinice efectuate la subiecți sănătoși la care au participat 5 055 de adulți, vârstnici și copii. Au fost 4 041 de subiecți adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani și 540 de subiecți vârstnici cu vârsta de 61 de ani și peste. Populația de copii și adolescenți a inclus 214 subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni, 167 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani și 93 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani.

Profilul general de siguranță a fost similar în rândul populațiilor de adulți, vârstnici și copii.

—  
Studiile clinice efectuate la 383 de subiecți cărora li s-a administrat vaccin cu adjuvant MF59C.1 conținând tulpina H1N1, H5N3 sau H9N2 au indicat un profil de siguranță similar cu cel din studiile cu H5N1.

Indiferent de doza de antigen, subtipul de antigen sau grupa de vârstă, cele mai multe reacții adverse locale și sistemice, apărute după administrare, au fost de scurtă durată, cu debut aproape de momentul vaccinării și au fost ușoare sau moderate ca severitate. În toate studiile s-a înregistrat o tendință generală de scădere a numărului de raportări referitoare la reacții adverse locale după a doua doză de vaccin, comparativ cu cele de după prima administrare.

##### *Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel*

La adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ( $\geq 10\%$ ) au fost durerea la nivelul locului de injectare (59%), mialgia (34%), cefaleea (26%), eritemul la nivelul locului de injectare (24%), oboseala (24%), indurația la nivelul locului de injectare (21%), tumefierea la nivelul locului de injectare (15%), frisoanele (13%) și starea generală de rău (13%).

La subiecții vârstnici ( $\geq 61$  de ani), reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ( $\geq 10\%$ ) au fost durerea la nivelul locului de injectare (35%), mialgia (24%), eritemul la nivelul locului de injectare (17%), durerea de cap (16%), frisoanele (12%), fatigabilitatea (10%) și starea generală de rău (10%).

La copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ( $\geq 10\%$ ) au fost durerea la nivelul locului de injectare (95%), cefaleea (61%), mialgia (60%), oboseala (41%), eritemul la nivelul locului de injectare (60%), indurația la nivelul locului de injectare (34%), tumefierea la nivelul locului de injectare (34%), starea generală de rău (32%), greața (25%), transpirația (18%), frisoanele (19%), diareea (18%) și echimoza la nivelul locului de injectare (16%).

La sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ( $\geq 10\%$ ) au fost înroșirea la nivelul locului de injectare (62%), iritabilitatea (57%), sensibilitatea (55%), plânsul neobișnuit (48%), somnolența (45%), indurația la nivelul locului de injectare (38%), tumefierea la nivelul locului de injectare (37%), modificarea obiceiurilor alimentare (36%), diareea

(34%), febra (27%), echimoza la nivelul locului de injectare (19%), vărsăturile (10%), transpirația (10%) și transpirația neobișnuită (10%).

Frecvența reacțiilor adverse solicitate și nesolicitate raportate după administrarea oricărei doze de vaccinare (adică prima doză, a doua doză sau doza de rapel) în funcție de vârsta subiectului sunt prezentate conform următoarei convenții MedDRA privind frecvența și clasificării pe aparate, sisteme și organe:

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 ( $< 1/10000$ ).

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente (≥ 1/10)</b>	<b>Frecvente (≥ 1/100 și &lt; 1/10)</b>	<b>Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și &lt; 1/100)</b>	<b>Rare (≥ 1/10000 și &lt; 1/1000)</b>
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>				Anafilaxie
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Modificări ale obiceiurilor alimentare <sup>1</sup>	Pierderea apetitului alimentar		
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee			
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Greață <sup>2</sup> , Diaree <sup>2</sup> , Vărsături <sup>2</sup>			
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Transpirație <sup>2</sup> , Transpirație neobișnuită <sup>1</sup>		Urticarie	
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Mialgie	Artralgie		
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Tumefiere la nivelul locului de injectare, Durere la nivelul locului de injectare, Sensibilitate la nivelul locului de injectare <sup>1</sup> , Indurație la nivelul locului de injectare, Eritem la nivelul locului de injectare, Echimoză la nivelul locului de injectare <sup>2</sup> , Oboseală, Frisoane/tremurat, Stare generală de rău, Somnolență <sup>1</sup> , Iritabilitate <sup>1</sup> , Plâns neobișnuit <sup>1</sup> , Febră <sup>3</sup>	Hemoragie la nivelul locului de injectare		

<sup>1</sup> Raportate numai la subiecții copii și adolescenți cu vârsta 6-35 de luni

<sup>2</sup> Raportate ca frecvente la adulți (18-60 de ani) și vârstnici (≥ 61 de ani)

<sup>3</sup> Raportate ca foarte frecvente numai la copii și adolescenți cu vârsta între 6 luni și 8 ani. Raportate ca frecvente la adolescenți și adulți cu vârsta cuprinsă între 9-60 de ani și mai puțin frecvente la vârstnici (≥ 61 de ani).

De regulă, majoritatea acestor reacții dispare în 3 zile de la încetarea tratamentului.

*Studii clinice la grupe speciale de pacienți*

Reacțiile adverse la grupe speciale de pacienți au fost evaluate în două studii clinice, V87\_25 și V87\_26, care au inclus subiecți adulți (18 – 60 ani) și vârstnici ( $\geq 61$  ani), fie sănătoși, fie cu afecțiuni medicale subiacente sau cu afecțiuni imunosupresoare.

În cadrul studiilor V87\_25 și V87\_26, siguranța vaccinului H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 la subiecții adulți sănătoși și vârstnici a fost comparabilă cu datele privind siguranța existente, provenite din studii clinice anterioare. Cu toate acestea, la subiecții imunocompromiși cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 ani, au fost semnalate rate ușor mai mari (13,0%) de senzație de greață. În plus, atât la subiecții adulți, cât și la cei vârstnici, imunocompromiși sau cu afecțiuni medicale subiacente, au fost semnalate rate mai mari de artralgie (până la 23,3%).

În cadrul acestor două studii, au fost înregistrate suplimentar următoarele reacții adverse solicitate, semnalate la toți subiecții cărora li s-a administrat H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, indiferent de vârstă sau de starea de sănătate, cu următoarele frecvențe: diaree (până la 11,9%), pierdere a poftei de mâncare (până la 10,9%) și vărsături (până la 1,7%). În ambele studii, în rândul subiecților cu afecțiuni medicale subiacente și cu afecțiuni imunosupresoare, diareea, pierderea poftei de mâncare și vărsăturile au fost semnalate cu o frecvență mai mare, comparativ cu subiecții sănătoși.

#### Supravegherea după punerea pe piață

Nu există experiență după punerea pe piață pentru Foclivia.

În plus față de evenimentele adverse enumerate provenite din studiile clinice, următoarele evenimente adverse au fost raportate din supravegherea după punerea pe piață cu vaccinul H1N1v Focetria (autorizat pentru utilizare începând cu vârsta de 6 luni în timpul pandemiei de gripă din 2009 și care conține același adjuvant MF59 și este fabricat folosind același proces ca Foclivia).

#### Tulburări hematologice și limfatice Limfadenopatie.

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

Tulburări ale sistemului nervos  
Amețeală, somnolență, sincopă, presincopă, nevralgie, parestezia, convulsiile și nevrita.

Tulburări cardiace  
Palpitații, tahicardie.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale  
Tuse.

Tulburări gastro-intestinale  
Durerile abdominale.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat  
Reacții cutanate generalizate incluzând prurit, erupție cutanată nespecifică, angioedem.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv  
Slăbiciune musculară, dureri la nivelul extremităților.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare  
Astenie.



S-au raportat următoarele evenimente adverse suplimentare în cadrul supravegherii după punerea pe piață pentru vaccinurile trivalente sezoniere fără adjuvant, la toate grupele de vârstă și pentru un vaccin trivalent sezonier cu adjuvant MF59, din subunități, autorizat pentru a fi administrat la subiecți vârstnici cu vârsta de 65 ani și peste:

#### Tulburări hematologice și limfatice

Trombocitopenie (în anumite cazuri, număr de trombocite sub 5000/mm<sup>3</sup>, reversibil).

#### Tulburări ale sistemului nervos

Tulburări neurologice, cum sunt encefalomielite și sindromul Guillain Barré.

#### Tulburări vasculare

Vasculită care poate fi asociată cu implicare renală tranzitorie.

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Eritem polimorf.

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Tumefiere extinsă a membrului la nivelul căruia se administrează injecția, cu durata de peste o săptămână, reacție de tip celulită la nivelul locului de injectare (unele cazuri de tumefiere, durere și eritem extinzându-se pe o suprafață de peste 10 cm și având o durată de peste 1 săptămână).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Vaccin gripal, codul ATC: J07BB02

#### *Eficacitate și siguranță clinică*

Vaccinurile dezvoltate în vederea pregătirii pentru pandemie 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 un vaccin dezvoltat în vederea pregătirii pentru pandemie vor sprijini o strategie de vaccinare care se va utiliza probabil pentru vaccinul pandemic: eficacitatea clinică și datele de siguranță obținute cu vaccinurile dezvoltate în vederea pregătirii pentru pandemie sunt relevante pentru vaccinurile pandemice.

Răspunsul imunitar la vaccinul H5N1 combinat cu adjuvant MF59C.1 conținând tulpina A/Vietnam/1194/2004 sau tulpina A/turkey/Turkey/1/2005.

#### Adulți (18-60 ani)

S-a efectuat un studiu clinic de fază II (V87P1) cu vaccinul H5N1 cu adjuvantul MF59C.1 conținând tulpina A/Vietnam/1194/2004 la 312 adulți sănătoși. S-au administrat două doze de vaccin conținând

7,5 micrograme hemaglutinină (HA)/doză, la interval de trei săptămâni, la 156 subiecți. S-a evaluat imunogenitatea la 149 subiecți.

Într-un studiu clinic de fază III (V87P13), au fost înrolați 2693 subiecți adulți, iar la 2566 dintre aceștia s-au administrat două doze de vaccin H5N1 cu adjuvant MF59C.1 conținând A/Vietnam/1194/2004 7,5 micrograme hemaglutinină [HA]/doză, la interval de trei săptămâni. S-a evaluat imunogenitatea la o subgrupă (N=197) din subiecți.

Într-un al treilea studiu clinic (V87P11) la 194 subiecți adulți s-au administrat două doze de vaccin H5N1 cu adjuvant MF59C.1 conținând A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 micrograme HA/doză la interval de 3 săptămâni. Imunogenitatea a fost evaluată la 182 subiecți.

Rata de seroprotecție\*, rata de seroconversie\*\* și factorul de seroconversie\*\*\* pentru anticorpul anti-HA la H5N1 A/Vietnam/1194/2004 și la H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 la adulți, măsurate prin SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică), au fost următoarele:

Anticorp Anti-HA (SRH)	Studiul V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 zile de la a doua doză N=149	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 zile de la a doua doză N=197	Studiul V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 zile de la a doua doză N=182
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Rata de seroconversie (Î 95%)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Factor de seroconversie (Î 95%***)	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anticorp Anti-HA (SRH)	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 zile de la a doua doză N=69	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 zile de la a doua doză N=128	-
Serologie la momentul inițial	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>	-
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Rata de seroconversie (Î 95%)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Factor de seroconversie (Î 95%***)	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

\* Seroprotecție: SRH ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* Seroconversia a fost definită ca o arie SRH ≥ 25 mm<sup>2</sup> pentru subiecții care au fost seronegativi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1 ≤ 4 mm<sup>2</sup>) sau ca o creștere semnificativă (de cel puțin 50%) în zona SRH pentru subiecții care au fost seropozitivi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1 > 4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* Raporturi ale mediilor geometrice (RMG) ale SRH

Rezultatele la testul de microneutralizare (MN) pentru tulpina A/Vietnam/1194/2004 (studiile V87P1 și V87P13) au indicat o rată de seroprotecție cuprinsă între 67% (60-74) și 85% (78-90) și o rată de seroconversie cuprinsă între 65% (58-72) și 83% (77-89). Răspunsul imunitar la vaccinare, evaluat prin testul de microneutralizare (MN), corespunde rezultatelor obținute prin analiza SRH.

În studiul V87P11, rezultatele la testul MN pentru tulpina omologă A/turkey/Turkey/1/2005 au indicat o rată de seroprotecție de 85% (79-90) și o rată de seroconversie de 93% (89-96). Răspunsul imunitar la vaccinare, evaluat prin testul MN, corespunde rezultatelor obținute prin analiza SRH.

Persistența anticorpilor după vaccinarea primară la această populație a fost evaluată prin testul de inhibiție a hemaglutinării (IH), analiza SRH și testul de microneutralizare (MN). În comparație cu titrurile de anticorpi obținute în ziua 43 după încheierea schemelor de vaccinare primară, titrurile de anticorpi în ziua 202 erau mai reduse cu 1/5 până la 1/2 față de valorile precedente ale acestora.

#### Vârstnici (≥ 61 ani)

Rata de seroprotecție\*, rata de seroconversie\*\* și factorul de seroconversie\*\*\* pentru anticorpul anti-HA la vaccinul H5N1 cu adjuvant MF59C.1 (A/Vietnam/1194/2004 și A/turkey/Turkey/1/2005) la subiecți cu vârsta de 61 ani și peste, (un număr limitat de subiecți avea vârsta peste 70 ani; N=123) măsurate prin analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică) evaluate în două studii clinice, au fost următoarele:

Anticorp Anti-HA (SRH)	Studiul V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 zile de la a doua doză N=84 <sup>a</sup>	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 zile de la a doua doză N=210 <sup>b</sup>	Studiul V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 zile de la a doua doză N=132 <sup>c</sup>
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Rata de seroconversie (Î 95%)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Factor de seroconversie (Î 95%***)	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anticorp Anti-HA (SRH)	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 zile de la a doua doză N=66	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 zile de la a doua doză N=143
Serologie la momentul inițial	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Rata de seroconversie (Î 95%)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Factor de seroconversie (Î 95%***)	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

a. Cu vârsta cuprinsă între 62 și 88 ani; b Cu vârsta cuprinsă între 61 și 68 ani; c Cu vârsta cuprinsă între 61 și 89 ani

\* Seroprotecție: arie SRH ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* Seroconversia a fost definită ca o arie SRH ≥ 25 mm<sup>2</sup> pentru subiecții care au fost seronegativi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1 ≤ 4 mm<sup>2</sup>) sau ca o creștere semnificativă (de cel puțin 50%) în zona SRH pentru subiecții care au fost seropozitivi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1 > 4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* RMG ale SRH

Rezultatele la testul de microneutralizare (MN) pentru tulpina A/Vietnam/1194/2004 (studiile V87P1 și V87P13) au indicat o rată de seroprotecție cuprinsă între 57% (50-64) și 79% (68-87) și o rată de seroconversie cuprinsă între 55% (48-62) și 58% (47-69). Rezultatele la testul de microneutralizare (MN), similar rezultatelor la analiza SRH, au demonstrat un răspuns imunitar puternic după încheierea seriei de primovaccinare la o populație de subiecți vârstnici.

În studiul V87P11, rezultatele la testul MN pentru tulpina omologă A/turkey/Turkey/1/2005 au indicat o rată de seroprotecție de 68% (59-75) și o rată de seroconversie de 81% (74-87). Răspunsul imunitar la vaccinare, evaluat prin testul MN, corespunde rezultatelor obținute prin analiza SRH.

Persistența anticorpilor după vaccinarea primară la această populație, evaluată prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH), analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică) și testul de microneutralizare (MN) a scăzut de la 1/2 la 1/5 din valorile acestora după vaccinare în ziua 202, comparativ cu ziua 43 după încheierea schemelor de vaccinare primară, evaluat prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH), analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică) și testul de microneutralizare (MN). S-a obținut seroprotecție la șase luni la până la 50% (N=33) dintre subiecții vârstnici cu vârsta cuprinsă între 62 și 88 ani imunizați cu vaccinul H5N1 cu adjuvant MF59C.1 conținând tulpina A/Vietnam/1194/2004 în studiul V87P1.

S-a administrat o a treia doză (de rapel) de vaccin H5N1 combinat cu MF59C.1 la 6 luni după seria de vaccinare primară. Sunt prezentate rezultatele la evaluarea prin analiza SRH.

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

	Studiul V87P1 Rapel la adulți A/Vietnam/1194/2004 rapel după a 2-a doză	Studiul V87P2 Rapel la adulți A/Vietnam/1194/2004 rapel după a 2-a doză	Studiul V87P1 Rapel la vârstnici A/Vietnam/1194/2004 rapel după a 2-a doză
SRH	N=71	N=13	N=38
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Rata de seroconversie (Î 95%)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Factor de seroconversie (Î 95%***)	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

\* Seroprotecție: arie SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Seroconversia a fost definită ca o arie SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$  pentru subiecții care au fost seronegativi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) sau ca o creștere semnificativă (de cel puțin 50%) în zona SRH pentru subiecții care au fost seropozitivi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* RMG ale SRH

#### • Date de susținere la populații de adulți și vârstnici

În cadrul a două studii de stabilire a dozei, un vaccin cu adjuvant (H5N3 sau H9N2) dezvoltat în vederea pregătirii pentru pandemie a fost administrat la 80 adulți. Au fost administrate două doze de vaccin cu tulpină H5N3 (A/Duck/Singapore/97) la 3 dozaje diferite (7,5; 15 și 30 micrograme HA/doză) la o distanță de trei săptămâni.

Probele serice 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 100% dintre subiecți au atins seroprotecția și 100% conversia serologică după două injecții de 7,5 micrograme. 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 în comparație cu tulpinile originale.

Au fost administrate două doze de vaccin cu tulpină H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) la 4 dozaje diferite (3,75; 7,5; 15 și 30 micrograme HA/doză), la o distanță de patru săptămâni. Răspunsurile serologice obținute în cadrul analizei de HI au arătat că 92% dintre subiecți au atins seroprotecția și 75% conversia serologică după două injecții de 7,5 micrograme.

#### Reactivitatea încrucișată

*Răspunsul imunitar încrucișat determinat de H5N1 A/Vietnam/1194/2004 împotriva virusurilor gripale A/turkey/Turkey/1/2005 și A/Indonesia/5/2005*

#### Adulți (18-60 ani)

S-a detectat prezența unui anumit răspuns imunitar heterolog împotriva virusurilor gripale A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; varianta 2.2.1) și A/Indonesia/5/2005 (varianta 2.1), atât după a doua, cât și după a treia vaccinare, indicând reactivitatea încrucișată a vaccinului conținând tulpina 1 împotriva tulpinilor tip 2.

Rata de seroprotecție\*, rata de seroconversie\*\* și factorul de seroconversie\*\*\* pentru anticorpii anti-HA la H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 după administrarea celei de-a doua doze la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 ani, măsurate prin analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică) și prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH), au fost următoarele:

	Anticorp anti-HA	Studiul V87P1 A/Vietnam/1194/ 2004 21 zile după a 2-a doză N=70	Studiul V87P12 A/Vietnam/1194/ 2004 21 zile după a 2-a doză N=60	Studiul V87P3 A/Vietnam/1194/ 2004 21 zile după a 2-a doză N=30	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/ 2004 21 zile după a 2-a doză N=197
SRH	Rata de seroprotecție (Î 95%)*	70% (58-80)	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Rata de seroconversie (Î 95%)**	NA†	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Factorul de seroconversie (Î 95%***)	NA†	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=69	N=60	N=30	N=197
HI	Rata de seroprotecție (Î 95%)°	36% (25-49)	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Rata de seroconversie (Î 95%)°	NA†	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Factorul de seroconversie (Î 95%)°°	NA†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

\* Seroprotecție: arie SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Seroconversia a fost definită ca o arie SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$  pentru subiecții care au fost seronegativi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) sau ca o creștere semnificativă (de cel puțin 50%) în zona SRH pentru subiecții care au fost seropozitivi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* RMG ale SRH

† În V87P1: fără testare la momentul inițial

° măsurate prin testul IH  $\geq 40$

°° RMG ale IH

Rezultatele la testul MN pentru studiile clinice V87P12, V87P3 și V87P13 din tabelul de mai sus au indicat o rată de seroprotecție și o rată de seroconversie pentru A/turkey/Turkey/2005 între 10% (2-27) și 39% (32-46) și respectiv între 10% (2-27) și 36% (29-43). Rezultatele la testul MN au indicat o valoare a RMG pentru A/turkey/Turkey/2005 de la 1,59 până la 2,95.

#### Vârstnici ( $\geq 61$ ani)

Rata de seroprotecție\*, rata de seroconversie\* și factorul de seroconversie\*\* pentru anticorpii anti-HA la H5N1 A/turkey/Turkey/1/05 după administrarea celei de-a doua doze la subiecți vârstnici cu vârsta  $\geq 61$  ani, măsurate prin analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică) și prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH), au fost următoarele:

	Anticorp anti-HA	Studiul V87P1 A/Vietnam/1194/2004  21 zile după a 2-a doză N=37	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004  21 zile după a 2-a doză N=207
SRH	Rata de seroprotecție (Î 95%)*	57% (39-73)	20% (18-23)

	Anticorp anti-HA	Studiul V87P1 A/Vietnam/1194/2004  21 zile după a 2-a doză N=37	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004  21 zile după a 2-a doză N=207
	Rata de seroconversie (Î 95%)*	NA***	48% (41-55)
	Factorul de seroconversie (Î 95%)**	NA***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Rata de seroprotecție (Î 95%)°	36% (21-54)	25% (19-32)
	Rata de seroconversie (Î 95%)°	NA***	19% (14-25)
	Factorul de seroconversie (Î 95%)°°	NA***	1,79 (1,56-2,06)

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

\*\* raporturi ale mediilor geometrice ale SRH

° măsurate prin testul IH  $\geq 40$

°° raporturi ale mediilor geometrice ale IH

\*\*\* În V87P1: fără testare la momentul inițial

Rezultatele la testul MN pentru studiile clinice din tabelul de mai sus au indicat o rată de seroprotecție pentru A/turkey/Turkey/05 între 11% (3-25) (studiul V87P1) și 30% (24-37) (studiul V87P13) și o rată de seroconversie de 25% (19-31) pentru studiul V87P13. Rezultatele la testul MN în studiul V87P13 au indicat o valoare a RMG pentru A/turkey/Turkey/05 de 2,01 (1,78-2,26).

*Răspunsul imunitar încrucișat determinat de A/turkey/Turkey/1/2005 împotriva virusurilor gripale A/Indonesia/5/2005 și A/Vietnam/1194/2004*

În studiul V87P11 s-a detectat prezența unui răspuns imunitar heterolog împotriva virusului gripal A/Indonesia/5/2005 (tulpina 2.1) după a doua vaccinare, indicând reactivitatea încrucișată a vaccinului conținând varianta tip 2.2.1 împotriva tulpinilor cu varianta tip 2.1.

