

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

HUMENZA суспензия и емулсия за инжекционна емулсия

Ваксина срещу пандемичен грип (H1N1) (фрагментиран инактивиран вирион, с адювант)
(*Pandemic influenza vaccine (H1N1) (split virion, inactivated, adjuvanted)*)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

HUMENZA се състои от два флакона: един флакон, съдържащ антиген (суспензия), и един флакон, съдържащ адювант (емулсия), които се смесват преди прилагането.

След смесването 1 доза (0,5 ml) съдържа:

Фрагментиран грипен вирус*, инактивиран, съдържащ антиген, еквивалентен на:

A/California/7/2009 (H1N1)-подобен щам (NYMC X-179A).....3,8 микрограма**

* произведен в яйца

** изразен в микрограми хемаглуитинин

Този ваксина съответства на препоръката на СЗО и на решението на ЕС за пандемия.

Адювант AF03, съставен от сквален (12,4 милиграма), сорбитанов олеат (1,9 милиграма), полиоксиетилен цетостеарилов етер (2,4 милиграма) и манитол (2,3 милиграма).

След смесване на суспензията и емулсията се получава многодозова ваксина във флакон.
За броя на дозите във флакон вижте точка 6.5.

Помощни вещества:

Ваксината съдържа 11,3 микрограма тиомерсал.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Суспензия и емулсия за инжекционна емулсия.

Антигенът е безцветна, бистра до опалесцентна суспензия.

Адювантът е бяла непрозрачна емулсия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Профилактика на грип при официално обявена пандемична обстановка (вж. точки 4.2 и 5.1).
Ваксината срещу пандемичен грип трябва да се прилага в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

При различните възрастови групи, има ограничени данни (възрастни на възраст от 18 до 60 години), много ограничени данни (възрастни на възраст 61 години и повече, деца на възраст от 6 месеца до 17 години) или липса на данни (деца на възраст по-малко от 6 месеца) за HUMENZA, подробно описани в точки 4.4, 4.8 и 5.1.

Деца на възраст над 3 години, юноши и възрастни до 60 години:

Една доза от 0,5 ml се прилага на избрана дата.

Данните за имуногенност, получени на трета седмица след прилагането на HUMENZA в клинични проучвания показват, че една доза може да бъде достатъчна.

Ако се приложи втора доза, трябва да има интервал от най-малко три седмици между първата и втората доза.

Лица в старческа възраст над 60-годишна възраст:

Една доза от 0,5 ml се прилага на избрана дата.

Втора доза от ваксината трябва да се приложи след интервал от най-малко три седмици.

Деца на възраст от 6 месеца до под 3-годишна възраст:

Половин доза от 0,25 ml се прилага на избрана дата.

Данните за имуногенност, получени от ограничен брой деца на възраст 6-35 месеца показват, че втората половин доза от 0,25 ml приложена след интервал от най-малко 3 седмици, допълнително усилва имунния отговор.

При използване на втора доза трябва да се има предвид информацията в точки 4.4, 4.8 и 5.1.

Деца на възраст под 6 месеца:

Засега не се препоръчва ваксиниране на тази възрастова група.

За допълнителна информация вижте точка 5.1.

Препоръчва се лицата, на които е приложена първа доза HUMENZA, да завършат пълния курс на ваксинация с HUMENZA (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Имунизацията трябва да се извършва чрез интрамускулна инжекция (i.m.) за предпочитане в делтоидния мускул или в антеро-латералната част на бедрото (в зависимост от мускулната маса).

За допълнителна информация вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Анамнеза за анафилактична (т.е. животозастрашаваща) реакция към някои от съставките или към следи от остатъчни продукти (овалбумин, яйчени и пилешки протеини, неомицин, октоксинол-9, формалдехид). Ако ваксинацията се счита за необходима, трябва да са осигурени условия за незабавна реанимация в случай на нужда.

Вижте точка 4.4. за Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ваксината трябва да се прилага с повишено внимание при лица с известна свръхчувствителност (различна от анафилактична реакция) към активното вещество, към някои от помощните вещества, към тиомерсал и към остатъчните вещества (овалбумин, яйчени и пилешки протеини, неомизин, октоксинал-9, формалдехид).

Както при всички инжекционни ваксини, винаги трябва да бъде осигурено подходящо медицинско лечение и наблюдение в редките случаи на анафилактична реакция след прилагане на ваксината.

Ако пандемичната обстановка позволява, имунизацията трябва да се отложи при пациенти с тежко фебрилно заболяване или остра инфекция.

При никакви обстоятелства HUMENZA не трябва да се прилага вътресъдово.