Rata de seroprotecție\*, rata de seroconversie\*\* și factorul de seroconversie\*\*\* pentru anticorpii anti-HA la H5N1 A/Indonesia/5/2005 și la A/Vietnam/1194/2004 după administrarea celei de-a doua doze la adulți (18 - 60 ani) și vârstnici ( $\geq 61$  ani), măsurate prin analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică) și prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH), au fost următoarele:

Anticorp anti-HA		V87P11 Adulți (18-60 ani) N=182		V87P11 Vârstnici ( $\geq 61-89$ ani) <sup>a</sup> N=132	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Rata de seroprotecție (Î 95%)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Rata de seroconversie (Î 95%)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Factorul de seroconversie (Î 95%***)	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
		N=194		N=148	
HI	Rata de seroprotecție (Î 95%)°	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Rata de seroconversie (Î 95%)°	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Factorul de seroconversie (Î 95%)°°	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

a. intervalul de vârstă efectiv al populației înrolate

\* Seroprotecția: aria SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Seroconversia a fost definită ca o arie SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$  pentru subiecții care au fost seronegativi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) sau ca o creștere semnificativă (de cel puțin 50%) în aria SRH pentru subiecții care au fost seropozitivi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1  $> 4 \text{ mm}^2$ )

- \*\*\* RMG ale SRH
- ° măsurate prin testul IH  $\geq 40$
- °° RMG ale IH

Rezultatele la testul MN pentru A/Indonesia/5/2005 au indicat o rată de seroprotecție de 38% (31-45) la adulți (18-60 ani) și de 14% (8-20) la vârstnici ( $\geq 61$  ani); o rată de seroconversie de 58% (50-65) la adulți și de 30% (23-38) la vârstnici și o valoare a RMG de 4,67 (3,95-5,56) la adulți și de 2,19 (1,86-2,58) la vârstnici.

Rezultatele la testul MN pentru A/Vietnam/1194/2004 au indicat o rată de seroprotecție de 10% (6-16) la adulți (18-60 ani) și de 6% (3-11) la vârstnici ( $\geq 61$  ani); o rată de seroconversie de 19% (13-25) la adulți și de 7% (4-13) la vârstnici și o valoare a RMG de 1,86 (1,63-2,12) la adulți și de 1,33 (1,17-1,51) la vârstnici.

#### Reactivarea memoriei imunitare pe termen lung prin rapel:

Administrarea unei doze unice de vaccin H5N1 A/Vietnam/1194/2004 cu adjuvant MF59C.1 a indus un răspuns serologic crescut și rapid la subiecții primovaccinați cu 6 până la 8 ani în urmă cu două doze dintr-un vaccin diferit, cu aceeași formulă, însă conținând tulpina H5N3.

Într-un studiu clinic de fază I (Studiul V87P3), subiecților adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 ani primovaccinați în urmă cu 6 până la 8 ani cu 2 doze de vaccin H5N3 /A/Duck/Singapore/97 cu adjuvant MF59 li s-au administrat 2 doze de rapel de vaccin H5N1 A/Vietnam/1194/2004 cu adjuvant MF59C.1. Rezultatele obținute la analiza SRH după administrarea primei doze, care sunt similare primovaccinării pre-pandemice plus o doză de rapel heterologă unică, au evidențiat rate de seroprotecție și seroconversie de 100% (74 - 100) și o creștere de 18 ori în aria SRH (RMG).

#### Scheme de vaccinare alternative:

Într-un studiu clinic de evaluare a 4 scheme de vaccinare diferite la 240 subiecți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 ani, în care cea de-a doua doză a fost administrată la 1, 2, 3 sau 6 săptămâni de la prima doză de vaccin H5N1 A/Vietnam/1194/2004 cu adjuvant MF59C.1, la toate grupurile schemelor de vaccinare s-au atins niveluri ridicate de anticorpi, evaluate prin rezultatele la analiza SRH, după 3 săptămâni de la a 2-a vaccinare. Ratele de seroprotecție evaluate prin rezultatele la analiza SRH s-au încadrat în intervalul cuprins între 86% și 98%, ratele de seroconversie între 64% și 90%, iar RMG între 2,92 și 4,57. Magnitudinea răspunsului imunitar a fost mai scăzută în grupul la care s-a administrat cea de-a 2-a doză 1 săptămână mai târziu și mai ridicată la grupurile cu scheme de vaccinare bazate pe intervale mai lungi de timp.

#### Subiecți cu afecțiuni medicale subiacente sau cu afecțiuni imunosupresoare:

Imunogenitatea vaccinului H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 la subiecți adulți (18-60 ani) și vârstnici ( $\geq 61$  ani) cu afecțiuni medicale subiacente (studiul V87\_25) sau cu afecțiuni imunosupresoare (în principal subiecți infectați cu HIV) (studiul V87\_26), comparativ cu adulți (18-60 ani) și vârstnici ( $\geq 61$  ani) sănătoși, a fost evaluată în două studii clinice randomizate, controlate, de fază III (utilizând drept comparator un vaccin gripal trivalent sezonier inactivat compus din subunități, cu adjuvant MF59, autorizat pentru utilizare la subiecți vârstnici cu vârsta de 65 ani și peste). În cadrul studiilor V87\_25 și V87\_26, 96 și respectiv 67 subiecți aveau vârsta de peste 70 ani. În ambele studii, imunogenitatea vaccinului H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 a fost demonstrată prin analizele IH, SRH și MN, atât în urma primei, cât și a celei de-a doua doze.

Aria medie geometrică\*, rata de seroprotecție\*, rata de seroconversie\* și factorul de seroconversie\*\* pentru anticorpii anti-HA împotriva virusului H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, măsurate prin analize SRH la 21 zile de la administrarea celei de-a doua doze, au fost după cum urmează:

Studiul V87_25				
	Adulți (20-60 ani) <sup>a</sup>	Adulți (19-60 ani) <sup>a</sup>	Vârstnici (61-84 ani) <sup>a</sup>	Vârstnici (61-79 ani) <sup>a</sup>
Anticorp Anti HA (SRH)	Cu afecțiuni medicale N=140	Sănătoși N=57	Cu afecțiuni medicale N=143	Sănătoși N=57
Aria medie geometrică (Î 95%)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Rata de seroconversie (Î 95%)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Factorul de seroconversie (Î 95%)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Studiul V87_26				
	Adulți (20-60 ani) <sup>a</sup>	Adulți (18-59 ani) <sup>a</sup>	Vârstnici (61-84 ani) <sup>a</sup>	Vârstnici (61-91 ani) <sup>a</sup>
Anticorp Anti HA (SRH)	Imuno- compromiși N=143	Sănătoși N=57	Imuno- compromiși N=139	Sănătoși N=62
Aria medie geometrică (Î 95%)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Rata de seroconversie (Î 95%)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Factorul de seroconversie (Î 95%)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

<sup>a</sup> intervalul de vârstă efectiv al populației înrolate

\* măsurate prin analiza SRH seroprotecție: aria SRH  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>, seroconversie: aria SRH  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>, pentru subiecții cu o arie SRH  $\leq 4$  mm<sup>2</sup> la momentul inițial, sau o creștere de cel puțin 50% a ariei SRH pentru subiecții cu  $> 4$  mm<sup>2</sup>.

\*\* raporturi ale mediilor geometrice ale SRH

Rezultatele celor două studii clinice referitoare la IH au evidențiat valori mai reduse decât cele raportate în studiile anterioare. Ratele de seroconversie împotriva tulpinii omologe A/turkey/Turkey/1/2005 au fost cuprinse între 37,50% și 43,10% la adulți sănătoși și, respectiv, între 19,18% și 26,47% la adulți cu afecțiuni imunosupresoare sau cu afecțiuni medicale subiacente; ratele de seroconversie au fost cuprinse între 21,43% și 30,65% la subiecți vârstnici sănătoși și între 24,49% și 27,86% la subiecți vârstnici cu afecțiuni imunosupresoare sau cu afecțiuni medicale subiacente. În ambele studii au fost observate tendințe similare în privința ratelor de seroprotecție.

Rezultatele testului MN împotriva tulpinii omologe A/turkey/Turkey/1/2005 indică o rată de seroconversie de 66,67% la adulți sănătoși și respectiv o rată cuprinsă între 33,57% și 54,14% la adulți cu afecțiuni imunosupresoare sau cu afecțiuni medicale subiacente; ratele de seroconversie au fost cuprinse între 24,39% și 29,03% la subiecți vârstnici sănătoși și între 31,65% și 39,42% la subiecți vârstnici cu afecțiuni imunosupresoare sau cu afecțiuni medicale subiacente. În ambele studii au fost observate tendințe similare în privința ratelor de seroprotecție.

Atât în studiul V87\_25, cât și în studiul V87\_26, titrurile de anticorpi mai scăzute (măsurate cu testele IH, SRH și MN) și ratele de seroprotecție reduse la subiecți adulți și vârstnici (cu vârsta  $\geq 61$  ani) cu afecțiuni imunosupresoare sau cu afecțiuni medicale subiacente, sugerează că este posibil ca vaccinul H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 să nu determine același nivel de protecție împotriva tulpinii A/H5N1 ca în cazul adulților sănătoși (vezi pct. 4.4). Aceste studii au furnizat date limitate privind



imunogenitatea la subiecți cu unele afecțiuni medicale subiacente (în special insuficiență renală și boală cardiovasculară periferică) și imunosupresoare (în special pacienți primitori de transplant și pacienți sub tratament oncologic). În aceste studii, titrurile de anticorpi mai scăzute și ratele de seroprotecție reduse împotriva tulpinii omologe H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 au fost măsurate și la subiecți vârstnici sănătoși, în comparație cu adulții sănătoși, deși studii anterioare demonstraseră inducerea unor răspunsuri imunogene suficiente împotriva tulpinilor H5N1 (vezi mai sus pentru informații despre vârstnici).

### Copii și adolescenți

Imunogenitatea aH5N1 la copii și adolescenți a fost evaluată în studiile V87P6 și V87\_30.

Studiul V87P6 cu vaccinul H5N1 A/Vietnam/1194/2004 combinat cu adjuvant MF59C.1 a fost efectuat la un eșantion de 471 copii, cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani. S-au administrat două doze de 7,5 micrograme la interval de trei săptămâni și o a treia doză după 12 luni de la prima doză. După 3 săptămâni de la a doua vaccinare (ziua 43), la toate grupele de vârstă (adică 6 până la 35 luni, 3 până la 8 ani și 9 până la 17 ani) s-au atins titruri crescute de anticorpi la tulpina A/Vietnam/1194/2004, evaluate prin analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică) și prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH), prezentate în tabelul de mai jos.

		Copii (între 6 și 35 luni)	Copii (între 3 și 8 ani)	Adolescenți (între 9 și 17 ani)
		N=134	N=91	N=89
IH	Rata de seroprotecție (Î 95%)* Ziua 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Rata de seroconversie (Î 95%)** Ziua 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Factorul de seroconversie (Î 95%*** între Ziua 43 și Ziua 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Rata de seroprotecție (Î 95%)° Ziua 43	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Rata de seroconversie (Î 95%)°° Ziua 43	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Factorul de seroconversie (Î 95%)°°° între Ziua 43 și Ziua 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

\* Seroprotecția definită ca titru HI  $\geq 1:40$

\*\* Seroconversia definită ca titru nedetectabil la  $\geq 1:40$  sau o creștere de 4 ori față de un titru detectabil din Ziua 1

\*\*\* Raporturi ale mediilor geometrice ale HI

° Seroprotecție: arie SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

°° Seroconversia a fost definită ca o arie SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$  pentru subiecții care au fost seronegativi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) sau ca o creștere semnificativă (de cel puțin 50%) în aria SRH pentru subiecții care au fost seropozitivi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1  $> 4 \text{ mm}^2$ )

°°° Raporturi ale mediilor geometrice ale SRH

Rezultatele la testul de microneutralizare (MN) pentru A/Vietnam/1194/2004 indică o rată de seroprotecție de 99% (Î 95%: 94-100), o rată de seroconversie cuprinsă între 97% (Î 95%: 91-99) și 99% (Î 95%: 96-100) și o valoare a RMG cuprinsă între 29 (Î 95%: 25-35) și 50 (Î 95%: 44-58).

Studiul V87\_30 a fost un studiu multicentric randomizat, în regim orb pentru observator, pentru a măsura imunogenitatea a șase formulări de H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 și adjuvant MF59. În acest studiu, 420 de subiecți pediatrici cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 8 ani au fost împărțiți în două cohorte de vârstă: 6 până la 35 de luni (N=210) și 3 până la 8 ani (N=210).

Vaccinul a fost administrat în două injecții separate, la interval de 3 săptămâni. Concentrațiile de anticorpi împotriva A/turkey/Turkey/1/2005 au fost măsurate prin teste HI și MN la trei săptămâni după a doua vaccinare (Ziua 43). Răspunsul imunologic pentru formularea aprobată (7,5 micrograme

HA cu adjuvant MF59 100%, doză de 0,5 ml) și formularea de studiu cu jumătate din conținutul de antigen (3,75 micrograme HA cu adjuvant MF59 100%, doză de 0,5 ml) este prezentat mai jos.

Formulare		7,5 mcg HA/ adjuvant MF59 100%		3,75 mcg HA/ adjuvant MF59 100%	
Grupe de vârstă		6 până la 35 luni	3 până la 8 ani	6 până la 35 luni	3 până la 8 ani
		N=31	N=36	N=36	N=33
HI	Rată de seroprotecție (Î 95%)* Ziua 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Rată de seroconversie (Î 95%)** Ziua 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Factor de seroconversie (Î 95%)** Ziua 43 până în Ziua 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% cu titru $\geq 1:40$ (Î 95%) Ziua 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Rată de seroconversie (Î 95%)** Ziua 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Factor de seroconversie (Î 95%)** Ziua 43 până în Ziua 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

\* Seroprotecția definită ca titru HI  $\geq 1:40$

\*\* Seroconversia definită ca titru nedetectabil la  $\geq 1:40$  sau o creștere de 4 ori față de un titru detectabil din Ziua 1

\*\*\* Raporturi ale mediilor geometrice ale titrului

#### Rezultatele de imunogenitate cu Focetria H1N1v (studiul V111\_03):

Rata de seroprotecție și rata de seroconversie măsurate prin analiza HI și factorul de seroconversie exprimat prin raporturi ale mediilor geometrice ale HI pentru anticorpii anti-HA la H1N1 după administrarea primei doze și celei de a doua doze de 7,5 micrograme de Focetria au fost evaluate la 70 de copii și adolescenți (9 până la 17 ani), la 60 de copii (3 până la 8 ani), 58 de copii (12 până la 35 luni) și 49 sugari (6 până la 11 luni). Criteriile CHMP de imunogenitate stabilite pentru adulți (18 până la 60 ani) au fost îndeplinite atât după prima, cât și după a doua doză în grupele de vârstă de mai sus (atât în populația generală, cât și în subșetul seronegativ în momentul de referință).

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Foclivia la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în imunizarea activă împotriva subtipului H5N1 al virusului gripal A. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

Foclivia a fost autorizat în „Condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că din rațiuni științifice nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice obținute cu Foclivia și cu un vaccin gripal sezonier conținând adjuvantul MF59C.1 nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după

doze repetate, toleranța locală, fertilitatea la femei și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării (până la sfârșitul perioadei de alăptare).

## **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,  
Apă pentru preparate injectabile.

Pentru adjuvant, vezi pct. 2.

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, 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 elimina dacă vaccinul a fost congelat. 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 un dop (din cauciuc bromobutolic). Ambalaje a câte 1 și 10, cu sau fără ac. Seringile fără ac sunt prevăzute cu sistem Luer-Lock.

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 înainte de utilizare.

După agitare, aspectul normal al Foclivia este cel al unei suspensii de culoare alb-lăptoasă.

A se examina vizual suspensia înainte de administrare. În cazul existenței particulelor și/sau a unui aspect neobișnuit, vaccinul trebuie aruncat.

La utilizarea unei seringi preumplute fără ac prevăzute cu sistem Luer-Lock, capacul de pe vârf trebuie îndepărtat, rotindu-l în sens invers acelor de ceasornic. După ce capacul a fost îndepărtat, se atașează un ac la seringă, înfîșetându-l în sensul acelor de ceasornic până la blocare. Odată ce acul este fixat în poziție, se îndepărtează capacul de protecție a acului și se administrează vaccinul.

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

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 19 octombrie 2009  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 27 iunie 2014

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Foclivia suspensie injectabilă

Vaccin gripal pandemic (H5N1) (antigen de suprafață, inactivat, cu adjuvant)

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 micrograme\*\*  
per doză de 0,5 ml

\* cultivat pe ouă fertilizate de găină, provenite din colectivități de găini sănătoase

\*\* exprimat în micrograme hemaglutinină.

Adjuvant MF59C.1 conținând:

Scualen	9,75 miligrame
Polisorbat 80	1,175 miligrame
Sorbitan trioleat	1,175 miligrame
Citrat de sodiu	0,66 miligrame
Acid citric	0,04 miligrame

Acest vaccin respectă recomandările OMS și decizia UE pentru pandemie.

Foclivia poate conține urme reziduale de ou și proteine de pui, ovalbumină, sulfat de kanamicină, sulfat de neomicină, formaldehidă, hidroclorid de ceftriaxon și bromură de cetiltrimetilamoniu, care sunt utilizate în timpul procesului de fabricație (vezi pct. 4.3).

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.

Foclivia trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Persoane cu vârsta de 6 luni și peste: administrați două doze (0,5 ml fiecare), la interval de 21 de zile.

Există date limitate privind administrarea unei a treia doze (de rapel) la interval de 6 luni de la prima doză (vezi pct. 4.8 și 5.1).

#### Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date la copii cu vârsta sub 6 luni.

#### Mod de administrare

Vaccinul se administrează prin injecție intramusculară, de preferat în partea anterolaterală a coapsei la sugari sau în mușchiul deltoid din partea superioară a brațului la persoanele mai în vârstă.

### **4.3 Contraindicații**

Antecedente de reacție de tip anafilactic (care pune viața în pericol) la oricare dintre componente sau la urme reziduale (ou, proteine de pui, ovalbumină, sulfat de kanamicină, sulfat de neomicină, formaldehidă, hidrocortizon și bromură de cetiltrimetilamoniu) din acest vaccin.

Cu toate acestea, în situația unei pandemii, administrarea acestui vaccin la persoane cu antecedente de anafilaxie descrise mai sus poate fi adecvată, cu condiția să fie imediat disponibile facilități de resuscitare în caz de nevoie.

Vezi pct. 4.4.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Sunt necesare măsuri de precauție în cazul administrării acestui vaccin persoanelor cu hipersensibilitate cunoscută la substanța activă, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 și la reziduuri (ouă, proteine de pui, ovalbumină, sulfat de kanamicină, sulfat de neomicină, formaldehidă, hidrocortizon și bromură de cetiltrimetilamoniu).

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 ar trebui amânată la pacienții cu boală febrilă până la remiterea febrei.

#### Persoane imunocompromise

Persoanele imunocompromise, din cauza utilizării terapiei imunosupresoare, a unui defect genetic, a infecției cu HIV sau a altor cauze, pot avea un răspuns imunitar redus la imunizarea activă.

Vaccinul nu trebuie administrat în niciun caz intravascular sau intradermic. Nu există date privind administrarea Foclivia pe cale subcutanată. 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.

#### Protecția împotriva gripei

Nu s-a stabilit nicio corelație între răspunsul imunitar și protecția împotriva gripei induse de virusul gripal A (H5N1).

Este posibil ca nu toate persoanele vaccinate să dezvolte un răspuns imunitar de protecție.

S-a observat un oarecare nivel de imunitate cu reactivitate încrucișată împotriva virusurilor H5N1 aparținând unor variante diferite de cea conținută în vaccin. Cu toate acestea, nu se cunoaște nivelul de protecție care poate fi obținut împotriva altor variante ale tulpinilor H5N1 (vezi pct. 5.1).

Nu există date referitoare la siguranță, imunogenitate sau eficacitate care să susțină posibilitatea interschimbării Foclivia cu alte vaccinuri monovalente H5N1.

Deși nu există date disponibile în ceea ce privește utilizarea Foclivia, au fost raportate cazuri de convulsii cu și fără febră la subiecții vaccinați cu Focetria, un vaccin pandemic H1N1 cu adjuvant MF59.1, similar cu Foclivia.

Majoritatea convulsiilor febrile au apărut la copii. Unele cazuri au fost observate la subiecți cu antecedente de epilepsie. O atenție deosebită trebuie acordată subiecților diagnosticați cu epilepsie, iar medicul trebuie să aducă la cunoștința subiecților (sau a părinților) despre posibilitatea apariției convulsiilor (vezi pct. 4.8).

Se pot înregistra sincope (leșin) după orice vaccinare sau chiar înainte de aceasta, ca reacție psihogenă la injecție. Acestea pot fi însoțite de câteva semne neurologice cum sunt tulburări tranzitorii de vedere, paretezii și mișcări tonico-clonice ale membrelor în timpul perioadei de recuperare. Este importantă adoptarea unor măsuri pentru a evita vătămările ce s-ar putea produce prin leșin.

#### *Excipienți cu efect cunoscut*

##### *Sodiu*

Acest vaccin conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

##### *Potasiu*

Acest vaccin conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Foclivia poate fi administrat concomitent cu vaccinuri gripale sezoniere fără adjuvant, iar injecțiile trebuie administrate în membre diferite.

Nu există date disponibile privind administrarea concomitentă a Foclivia cu alte vaccinuri, diferite de vaccinurile gripale sezoniere fără adjuvant. Dacă este luată în considerare administrarea concomitentă cu un alt vaccin, vaccinarea trebuie efectuată la membre diferite. Trebuie reținut faptul că reacțiile adverse se pot intensifica.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Datele limitate provenind de la femeile care au rămas gravide în timpul studiilor clinice cu Foclivia sau cu alte vaccinuri pandemice cu adjuvant MF59C.1. nu au fost suficiente pentru a furniza informații referitoare la riscurile asociate cu vaccinul în timpul sarcinii.

Cu toate acestea, se estimează că în timpul pandemiei de gripă H1N1 din 2009 au fost vaccinate în timpul sarcinii mai mult de 90000 femei cu Focetria (un vaccin pandemic H1N1 similar cu Foclivia), ce conține aceeași cantitate de MF59C.1 ca și Foclivia. Reacțiile adverse raportate spontan după punerea pe piață și un studiu intervențional nu sugerează că expunerea la Focetria ar avea efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii. În plus, două studii observaționale mari, proiectate pentru a evalua siguranța administrării Focetria în timpul sarcinii, au demonstrat că nu există o creștere a frecvenței diabetului gestațional, preeclampsiei, avorturilor, nașterilor de feți morți, greutatea corporale reduse la naștere, nașterilor premature, deceselor neonatale și malformațiilor congenitale în rândul celor aproape 10000 gravide vaccinate și al copiilor lor, în comparație cu gravidele nevaccinate.

Personalul medical trebuie să evalueze beneficiile și riscurile potențiale ale administrării vaccinului Foclivia la gravide, ținând cont de recomandările oficiale.

### Alăptarea

Nu există date cu privire la utilizarea Foclivia pe perioada alăptării. Înainte de administrarea Foclivia, trebuie luate în considerare potențialele beneficii și riscuri pentru mamă și sugar.

## Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea la om. Un studiu la iepuri femele nu a evidențiat efecte toxice ale Foclivia asupra funcției de reproducere și dezvoltării (vezi pct. 5.3). Nu a fost evaluată fertilitatea masculină la animale.

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

Foclivia nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unele dintre efectele menționate la pct. 4.8 pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## **4.8 Reacții adverse**

### *Rezumatul profilului de siguranță*

Siguranța vaccinului H5N1 combinat cu adjuvantul MF59C.1 (7,5 sau 15 micrograme hemaglutinină, HA) care conține fie tulpina A/turkey/Turkey/1/2005, fie A/Vietnam/1194/2004 a fost evaluată în nouă studii clinice efectuate la subiecți sănătoși la care au participat 5 055 de adulți, vârstnici și copii. Au fost 4 041 de subiecți adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani și 540 de subiecți vârstnici cu vârsta de 61 de ani și peste. Populația de copii și adolescenți a inclus 214 subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni, 167 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani și 93 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani.

Profilul general de siguranță a fost similar în rândul populațiilor de adulți, vârstnici și copii.

Studiile clinice efectuate la 383 de subiecți cărora li s-a administrat vaccin cu adjuvant MF59C.1 conținând tulpina H1N1, H5N3 sau H9N2 au indicat un profil de siguranță similar cu cel din studiile cu H5N1.

Indiferent de doza de antigen, subtipul de antigen sau grupa de vârstă, cele mai multe reacții adverse locale și sistemice, apărute după administrare, au fost de scurtă durată, cu debut aproape de momentul vaccinării și au fost ușoare sau moderate ca severitate. În toate studiile s-a înregistrat o tendință generală de scădere a numărului de raportări referitoare la reacții adverse locale după a doua doză de vaccin, comparativ cu cele de după prima administrare.

### *Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel*

La adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ( $\geq 10\%$ ) au fost durerea la nivelul locului de injectare (59%), mialgia (34%), cefaleea (26%), eritemul la nivelul locului de injectare (24%), oboseala (24%), indurația la nivelul locului de injectare (21%), tumefierea la nivelul locului de injectare (15%), frisoanele (13%) și starea generală de rău (13%).

La subiecții vârstnici ( $\geq 61$  de ani), reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ( $\geq 10\%$ ) au fost durerea la nivelul locului de injectare (35%), mialgia (24%), eritemul la nivelul locului de injectare (17%), durerea de cap (16%), frisoanele (12%), fatigabilitatea (10%) și starea generală de rău (10%).

La copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ( $\geq 10\%$ ) au fost durerea la nivelul locului de injectare (95%), cefaleea (61%), mialgia (60%), oboseala (41%), eritemul la nivelul locului de injectare (60%), indurația la nivelul locului de injectare (34%), tumefierea la nivelul locului de injectare (34%), starea generală de rău (32%), greața (25%), transpirația (18%), frisoanele (19%), diareea (18%) și echimoza la nivelul locului de injectare (16%).

La sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ( $\geq 10\%$ ) au fost înroșirea la nivelul locului de injectare (62%), iritabilitatea (57%), sensibilitatea (55%), plânsul neobișnuit (48%), somnolența (45%), indurația la nivelul locului de injectare (38%),



tumefierea la nivelul locului de injectare (37%), modificarea obiceiurilor alimentare (36%), diareea (34%), febra (27%), echimoza la nivelul locului de injectare (19%), vărsăturile (10%), transpirația (10%) și transpirația neobișnuită (10%).

Frecvența reacțiilor adverse solicitate și nesolicitate raportate după administrarea oricărei doze de vaccinare (adică prima doză, a doua doză sau doza de rapel) în funcție de vârsta subiectului sunt prezentate conform următoarei convenții MedDRA privind frecvența și clasificării pe aparate, sisteme și organe:

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 ( $< 1/10000$ ).

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente (≥ 1/10)</b>	<b>Frecvente (≥ 1/100 și &lt; 1/10)</b>	<b>Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și &lt; 1/100)</b>	<b>Rare (≥ 1/10000 și &lt; 1/1000)</b>
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>				Anafilaxie
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Modificări ale obiceiurilor alimentare <sup>1</sup>	Pierderea apetitului alimentar		
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee			
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Greață <sup>2</sup> , Diaree <sup>2</sup> , Vărsături <sup>2</sup>			
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Transpirație <sup>2</sup> , Transpirație neobișnuită <sup>1</sup>		Urticarie	
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Mialgie	Artralgie		
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Tumefiere la nivelul locului de injectare, Durere la nivelul locului de injectare, Sensibilitate la nivelul locului de injectare <sup>1</sup> , Indurație la nivelul locului de injectare, Eritem la nivelul locului de injectare, Echimoză la nivelul locului de injectare <sup>2</sup> , Oboseală, Frisoane/tremurat, Stare generală de rău, Somnolență <sup>1</sup> , Iritabilitate <sup>1</sup> , Plâns neobișnuit <sup>1</sup> , Febră <sup>3</sup>	Hemoragie la nivelul locului de injectare		

<sup>1</sup> Raportate numai la subiecții copii și adolescenți cu vârsta 6-35 de luni

<sup>2</sup> Raportate ca frecvente la adulți (18-60 de ani) și vârstnici (≥ 61 de ani)

<sup>3</sup> Raportate ca foarte frecvente numai la copii și adolescenți cu vârsta între 6 luni și 8 ani. Raportate ca frecvente la adolescenți și adulți cu vârsta cuprinsă între 9-60 de ani și mai puțin frecvente la vârstnici (≥ 61 de ani).

De regulă, majoritatea acestor reacții dispare în 3 zile de la încetarea tratamentului.

## Studii clinice la grupe speciale de pacienți

Reacțiile adverse la grupe speciale de pacienți au fost evaluate în două studii clinice, V87\_25 și V87\_26, care au inclus subiecți adulți (18 – 60 ani) și vârstnici ( $\geq 61$  ani), fie sănătoși, fie cu afecțiuni medicale subiacente sau cu afecțiuni imunosupresoare.

În cadrul studiilor V87\_25 și V87\_26, siguranța vaccinului H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 la subiecții adulți sănătoși și vârstnici a fost comparabilă cu datele privind siguranța existente, provenite din studii clinice anterioare. Cu toate acestea, la subiecții imunocompromiși cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 ani, au fost semnalate rate ușor mai mari (13,0%) de senzație de greață. În plus, atât la subiecții adulți, cât și la cei vârstnici, imunocompromiși sau cu afecțiuni medicale subiacente, au fost semnalate rate mai mari de artralgie (până la 23,3%).

În cadrul acestor două studii, au fost înregistrate suplimentar următoarele reacții adverse solicitate, semnalate la toți subiecții cărora li s-a administrat H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, indiferent de vârstă sau de starea de sănătate, cu următoarele frecvențe: diaree (până la 11,9%), pierdere a poftei de mâncare (până la 10,9%) și vărsături (până la 1,7%). În ambele studii, în rândul subiecților cu afecțiuni medicale subiacente și cu afecțiuni imunosupresoare, diareea, pierderea poftei de mâncare și vărsăturile au fost semnalate cu o frecvență mai mare, comparativ cu subiecții sănătoși.

### Supravegherea după punerea pe piață

Nu există experiență după punerea pe piață pentru Foclivia.

În plus față de evenimentele adverse enumerate provenite din studiile clinice, următoarele evenimente adverse au fost raportate din supravegherea după punerea pe piață cu vaccinul H1N1v Focetria (autorizat pentru utilizare începând cu vârsta de 6 luni în timpul pandemiei de gripă din 2009 și care conține același adjuvant MF59 și este fabricat folosind același proces ca Foclivia).

### Tulburări hematologice și limfatice Limfadenopatie.

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

Tulburări ale sistemului nervos  
Amețeală, somnolență, sincopă, presincopă, nevralgie, parestezia, convulsiile și nevrita.

Tulburări cardiace  
Palpitații, tahicardie.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale  
Tuse.

Tulburări gastro-intestinale  
Durerile abdominale.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat  
Reacții cutanate generalizate incluzând prurit, erupție cutanată nespecifică, angioedem.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv  
Slăbiciune musculară, dureri la nivelul extremităților.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare  
Astenie.

S-au raportat următoarele evenimente adverse suplimentare în cadrul supravegherii după punerea pe piață pentru vaccinurile trivalente sezoniere fără adjuvant, la toate grupele de vârstă și pentru un vaccin trivalent sezonier cu adjuvant MF59, din subunități, autorizat pentru a fi administrat la subiecți vârstnici cu vârsta de 65 ani și peste:

#### Tulburări hematologice și limfatice

Trombocitopenie (în anumite cazuri, număr de trombocite sub 5000/mm<sup>3</sup>, reversibil).

#### Tulburări ale sistemului nervos

Tulburări neurologice, cum sunt encefalomielite și sindromul Guillain Barré.

#### Tulburări vasculare

Vasculită care poate fi asociată cu implicare renală tranzitorie.

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Eritem polimorf.

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Tumefiere extinsă a membrului la nivelul căruia se administrează injecția, cu durata de peste o săptămână, reacție de tip celulită la nivelul locului de injectare (unele cazuri de tumefiere, durere și eritem extinzându-se pe o suprafață de peste 10 cm și având o durată de peste 1 săptămână).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Vaccin gripal, codul ATC: J07BB02

#### *Eficacitate și siguranță clinică*

Vaccinurile dezvoltate în vederea pregătirii pentru pandemie 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 un vaccin dezvoltat în vederea pregătirii pentru pandemie vor sprijini o strategie de vaccinare care se va utiliza probabil pentru vaccinul pandemic: eficacitatea clinică și datele de siguranță obținute cu vaccinurile dezvoltate în vederea pregătirii pentru pandemie sunt relevante pentru vaccinurile pandemice.

Răspunsul imunitar la vaccinul H5N1 combinat cu adjuvant MF59C.1 conținând tulpina A/Vietnam/1194/2004 sau tulpina A/turkey/Turkey/1/2005.

#### Adulți (18-60 ani)

S-a efectuat un studiu clinic de fază II (V87P1) cu vaccinul H5N1 cu adjuvantul MF59C.1 conținând tulpina A/Vietnam/1194/2004 la 312 adulți sănătoși. S-au administrat două doze de vaccin conținând

7,5 micrograme hemaglutinină (HA)/doză, la interval de trei săptămâni, la 156 subiecți. S-a evaluat imunogenitatea la 149 subiecți.

Într-un studiu clinic de fază III (V87P13), au fost înrolați 2693 subiecți adulți, iar la 2566 dintre aceștia s-au administrat două doze de vaccin H5N1 cu adjuvant MF59C.1 conținând A/Vietnam/1194/2004 7,5 micrograme hemaglutinină [HA]/doză, la interval de trei săptămâni. S-a evaluat imunogenitatea la o subgrupă (N=197) din subiecți.

Într-un al treilea studiu clinic (V87P11) la 194 subiecți adulți s-au administrat două doze de vaccin H5N1 cu adjuvant MF59C.1 conținând A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 micrograme HA/doză la interval de 3 săptămâni. Imunogenitatea a fost evaluată la 182 subiecți.

Rata de seroprotecție\*, rata de seroconversie\*\* și factorul de seroconversie\*\*\* pentru anticorpul anti-HA la H5N1 A/Vietnam/1194/2004 și la H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 la adulți, măsurate prin SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică), au fost următoarele:

Anticorp Anti-HA (SRH)	Studiul V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 zile de la a doua doză N=149	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 zile de la a doua doză N=197	Studiul V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 zile de la a doua doză N=182
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Rata de seroconversie (Î 95%)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Factor de seroconversie (Î 95%***)	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anticorp Anti-HA (SRH)	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 zile de la a doua doză N=69	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 zile de la a doua doză N=128	-
Serologie la momentul inițial	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>	-
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Rata de seroconversie (Î 95%)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Factor de seroconversie (Î 95%***)	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

\* Seroprotecție: SRH ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* Seroconversia a fost definită ca o arie SRH ≥ 25 mm<sup>2</sup> pentru subiecții care au fost seronegativi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1 ≤ 4 mm<sup>2</sup>) sau ca o creștere semnificativă (de cel puțin 50%) în zona SRH pentru subiecții care au fost seropozitivi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1 > 4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* Raporturi ale mediilor geometrice (RMG) ale SRH

Rezultatele la testul de microneutralizare (MN) pentru tulpina A/Vietnam/1194/2004 (studiile V87P1 și V87P13) au indicat o rată de seroprotecție cuprinsă între 67% (60-74) și 85% (78-90) și o rată de seroconversie cuprinsă între 65% (58-72) și 83% (77-89). Răspunsul imunitar la vaccinare, evaluat prin testul de microneutralizare (MN), corespunde rezultatelor obținute prin analiza SRH.

În studiul V87P11, rezultatele la testul MN pentru tulpina omologă A/turkey/Turkey/1/2005 au indicat o rată de seroprotecție de 85% (79-90) și o rată de seroconversie de 93% (89-96). Răspunsul imunitar la vaccinare, evaluat prin testul MN, corespunde rezultatelor obținute prin analiza SRH.

Persistența anticorpilor după vaccinarea primară la această populație a fost evaluată prin testul de inhibiție a hemaglutinării (IH), analiza SRH și testul de microneutralizare (MN). În comparație cu titrurile de anticorpi obținute în ziua 43 după încheierea schemelor de vaccinare primară, titrurile de anticorpi în ziua 202 erau mai reduse cu 1/5 până la 1/2 față de valorile precedente ale acestora.

#### Vârstnici (≥ 61 ani)

Rata de seroprotecție\*, rata de seroconversie\*\* și factorul de seroconversie\*\*\* pentru anticorpul anti-HA la vaccinul H5N1 cu adjuvant MF59C.1 (A/Vietnam/1194/2004 și A/turkey/Turkey/1/2005) la subiecți cu vârsta de 61 ani și peste, (un număr limitat de subiecți avea vârsta peste 70 ani; N=123) măsurate prin analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică) evaluate în două studii clinice, au fost următoarele:

Anticorp Anti-HA (SRH)	Studiul V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 zile de la a doua doză N=84 <sup>a</sup>	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 zile de la a doua doză N=210 <sup>b</sup>	Studiul V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 zile de la a doua doză N=132 <sup>c</sup>
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Rata de seroconversie (Î 95%)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Factor de seroconversie (Î 95%***)	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anticorp Anti-HA (SRH)	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 zile de la a doua doză N=66	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 zile de la a doua doză N=143
Serologie la momentul inițial	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Rata de seroconversie (Î 95%)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Factor de seroconversie (Î 95%***)	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

<sup>a</sup>. Cu vârsta cuprinsă între 62 și 88 ani; <sup>b</sup> Cu vârsta cuprinsă între 61 și 68 ani; <sup>c</sup> Cu vârsta cuprinsă între 61 și 89 ani

\* Seroprotecție: arie SRH ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* Seroconversia a fost definită ca o arie SRH ≥ 25 mm<sup>2</sup> pentru subiecții care au fost seronegativi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1 ≤ 4 mm<sup>2</sup>) sau ca o creștere semnificativă (de cel puțin 50%) în zona SRH pentru subiecții care au fost seropozitivi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1 > 4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* RMG ale SRH

Rezultatele la testul de microneutralizare (MN) pentru tulpina A/Vietnam/1194/2004 (studiile V87P1 și V87P13) au indicat o rată de seroprotecție cuprinsă între 57% (50-64) și 79% (68-87) și o rată de seroconversie cuprinsă între 55% (48-62) și 58% (47-69). Rezultatele la testul de microneutralizare (MN), similar rezultatelor la analiza SRH, au demonstrat un răspuns imunitar puternic după încheierea seriei de primovaccinare la o populație de subiecți vârstnici.

În studiul V87P11, rezultatele la testul MN pentru tulpina omologă A/turkey/Turkey/1/2005 au indicat o rată de seroprotecție de 68% (59-75) și o rată de seroconversie de 81% (74-87). Răspunsul imunitar la vaccinare, evaluat prin testul MN, corespunde rezultatelor obținute prin analiza SRH.

Persistența anticorpilor după vaccinarea primară la această populație, evaluată prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH), analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică) și testul de microneutralizare (MN) a scăzut de la 1/2 la 1/5 din valorile acestora după vaccinare în ziua 202, comparativ cu ziua 43 după încheierea schemelor de vaccinare primară, evaluat prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH), analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică) și testul de microneutralizare (MN). S-a obținut seroprotecție la șase luni la până la 50% (N=33) dintre subiecții

vârstnici cu vârsta cuprinsă între 62 și 88 ani imunizați cu vaccinul H5N1 cu adjuvant MF59C.1 conținând tulpina A/Vietnam/1194/2004 în studiul V87P1.

S-a administrat o a treia doză (de rapel) de vaccin H5N1 combinat cu MF59C.1 la 6 luni după seria de vaccinare primară. Sunt prezentate rezultatele la evaluarea prin analiza SRH.

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

	Studiul V87P1 Rapel la adulți A/Vietnam/1194/2004 rapel după a 2-a doză	Studiul V87P2 Rapel la adulți A/Vietnam/1194/2004 rapel după a 2-a doză	Studiul V87P1 Rapel la vârstnici A/Vietnam/1194/2004 rapel după a 2-a doză
SRH	N=71	N=13	N=38
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Rata de seroconversie (Î 95%)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Factor de seroconversie (Î 95%***)	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

\* Seroprotecție: arie SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Seroconversia a fost definită ca o arie SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$  pentru subiecții care au fost seronegativi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) sau ca o creștere semnificativă (de cel puțin 50%) în zona SRH pentru subiecții care au fost seropozitivi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* RMG ale SRH

#### • Date de susținere la populații de adulți și vârstnici

În cadrul a două studii de stabilire a dozei, un vaccin cu adjuvant (H5N3 sau H9N2) dezvoltat în vederea pregătirii pentru pandemie a fost administrat la 80 adulți. Au fost administrate două doze de vaccin cu tulpină H5N3 (A/Duck/Singapore/97) la 3 dozaje diferite (7,5; 15 și 30 micrograme HA/doză) la o distanță de trei săptămâni.

Probele serice 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 100% dintre subiecți au atins seroprotecția și 100% conversia serologică după două injecții de 7,5 micrograme. 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 în comparație cu tulpinile originale.

Au fost administrate două doze de vaccin cu tulpină H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) la 4 dozaje diferite (3,75; 7,5; 15 și 30 micrograme HA/doză), la o distanță de patru săptămâni. Răspunsurile serologice obținute în cadrul analizei de HI au arătat că 92% dintre subiecți au atins seroprotecția și 75% conversia serologică după două injecții de 7,5 micrograme.

#### Reactivitatea încrucișată

*Răspunsul imunitar încrucișat determinat de H5N1 A/Vietnam/1194/2004 împotriva virusurilor gripale A/turkey/Turkey/1/2005 și A/Indonesia/5/2005*

#### Adulți (18-60 ani)

S-a detectat prezența unui anumit răspuns imunitar heterolog împotriva virusurilor gripale A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; varianta 2.2.1) și A/Indonesia/5/2005 (varianta 2.1), atât după

a doua, cât și după a treia vaccinare, indicând reactivitatea încrucișată a vaccinului conținând tulpina 1 împotriva tulpinilor tip 2.

Rata de seroprotecție\*, rata de seroconversie\*\* și factorul de seroconversie\*\*\* pentru anticorpii anti-HA la H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 după administrarea celei de-a doua doze la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 ani, măsurate prin analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică) și prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH), au fost următoarele:

	Anticorp anti-HA	Studiul V87P1 A/Vietnam/1194/ 2004 21 zile după a 2-a doză N=70	Studiul V87P12 A/Vietnam/1194/ 2004 21 zile după a 2-a doză N=60	Studiul V87P3 A/Vietnam/1194/ 2004 21 zile după a 2-a doză N=30	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/ 2004 21 zile după a 2-a doză N=197
SRH	Rata de seroprotecție (Î 95%)*	70% (58-80)	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Rata de seroconversie (Î 95%)**	NA†	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Factorul de seroconversie (Î 95%***)	NA†	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=69	N=60	N=30	N=197
IH	Rata de seroprotecție (Î 95%)°	36% (25-49)	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Rata de seroconversie (Î 95%)°	NA†	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Factorul de seroconversie (Î 95%)°°	NA†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

\* Seroprotecție: arie SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Seroconversia a fost definită ca o arie SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$  pentru subiecții care au fost seronegativi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) sau ca o creștere semnificativă (de cel puțin 50%) în zona SRH pentru subiecții care au fost seropozitivi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* RMG ale SRH

† În V87P1: fără testare la momentul inițial

° măsurate prin testul IH  $\geq 40$

°° RMG ale IH

Rezultatele la testul MN pentru studiile clinice V87P12, V87P3 și V87P13 din tabelul de mai sus au indicat o rată de seroprotecție și o rată de seroconversie pentru A/turkey/Turkey/2005 între 10% (2-27) și 39% (32-46) și respectiv între 10% (2-27) și 36% (29-43). Rezultatele la testul MN au indicat o valoare a RMG pentru A/turkey/Turkey/2005 de la 1,59 până la 2,95.

#### Vârstnici ( $\geq 61$ ani)

Rata de seroprotecție\*, rata de seroconversie\* și factorul de seroconversie\*\* pentru anticorpii anti-HA la H5N1 A/turkey/Turkey/1/05 după administrarea celei de-a doua doze la subiecți vârstnici cu vârsta  $\geq 61$  ani, măsurate prin analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică) și prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH), au fost următoarele:

	Anticorp anti-HA	Studiul V87P1 A/Vietnam/1194/2004	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004
--	------------------	--------------------------------------	---------------------------------------



		21 zile după a 2-a doză N=37	21 zile după a 2-a doză N=207
SRH	Rata de seroprotecție (Î 95%)*	57% (39-73)	20% (18-23)
	Rata de seroconversie (Î 95%)*	NA***	48% (41-55)
	Factorul de seroconversie (Î 95%)**	NA***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Rata de seroprotecție (Î 95%)°	36% (21-54)	25% (19-32)
	Rata de seroconversie (Î 95%)°	NA***	19% (14-25)
	Factorul de seroconversie (Î 95%)°°	NA***	1,79 (1,56-2,06)

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

\*\* raporturi ale mediilor geometrice ale SRH

° măsurate prin testul IH  $\geq 40$

°° raporturi ale mediilor geometrice ale IH

\*\*\* În V87P1: fără testare la momentul inițial

Rezultatele la testul MN pentru studiile clinice din tabelul de mai sus au indicat o rată de seroprotecție pentru A/turkey/Turkey/05 între 11% (3-25) (studiul V87P1) și 30% (24-37) (studiul V87P13) și o rată de seroconversie de 25% (19-31) pentru studiul V87P13. Rezultatele la testul MN în studiul V87P13 au indicat o valoare a RMG pentru A/turkey/Turkey/05 de 2,01 (1,78-2,26).