Няма данни за подкожно прилагане на HUMENZA. Следователно медицинските специалисти трябва да преценят ползите и потенциалните рискове от прилагането на ваксината при лица с тромбоцитопения или друго нарушение в кръвосъсирването, което би било противопоказание за интраваскуларното инжектиране, освен ако потенциалната полза надхвърля риска от кървенето.

Няма данни за прилагането на ваксини, съдържащи адюванта AF03, преди или след прилагане на други видове грипни ваксини, предназначени за предпандемична употреба или употреба по време на пандемия.

Антителният отговор при пациенти с ендегенна или ятрогенна имunosупресия може да бъде недостатъчен.

Защитен имуноен отговор може да не бъде изработен при всички ваксинирани (вж. точка 5.1).

Много ограничени данни за деца на възраст от 6 до 35 месеца (N=96), получили две дози от 0,25 ml (полови доза от тази за възрастни) с интервал от 3 седмици между дозите, показват повишена честота на реакциите на мястото на инжектиране и общите симптоми (вижте точка 4.8.). По-специално честотата на повишената температура (аксиларна температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$) може да се повиши значително след втората доза. Поради това при малки деца (напр. на възраст до приблизително 8 години) се препоръчва след всяко ваксиниране да се проследява температурата и да се вземат мерки за нейното понижаване (като антипиретици според клиничната необходимост).

Съществуват много ограничени данни за безопасност и имуногенност от клинични проучвания с HUMENZA при възрастни над 60 годишна възраст.

Липсват данни за безопасност, имуногенност или ефикасност в подкрепа на взаимозаменяемостта на HUMENZA с други H1N1 пандемични ваксини.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма данни за едновременно прилагане на HUMENZA с други ваксини. Ако обаче е необходимо едновременно прилагане с друга ваксина, имунизацията трябва да се направи в различни крайници. Трябва се има предвид, че в такива случаи нежеланите лекарствени реакции могат да се засилят.

Имунният отговор може да е намален, ако пациентът е подложен на имunosупресивно лечение.

След ваксинация срещу грип може да се получат фалшиво положителни резултати от серологичните изследвания чрез метода ELISA за откриване на антитела срещу човешки имунодефицитен вирус (HIV-1), вируса на хепатит С и особено HTLV-1. В такива случаи методът Western blot дава отрицателни резултати. Тези преходни фалшиво положителни резултати може да се дължат на IgM отговора към ваксината.

4.6 Бременност и кърмене

Няма данни за прилагането на ваксината HUMENZA или на други ваксини, съдържащи адюванта AF03, при бременни или кърмещи жени.

Проучване с HUMENZA на репродуктивната токсичност и токсичността при развитието при зайци не показва никакви ефекти върху ембрионалното феталното развитие.

Прилагането на HUMENZA по време на бременност и кърмене е възможно, ако се счита за необходимо, като се вземат предвид официалните препоръки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Някои от ефектите, представени в точка 4.8 „Нежелани лекарствени реакции”, могат да окажат въздействие върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

- Клинични проучвания

Възрастни и лица в старческа възраст:

В отворено клинично проучване две дози (0,5 ml) HUMENZA са приложени през интервал от 3 седмици на 153 лица (99 възрастни и 54 лица в старческа възраст).

Локални и системни реакции се появяват в рамките на 7 дни след което и да е прилагане на ваксината. Тези реакции обикновено отзвучават спонтанно в рамките на 1 до 3 дни след появата им. Тежестта на тези реакции е от степен 1 (леки) до степен 2 (умерени). Честотата на реакциите от степен 3 (тежки) като цяло е ниска ($\leq 2\%$).

Най-честата реакция е болка на мястото на инжектиране.

Като цяло реакциите са по-чести при възрастни, отколкото при лица в старческа възраст, и по-рядко след втората доза и при двете възрастови групи.

Съобщаваните нежелани реакции след която и да е ваксинация са изброени по-долу в следния ред според тяхната честота:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

Много редки ($< 1/10\,000$)

Нарушения на нервната система:

- Много чести: главоболие

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

- Много чести: миалгия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

- Много чести: болка на мястото на инжектиране
- Чести: общо неразположение, тръпки, температура, реакции на мястото на инжектиране като уплътнение, еритем, оток, екхимоза.

Деца и юноши (на възраст от 3 до 17 години):

В открито клинично проучване две дози (0,5 ml) HUMENZA са приложени през интервал от 3 седмици на 50 деца на възраст от 3 до 8 години и на 49 юноши на възраст от 9 до 17 години. Безопасността е оценявана след всяко прилагане.

Като цяло реакциите са по-чести при деца и юноши, отколкото при възрастни и лица в старческа възраст.

Локални и системни реакции се появяват в рамките на 7 дни след което и да е прилагане на ваксината. Тези реакции обикновено отзвучават спонтанно в рамките на 1 до 3 дни след появата им.