*Răspunsul imunitar încrucișat determinat de A/turkey/Turkey/1/2005 împotriva virusurilor gripale A/Indonesia/5/2005 și A/Vietnam/1194/2004*

În studiul V87P11 s-a detectat prezența unui răspuns imunitar heterolog împotriva virusului gripal A/Indonesia/5/2005 (tulpina 2.1) după a doua vaccinare, indicând reactivitatea încrucișată a vaccinului conținând varianta tip 2.2.1 împotriva tulpinilor cu varianta tip 2.1.

Rata de seroprotecție\*, rata de seroconversie\*\* și factorul de seroconversie\*\*\* pentru anticorpii anti-HA la H5N1 A/Indonesia/5/2005 și la A/Vietnam/1194/2004 după administrarea celei de-a doua doze la adulți (18 – 60 ani) și vârstnici ( $\geq 61$  ani), măsurate prin analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică) și prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH), au fost următoarele:

Anticorp anti-HA		V87P11 Adulți (18-60 ani) N=182		V87P11 Vârstnici ( $\geq 61-89$ ani) <sup>a</sup> N=132	
		A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004	A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004
SRH	Rata de seroprotecție (Î 95%)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Rata de seroconversie (Î 95%)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Factorul de seroconversie (Î 95%***)	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
		N=194		N=148	
HI	Rata de seroprotecție (Î 95%)°	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Rata de seroconversie (Î 95%)°	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Factorul de seroconversie (Î 95%)°°	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

a. intervalul de vârstă efectiv al populației înrolate

\* Seroprotecția: aria SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Seroconversia a fost definită ca o arie SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$  pentru subiecții care au fost seronegativi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) sau ca o creștere semnificativă (de cel puțin 50%) în aria SRH pentru subiecții care au fost seropozitivi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* RMG ale SRH

° măsurate prin testul IH  $\geq 40$

°° RMG ale IH

Rezultatele la testul MN pentru A/Indonesia/5/2005 au indicat o rată de seroprotecție de 38% (31-45) la adulți (18-60 ani) și de 14% (8-20) la vârstnici ( $\geq 61$  ani); o rată de seroconversie de 58% (50-65) la adulți și de 30% (23-38) la vârstnici și o valoare a RMG de 4,67 (3,95-5,56) la adulți și de 2,19 (1,86-2,58) la vârstnici.

Rezultatele la testul MN pentru A/Vietnam/1194/2004 au indicat o rată de seroprotecție de 10% (6-16) la adulți (18-60 ani) și de 6% (3-11) la vârstnici ( $\geq 61$  ani); o rată de seroconversie de 19% (13-25) la adulți și de 7% (4-13) la vârstnici și o valoare a RMG de 1,86 (1,63-2,12) la adulți și de 1,33 (1,17-1,51) la vârstnici.

#### Reactivarea memoriei imunitare pe termen lung prin rapel:

Administrarea unei doze unice de vaccin H5N1 A/Vietnam/1194/2004 cu adjuvant MF59C.1 a indus un răspuns serologic crescut și rapid la subiecții primovaccinați cu 6 până la 8 ani în urmă cu două doze dintr-un vaccin diferit, cu aceeași formulă, însă conținând tulpina H5N3.

Într-un studiu clinic de fază I (Studiul V87P3), subiecților adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 ani primovaccinați în urmă cu 6 până la 8 ani cu 2 doze de vaccin H5N3 /A/Duck/Singapore/97 cu adjuvant MF59 li s-au administrat 2 doze de rapel de vaccin H5N1 A/Vietnam/1194/2004 cu adjuvant MF59C.1. Rezultatele obținute la analiza SRH după administrarea primei doze, care sunt similare primovaccinării pre-pandemice plus o doză de rapel heterologă unică, au evidențiat rate de seroprotecție și seroconversie de 100% (74 – 100) și o creștere de 18 ori în aria SRH (RMG).

#### Scheme de vaccinare alternative:

Într-un studiu clinic de evaluare a 4 scheme de vaccinare diferite la 240 subiecți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 ani, în care cea de-a doua doză a fost administrată la 1, 2, 3 sau 6 săptămâni de la prima doză de vaccin H5N1 A/Vietnam/1194/2004 cu adjuvant MF59C.1, la toate grupurile schemelor de vaccinare s-au atins niveluri ridicate de anticorpi, evaluate prin rezultatele la analiza SRH, după 3 săptămâni de la a 2-a vaccinare. Ratele de seroprotecție evaluate prin rezultatele la analiza SRH s-au încadrat în intervalul cuprins între 86% și 98%, ratele de seroconversie între 64% și 90%, iar RMG între 2,92 și 4,57. Magnitudinea răspunsului imunitar a fost mai scăzută în grupul la care s-a administrat cea de-a 2-a doză 1 săptămână mai târziu și mai ridicată la grupurile cu scheme de vaccinare bazate pe intervale mai lungi de timp.

#### Subiecți cu afecțiuni medicale subiacente sau cu afecțiuni imunosupresoare:

Imunogenitatea vaccinului H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 la subiecți adulți (18-60 ani) și vârstnici ( $\geq 61$  ani) cu afecțiuni medicale subiacente (studiul V87\_25) sau cu afecțiuni imunosupresoare (în principal subiecți infectați cu HIV) (studiul V87\_26), comparativ cu adulți (18-60 ani) și vârstnici ( $\geq 61$  ani) sănătoși, a fost evaluată în două studii clinice randomizate, controlate, de fază III (utilizând drept comparator un vaccin gripal trivalent sezonier inactivat compus din subunități, cu adjuvant MF59, autorizat pentru utilizare la subiecți vârstnici cu vârsta de 65 ani și peste). În cadrul studiilor V87\_25 și V87\_26, 96 și respectiv 67 subiecți aveau vârsta de peste 70 ani. În ambele studii, imunogenitatea vaccinului H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 a fost demonstrată prin analizele IH, SRH și MN, atât în urma primei, cât și a celei de-a doua doze.

Aria medie geometrică\*, rata de seroprotecție\*, rata de seroconversie\* și factorul de seroconversie\*\* pentru anticorpii anti-HA împotriva virusului H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, măsurate prin analize SRH la 21 zile de la administrarea celei de-a doua doze, au fost după cum urmează:

Studiul V87 25				
	Adulți (20-60 ani) <sup>a</sup>	Adulți (19-60 ani) <sup>a</sup>	Vârstnici (61-84 ani) <sup>a</sup>	Vârstnici (61-79 ani) <sup>a</sup>
Anticorp Anti HA (SRH)	Cu afecțiuni medicale N=140	Sănătoși N=57	Cu afecțiuni medicale N=143	Sănătoși N=57
Aria medie geometrică (Î 95%)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Rata de seroconversie (Î 95%)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Factorul de seroconversie (Î 95%)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Studiul V87 26				
	Adulți (20-60 ani) <sup>a</sup>	Adulți (18-59 ani) <sup>a</sup>	Vârstnici (61-84 ani) <sup>a</sup>	Vârstnici (61-91 ani) <sup>a</sup>
Anticorp Anti HA (SRH)	Imuno- compromiși N=143	Sănătoși N=57	Imuno- compromiși N=139	Sănătoși N=62
Aria medie geometrică (Î 95%)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Rata de seroconversie (Î 95%)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Factorul de seroconversie (Î 95%)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

<sup>a</sup> intervalul de vârstă efectiv al populației înrolate

\* măsurate prin analiza SRH seroprotecție: aria SRH  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>, seroconversie: aria SRH  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>, pentru subiecții cu o arie SRH  $\leq 4$  mm<sup>2</sup> la momentul inițial, sau o creștere de cel puțin 50% a ariei SRH pentru subiecții cu  $> 4$  mm<sup>2</sup>.

\*\* raporturi ale mediilor geometrice ale SRH

Rezultatele celor două studii clinice referitoare la IH au evidențiat valori mai reduse decât cele raportate în studiile anterioare. Ratele de seroconversie împotriva tulpinii omologe A/turkey/Turkey/1/2005 au fost cuprinse între 37,50% și 43,10% la adulți sănătoși și, respectiv, între 19,18% și 26,47% la adulți cu afecțiuni imunosupresoare sau cu afecțiuni medicale subiacente; ratele de seroconversie au fost cuprinse între 21,43% și 30,65% la subiecți vârstnici sănătoși și între 24,49% și 27,86% la subiecți vârstnici cu afecțiuni imunosupresoare sau cu afecțiuni medicale subiacente. În ambele studii au fost observate tendințe similare în privința ratelor de seroprotecție.

Rezultatele testului MN împotriva tulpinii omologe A/turkey/Turkey/1/2005 indică o rată de seroconversie de 66,67% la adulți sănătoși și respectiv o rată cuprinsă între 33,57% și 54,14% la adulți cu afecțiuni imunosupresoare sau cu afecțiuni medicale subiacente; ratele de seroconversie au fost cuprinse între 24,39% și 29,03% la subiecți vârstnici sănătoși și între 31,65% și 39,42% la subiecți vârstnici cu afecțiuni imunosupresoare sau cu afecțiuni medicale subiacente. În ambele studii au fost observate tendințe similare în privința ratelor de seroprotecție.

Atât în studiul V87\_25, cât și în studiul V87\_26, titrurile de anticorpi mai scăzute (măsurate cu testele IH, SRH și MN) și ratele de seroprotecție reduse la subiecți adulți și vârstnici (cu vârsta  $\geq 61$  ani) cu afecțiuni imunosupresoare sau cu afecțiuni medicale subiacente, sugerează că este posibil ca vaccinul H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 să nu determine același nivel de protecție împotriva tulpinii A/H5N1 ca în cazul adulților sănătoși (vezi pct. 4.4). Aceste studii au furnizat date limitate privind imunogenitatea la subiecți cu unele afecțiuni medicale subiacente (în special insuficiență renală și boală cardiovasculară periferică) și imunosupresoare (în special pacienți primitori de transplant și pacienți sub tratament oncologic). În aceste studii, titrurile de anticorpi mai scăzute și ratele de seroprotecție reduse împotriva tulpinii omologe H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 au fost măsurate și la subiecți vârstnici sănătoși, în comparație cu adulții sănătoși, deși studii anterioare demonstraseră inducerea unor răspunsuri imunogene suficiente împotriva tulpinilor H5N1 (vezi mai sus pentru informații despre vârstnici).

### Copii și adolescenți

Imunogenitatea aH5N1 la copii și adolescenți a fost evaluată în studiile V87P6 și V87\_30.

Studiul V87P6 cu vaccinul H5N1 A/Vietnam/1194/2004 combinat cu adjuvant MF59C.1 a fost efectuat la un eșantion de 471 copii, cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani. S-au administrat două doze de 7,5 micrograme la interval de trei săptămâni și o a treia doză după 12 luni de la prima doză. După 3 săptămâni de la a doua vaccinare (ziua 43), la toate grupele de vârstă (adică 6 până la 35 luni, 3 până la 8 ani și 9 până la 17 ani) s-au atins titruri crescute de anticorpi la tulpina A/Vietnam/1194/2004, evaluate prin analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică) și prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH), prezentate în tabelul de mai jos.

		Copii (între 6 și 35 luni)	Copii (între 3 și 8 ani)	Adolescenți (între 9 și 17 ani)
		N=134	N=91	N=89
IH	Rata de seroprotecție (Î 95%)* Ziua 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Rata de seroconversie (Î 95%)** Ziua 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Factorul de seroconversie (Î 95%*** între Ziua 43 și Ziua 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Rata de seroprotecție (Î 95%)° Ziua 43	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Rata de seroconversie (Î 95%)°° Ziua 43	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Factorul de seroconversie (Î 95%)°°° între Ziua 43 și Ziua 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

\* Seroprotecția definită ca titru HI  $\geq 1:40$

\*\* Seroconversia definită ca titru nedetectabil la  $\geq 1:40$  sau o creștere de 4 ori față de un titru detectabil din Ziua 1

\*\*\* Raporturi ale mediilor geometrice ale HI

° Seroprotecție: arie SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

°° Seroconversia a fost definită ca o arie SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$  pentru subiecții care au fost seronegativi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) sau ca o creștere semnificativă (de cel puțin 50%) în aria SRH pentru subiecții care au fost seropozitivi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1  $> 4 \text{ mm}^2$ )

°°° Raporturi ale mediilor geometrice ale SRH

Rezultatele la testul de microneutralizare (MN) pentru A/Vietnam/1194/2004 indică o rată de seroprotecție de 99% (Î 95%: 94-100), o rată de seroconversie cuprinsă între 97% (Î 95%: 91-99) și 99% (Î 95%: 96-100) și o valoare a RMG cuprinsă între 29 (Î 95%: 25-35) și 50 (Î 95%: 44-58).

Studiul V87\_30 a fost un studiu multicentric randomizat, în regim orb pentru observator, pentru a măsura imunogenitatea mai multor formulări de H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 și adjuvant MF59. În acest studiu, 420 de subiecți pediatrici cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 8 ani au fost împărțiți în două cohorte de vârstă: 6 până la 35 de luni (N=210) și 3 până la 8 ani (N=210).

Vaccinul a fost administrat în două injecții separate, la interval de 3 săptămâni. Concentrațiile de anticorpi împotriva A/turkey/Turkey/1/2005 au fost măsurate prin teste HI și MN la trei săptămâni după a doua vaccinare (Ziua 43). Răspunsul imunologic pentru formularea aprobată (7,5 micrograme HA cu adjuvant MF59 100%, doză de 0,5 ml) și formularea de studiu cu jumătate din conținutul de antigen (3,75 micrograme HA cu adjuvant MF59 100%, doză de 0,5 ml) este prezentat mai jos.

Formulare		7,5 mcg HA/ adjuvant MF59 100%		3,75 mcg HA/ adjuvant MF59 100%	
Grupe de vârstă		6 până la 35 luni	3 până la 8 ani	6 până la 35 luni	3 până la 8 ani
		N=31	N=36	N=36	N=33
HI	Rată de seroprotecție (Î 95%) * Ziua 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Rată de seroconversie (Î 95%)** Ziua 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Factor de seroconversie (Î 95%)*** Ziua 43 până în Ziua 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% cu titru $\geq 1:40$ (Î 95%) Ziua 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Rată de seroconversie (Î 95%)** Ziua 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Factor de seroconversie (Î 95%)*** Ziua 43 până în Ziua 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

\* Seroprotecția definită ca titru HI  $\geq 1:40$

\*\* Seroconversia definită ca titru nedetectabil la  $\geq 1:40$  sau o creștere de 4 ori față de un titru detectabil din Ziua 1

\*\*\* Raporturi ale mediilor geometrice ale titrului

#### Rezultatele de imunogenitate cu Focetria H1N1v (studiul V111\_03):

Rata de seroprotecție și rata de seroconversie măsurate prin analiza HI și factorul de seroconversie exprimat prin raporturi ale mediilor geometrice ale HI pentru anticorpii anti-HA la H1N1 după administrarea primei doze și celei de a doua doze de 7,5 micrograme de Focetria au fost evaluate la 70 de copii și adolescenți (9 până la 17 ani), la 60 de copii (3 până la 8 ani), 58 de copii (12 până la 35 luni) și 49 sugari (6 până la 11 luni). Criteriile CHMP de imunogenitate stabilite pentru adulți (18 până la 60 ani) au fost îndeplinite atât după prima, cât și după a doua doză în grupele de vârstă de mai sus (atât în populația generală, cât și în subsetul seronegativ în momentul de referință).

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Foclivia la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în imunizarea activă împotriva subtipului H5N1 al virusului gripal A. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

Foclivia a fost autorizat în „Condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că din rațiuni științifice nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Nu este cazul.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice obținute cu Foclivia și cu un vaccin gripal sezonier conținând adjuvantul MF59C.1 nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate, toleranța locală, fertilitatea la femei și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării (până la sfârșitul perioadei de alăptare).

# **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,  
Apă pentru preparate injectabile.

Pentru adjuvant, vezi pct. 2.

## **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, 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 elimina dacă vaccinul a fost congelat. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

0,5 ml în flacon cu doză unică (sticlă de tip I) cu dop (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 înainte de utilizare.

După agitare, aspectul normal al Foclivia este cel al unei suspensii de culoare alb-lăptoasă.

A se examina vizual suspensia înainte de administrare. În cazul existenței particulelor și/sau a unui aspect neobișnuit, vaccinul trebuie aruncat.

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

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/577/003

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 19 octombrie 2009  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 27 iunie 2014

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Foclivia suspensie injectabilă în flacon multidoză  
Vaccin gripal pandemic (H5N1) (antigen de suprafață, inactivat, cu adjuvant)

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 micrograme\*\*  
per doză de 0,5 ml

\* cultivat pe ouă fertilizate de găină, provenite din colectivități de găini sănătoase

\*\* exprimat în micrograme hemaglutinină.

Adjuvant MF59C.1 conținând:

Scualen	9,75 miligrame
Polisorbat 80	1,175 miligrame
Sorbitan trioleat	1,175 miligrame
Citrat de sodiu	0,66 miligrame
Acid citric	0,04 miligrame

Excipienți:

Tiomersal	0,05 miligrame
-----------	----------------

Acesta este un flacon multidoză. Vezi pct. 6.5 pentru numărul de doze per flacon.

Acest vaccin respectă recomandările OMS și decizia UE pentru pandemie.

Foclivia poate conține urme reziduale de ou și proteine de pui, ovalbumină, sulfat de kanamicină, sulfat de neomicină, formaldehidă, hidroclorid de hidrocortizon și bromură de cetiltrimetilamoniu, care sunt utilizate în timpul procesului de fabricație (vezi pct. 4.3).

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.

Foclivia trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Persoane cu vârsta de 6 luni și peste: administrați două doze (0,5 ml fiecare), la interval de 21 de zile.

Există date limitate privind administrarea unei a treia doze (de rapel) la interval de 6 luni de la prima doză (vezi pct. 4.8 și 5.1).



### Copii și adolescenți

Datele provenite de la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani sunt descrise la pct. 5.1.

Nu sunt disponibile date la copii cu vârsta sub 6 luni.

### Mod de administrare

Vaccinul se administrează prin injectare intramusculară, de preferat în partea anterolaterală a coapsei la sugari sau în mușchiul deltoid din partea superioară a brațului la persoanele mai în vârstă.

## **4.3 Contraindicații**

Antecedente de reacție de tip anafilactic (care pune viața în pericol) la oricare dintre componente sau la urme reziduale (ou, proteine de pui, ovalbumină, sulfat de kanamicină, sulfat de neomicină, formaldehidă, hidrocortizon și bromură de cetiltrimetilamoniu) din acest vaccin.

Cu toate acestea, în situația unei pandemii, administrarea acestui vaccin la persoane cu antecedente de anafilaxie descrise mai sus poate fi adecvată, cu condiția să fie imediat disponibile facilități de resuscitare în caz de nevoie.

Vezi pct. 4.4.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Sunt necesare măsuri de precauție în cazul administrării acestui vaccin persoanelor cu hipersensibilitate cunoscută la substanța activă, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, la tiomersal și la reziduuri (ouă, proteine de pui, ovalbumină, sulfat de kanamicină, sulfat de neomicină, formaldehidă, hidrocortizon și bromură de cetiltrimetilamoniu).

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 ar trebui amânată la pacienții cu boală febrilă până la remiterea febrei.

### Persoane imunocompromise

Persoanele imunocompromise, din cauza utilizării terapiei imunosupresoare, a unui defect genetic, a infecției cu HIV sau a altor cauze, pot avea un răspuns imunitar redus la imunizarea activă.

Vaccinul nu trebuie administrat în niciun caz intravascular sau intradermic. Nu există date privind administrarea Foclivia pe cale subcutanată. 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.

### Protecția împotriva gripei

Nu s-a stabilit nicio corelație între răspunsul imunitar și protecția împotriva gripei induse de virusul gripal A (H5N1).

Este posibil ca nu toate persoanele vaccinate să dezvolte un răspuns imunitar de protecție.

S-a observat un oarecare nivel de imunitate cu reactivitate încrucișată împotriva virusurilor H5N1 aparținând unor variante diferite de cea conținută în vaccin. Cu toate acestea, nu se cunoaște nivelul de protecție care poate fi obținut împotriva altor variante ale tulpinilor H5N1 (vezi pct. 5.1).

Nu există date referitoare la siguranță, imunogenitate sau eficacitate care să susțină posibilitatea interschimbării Foclivia cu alte vaccinuri monovalente H5N1.

Deși nu există date disponibile în ceea ce privește utilizarea Foclivia, au fost raportate cazuri de convulsii cu și fără febră la subiecții vaccinați cu Focetria, un vaccin pandemic H1N1 cu adjuvant MF59.1, similar cu Foclivia.

Majoritatea convulsiilor febrile au apărut la copii. Unele cazuri au fost observate la subiecți cu antecedente de epilepsie. O atenție deosebită trebuie acordată subiecților diagnosticați cu epilepsie, iar medicul trebuie să aducă la cunoștința subiecților (sau a părinților) despre posibilitatea apariției convulsiilor (vezi pct. 4.8).

Se pot înregistra sincope (leșin) după orice vaccinare sau chiar înainte de aceasta, ca reacție psihogenă la injecție. Acestea pot fi însoțite de câteva semne neurologice cum sunt tulburări tranzitorii de vedere, parestezii și mișcări tonico-clonice ale membrelor în timpul perioadei de recuperare. Este importantă adoptarea unor măsuri pentru a evita vătămarile ce s-ar putea produce prin leșin.

#### *Excipienți cu efect cunoscut*

##### *Sodiu*

Acest vaccin conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

##### *Potasiu*

Acest vaccin conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Foclivia poate fi administrat concomitent cu vaccinuri gripale sezoniere fără adjuvant, iar injecțiile trebuie administrate în membre diferite.

Nu există date disponibile privind administrarea concomitentă a Foclivia cu alte vaccinuri, diferite de vaccinurile gripale sezoniere fără adjuvant. Dacă este luată în considerare administrarea concomitentă cu un alt vaccin, vaccinarea trebuie efectuată la membre diferite. Trebuie reținut faptul că reacțiile adverse se pot intensifica.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Datele limitate provenind de la femeile care au rămas gravide în timpul studiilor clinice cu Foclivia sau cu alte vaccinuri pandemice cu adjuvant MF59C.1. nu au fost suficiente pentru a furniza informații referitoare la riscurile asociate cu vaccinul în timpul sarcinii.

Cu toate acestea, se estimează că în timpul pandemiei de gripă H1N1 din 2009 au fost vaccinate în timpul sarcinii mai mult de 90000 femei cu Focetria (un vaccin pandemic H1N1 similar cu Foclivia), ce conține aceeași cantitate de MF59C.1 ca și Foclivia. Reacțiile adverse raportate spontan după punerea pe piață și un studiu intervențional nu sugerează că expunerea la Focetria ar avea efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii. În plus, două studii observaționale mari, proiectate pentru a evalua siguranța administrării Focetria în timpul sarcinii, au demonstrat că nu există o creștere a frecvenței diabetului gestațional, preeclampsiei, avorturilor, nașterilor de feți morți, greutății corporale reduse la naștere, nașterilor premature, deceselor neonatale și malformațiilor congenitale în rândul celor aproape 10000 gravide vaccinate și al copiilor lor, în comparație cu gravidele nevaccinate.

Personalul medical trebuie să evalueze beneficiile și riscurile potențiale ale administrării vaccinului Foclivia la gravide, ținând cont de recomandările oficiale.

#### Alăptarea

Nu există date cu privire la utilizarea Foclivia pe perioada alăptării. Înainte de administrarea Foclivia, trebuie luate în considerare potențialele beneficii și riscuri pentru mamă și sugar.

#### Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea la om. Un studiu la iepuri femele nu a evidențiat efecte toxice ale Foclivia asupra funcției de reproducere și dezvoltării (vezi pct. 5.3). Nu a fost evaluată fertilitatea masculină la animale.

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

Foclivia nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unele dintre efectele menționate la pct. 4.8 pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### *Rezumatul profilului de siguranță*

Siguranța vaccinului H5N1 combinat cu adjuvantul MF59C.1 (7,5 sau 15 micrograme hemaglutinină, HA) care conține fie tulpina A/turkey/Turkey/1/2005, fie A/Vietnam/1194/2004 a fost evaluată în nouă studii clinice efectuate la subiecți sănătoși la care au participat 5 055 de adulți, vârstnici și copii. Au fost 4 041 de subiecți adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani și 540 de subiecți vârstnici cu vârsta de 61 de ani și peste. Populația de copii și adolescenți a inclus 214 subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni, 167 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani și 93 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani.

Profilul general de siguranță a fost similar în rândul populațiilor de adulți, vârstnici și copii.

Studiile clinice efectuate la 383 de subiecți cărora li s-a administrat vaccin cu adjuvant MF59C.1 conținând tulpina H1N1, H5N3 sau H9N2 au indicat un profil de siguranță similar cu cel din studiile cu H5N1.

Indiferent de doza de antigen, subtipul de antigen sau grupa de vârstă, cele mai multe reacții adverse locale și sistemice, apărute după administrare, au fost de scurtă durată, cu debut aproape de momentul vaccinării și au fost ușoare sau moderate ca severitate. În toate studiile s-a înregistrat o tendință generală de scădere a numărului de raportări referitoare la reacții adverse locale după a doua doză de vaccin, comparativ cu cele de după prima administrare.

#### *Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel*

La adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ( $\geq 10\%$ ) au fost durerea la nivelul locului de injectare (59%), mialgia (34%), cefaleea (26%), eritemul la nivelul locului de injectare (24%), oboseala (24%), indurația la nivelul locului de injectare (21%), tumefierea la nivelul locului de injectare (15%), frisoanele (13%) și starea generală de rău (13%).

La subiecții vârstnici ( $\geq 61$  de ani), reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ( $\geq 10\%$ ) au fost durerea la nivelul locului de injectare (35%), mialgia (24%), eritemul la nivelul locului de injectare (17%), durerea de cap (16%), frisoanele (12%), fatigabilitatea (10%) și starea generală de rău (10%).

La copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ( $\geq 10\%$ ) au fost durerea la nivelul locului de injectare (95%), cefaleea (61%), mialgia (60%), oboseala (41%), eritemul la nivelul locului de injectare (60%), indurația la nivelul locului de injectare (34%),

tumefierea la nivelul locului de injectare (34%), starea generală de rău (32%), greața (25%), transpirația (18%), frisoanele (19%), diareea (18%) și echimoza la nivelul locului de injectare (16%).

La sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ( $\geq 10\%$ ) au fost înroșirea la nivelul locului de injectare (62%), iritabilitatea (57%), sensibilitatea (55%), plânsul neobișnuit (48%), somnolența (45%), indurația la nivelul locului de injectare (38%), tumefierea la nivelul locului de injectare (37%), modificarea obiceiurilor alimentare (36%), diareea (34%), febra (27%), echimoza la nivelul locului de injectare (19%), vărsăturile (10%), transpirația (10%) și transpirația neobișnuită (10%).

Frecvența reacțiilor adverse solicitate și nesolicitate raportate după administrarea oricărei doze de vaccinare (adică prima doză, a doua doză sau doza de rapel) în funcție de vârsta subiectului sunt prezentate conform următoarei convenții MedDRA privind frecvența și clasificării pe aparate, sisteme și organe:

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 ( $< 1/10000$ ).

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente (≥ 1/10)</b>	<b>Frecvente (≥ 1/100 și &lt; 1/10)</b>	<b>Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și &lt; 1/100)</b>	<b>Rare (≥ 1/10000 și &lt; 1/1000)</b>
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>				Anafilaxie
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Modificări ale obiceiurilor alimentare <sup>1</sup>	Pierderea apetitului alimentar		
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee			
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Greață <sup>2</sup> , Diaree <sup>2</sup> , Vărsături <sup>2</sup>			
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Transpirație <sup>2</sup> , Transpirație neobișnuită <sup>1</sup>		Urticarie	
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Mialgie	Artralgie		
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Tumefiere la nivelul locului de injectare, Durere la nivelul locului de injectare, Sensibilitate la nivelul locului de injectare <sup>1</sup> , Indurație la nivelul locului de injectare, Eritem la nivelul locului de injectare, Echimoză la nivelul locului de injectare <sup>2</sup> , Oboseală, Frisoane/tremurat, Stare generală de rău, Somnolență <sup>1</sup> , Iritabilitate <sup>1</sup> , Plâns neobișnuit <sup>1</sup> , Febră <sup>3</sup>	Hemoragie la nivelul locului de injectare		

<sup>1</sup> Raportate numai la subiecții copii și adolescenți cu vârsta 6-35 de luni

<sup>2</sup> Raportate ca frecvente la adulți (18-60 de ani) și vârstnici (≥ 61 de ani)

<sup>3</sup> Raportate ca foarte frecvente numai la copii și adolescenți cu vârsta între 6 luni și 8 ani. Raportate ca frecvente la adolescenți și adulți cu vârsta cuprinsă între 9-60 de ani și mai puțin frecvente la vârstnici (≥ 61 de ani).

De regulă, majoritatea acestor reacții dispare în 3 zile de la încetarea tratamentului.

Studii clinice la grupe speciale de pacienți

Reacțiile adverse la grupe speciale de pacienți au fost evaluate în două studii clinice, V87\_25 și V87\_26, care au inclus subiecți adulți (18 – 60 ani) și vârstnici ( $\geq 61$  ani), fie sănătoși, fie cu afecțiuni medicale subiacente sau cu afecțiuni imunosupresoare.

În cadrul studiilor V87\_25 și V87\_26, siguranța vaccinului H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 la subiecții adulți sănătoși și vârstnici a fost comparabilă cu datele privind siguranța existente, provenite din studii clinice anterioare. Cu toate acestea, la subiecții imunocompromiși cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 ani, au fost semnalate rate ușor mai mari (13,0%) de senzație de greață. În plus, atât la subiecții adulți, cât și la cei vârstnici, imunocompromiși sau cu afecțiuni medicale subiacente, au fost semnalate rate mai mari de artralgie (până la 23,3%).

În cadrul acestor două studii, au fost înregistrate suplimentar următoarele reacții adverse solicitate, semnalate la toți subiecții cărora li s-a administrat H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, indiferent de vârstă sau de starea de sănătate, cu următoarele frecvențe: diaree (până la 11,9%), pierdere a poftei de mâncare (până la 10,9%) și vărsături (până la 1,7%). În ambele studii, în rândul subiecților cu afecțiuni medicale subiacente și cu afecțiuni imunosupresoare, diareea, pierderea poftei de mâncare și vărsăturile au fost semnalate cu o frecvență mai mare, comparativ cu subiecții sănătoși.

#### Supravegherea după punerea pe piață

Nu există experiență după punerea pe piață pentru Foclivia.

În plus față de evenimentele adverse enumerate provenite din studiile clinice, următoarele evenimente adverse au fost raportate din supravegherea după punerea pe piață cu vaccinul H1N1v Focetria (autorizat pentru utilizare începând cu vârsta de 6 luni în timpul pandemiei de gripă din 2009 și care conține același adjuvant MF59 și este fabricat folosind același proces ca Foclivia).

#### Tulburări hematologice și limfatice Limfadenopatie.

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

Tulburări ale sistemului nervos  
Amețeală, somnolență, sincopă, presincopă, nevralgie, parestezia, convulsiile și nevrita.

Tulburări cardiace  
Palpitații, tahicardie.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale  
Tuse.

Tulburări gastro-intestinale  
Durerile abdominale.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat  
Reacții cutanate generalizate incluzând prurit, erupție cutanată nespecifică, angioedem.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv  
Slăbiciune musculară, dureri la nivelul extremităților.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare  
Astenie.

S-au raportat următoarele evenimente adverse suplimentare în cadrul supravegherii după punerea pe piață pentru vaccinurile trivalente sezoniere fără adjuvant, la toate grupele de vârstă și pentru un vaccin trivalent sezonier cu adjuvant MF59, din subunități, autorizat pentru a fi administrat la subiecți vârstnici cu vârsta de 65 ani și peste:

#### Tulburări hematologice și limfatice

Trombocitopenie (în anumite cazuri, număr de trombocite sub 5000/mm<sup>3</sup>, reversibil).

#### Tulburări ale sistemului nervos

Tulburări neurologice, cum sunt encefalomielita și sindromul Guillain Barré.

#### Tulburări vasculare

Vasculită care poate fi asociată cu implicare renală tranzitorie.

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Eritem polimorf.

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Tumefiere extinsă a membrului la nivelul căruia se administrează injecția, cu durata de peste o săptămână, reacție de tip celulită la nivelul locului de injectare (unele cazuri de tumefiere, durere și eritem extinzându-se pe o suprafață de peste 10 cm și având o durată de peste 1 săptămână).

Acest medicament conține tiomersal (un compus organic cu mercur) drept conservant și, de aceea, este posibilă apariția reacțiilor de sensibilizare (vezi pct. 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Vaccin gripal, codul ATC: J07BB02

#### *Eficacitate și siguranță clinică*

Vaccinurile dezvoltate în vederea pregătirii pentru pandemie 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 un vaccin dezvoltat în vederea pregătirii pentru pandemie vor sprijini o strategie de vaccinare care se va utiliza probabil pentru vaccinul pandemic: eficacitatea clinică și datele de siguranță obținute cu vaccinurile dezvoltate în vederea pregătirii pentru pandemie sunt relevante pentru vaccinurile pandemice.

Răspunsul imunitar la vaccinul H5N1 combinat cu adjuvant MF59C.1 conținând tulpina A/Vietnam/1194/2004 sau tulpina A/turkey/Turkey/1/2005.

#### Adulți (18-60 ani)

S-a efectuat un studiu clinic de fază II (V87P1) cu vaccinul H5N1 cu adjuvantul MF59C.1 conținând tulpina A/Vietnam/1194/2004 la 312 adulți sănătoși. S-au administrat două doze de vaccin conținând 7,5 micrograme hemaglutinină (HA)/doză, la interval de trei săptămâni, la 156 subiecți. S-a evaluat imunogenitatea la 149 subiecți.

Într-un studiu clinic de fază III (V87P13), au fost înrolați 2693 subiecți adulți, iar la 2566 dintre aceștia s-au administrat două doze de vaccin H5N1 cu adjuvant MF59C.1 conținând A/Vietnam/1194/2004 7,5 micrograme hemaglutinină [HA]/doză, la interval de trei săptămâni. S-a evaluat imunogenitatea la o subgrupă (N=197) din subiecți.

Într-un al treilea studiu clinic (V87P11) la 194 subiecți adulți s-au administrat două doze de vaccin H5N1 cu adjuvant MF59C.1 conținând A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 micrograme HA/doză la interval de 3 săptămâni. Imunogenitatea a fost evaluată la 182 subiecți.

Rata de seroprotecție\*, rata de seroconversie\*\* și factorul de seroconversie\*\*\* pentru anticorpul anti-HA la H5N1 A/Vietnam/1194/2004 și la H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 la adulți, măsurate prin SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică), au fost următoarele:

Anticorp Anti-HA (SRH)	Studiul V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 zile de la a doua doză N=149	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 zile de la a doua doză N=197	Studiul V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 zile de la a doua doză N=182
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Rata de seroconversie (Î 95%)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Factor de seroconversie (Î 95%***)	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anticorp Anti-HA (SRH)	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 zile de la a doua doză N=69	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 zile de la a doua doză N=128	-
Serologie la momentul inițial	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>	-
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Rata de seroconversie (Î 95%)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Factor de seroconversie (Î 95%***)	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

\* Seroprotecție: SRH ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* Seroconversia a fost definită ca o arie SRH ≥ 25 mm<sup>2</sup> pentru subiecții care au fost seronegativi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1 ≤ 4 mm<sup>2</sup>) sau ca o creștere semnificativă (de cel puțin 50%) în zona SRH pentru subiecții care au fost seropozitivi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1 > 4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* Raporturi ale mediilor geometrice (RMG) ale SRH

Rezultatele la testul de microneutralizare (MN) pentru tulpina A/Vietnam/1194/2004 (studiile V87P1 și V87P13) au indicat o rată de seroprotecție cuprinsă între 67% (60-74) și 85% (78-90) și o rată de seroconversie cuprinsă între 65% (58-72) și 83% (77-89). Răspunsul imunitar la vaccinare, evaluat prin testul de microneutralizare (MN), corespunde rezultatelor obținute prin analiza SRH.



În studiul V87P11, rezultatele la testul MN pentru tulpina omologă A/turkey/Turkey/1/2005 au indicat o rată de seroprotecție de 85% (79-90) și o rată de seroconversie de 93% (89-96). Răspunsul imunitar la vaccinare, evaluat prin testul MN, corespunde rezultatelor obținute prin analiza SRH.

Persistența anticorpilor după vaccinarea primară la această populație a fost evaluată prin testul de inhibiție a hemaglutinării (IH), analiza SRH și testul de microneutralizare (MN). În comparație cu titrurile de anticorpi obținute în ziua 43 după încheierea schemelor de vaccinare primară, titrurile de anticorpi în ziua 202 erau mai reduse cu 1/5 până la 1/2 față de valorile precedente ale acestora.

#### Vârstnici (≥ 61 ani)

Rata de seroprotecție\*, rata de seroconversie\*\* și factorul de seroconversie\*\*\* pentru anticorpul anti-HA la vaccinul H5N1 cu adjuvant MF59C.1 (A/Vietnam/1194/2004 și A/ turkey/Turkey/1/2005) la subiecți cu vârsta de 61 ani și peste, (un număr limitat de subiecți avea vârsta peste 70 ani; N=123) măsurate prin analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică) evaluate în două studii clinice, au fost următoarele:

Anticorp Anti-HA (SRH)	Studiul V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 zile de la a doua doză N=84 <sup>a</sup>	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 zile de la a doua doză N=210 <sup>b</sup>	Studiul V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 zile de la a doua doză N=132 <sup>c</sup>
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Rata de seroconversie (Î 95%)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Factor de seroconversie (Î 95%***)	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anticorp Anti-HA (SRH)	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 zile de la a doua doză N=66	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 zile de la a doua doză N=143
Serologie la momentul inițial	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Rata de seroconversie (Î 95%)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Factor de seroconversie (Î 95%***)	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

<sup>a</sup>. Cu vârsta cuprinsă între 62 și 88 ani; <sup>b</sup> Cu vârsta cuprinsă între 61 și 68 ani; <sup>c</sup> Cu vârsta cuprinsă între 61 și 89 ani

\* Seroprotecție: arie SRH ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* Seroconversia a fost definită ca o arie SRH ≥ 25 mm<sup>2</sup> pentru subiecții care au fost seronegativi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1 ≤ 4 mm<sup>2</sup>) sau ca o creștere semnificativă (de cel puțin 50%) în zona SRH pentru subiecții care au fost seropozitivi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1 > 4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* RMG ale SRH

Rezultatele la testul de microneutralizare (MN) pentru tulpina A/Vietnam/1194/2004 (studiile V87P1 și V87P13) au indicat o rată de seroprotecție cuprinsă între 57% (50-64) și 79% (68-87) și o rată de seroconversie cuprinsă între 55% (48-62) și 58% (47-69). Rezultatele la testul de microneutralizare (MN), similar rezultatelor la analiza SRH, au demonstrat un răspuns imunitar puternic după încheierea seriei de primovaccinare la o populație de subiecți vârstnici.

În studiul V87P11, rezultatele la testul MN pentru tulpina omologă A/turkey/Turkey/1/2005 au indicat o rată de seroprotecție de 68% (59-75) și o rată de seroconversie de 81% (74-87). Răspunsul imunitar la vaccinare, evaluat prin testul MN, corespunde rezultatelor obținute prin analiza SRH.

Persistența anticorpilor după vaccinarea primară la această populație, evaluată prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH), analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică) și testul de microneutralizare (MN) a scăzut de la 1/2 la 1/5 din valorile acestora după vaccinare în ziua 202, comparativ cu ziua 43 după încheierea schemelor de vaccinare primară, evaluat prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH), analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică) și testul de microneutralizare (MN). S-a obținut seroprotecție la șase luni la până la 50% (N=33) dintre subiecții vârstnici cu vârsta cuprinsă între 62 și 88 ani imunizați cu vaccinul H5N1 cu adjuvant MF59C.1 conținând tulpina A/Vietnam/1194/2004 în studiul V87P1.

S-a administrat o a treia doză (de rapel) de vaccin H5N1 combinat cu MF59C.1 la 6 luni după seria de vaccinare primară. Sunt prezentate rezultatele la evaluarea prin analiza SRH.

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

	Studiul V87P1 Rapel la adulți A/Vietnam/1194/2004 rapel după a 2-a doză	Studiul V87P2 Rapel la adulți A/Vietnam/1194/2004 rapel după a 2-a doză	Studiul V87P1 Rapel la vârstnici A/Vietnam/1194/2004 rapel după a 2-a doză
SRH	N=71	N=13	N=38
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Rata de seroconversie (Î 95%)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Factor de seroconversie (Î 95%***)	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

\* Seroprotecție: arie SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Seroconversia a fost definită ca o arie SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$  pentru subiecții care au fost seronegativi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) sau ca o creștere semnificativă (de cel puțin 50%) în zona SRH pentru subiecții care au fost seropozitivi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* RMG ale SRH

#### • Date de susținere la populații de adulți și vârstnici

În cadrul a două studii de stabilire a dozei, un vaccin cu adjuvant (H5N3 sau H9N2) dezvoltat în vederea pregătirii pentru pandemie a fost administrat la 80 adulți. Au fost administrate două doze de vaccin cu tulpină H5N3 (A/Duck/Singapore/97) la 3 dozaje diferite (7,5; 15 și 30 micrograme HA/doză) la o distanță de trei săptămâni.

Probele serice 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 100% dintre subiecți au atins seroprotecția și 100% conversia serologică după două injecții de 7,5 micrograme. 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 în comparație cu tulpinile originale.

Au fost administrate două doze de vaccin cu tulpină H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) la 4 dozaje diferite (3,75; 7,5; 15 și 30 micrograme HA/doză), la o distanță de patru săptămâni. Răspunsurile serologice obținute în cadrul analizei de HI au arătat că 92% dintre subiecți au atins seroprotecția și 75% conversia serologică după două injecții de 7,5 micrograme.

## Reactivitatea încrucișată

*Răspunsul imunitar încrucișat determinat de H5N1 A/Vietnam/1194/2004 împotriva virusurilor gripale A/turkey/Turkey/1/2005 și A/Indonesia/5/2005*

### Adulți (18-60 ani)

S-a detectat prezența unui anumit răspuns imunitar heterolog împotriva virusurilor gripale A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; varianta 2.2.1) și A/Indonesia/5/2005 (varianta 2.1), atât după a doua, cât și după a treia vaccinare, indicând reactivitatea încrucișată a vaccinului conținând tulpina 1 împotriva tulpinilor tip 2.

Rata de seroprotecție\*, rata de seroconversie\*\* și factorul de seroconversie\*\*\* pentru anticorpii anti-HA la H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 după administrarea celei de-a doua doze la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 ani, măsurate prin analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică) și prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH), au fost următoarele:

	Anticorp anti-HA	Studiul V87P1 A/Vietnam/1194/ 2004 21 zile după a 2-a doză N=70	Studiul V87P12 A/Vietnam/1194/ 2004 21 zile după a 2-a doză N=60	Studiul V87P3 A/Vietnam/1194/ 2004 21 zile după a 2-a doză N=30	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/ 2004 21 zile după a 2-a doză N=197
SRH	Rata de seroprotecție (Î 95%)*	70% (58-80)	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Rata de seroconversie (Î 95%)**	NA†	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Factorul de seroconversie (Î 95%***)	NA†	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=69	N=60	N=30	N=197
HI	Rata de seroprotecție (Î 95%)°	36% (25-49)	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Rata de seroconversie (Î 95%)°	NA†	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Factorul de seroconversie (Î 95%)°°	NA†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

\* Seroprotecție: arie SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Seroconversia a fost definită ca o arie SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$  pentru subiecții care au fost seronegativi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) sau ca o creștere semnificativă (de cel puțin 50%) în zona SRH pentru subiecții care au fost seropozitivi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* RMG ale SRH

† În V87P1: fără testare la momentul inițial

° măsurate prin testul IH  $\geq 40$

°° RMG ale IH

Rezultatele la testul MN pentru studiile clinice V87P12, V87P3 și V87P13 din tabelul de mai sus au indicat o rată de seroprotecție și o rată de seroconversie pentru A/turkey/Turkey/2005 între 10% (2-27) și 39% (32-46) și respectiv între 10% (2-27) și 36% (29-43). Rezultatele la testul MN au indicat o valoare a RMG pentru A/turkey/Turkey/2005 de la 1,59 până la 2,95.

## Vârșnici (≥ 61 ani)

Rata de seroprotecție\*, rata de seroconversie\* și factorul de seroconversie\*\* pentru anticorpii anti-HA la H5N1 A/turkey/Turkey/1/05 după administrarea celei de-a doua doze la subiecți vârstnici cu vârsta ≥ 61 ani, măsurate prin analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică) și prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH), au fost următoarele:

	Anticorp anti-HA	Studiul V87P1 A/Vietnam/1194/2004  21 zile după a 2-a doză N=37	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004  21 zile după a 2-a doză N=207
SRH	Rata de seroprotecție (Î 95%)*	57% (39-73)	20% (18-23)
	Rata de seroconversie (Î 95%)*	NA***	48% (41-55)
	Factorul de seroconversie (Î 95%)**	NA***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Rata de seroprotecție (Î 95%)°	36% (21-54)	25% (19-32)
	Rata de seroconversie (Î 95%)°	NA***	19% (14-25)
	Factorul de seroconversie (Î 95%)°°	NA***	1,79 (1,56-2,06)

\* măsurate prin testul SRH ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* raporturi ale mediilor geometrice ale SRH

° măsurate prin testul IH ≥ 40

°° raporturi ale mediilor geometrice ale IH

\*\*\* În V87P1: fără testare la momentul inițial

Rezultatele la testul MN pentru studiile clinice din tabelul de mai sus au indicat o rată de seroprotecție pentru A/turkey/Turkey/05 între 11% (3-25) (studiul V87P1) și 30% (24-37) (studiul V87P13) și o rată de seroconversie de 25% (19-31) pentru studiul V87P13. Rezultatele la testul MN în studiul V87P13 au indicat o valoare a RMG pentru A/turkey/Turkey/05 de 2,01 (1,78-2,26).

*Răspunsul imunitar încrucișat determinat de A/turkey/Turkey/1/2005 împotriva virusurilor gripale A/Indonesia/5/2005 și A/Vietnam/1194/2004*

În studiul V87P11 s-a detectat prezența unui răspuns imunitar heterolog împotriva virusului gripal A/Indonesia/5/2005 (tulpina 2.1) după a doua vaccinare, indicând reactivitatea încrucișată a vaccinului conținând varianta tip 2.2.1 împotriva tulpinilor cu varianta tip 2.1.

Rata de seroprotecție\*, rata de seroconversie\*\* și factorul de seroconversie\*\*\* pentru anticorpii anti-HA la H5N1 A/Indonesia/5/2005 și la A/Vietnam/1194/2004 după administrarea celei de-a doua doze la adulți (18 - 60 ani) și vârstnici (≥ 61 ani), măsurate prin analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică) și prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH), au fost următoarele:

Anticorp anti-HA		V87P11 Adulți (18-60 ani) N=182		V87P11 Vârstnici (≥ 61-89 ani) <sup>a</sup> N=132	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Rata de seroprotecție (Î 95%)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Rata de seroconversie (Î 95%)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Factorul de seroconversie (Î 95%)**	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
		N=194		N=148	
HI	Rata de seroprotecție (Î 95%)°	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)

	Rata de seroconversie (Î 95%) <sup>o</sup>	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Factorul de seroconversie (Î 95%) <sup>oo</sup>	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

a. intervalul de vârstă efectiv al populației înrolate

\* Seroprotecția: aria SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Seroconversia a fost definită ca o arie SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$  pentru subiecții care au fost seronegativi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) sau ca o creștere semnificativă (de cel puțin 50%) în aria SRH pentru subiecții care au fost seropozitivi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* RMG ale SRH

<sup>o</sup> măsurate prin testul IH  $\geq 40$

<sup>oo</sup> RMG ale IH

Rezultatele la testul MN pentru A/Indonesia/5/2005 au indicat o rată de seroprotecție de 38% (31-45) la adulți (18-60 ani) și de 14% (8-20) la vârstnici ( $\geq 61$  ani); o rată de seroconversie de 58% (50-65) la adulți și de 30% (23-38) la vârstnici și o valoare a RMG de 4,67 (3,95-5,56) la adulți și de 2,19 (1,86-2,58) la vârstnici.

Rezultatele la testul MN pentru A/Vietnam/1194/2004 au indicat o rată de seroprotecție de 10% (6-16) la adulți (18-60 ani) și de 6% (3-11) la vârstnici ( $\geq 61$  ani); o rată de seroconversie de 19% (13-25) la adulți și de 7% (4-13) la vârstnici și o valoare a RMG de 1,86 (1,63-2,12) la adulți și de 1,33 (1,17-1,51) la vârstnici.

#### Reactivarea memoriei imunitare pe termen lung prin rapel:

Administrarea unei doze unice de vaccin H5N1 A/Vietnam/1194/2004 cu adjuvant MF59C.1 a indus un răspuns serologic crescut și rapid la subiecții primovaccinați cu 6 până la 8 ani în urmă cu două doze dintr-un vaccin diferit, cu aceeași formulă, însă conținând tulpina H5N3.

Într-un studiu clinic de fază I (Studiul V87P3), subiecților adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 ani primovaccinați în urmă cu 6 până la 8 ani cu 2 doze de vaccin H5N3 /A/Duck/Singapore/97 cu adjuvant MF59 li s-au administrat 2 doze de rapel de vaccin H5N1 A/Vietnam/1194/2004 cu adjuvant MF59C.1. Rezultatele obținute la analiza SRH după administrarea primei doze, care sunt similare primovaccinării pre-pandemice plus o doză de rapel heterologă unică, au evidențiat rate de seroprotecție și seroconversie de 100% (74 - 100) și o creștere de 18 ori în aria SRH (RMG).

#### Scheme de vaccinare alternative:

Într-un studiu clinic de evaluare a 4 scheme de vaccinare diferite la 240 subiecți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 ani, în care cea de-a doua doză a fost administrată la 1, 2, 3 sau 6 săptămâni de la prima doză de vaccin H5N1 A/Vietnam/1194/2004 cu adjuvant MF59C.1, la toate grupurile schemelor de vaccinare s-au atins niveluri ridicate de anticorpi, evaluate prin rezultatele la analiza SRH, după 3 săptămâni de la a 2-a vaccinare. Ratele de seroprotecție evaluate prin rezultatele la analiza SRH s-au încadrat în intervalul cuprins între 86% și 98%, ratele de seroconversie între 64% și 90%, iar RMG între 2,92 și 4,57. Magnitudinea răspunsului imunitar a fost mai scăzută în grupul la care s-a administrat cea de-a 2-a doză 1 săptămână mai târziu și mai ridicată la grupurile cu scheme de vaccinare bazate pe intervale mai lungi de timp.

#### Subiecți cu afecțiuni medicale subiacente sau cu afecțiuni imunosupresoare:

Imunogenitatea vaccinului H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 la subiecți adulți (18-60 ani) și vârstnici ( $\geq 61$  ani) cu afecțiuni medicale subiacente (studiul V87\_25) sau cu afecțiuni imunosupresoare (în principal subiecți infectați cu HIV) (studiul V87\_26), comparativ cu adulți (18-60 ani) și vârstnici ( $\geq 61$  ani) sănătoși, a fost evaluată în două studii clinice randomizate, controlate, de fază III (utilizând drept comparator un vaccin gripal trivalent sezonier inactivat compus din subunități, cu adjuvant MF59, autorizat pentru utilizare la subiecți vârstnici cu vârsta de 65 ani și peste). În cadrul studiilor V87\_25 și V87\_26, 96 și respectiv 67 subiecți aveau vârsta de peste 70 ani. În ambele studii,

imunogenitatea vaccinului H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 a fost demonstrată prin analizele IH, SRH și MN, atât în urma primei, cât și a celei de-a doua doze.

Aria medie geometrică\*, rata de seroprotecție\*, rata de seroconversie\* și factorul de seroconversie\*\* pentru anticorpul anti-HA împotriva virusului H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, măsurate prin analize SRH la 21 zile de la administrarea celei de-a doua doze, au fost după cum urmează:

Studiul V87_25				
	Adulți (20-60 ani) <sup>a</sup>	Adulți (19-60 ani) <sup>a</sup>	Vârstnici (61-84 ani) <sup>a</sup>	Vârstnici (61-79 ani) <sup>a</sup>
Anticorp Anti HA (SRH)	Cu afecțiuni medicale N=140	Sănătoși N=57	Cu afecțiuni medicale N=143	Sănătoși N=57
Aria medie geometrică (Î 95%)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Rata de seroconversie (Î 95%)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Factorul de seroconversie (Î 95%)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Studiul V87_26				
	Adulți (20-60 ani) <sup>a</sup>	Adulți (18-59 ani) <sup>a</sup>	Vârstnici (61-84 ani) <sup>a</sup>	Vârstnici (61-91 ani) <sup>a</sup>
Anticorp Anti HA (SRH)	Imuno- compromiși N=143	Sănătoși N=57	Imuno- compromiși N=139	Sănătoși N=62
Aria medie geometrică (Î 95%)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Rata de seroconversie (Î 95%)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Factorul de seroconversie (Î 95%)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

<sup>a</sup> intervalul de vârstă efectiv al populației înrolate

\* măsurate prin analiza SRH seroprotecție: aria SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$ , seroconversie: aria SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$  pentru subiecții cu o arie SRH  $\leq 4 \text{ mm}^2$  la momentul inițial, sau o creștere de cel puțin 50% a ariei SRH pentru subiecții cu  $> 4 \text{ mm}^2$ .

\*\* raporturi ale mediilor geometrice ale SRH

Rezultatele celor două studii clinice referitoare la IH au evidențiat valori mai reduse decât cele raportate în studiile anterioare. Ratele de seroconversie împotriva tulpinii omologe A/turkey/Turkey/1/2005 au fost cuprinse între 37,50% și 43,10% la adulți sănătoși și, respectiv, între 19,18% și 26,47% la adulți cu afecțiuni imunosupresoare sau cu afecțiuni medicale subiacente; ratele de seroconversie au fost cuprinse între 21,43% și 30,65% la subiecți vârstnici sănătoși și între 24,49% și 27,86% la subiecți vârstnici cu afecțiuni imunosupresoare sau cu afecțiuni medicale subiacente. În ambele studii au fost observate tendințe similare în privința ratelor de seroprotecție.

Rezultatele testului MN împotriva tulpinii omologe A/turkey/Turkey/1/2005 indică o rată de seroconversie de 66,67% la adulți sănătoși și respectiv o rată cuprinsă între 33,57% și 54,14% la adulți cu afecțiuni imunosupresoare sau cu afecțiuni medicale subiacente; ratele de seroconversie au fost cuprinse între 24,39% și 29,03% la subiecți vârstnici sănătoși și între 31,65% și 39,42% la subiecți vârstnici cu afecțiuni imunosupresoare sau cu afecțiuni medicale subiacente. În ambele studii au fost observate tendințe similare în privința ratelor de seroprotecție.

Atât în studiul V87\_25, cât și în studiul V87\_26, titrurile de anticorpi mai scăzute (măsurate cu testele IH, SRH și MN) și ratele de seroprotecție reduse la subiecți adulți și vârstnici (cu vârsta  $\geq 61$  ani) cu afecțiuni imunosupresoare sau cu afecțiuni medicale subiacente, sugerează că este posibil ca vaccinul H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 să nu determine același nivel de protecție împotriva tulpinii A/H5N1 ca în cazul adulților sănătoși (vezi pct. 4.4). Aceste studii au furnizat date limitate privind imunogenitatea la subiecți cu unele afecțiuni medicale subiacente (în special insuficiență renală și boală cardiovasculară periferică) și imunosupresoare (în special pacienți primitori de transplant și pacienți sub tratament oncologic). În aceste studii, titrurile de anticorpi mai scăzute și ratele de seroprotecție reduse împotriva tulpinii omologe H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 au fost măsurate și la subiecți vârstnici sănătoși, în comparație cu adulții sănătoși, deși studii anterioare demonstraseră inducerea unor răspunsuri imunogene suficiente împotriva tulpinilor H5N1 (vezi mai sus pentru informații despre vârstnici).

### Copii și adolescenți

Imunogenitatea aH5N1 la copii și adolescenți a fost evaluată în studiile V87P6 și V87\_30.

Studiul V87P6 cu vaccinul H5N1 A/Vietnam/1194/2004 combinat cu adjuvant MF59C.1 a fost efectuat la un eșantion de 471 copii, cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani. S-au administrat două doze de 7,5 micrograme la interval de trei săptămâni și o a treia doză după 12 luni de la prima doză. După 3 săptămâni de la a doua vaccinare (ziua 43), la toate grupele de vârstă (adică 6 până la 35 luni, 3 până la 8 ani și 9 până la 17 ani) s-au atins titruri crescute de anticorpi la tulpina A/Vietnam/1194/2004, evaluate prin analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică) și prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH), prezentate în tabelul de mai jos.

		Copii (între 6 și 35 luni)	Copii (între 3 și 8 ani)	Adolescenți (între 9 și 17 ani)
		N=134	N=91	N=89
IH	Rata de seroprotecție (Î 95%)* Ziua 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Rata de seroconversie (Î 95%)** Ziua 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Factorul de seroconversie (Î 95%*** între Ziua 43 și Ziua 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Rata de seroprotecție (Î 95%)° Ziua 43	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Rata de seroconversie (Î 95%)°° Ziua 43	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Factorul de seroconversie (Î 95%)°°° între Ziua 43 și Ziua 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

\* Seroaprotecția definită ca titru HI  $\geq 1:40$

\*\* Seroconversia definită ca titru nedetectabil la  $\geq 1:40$  sau o creștere de 4 ori față de un titru detectabil din Ziua 1

\*\*\* Raporturi ale mediilor geometrice ale HI

° Seroaprotecție: arie SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

- °° Seroconversia a fost definită ca o arie SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$  pentru subiecții care au fost seronegativi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) sau ca o creștere semnificativă (de cel puțin 50%) în aria SRH pentru subiecții care au fost seropozitivi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1  $> 4 \text{ mm}^2$ )
- °°° Raporturi ale mediilor geometrice ale SRH

Rezultatele la testul de microneutralizare (MN) pentru A/Vietnam/1194/2004 indică o rată de seroprotecție de 99% (ÎI 95%: 94-100), o rată de seroconversie cuprinsă între 97% (ÎI 95%: 91-99) și 99% (ÎI 95%: 96-100) și o valoare a RMG cuprinsă între 29 (ÎI 95%: 25-35) și 50 (ÎI 95%: 44-58).

Studiul V87\_30 a fost un studiu multicentric randomizat, în regim orb pentru observator, pentru a măsura imunogenitatea mai multor formulări de H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 și adjuvant MF59. În acest studiu, 420 de subiecți pediatrici cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 8 ani au fost împărțiți în două cohorte de vârstă: 6 până la 35 de luni (N=210) și 3 până la 8 ani (N=210).

Vaccinul a fost administrat în două injecții separate, la interval de 3 săptămâni. Concentrațiile de anticorpi împotriva A/turkey/Turkey/1/2005 au fost măsurate prin teste HI și MN la trei săptămâni după a doua vaccinare (Ziua 43). Răspunsul imunologic pentru formularea aprobată (7,5 micrograme HA cu adjuvant MF59 100%, doză de 0,5 ml) și formularea de studiu cu jumătate din conținutul de antigen (3,75 micrograme HA cu adjuvant MF59 100%, doză de 0,5 ml) este prezentat mai jos.

Formulare		7,5 mcg HA/ adjuvant MF59 100%		3,75 mcg HA/ adjuvant MF59 100%	
Grupe de vârstă		6 până la 35 luni	3 până la 8 ani	6 până la 35 luni	3 până la 8 ani
		N=31	N=36	N=36	N=33
HI	Rată de seroprotecție (ÎI 95%) * Ziua 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Rată de seroconversie (ÎI 95%)** Ziua 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Factor de seroconversie (ÎI 95%*** Ziua 43 până în Ziua 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% cu titru $\geq 1:40$ (ÎI 95%) Ziua 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Rată de seroconversie (ÎI 95%)** Ziua 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Factor de seroconversie (ÎI 95%*** Ziua 43 până în Ziua 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

\* Seroprotecția definită ca titru HI  $\geq 1:40$

\*\* Seroconversia definită ca titru nedetectabil la  $\geq 1:40$  sau o creștere de 4 ori față de un titru detectabil din Ziua 1

\*\*\* Raporturi ale mediilor geometrice ale titrului

#### Rezultatele de imunogenitate cu Focetria H1N1v (studiul V111\_03):

Rata de seroprotecție și rata de seroconversie măsurate prin analiza HI și factorul de seroconversie exprimat prin raporturi ale mediilor geometrice ale HI pentru anticorpii anti-HA la H1N1 după administrarea primei doze și celei de a doua doze de 7,5 micrograme de Focetria au fost evaluate la 70 de copii și adolescenți (9 până la 17 ani), la 60 de copii (3 până la 8 ani), 58 de copii (12 până la 35 luni) și 49 sugari (6 până la 11 luni). Criteriile CHMP de imunogenitate stabilite pentru adulți (18 până la 60 ani) au fost îndeplinite atât după prima, cât și după a doua doză în grupele de vârstă de mai sus (atât în populația generală, cât și în subșetul seronegativ în momentul de referință).

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Foclivia la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în imunizarea



activă împotriva subtipului H5N1 al virusului gripal A. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

Foclivia a fost autorizat în „Condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că din rațiuni științifice nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Nu este cazul.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice obținute cu Foclivia și cu un vaccin gripal sezonier conținând adjuvantul MF59C.1 nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate, toleranța locală, fertilitatea la femei și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării (până la sfârșitul perioadei de alăptare).

# **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,  
Tiomersal,  
Apă pentru preparate injectabile.

Pentru adjuvant, vezi pct. 2.

## **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, 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 elimina dacă vaccinul a fost congelat. 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 (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 cu grijă flaconul multidoză, de fiecare dată înainte de extragerea în seringă a unei doze (0,5 ml) de vaccin. După agitare, aspectul normal al Foclivia este cel al unei suspensii de culoare alb-lăptoasă.

A se examina vizual suspensia înainte de administrare. În cazul existenței particulelor și/sau a unui aspect neobișnuit, vaccinul trebuie aruncat.

Deși flacoanele multidoză cu Foclivia conțin un conservant care inhibă dezvoltarea microbiană, revine în responsabilitatea utilizatorului să reducă la minimum riscul de contaminare al flaconului multidoză în timpul extragerii fiecărei doze.

A se înregistra pe eticheta flaconului data și ora la care s-a extras prima doză.

Între utilizări, a se readuce flaconul multidoză la condițiile recomandate de păstrare, între 2° și 8° C. Conținutul flaconului multidoză trebuie utilizat, de preferință, în primele 24 de ore după prima extragere.

Sunt disponibile date care sugerează că flacoanele multidoză pot fi utilizate până la cel mult 72 de ore după prima extragere, deși astfel de perioade prelungite de păstrare nu ar trebui să fie opțiunea preferată.

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/577/004

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 19 octombrie 2009  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 27 iunie 2014

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

**A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

Seqirus Vaccines Ltd  
Gaskill Road, Speke, Liverpool  
L24 9GR  
Marea Britanie

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

Foclivia poate fi comercializat numai dacă există o declarație oficială a OMS/UE de pandemie de gripă, cu condiția ca Deținătorul autorizației de punere pe piață pentru Foclivia să țină cont de tulpina pandemiei declarate oficial.

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

În afara perioadei de pandemie, va fi menținută periodicitatea și formatul RPAS, cu o revizuire specifică privind evenimentele adverse de interes special (AESI). Aceasta trebuie să includă date din studii în curs sau referitoare la utilizarea efectivă, dacă este cazul, legate de tulpinile dezvoltate în vederea pregătirii pentru pandemie.

În timpul unei pandemii declarate oficial, resursele trebuie să fie concentrate asupra unei monitorizări în timp util și eficiente a profilului de siguranță al vaccinurilor gripale utilizate în timpul pandemiei. În plus, este posibil ca un ciclu anual să fie prea lung pentru a permite evaluarea siguranței unui vaccin pentru care se preconizează niveluri ridicate de expunere într-o perioadă scurtă de timp. Prin urmare, RPAS-urile anuale care au termene în perioada de pandemie vor fi înlocuite cu "RPAS-uri simplificate" (RPASS) lunare, însoțite de un rezumat al distribuției vaccinului.

- Frecvența depunerilor:
  - Contorizarea trebuie să înceapă în prima zi de luni după livrarea primului lot de vaccin.
  - Primul termen de încheiere a primirii informațiilor (lock point) este după 30 de zile.
  - Depunerea RPASS către Raportor și membrii CHMP în ziua 45.
  - Raportul de evaluare al Raportorului se distribuie membrilor CHMP în ziua 50.
  - Raportul CHMP este transmis producătorului vaccinului în ziua 55.
  - Raportarea se va face lunar în primele 6 luni.
  - Periodicitatea trebuie revizuită de către DAPP și de către (Co-)Raportor la intervale de 6 luni.

În momentul în care se convine de către CHMP că nu mai este necesar RPASS, se va depune un RPAS complet, care acoperă perioada de la data încheierii primirii informațiilor a ultimului RPAS de rutină, într-un termen care urmează să fie convenit cu Raportorul.

- Formatul RPAS simplificat:

În RPAS trebuie incluse numai datele raportate spontan. Raportul trebuie să includă următoarele tabele de date agregate.

1. O prezentare generală a tuturor cazurilor spontane pe țări, clasificate în funcție de tipul de raport (confirmat sau neconfirmat din punct de vedere medical) și gravitate, pentru perioada acoperită de raport, precum și cumulativ.
2. O prezentare generală a tuturor reacțiilor adverse spontane pe clase de organe, aparate și sisteme (SOC) [COAS], termeni preferați (TP), clasificate în funcție de tipul de raport (confirmat sau neconfirmat din punct de vedere medical) și care includ numărul de cazuri de evoluție letală raportate, pentru perioada acoperită de raport, precum și cumulativ.
3. Evenimente adverse de interes special, clasificate în funcție de tipul de raport (confirmat sau neconfirmat din punct de vedere medical). EAIS-urile se vor defini după cum urmează:

Nevrită	TP „Plexopatie brahială”, „Mononevrită”, „Nevrită”, „Amiotrofie nevroalgică”, „Radiculită brahială”
Convulsii	SMQ (Interogare standardizată MedDRA) [ISM] restrânsă „Criză convulsivă generalizată după vaccinare”
Encefalită (encefalomielită)	SMQ [ISM] restrânsă „Encefalită neinfecțioasă”
Vasculită	SMQ [ISM] restrânsă „Vasculită”
Sindrom Guillain-Barré (SGB)	SMQ [ISM] restrânsă „Sindrom Guillain Barré”
Demielinizare	SMQ [ISM] restrânsă „Demielinizare” (având în vedere că la această SMQ [ISM] este inclus și SGB, va exista o suprapunere a numărului de cazuri pentru aceste două categorii).
Paralizia Bell	TP „Paralizie facială”, „Pareză facială”, „Tulburări ale nervilor faciali”, „Paralizie oculofacială”, „Paralizie Bell”
Trombocitopenie imună	TNS Trombocitopenii

4. Reacții adverse grave nelistate (SOC [COAS], TP), clasificate în funcție de tipul de raport (confirmat sau neconfirmat din punct de vedere medical), pentru perioada acoperită de raport, precum și cumulativ.
5. Toate reacțiile adverse grave pe grupe de vârstă, pe SOC [COAS], și TP, clasificate în funcție de tipul de raport (confirmat sau neconfirmat din punct de vedere medical), pentru perioada acoperită de raport, precum și cumulativ.

6. Toate reacțiile adverse grave spontane (SOC [COAS], TP) care apar la femei gravide, clasificate în funcție de tipul de raport (confirmat sau neconfirmat din punct de vedere medical), pentru perioada acoperită de raport, precum și cumulativ.

La compilarea datelor trebuie respectate următoarele principii:

- Cu excepția Tabelului 1, toate tabelele se vor baza pe numărul de reacții (prezentate la nivel TP, clasificate pe [SOC] [COAS] și nu pe numărul de cazuri.
- Toate tabelele se vor baza pe datele generice și nu pe cele specifice medicamentului<sup>1</sup>. Datele specifice medicamentului pot fi evaluate în perioada de investigare a semnalelor.
- "Cumulativ" înseamnă de la începerea utilizării vaccinului; evenimentele neraportate în timpul perioadei de interes nu trebuie prezentate în tabele.
- Toate evenimentele neconfirmate din punct de vedere medical sunt cele care au fost introduse în baza de date până la data de încheiere a primirii informațiilor (lock point). Cele care nu au fost introduse încă trebuie raportate în RPASS-urile următoare.
- Într-o anexă se vor enumera cronologic cazurile de evoluție letală.

Trebuie furnizat un scurt rezumat în care se evidențiază semnalele validate și zonele care prezintă motive de îngrijorare, ținând seama de informațiile care decurg din supravegherea avansată a siguranței ([Enhanced Safety Surveillance, ESS](#)). În eventualitatea unor semnale multiple, se poate acorda prioritate investigării semnalelor și trebuie furnizate linii cronologice adecvate pentru depunerea unui raport complet de evaluare a semnalelor.

#### Raportul de distribuire a vaccinului

În vederea plasării în context a raportului privind siguranța, trebuie inclus un scurt rezumat al distribuirii vaccinului și trebuie furnizate detalii despre numărul de doze de vaccinuri distribuite în

- i) Statele membre ale UE după numărul de lot, pentru perioada de raportare.
- ii) Statele membre ale UE, cumulativ și
- iii) restul lumii.

#### **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

##### **• Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

#### **E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

---

<sup>1</sup> Pe baza presupunerii că numele produsului nu va fi furnizat într-o proporție semnificativă de cazuri.

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

<b>Descrierea</b>	<b>Data de finalizare</b>
În timpul pandemiei, solicitantul va colecta date de siguranță clinică și de eficacitate ale vaccinului pandemic și va depune aceste informații la CHMP pentru evaluare	În funcție de momentul implementării vaccinului cu ocazia primului val pandemic
În timpul pandemiei, solicitantul va desfășura o ESS identificată în PMR	În funcție de momentul implementării vaccinului cu ocazia primului val pandemic

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**



## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  
**CUTIE DIN CARTON PENTRU SERINGĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

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

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

O doză (0,5 ml) conține: Substanțe active: antigene de suprafață ale virusului gripal (hemaglutinină și neuraminidază), cultivate pe ouă fertilizate de găină, provenite din colectivități de găini sănătoase, cu adjuvant MF59C.1, din tulpina:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 micrograme hemaglutinină

Adjuvant: MF59C.1 emulsie ulei în apă conținând scuolen, ca fază uleioasă, stabilizat cu polisorbitat 80 și sorbitan trioleat în soluție tampon citrat (citrat de sodiu, acid citric).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Clorură de sodiu, clorură de potasiu, dihidrogenofosfat de potasiu, fosfat disodic dihidrat, clorură de magneziu hexahidrat, clorură de calciu dihidrat, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Suspensie injectabilă.

1 seringă preumplută cu ac, conținând o doză unică de 0,5 ml  
1 seringă preumplută fără ac, conținând o doză unică de 0,5 ml  
10 seringi preumplute cu ac, fiecare conținând o doză unică de 0,5 ml  
10 seringi preumplute fără ac, fiecare conținând o doză unică de 0,5 ml

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se administra intramuscular în mușchiul deltoid.

**Atenționare:** A nu se injecta intravascular sau intradermic.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se agita ușor înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider. A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

A se elimina în conformitate cu cerințele locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/577/001 1 seringă preumplută cu ac  
EU/1/09/577/002 10 seringi preumplute cu ac  
EU/1/09/577/005 1 seringă preumplută fără ac  
EU/1/09/577/006 10 seringi preumplute fără ac

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

PC:

SN:

NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DIN CARTON PENTRU FLACON CU 1 DOZĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Foclivia suspensie injectabilă

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

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

O doză (0,5 ml) conține: Substanțe active: Antigene de suprafață ale virusului gripal (hemaglutinină și neuraminidază), cultivate pe ouă fertilizate de găină, provenite din colectivități de găini sănătoase, cu adjuvant MF59C.1, din tulpina:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 micrograme hemaglutinină

Adjuvant: MF59C.1 emulsie ulei în apă conținând scuolen, ca fază uleioasă, stabilizat cu polisorbitat 80 și sorbitan trioleat în soluție tampon citrat (citrat de sodiu, acid citric).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Clorură de sodiu, clorură de potasiu, dihidrogenofosfat de potasiu, fosfat disodic dihidrat, clorură de magneziu hexahidrat, clorură de calciu dihidrat, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Suspensie injectabilă.

Flacon

10 x doză unică

1 doză (0,5 ml)

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se administra intramuscular în mușchiul deltoid.

**Atenționare:** A nu se injecta intravascular sau intradermic.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se agita ușor înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider. A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

A se elimina în conformitate cu cerințele locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/577/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

PC:

SN:

NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DIN CARTON PENTRU FLACON CU 10 DOZE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Foclivia suspensie injectabilă în flacon multidoză  
Vaccin gripal pandemic (antigen de suprafață, inactivat, cu adjuvant).

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

O doză (0,5 ml) conține: Substanțe active: Antigene de suprafață ale virusului gripal (hemaglutinină și neuraminidază), cultivate pe ouă fertilizate de găină, provenite din colectivități de găini sănătoase, cu adjuvant MF59C.1, din tulpina:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 micrograme hemaglutinină

Adjuvant: MF59C.1 emulsie ulei în apă conținând scuolen, ca fază uleioasă, stabilizat cu polisorbitat 80 și sorbitan trioleat în soluție tampon citrat (citrat de sodiu, acid citric).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Clorură de sodiu, clorură de potasiu, dihidrogenofosfat de potasiu, fosfat disodic dihidrat, clorură de magneziu hexahidrat, clorură de calciu dihidrat, tiomersal, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Suspensie injectabilă.

Flacon  
10 x 10 doze  
1 doză (0,5 ml)

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se administra intramuscular în mușchiul deltoid.

**Atenționare:** A nu se injecta intravascular sau intradermic.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se agita ușor înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.



**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider. A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

A se elimina în conformitate cu cerințele locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/577/004

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETĂ PENTRU SERINGĂ ȘI FLACON CU 1 DOZĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Foclivia suspensie injectabilă.

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

Injectare intramusculară în mușchiul deltoid

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se agita ușor înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 doză (0,5 ml)

**6. ALTE INFORMAȚII**

Seqirus S.r.l. - Italia

A se păstra la frigider.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETĂ PENTRU FLACON CU 10 DOZE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Foclivia suspensie injectabilă.

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

Injectare intramusculară în mușchiul deltoid

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se agita ușor înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

Flacon a 5 ml conținând 10 doze (0,5 ml/doză)

**6. ALTE INFORMAȚII**

Seqirus S.r.l. - Italia

A se păstra la frigider.

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

### **Foclivia suspensie injectabilă în seringă preumplută** Vaccin gripal pandemic (H5N1) (antigen de suprafață, inactivat, cu adjuvant)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest vaccin deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Foclivia și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Foclivia
3. Cum se administrează Foclivia
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Foclivia
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Foclivia și pentru ce se utilizează**

Foclivia este un vaccin indicat pentru a fi administrat în prevenirea gripei în cadrul unei pandemii declarate oficial.

Gripa pandemică este un tip de gripă care apare la intervale ce variază de la mai puțin de 10 ani la mai multe decenii. Se răspândește rapid în întreaga lume. Semnele gripei pandemice sunt similare cu cele ale unei gripe obișnuite, dar pot fi mult mai severe.

Este destinat utilizării pentru prevenirea gripei cauzate de tipul H5N1 al virusului.

În momentul în care o persoană este vaccinată, sistemul natural de apărare al organismului (sistemul imunitar) își creează propria protecție (anticorpi) împotriva bolii. Niciunul dintre componentele vaccinului nu poate cauza gripa.

Ca în cazul tuturor vaccinurilor, este posibil ca Foclivia să nu protejeze complet toate persoanele vaccinate.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Foclivia**

##### **Foclivia nu trebuie administrat dacă:**

- ați prezentat o reacție alergică gravă (care v-a pus viața în pericol) la oricare dintre componentele Foclivia,
- sunteți alergic (hipersensibil) la vaccinurile gripale sau la oricare dintre celelalte componente ale Foclivia,
- sunteți alergic la ouă, proteine de pui, ovalbumină,

- sunteți alergic la sulfat de kanamicină și sulfat de neomicină (antibiotice), hidrocortizon, formaldehidă, bromură de cetiltrimetilamoniu (CTAB).
- semnele unei reacții alergice pot include erupții trecătoare pe piele însoțite de mâncărimi, scurtarea respirației și umflarea feței sau a limbii.
- cu toate acestea, în cazul unei pandemii, este posibil să vi se administreze totuși vaccinul. Acest lucru este posibil cu condiția să fie disponibil imediat tratamentul medical în cazul instalării unei reacții alergice.

### **Atenționări și precauții**

**Înainte să vi se administreze acest vaccin, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.**

- dacă aveți o stare febrilă,
- dacă aveți orice stare de boală sau o infecție,
- dacă urmați tratament imunosupresor, cum sunt tratamentul cu corticosteroizi sau chimioterapia pentru cancer, sau dacă aveți o stare care vă predispune la infecții (stări cu imunitate redusă).

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți o tulburare de coagulare a sângelui sau dacă faceți ușor vânătăi.

Medicul dumneavoastră trebuie să vă informeze de posibilitatea apariției convulsiilor, în special dacă aveți antecedente de epilepsie.

În urma vaccinării sau chiar înainte de aceasta este posibil să leșinați. De aceea, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă ați mai leșinat până acum la alte injecții.

Este posibil ca Foclivia să nu asigure o protecție totală la toate persoanele vaccinate, mai ales la subiecții vârstnici și la cei cu un sistem imunitar slăbit, cum sunt pacienții cu HIV sau pacienții cu probleme medicale pre-existente de lungă durată, de exemplu diabet zaharat, boală de plămâni sau probleme cu inima. Spuneți medicului dacă aveți un sistem imunitar slăbit sau o problemă medicală pre-existentă de lungă durată.

În oricare dintre aceste cazuri, SPUNEȚI-I MEDICULUI DUMNEAVOASTRĂ SAU ASISTENTEI MEDICALE, deoarece este posibil ca vaccinarea să nu fie recomandată sau să trebuiască efectuată mai târziu.

### **Foclivia împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală sau dacă vi s-a administrat recent orice alt vaccin. Foclivia poate fi administrat în același timp cu vaccinuri gripale sezoniere fără adjuvant. Nu există informații referitoare la administrarea de Foclivia în același timp cu alte vaccinuri, în afară de cele gripale. În cazul în care nu se poate evita administrarea de Foclivia în același timp cu alte vaccinuri, vaccinurile trebuie administrate în membre diferite. În astfel de cazuri, trebuie să fiți avertizat(ă) cu privire la faptul că reacțiile adverse pot fi mai intense.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul dumneavoastră trebuie să evalueze beneficiile și riscurile potențiale ale administrării acestui vaccin.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Unele dintre reacțiile adverse menționate la pct. 4. „Reacții adverse posibile” pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Foclivia conține sodiu și potasiu**

Foclivia conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) și potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză. Se consideră în principiu că nu conține sodiu și potasiu.

### **3. Cum se administrează Foclivia**

Medicul dumneavoastră sau asistenta vă va administra vaccinul în conformitate cu recomandările oficiale. Vi se va injecta în partea de sus a brațului (mușchiul deltoid) sau în partea superioară a coapsei, în funcție de masa musculară, o doză (0,5 ml) de vaccin.

A doua doză de vaccin trebuie administrată după o perioadă de cel puțin 3 săptămâni.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, Foclivia poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la unitatea de primiri urgențe a celui mai apropiat spital dacă manifestați următoarea reacție adversă – este posibil să aveți nevoie de asistență medicală de urgență sau de spitalizare:

- dificultate de respirație, amețeli, puls slab și rapid și erupție trecătoare pe piele, care sunt simptome ale unei reacții anafilactice (o reacție alergică foarte severă)

Reacțiile adverse prezentate mai jos au apărut în cazul administrării Foclivia în cadrul studiilor clinice:

#### **Reacții adverse ușoare**

Foarte frecvente (afectează mai mult de 1 utilizator din 10):

- Durere/sensibilitate la locul de injectare
- Întărire a pielii la locul de injectare
- Înroșire la locul de injectare
- Umflare la locul de injectare
- Învinețire la locul de injectare\*
- Dureri musculare
- Dureri de cap
- Oboseală
- Stare generală de rău
- Frisoane
- Transpirație\*
- Greață\*
- Modificarea obiceiurilor alimentare\*\*
- Diaree
- Vărsături
- Transpirație și transpirație neobișnuită\*\*
- Somnolență\*\*
- Iritabilitate\*\*
- Plâns neobișnuit\*\*
- Febră\*\*\*

*\*Raportate ca „frecvente” la adulți și vârstnici*

*\*\* Raportate numai la sugari și copii mici cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni*

*\*\*\*Raportată ca foarte frecventă doar la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 8 ani. Raportată ca frecventă la adolescenți și adulți cu vârsta cuprinsă între 9 și 60 de ani și mai puțin frecventă la vârstnici (peste 61 de ani).*



Frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100):

- Dureri ale articulațiilor
- Sângerare la locul de injectare
- Pierderea poftei de mâncare

Mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000)

- Urticarie

Aceste reacții adverse sunt de obicei ușoare și dispar în 3 zile, fără tratament. Cu toate acestea, dacă acestea persistă, ADRESAȚI-VĂ MEDICULUI DUMNEAVOASTRĂ.

Reacțiile adverse la pacienți cu probleme medicale pre-existente de lungă durată, cum sunt diabet zaharat, boală de plămâni sau probleme cu inima și cu sistem imunitar slăbit (imunocompromiși), cum sunt pacienții cu HIV

În rândul acestei grupe de pacienți s-au raportat frecvent greață, dureri ale articulațiilor, diaree și pierdere a poftei de mâncare. În plus, s-au raportat frecvent vărsături.

Alte reacții adverse rare observate după utilizarea de rutină

Reacțiile adverse suplimentare prezentate mai jos au apărut în zilele sau săptămânile ulterioare administrării unui alt vaccin denumit H1N1v Focetria, similar cu Foclivia și utilizând același adjuvant. Aceste reacții adverse pot apărea și la Foclivia.

- Reacții generalizate la nivelul pielii, incluzând
  - Mâncărime
  - Erupție trecătoare pe piele sau umflarea pielii și a mucoaselor
  - Angioedem (umflare anormală a pielii, de obicei în jurul ochilor, buzelor, limbii, mâinilor sau picioarelor, din cauza unei reacții alergice).
- Probleme intestinale, cum sunt
  - Dureri abdominale
- Amețeală, somnolență.
- Tulburări neurologice cum sunt
  - Durerea ascuțită sau pulsatorie severă de-a lungul unui sau mai multor nervi
  - Furnicături
  - Convulsii
  - Nevrită (inflamare a nervilor)
  - Sincopă sau presincopă (leșin sau senzație de leșin)
- Ganglioni umflați, palpitații (bătăi neregulate sau puternice ale inimii), tahicardie (bătăi ale inimii mai rapide decât este normal), slăbiciune, durere la nivelul extremităților, tuse și astenie (slăbiciune neobișnuită).
- Reacții alergice cu posibilitatea de apariție a dificultăților de respirație, a respirației șuierătoare, a umflării gâtului sau care pot conduce la scăderea periculoasă a tensiunii arteriale, care, dacă nu sunt tratate, pot determina apariția șocului. Medicii cunosc această posibilitate și au la îndemână tratamentul de urgență necesar în astfel de cazuri.

În plus, reacțiile adverse enumerate mai jos au apărut în zilele sau săptămânile de după vaccinarea cu vaccinuri cu și fără adjuvant, administrate în mod obișnuit în fiecare an pentru a preveni gripa sezonieră. Aceste reacții adverse pot să apară și în cazul administrării Foclivia.

- Număr mic de trombocite în sânge, care poate determina sângerarea sau învinetirea.
- Vasculită (inflamație a vaselor de sânge, care poate determina o erupție pe piele, dureri ale articulațiilor și probleme ale rinichilor).
- Eritem polimorf (un tip de reacție alergică la nivelul pielii care apare ca răspuns la medicamente, infecții sau boli).
- Tulburări neurologice, cum sunt encefalomielita (inflamație a sistemului nervos central) și un tip de paralizie cunoscută sub denumirea de sindrom Guillain-Barré.
- Umflare, durere și înroșire la locul de injectare, pe o suprafață de peste 10 cm și cu durată de peste o săptămână (reacție de tip celulită la locul injectării).
- Umflare extinsă a membrului la nivelul căruia se administrează injecția, cu durată de peste o săptămână.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Foclivia**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Foclivia după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

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

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Foclivia**

#### **- Substanța activă:**

Componentele active ale vaccinului sunt proteine virale purificate (denumite hemaglutinină și neuraminidază). Acestea sunt izolate de la suprafața particulelor virusului gripal, care se dezvoltă în ouă fertilizate de găină, provenite din colectivități de găini sănătoase și sunt inactivate cu ajutorul formaldehidei. Aceste proteine virale sunt preparate din tulpina virusului gripal în acord cu recomandările Organizației Mondiale a Sănătății și decizia UE în caz de pandemie declarată oficial.

O doză (0,5 ml) de vaccin conține cel puțin 7,5 micrograme hemaglutinină din următoarea tulpină de virus gripal recomandată:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

#### **- Adjuvant:**

Vaccinul conține un „adjuvant” (un compus care conține squalen) pentru stimularea unui răspuns mai bun la vaccin. De asemenea, adjuvantul conține polisorbato 80 și sorbitan trioleat în soluție tampon citrat (citrat de sodiu, acid citric).

- Celelalte componente:

Celelalte componente sunt: clorură de sodiu, clorură de potasiu, dihidrogenofosfat de potasiu, fosfat disodic dihidrat, clorură de magneziu hexahidrat, clorură de calciu dihidrat și apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Foclivia și conținutul ambalajului**

Foclivia este un lichid alb lăptos.

Este livrat: într-o seringă gata de utilizare conținând o doză unică (0,5 ml) injectabilă, în cutii cu 1 sau 10 seringi, cu sau fără ac.

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

**Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul**

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia

**Producătorul**

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Olanda

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Foclivia a fost autorizat în „Condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că din rațiuni științifice nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

-----  
Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni pentru administrarea vaccinului:

Vaccinul nu trebuie în niciun caz administrat intravascular sau intradermic. Nu există date privind administrarea Foclivia pe cale subcutanată.

La utilizarea unei seringi preumplute fără ac prevăzute cu sistem Luer-Lock, capacul de pe vârful trebuie îndepărtat, rotindu-l în sens invers acelor de ceasornic. După ce capacul a fost îndepărtat, se atașează un ac la seringă, înfiletându-l în sensul acelor de ceasornic până la blocare. Odată ce acul este fixat în poziție, se îndepărtează capacul de protecție a acului și se administrează vaccinul.

Seringă gata pentru utilizare, conținând o singură doză de 0,5 ml pentru injectare.

A se agita ușor înainte de utilizare. După agitare, aspectul normal al Foclivia este cel al unei suspensii de culoare alb-lăptoasă.

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

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

### **Foclivia suspensie injectabilă**

Vaccin gripal pandemic (H5N1) (antigen de suprafață, inactivat, cu adjuvant)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest vaccin deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Foclivia și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Foclivia
3. Cum se administrează Foclivia
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Foclivia
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Foclivia și pentru ce se utilizează**

Foclivia este un vaccin indicat pentru a fi administrat în prevenirea gripei în cadrul unei pandemii declarate oficial.

Gripa pandemică este un tip de gripă care apare la intervale ce variază de la mai puțin de 10 ani la mai multe decenii. Se răspândește rapid în întreaga lume. Semnele gripei pandemice sunt similare cu cele ale unei gripe obișnuite, dar pot fi mult mai severe.

Este destinat utilizării pentru prevenirea gripei cauzate de tipul H5N1 al virusului.

În momentul în care o persoană este vaccinată, sistemul natural de apărare al organismului (sistemul imunitar) își creează propria protecție (anticorpi) împotriva bolii. Niciunul dintre componentele vaccinului nu poate cauza gripa.

Ca în cazul tuturor vaccinurilor, este posibil ca Foclivia să nu protejeze complet toate persoanele vaccinate.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Foclivia**

##### **Foclivia nu trebuie administrat dacă:**

- ați prezentat o reacție alergică gravă (care v-a pus viața în pericol) la oricare dintre componentele Foclivia,
- sunteți alergic (hipersensibil) la vaccinurile gripale sau la oricare dintre celelalte componente ale Foclivia,
- sunteți alergic la ouă, proteine de pui, ovalbumină,

- sunteți alergic la sulfat de kanamicină și sulfat de neomicină (antibiotice), hidrocortizon, formaldehidă, bromură de cetiltrimetilamoniu (CTAB).
- semnele unei reacții alergice pot include erupții trecătoare pe piele însoțite de mâncărimi, scurtarea respirației și umflarea feței sau a limbii.
- cu toate acestea, în cazul unei pandemii, este posibil să vi se administreze totuși vaccinul. Acest lucru este posibil cu condiția să fie disponibil imediat tratamentul medical în cazul instalării unei reacții alergice.

### **Atenționări și precauții**

**Înainte să vi se administreze acest vaccin, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.**

- dacă aveți o stare febrilă,
- dacă aveți orice stare de boală sau o infecție,
- dacă urmați tratament imunosupresor, cum sunt tratamentul cu corticosteroizi sau chimioterapia pentru cancer, sau dacă aveți o stare care vă predispune la infecții (stări cu imunitate redusă).

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți o tulburare de coagulare a sângelui sau dacă faceți ușor vânătăi.

Medicul dumneavoastră trebuie să vă informeze de posibilitatea apariției convulsiilor, în special dacă aveți antecedente de epilepsie.

În urma vaccinării sau chiar înainte de aceasta este posibil să leșinați. De aceea, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă ați mai leșinat până acum la alte injecții.

Este posibil ca Foclivia să nu asigure o protecție totală la toate persoanele vaccinate, mai ales la subiecții vârstnici și la cei cu un sistem imunitar slăbit, cum sunt pacienții cu HIV sau pacienții cu probleme medicale pre-existente de lungă durată, de exemplu diabet zaharat, boală de plămâni sau probleme cu inima. Spuneți medicului dacă aveți un sistem imunitar slăbit sau o problemă medicală pre-existentă de lungă durată.

În oricare dintre aceste cazuri, **SPUNEȚI-I MEDICULUI DUMNEAVOASTRĂ SAU ASISTENTEI MEDICALE**, deoarece este posibil ca vaccinarea să nu fie recomandată sau să trebuiască efectuată mai târziu.

### **Foclivia împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală sau dacă vi s-a administrat recent orice alt vaccin. Foclivia poate fi administrat în același timp cu vaccinuri gripale sezoniere fără adjuvant. Nu există informații referitoare la administrarea de Foclivia în același timp cu alte vaccinuri, în afară de cele gripale. În cazul în care nu se poate evita administrarea de Foclivia în același timp cu alte vaccinuri, vaccinurile trebuie administrate în membre diferite. În astfel de cazuri, trebuie să fiți avertizat(ă) cu privire la faptul că reacțiile adverse pot fi mai intense.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul dumneavoastră trebuie să evalueze beneficiile și riscurile potențiale ale administrării acestui vaccin.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Unele dintre reacțiile adverse menționate la pct. 4. „Reacții adverse posibile” pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Foclivia conține sodiu și potasiu**

Foclivia conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) și potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză. Se consideră în principiu că nu conține sodiu și potasiu.

### **3. Cum se administrează Foclivia**

Medicul dumneavoastră sau asistenta vă va administra vaccinul în conformitate cu recomandările oficiale. Vi se va injecta în partea de sus a brațului (mușchiul deltoid) sau în partea superioară a coapsei, în funcție de masa musculară, o doză (0,5 ml) de vaccin.

A doua doză de vaccin trebuie administrată după o perioadă de cel puțin 3 săptămâni.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, Foclivia poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la unitatea de primiri urgențe a celui mai apropiat spital dacă manifestați următoarea reacție adversă – este posibil să aveți nevoie de asistență medicală de urgență sau de spitalizare:

- dificultate de respirație, amețeli, puls slab și rapid și erupție trecătoare pe piele, care sunt simptome ale unei reacții anafilactice (o reacție alergică foarte severă)

Reacțiile adverse prezentate mai jos au apărut în cazul administrării Foclivia în cadrul studiilor clinice:

#### **Reacții adverse ușoare**

Foarte frecvente (afectează mai mult de 1 utilizator din 10):

- Durere/sensibilitate la locul de injectare
- Întărire a pielii la locul de injectare
- Înroșire la locul de injectare
- Umflare la locul de injectare
- Învinețire la locul de injectare\*
- Dureri musculare
- Dureri de cap
- Oboseală
- Stare generală de rău
- Frisoane
- Transpirație\*
- Greață\*
- Modificarea obiceiurilor alimentare\*\*
- Diaree
- Vărsături
- Transpirație și transpirație neobișnuită\*\*
- Somnolență\*\*
- Iritabilitate\*\*
- Plâns neobișnuit\*\*
- Febră

*\*Raportate ca „frecvente” la adulți și vârstnici*

*\*\* Raportate numai la sugari și copii mici cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni*

*\*\*\*Raportată ca foarte frecventă doar la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 8 ani. Raportată ca frecventă la adolescenți și adulți cu vârsta cuprinsă între 9 și 60 de ani și mai puțin frecventă la vârstnici (peste 61 de ani).*

Frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100):

- Dureri ale articulațiilor
- Sângerare la locul de injectare
- Pierderea poftei de mâncare

Mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000)

- Urticarie

Aceste reacții adverse sunt de obicei ușoare și dispar în 3 zile, fără tratament. Cu toate acestea, dacă acestea persistă, ADRESAȚI-VĂ MEDICULUI DUMNEAVOASTRĂ.

Reacțiile adverse la pacienți cu probleme medicale pre-existente de lungă durată, cum sunt diabet zaharat, boală de plămâni sau probleme cu inima și cu sistem imunitar slăbit (imunocompromiși), cum sunt pacienții cu HIV

În rândul acestei grupe de pacienți s-au raportat frecvent greață, dureri ale articulațiilor, diaree și pierdere a poftei de mâncare. În plus, s-au raportat frecvent vărsături.

Alte reacții adverse rare observate după utilizarea de rutină

Reacțiile adverse suplimentare prezentate mai jos au apărut în zilele sau săptămânile ulterioare administrării unui alt vaccin denumit H1N1v Focetria, similar cu Foclivia și utilizând același adjuvant. Aceste reacții adverse pot apărea și la Foclivia.

- Reacții generalizate la nivelul pielii, incluzând
  - Mâncărime
  - Eruptie trecătoare pe piele sau umflarea pielii și a mucoaselor
  - Angioedem (umflare anormală a pielii, de obicei în jurul ochilor, buzelor, limbii, mâinilor sau picioarelor, din cauza unei reacții alergice).
- Probleme intestinale, cum sunt
  - Dureri abdominale
- Amețeală, somnolență.
- Tulburări neurologice cum sunt
  - Durerea ascuțită sau pulsatorie severă de-a lungul unui sau mai multor nervi
  - Furnicături
  - Convulsii
  - Nevrită (inflamare a nervilor)
  - Sincopă sau presincopă (leșin sau senzație de leșin)
- Ganglioni umflați, palpitații (bătăi neregulate sau puternice ale inimii), tahicardie (bătăi ale inimii mai rapide decât este normal), slăbiciune, durere la nivelul extremităților, tuse și astenie (slăbiciune neobișnuită).
- Reacții alergice cu posibilitatea de apariție a dificultăților de respirație, a respirației șuierătoare, a umflării gâtului sau care pot conduce la scăderea periculoasă a tensiunii arteriale, care, dacă nu sunt tratate, pot determina apariția șocului. Medicii cunosc această posibilitate și au la îndemână tratamentul de urgență necesar în astfel de cazuri.

În plus, reacțiile adverse enumerate mai jos au apărut în zilele sau săptămânile de după vaccinarea cu vaccinuri cu și fără adjuvant, administrate în mod obișnuit în fiecare an pentru a preveni gripa sezonieră. Aceste reacții adverse pot să apară și în cazul administrării Foclivia.

- Număr mic de trombocite în sânge, care poate determina sângerarea sau învinețirea.
- Vasculită (inflamație a vaselor de sânge, care poate determina o erupție pe piele, dureri ale articulațiilor și probleme ale rinichilor).
- Eritem polimorf (un tip de reacție alergică la nivelul pielii care apare ca răspuns la medicamente, infecții sau boli).
- Tulburări neurologice, cum sunt encefalomielita (inflamație a sistemului nervos central) și un tip de paralizie cunoscută sub denumirea de sindrom Guillain-Barré.
- Umflare, durere și înroșire la locul de injectare, pe o suprafață de peste 10 cm și cu durată de peste o săptămână (reacție de tip celulită la locul injectării).
- Umflare extinsă a membrului la nivelul căruia se administrează injecția, cu durată de peste o săptămână.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Foclivia**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Foclivia după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

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

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Foclivia**

#### **- Substanța activă:**

Componentele active ale vaccinului sunt proteine virale purificate (denumite hemaglutinină și neuraminidază). Acestea sunt izolate de la suprafața particulelor virusului gripal, care se dezvoltă în ouă fertilizate de găină, provenite din colectivități de găini sănătoase și sunt inactivate cu ajutorul formaldehidei. Aceste proteine virale sunt preparate din tulpina virusului gripal în acord cu recomandările Organizației Mondiale a Sănătății și decizia UE în caz de pandemie declarată oficial.

O doză (0,5 ml) de vaccin conține cel puțin 7,5 micrograme hemaglutinină din următoarea tulpină de virus gripal recomandată:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

#### **- Adjuvant:**

Vaccinul conține un „adjuvant” (un compus care conține squalen) pentru stimularea unui răspuns mai bun la vaccin. De asemenea, adjuvantul conține polisorbitat 80 și sorbitan trioleat în soluție tampon citrat (citrat de sodiu, acid citric).



- Celelalte componente:

Celelalte componente sunt: clorură de sodiu, clorură de potasiu, dihidrogenofosfat de potasiu, fosfat disodic dihidrat, clorură de magneziu hexahidrat, clorură de calciu dihidrat și apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Foclivia și conținutul ambalajului**

Foclivia este un lichid alb lăptos.

Este livrat: într-un flacon conținând o doză unică (0,5 ml) injectabilă.

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

**Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul**

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia

**Producătorul**

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Olanda

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Foclivia a fost autorizat în „Condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că din rațiuni științifice nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

-----  
Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Flacon cu doză unică: 1 flacon conținând o singură doză (0,5 ml) pentru injectare

Instrucțiuni pentru administrarea vaccinului:

Vaccinul nu trebuie în niciun caz administrat intravascular sau intradermic. Nu există date privind administrarea Foclivia pe cale subcutanată.

A se agita ușor înainte de utilizare. După agitare, aspectul normal al Foclivia este cel al unei suspensii de culoare alb-lăptoasă.

Orice vaccin neutilizat sau material rezidual trebuie aruncate în conformitate cu reglementările locale.

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

### **Foclivia suspensie injectabilă în flacon multidoză**

Vaccin gripal pandemic (H5N1) (antigen de suprafață, inactivat, cu adjuvant)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest vaccin deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Foclivia și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Foclivia
3. Cum se administrează Foclivia
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Foclivia
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Foclivia și pentru ce se utilizează**

Foclivia este un vaccin indicat pentru a fi administrat în prevenirea gripei în cadrul unei pandemii declarate oficial.

Gripa pandemică este un tip de gripă care apare la intervale ce variază de la mai puțin de 10 ani la mai multe decenii. Se răspândește rapid în întreaga lume. Semnele gripei pandemice sunt similare cu cele ale unei gripe obișnuite, dar pot fi mult mai severe.

Este destinat utilizării pentru prevenirea gripei cauzate de tipul H5N1 al virusului.

În momentul în care o persoană este vaccinată, sistemul natural de apărare al organismului (sistemul imunitar) își creează propria protecție (anticorpi) împotriva bolii. Niciunul dintre componentele vaccinului nu poate cauza gripa.

Ca în cazul tuturor vaccinurilor, este posibil ca Foclivia să nu protejeze complet toate persoanele vaccinate.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Foclivia**

##### **Foclivia nu trebuie administrat dacă:**

- ați prezentat o reacție alergică gravă (care v-a pus viața în pericol) la oricare dintre componentele Foclivia,
- sunteți alergic (hipersensibil) la vaccinurile gripale sau la oricare dintre celelalte componente ale Foclivia,
- sunteți alergic la ouă, proteine de pui, ovalbumină,

- sunteți alergic la sulfat de kanamicină și sulfat de neomicină (antibiotice), hidrocortizon, formaldehidă, bromură de cetiltrimetilamoniu (CTAB).
- semnele unei reacții alergice pot include erupții trecătoare pe piele însoțite de mâncărimi, scurtarea respirației și umflarea feței sau a limbii.
- cu toate acestea, în cazul unei pandemii, este posibil să vi se administreze totuși vaccinul. Acest lucru este posibil cu condiția să fie disponibil imediat tratamentul medical în cazul instalării unei reacții alergice.

### **Atenționări și precauții**

**Înainte să vi se administreze acest vaccin, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.**

- dacă aveți o stare febrilă,
- dacă aveți orice stare de boală sau o infecție,
- dacă urmați tratament imunosupresor, cum sunt tratamentul cu corticosteroizi sau chimioterapia pentru cancer, sau dacă aveți o stare care vă predispune la infecții (stări cu imunitate redusă).

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți o tulburare de coagulare a sângelui sau dacă faceți ușor vânătăi.

Medicul dumneavoastră trebuie să vă informeze de posibilitatea apariției convulsiilor, în special dacă aveți antecedente de epilepsie.

În urma vaccinării sau chiar înainte de aceasta este posibil să leșinați. De aceea, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă ați mai leșinat până acum la alte injecții.

Este posibil ca Foclivia să nu asigure o protecție totală la toate persoanele vaccinate, mai ales la subiecții vârstnici și la cei cu un sistem imunitar slăbit, cum sunt pacienții cu HIV sau pacienții cu probleme medicale pre-existente de lungă durată, de exemplu diabet zaharat, boală de plămâni sau probleme cu inima. Spuneți medicului dacă aveți un sistem imunitar slăbit sau o problemă medicală pre-existentă de lungă durată.

În oricare dintre aceste cazuri, SPUNEȚI-I MEDICULUI DUMNEAVOASTRĂ SAU ASISTENTEI MEDICALE, deoarece este posibil ca vaccinarea să nu fie recomandată sau să trebuiască efectuată mai târziu.

### **Foclivia împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală sau dacă vi s-a administrat recent orice alt vaccin. Foclivia poate fi administrat în același timp cu vaccinuri gripale sezoniere fără adjuvant. Nu există informații referitoare la administrarea de Foclivia în același timp cu alte vaccinuri, în afară de cele gripale. În cazul în care nu se poate evita administrarea de Foclivia în același timp cu alte vaccinuri, vaccinurile trebuie administrate în membre diferite. În astfel de cazuri, trebuie să fiți avertizat(ă) cu privire la faptul că reacțiile adverse pot fi mai intense.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul dumneavoastră trebuie să evalueze beneficiile și riscurile potențiale ale administrării acestui vaccin.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Unele dintre reacțiile adverse menționate la pct. 4. „Reacții adverse posibile” pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Foclivia conține tiomersal**

Foclivia conține Tiomersal cu rol de conservant și este posibil să aveți o reacție alergică. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți reacții alergice cunoscute.

### **Foclivia conține sodiu și potasiu**

Foclivia conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) și potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză. Se consideră în principiu că nu conține sodiu și potasiu.

## **3. Cum se administrează Foclivia**

Medicul dumneavoastră sau asistenta vă va administra vaccinul în conformitate cu recomandările oficiale.

Vi se va injecta în partea de sus a brațului (mușchiul deltoid) sau în partea superioară a coapsei, în funcție de masa musculară, o doză (0,5 ml) de vaccin.

A doua doză de vaccin trebuie administrată după o perioadă de cel puțin 3 săptămâni.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, Foclivia poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la unitatea de primiri urgențe a celui mai apropiat spital dacă manifestați următoarea reacție adversă – este posibil să aveți nevoie de asistență medicală de urgență sau de spitalizare:

- dificultate de respirație, amețeli, puls slab și rapid și erupție trecătoare pe piele, care sunt simptome ale unei reacții anafilactice (o reacție alergică foarte severă)

Reacțiile adverse prezentate mai jos au apărut în cazul administrării Foclivia în cadrul studiilor clinice:

### **Reacții adverse ușoare**

Foarte frecvente (afectează mai mult de 1 utilizator din 10):

- Durere/sensibilitate la locul de injectare
- Întărire a pielii la locul de injectare
- Înroșire la locul de injectare
- Umflare la locul de injectare
- Învinețire la locul de injectare\*
- Dureri musculare
- Dureri de cap
- Oboseală
- Stare generală de rău
- Frisoane
- Transpirație\*
- Greață\*
- Modificarea obiceiurilor alimentare\*\*
- Diaree
- Vărsături
- Transpirație și transpirație neobișnuită\*\*
- Somnolență\*\*
- Iritabilitate\*\*
- Plâns neobișnuit\*\*
- Febră\*\*\*

*\*Raportate ca „frecvente” la adulți și vârstnici*

*\*\* Raportate numai la sugari și copii mici cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni*

*\*\*\*Raportată ca foarte frecventă doar la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 8 ani. Raportată ca frecventă la adolescenți și adulți cu vârsta cuprinsă între 9 și 60 de ani și mai puțin frecventă la vârstnici (peste 61 de ani).*

Frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100):

- Dureri ale articulațiilor
- Sângerare la locul de injectare
- Pierderea poftei de mâncare

Mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000)

- Urticarie

Aceste reacții adverse sunt de obicei ușoare și dispar în 3 zile, fără tratament. Cu toate acestea, dacă acestea persistă, ADRESAȚI-VĂ MEDICULUI DUMNEAVOASTRĂ.

Reacțiile adverse la pacienți cu probleme medicale pre-existente de lungă durată, cum sunt diabet zaharat, boală de plămâni sau probleme cu inima și cu sistem imunitar slăbit (imunocompromiși), cum sunt pacienții cu HIV

În rândul acestei grupe de pacienți s-au raportat frecvent greață, dureri ale articulațiilor, diaree și pierdere a poftei de mâncare. În plus, s-au raportat frecvent vărsături.

Alte reacții adverse rare observate după utilizarea de rutină

Reacțiile adverse suplimentare prezentate mai jos au apărut în zilele sau săptămânile ulterioare administrării unui alt vaccin denumit H1N1v Focetria, similar cu Foclivia și utilizând același adjuvant. Aceste reacții adverse pot apărea și la Foclivia.

- Reacții generalizate la nivelul pielii, incluzând
  - Mâncărime
  - Erupție trecătoare pe piele sau umflarea pielii și a mucoaselor
  - Angioedem (umflare anormală a pielii, de obicei în jurul ochilor, buzelor, limbii, mâinilor sau picioarelor, din cauza unei reacții alergice).
- Probleme intestinale, cum sunt
  - Dureri abdominale
- Amețeală, somnolență.
- Tulburări neurologice cum sunt
  - Durerea ascuțită sau pulsatorie severă de-a lungul unui sau mai multor nervi
  - Furnicături
  - Convulsii
  - Nevrită (inflamare a nervilor)
  - Sincopă sau presincopă (leșin sau senzație de leșin)
- Ganglioni umflați, palpitații (bătăi neregulate sau puternice ale inimii), tahicardie (bătăi ale inimii mai rapide decât este normal), slăbiciune, durere la nivelul extremităților, tuse și astenie (slăbiciune neobișnuită).
- Reacții alergice cu posibilitatea de apariție a dificultăților de respirație, a respirației șuierătoare, a umflării gâtului sau care pot conduce la scăderea periculoasă a tensiunii arteriale, care, dacă nu sunt tratate, pot determina apariția șocului. Medicii cunosc această posibilitate și au la îndemână tratamentul de urgență necesar în astfel de cazuri.

În plus, reacțiile adverse enumerate mai jos au apărut în zilele sau săptămânile de după vaccinarea cu vaccinuri cu și fără adjuvant, administrate în mod obișnuit în fiecare an pentru a preveni gripa sezonieră. Aceste reacții adverse pot să apară și în cazul administrării Foclivia.

- Număr mic de trombocite în sânge, care poate determina sângerarea sau învinețirea.
- Vasculită (inflamație a vaselor de sânge, care poate determina o erupție pe piele, dureri ale articulațiilor și probleme ale rinichilor).
- Eritem polimorf (un tip de reacție alergică la nivelul pielii care apare ca răspuns la medicamente, infecții sau boli).
- Tulburări neurologice, cum sunt encefalomielita (inflamație a sistemului nervos central) și un tip de paralizie cunoscută sub denumirea de sindrom Guillain-Barré.
- Umflare, durere și înroșire la locul de injectare, pe o suprafață de peste 10 cm și cu durată de peste o săptămână (reacție de tip celulită la locul injectării).
- Umflare extinsă a membrului la nivelul căruia se administrează injecția, cu durată de peste o săptămână.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Foclivia**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Foclivia după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

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

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Foclivia**

#### **- Substanța activă:**

Componentele active ale vaccinului sunt proteine virale purificate (denumite hemaglutinină și neuraminidază). Acestea sunt izolate de la suprafața particulelor virusului gripal, care se dezvoltă în ouă fertilizate de găină, provenite din colectivități de găini sănătoase și sunt inactivate cu ajutorul formaldehidei. Aceste proteine virale sunt preparate din tulpina virusului gripal în acord cu recomandările Organizației Mondiale a Sănătății și decizia UE în caz de pandemie declarată oficial.

O doză (0,5 ml) de vaccin conține cel puțin 7,5 micrograme hemaglutinină din următoarea tulpină de virus gripal recomandată:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

#### **- Adjuvant:**

Vaccinul conține un „adjuvant” (un compus care conține squalen) pentru stimularea unui răspuns mai bun la vaccin. De asemenea, adjuvantul conține polisorbitat 80 și sorbitan triolet în soluție tampon citrat (citrat de sodiu, acid citric).

- **Celelalte componente:**

Celelalte componente sunt: tiomersal, clorură de sodiu, clorură de potasiu, dihidrogenofosfat de potasiu, fosfat disodic dihidrat, clorură de magneziu hexahidrat, clorură de calciu dihidrat și apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Foclivia și conținutul ambalajului**

Foclivia este un lichid alb lăptos.

Este livrat: într-un flacon conținând zece doze (a câte 0,5 ml) injectabile.

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

**Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul**

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia

**Producătorul**

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Olanda

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Foclivia a fost autorizat în „Condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că din rațiuni științifice nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

-----  
Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Flacon multidoză: Flacon care conține 10 doze (0,5 ml fiecare) pentru injectare.

Instrucțiuni pentru administrarea vaccinului:

Vaccinul nu trebuie în niciun caz administrat intravascular sau intradermic. Nu există date privind administrarea Foclivia pe cale subcutanată.

A se agita cu grijă flaconul multidoză de fiecare dată înainte de extragerea în seringă a unei doze (0,5 ml) de vaccin. După agitare, aspectul normal al Foclivia este cel al unei suspensii de culoare alb-lăptoasă.

Deși flacoanele multidoză cu Foclivia conțin un conservant care inhibă dezvoltarea microbiană, revine în responsabilitatea utilizatorului să reducă la minimum riscul de contaminare al flaconului multidoză în timpul extragerii fiecărei doze.

A se înregistra pe eticheta flaconului data și ora la care s-a extras prima doză.

Între utilizări, a se readuce flaconul multidoză la condițiile recomandate de păstrare, între 2 ° și 8 °C. Conținutul flaconului multidoză trebuie utilizat, de preferință, în primele 24 de ore după prima extragere.

Sunt disponibile date care sugerează că flacoanele multidoză pot fi utilizate până la cel mult 72 de ore după prima extragere, deși astfel de perioade prelungite de păstrare nu ar trebui să fie opțiunea preferată.

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