Тежестта на локалните и системните реакции е главно от степен 1 (леки) до степен 2 (умерени). Честотата на реакциите от степен 3 (тежки) като цяло е ниска (от 2 до 14% при деца на възраст от 3 до 8 години и от 2 до 8,2% при юноши на възраст от 9 до 17 години).

При деца на възраст от 3 до 8 години най-честите реакции са болка на мястото на инжектиране, еритем на мястото на инжектиране. Като цяло в тази възрастова група се наблюдава по-висока честота на реакции на мястото на инжектиране и температура, отколкото при юношите. Освен това след втората доза се наблюдава по-голяма честота на температура и главоболие, отколкото след първата доза.

При юноши на възраст от 9 до 17 години най-честите реакции са болка на мястото на инжектиране и главоболие. В тази възрастова група се наблюдава по-висока честота на главоболие, отколкото при деца, възрастни и лица в старческа възраст.

Процентите на лицата, съобщили за следните нежелани реакции след всяка доза, са представени в таблицата по-долу по възрастови групи:

	Деца (N=50) на възраст от 3 до 8 години		Юноши (N=49) на възраст от 9 до 17 години	
	1 ^{ва} доза	2 ^{ра} доза	1 ^{ва} доза	2 ^{ра} доза
Болка на мястото на инжектиране	80,0 %	74,0%	79,6%	67,3%
Еритем на мястото на инжектиране	36,0 %	38,0%	22,4%	22,4%
Подуване на мястото на инжектиране	20,0%	18,0%	12,2%	12,2%
Уплътнение на мястото на инжектиране	18,0%	10,0%	10,2%	12,2%
Екхимоза на мястото на инжектиране	18,0%	12,0%	4,1%	2,0%
Температура ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	4,0%	20,0%	6,1%	6,1%
Главоболие	20,0%	32,0%	57,1%	42,9%
Общо неразположение	20,0%	36,0%	36,7%	32,7%
Миалгия	32,0%	24,0%	36,7%	32,7%
Тръпки	16,0%	18,0%	26,5%	26,5%

По отношение на спонтанните реакции след ваксиниране, затопляне на мястото на инжектиране (4%) е съобщавано при деца на възраст от 3 до 8 години, и орофарингеална болка (6,1%) е съобщавана при юноши на възраст от 9 до 17 години.

Деца на възраст от 6 до 35 месеца:

В открито клинично проучване две половин дози (0,25 ml) HUMENZA са прилагани през интервал от 3 седмици на 48 деца на възраст от 6 до 11 месеца и на 48 деца на възраст от 12 до 35 месеца.

Локални и системни реакции са наблюдавани до 7 дни след всяко прилагане на ваксината. Тези реакции обикновено отзвучават спонтанно в рамките на 1 до 3 дни след появата им.

Тежестта на локалните и системните реакции е главно от степен 1 (леки) до степен 2 (умерени). Честотата на реакциите от степен 3 (тежки) като цяло е ниска (от 6,5 до 8,3% при деца на възраст от 6 до 11 месеца и от 8,3 to 12,5% при деца на възраст от 12 до 35 месеца).

Като цяло локалните и системните реакции се наблюдават по-рядко при деца на възраст от 6 до 35 месеца отколкото при деца на възраст от 3 до 8 години, с изключение на случаите на температура, наблюдавана по-често при деца на възраст от 6 до 23 месеца. Като цяло системните реакции се съобщават по-често при деца на възраст от 6 до 11 месеца, отколкото при деца на възраст 12 до 23 месеца.

Процентите на лицата, съобщили за следните нежелани реакции след всяка доза са представени в таблицата по-долу по възрастови групи:

	Деца (N=48) на възраст от 6 до 11 месеца		Деца (N=48) на възраст от 12 до 35 месеца			
	1 ^{ва} доза	2 ^{ра} доза	1 ^{ва} доза	2 ^{ра} доза		
Болка/чувствителност на мястото на инжектиране	18,8%	28,3%	50,0%		29,2%	
Еритем на мястото на инжектиране	10,4%	19,6%	14,6%		33,3%	
Оток на мястото на инжектиране	8,3%	6,5%	2,1%		12,5%	
Уплътнение на мястото на инжектиране	8,3%	21,7%	12,5%		12,5%	
Екхимоза на мястото на инжектиране	2,1%	4,3%	6,3%		6,3%	
			от 12 до 23 месеца		от 24 до 35 месеца	
			1 st доза	2 nd доза	1 st доза	2 nd доза
Температура ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	8,3%	32,6%	28,6%	7,1%	0,0%	11,8%
Главоболие	-	-	-	-	2,9%	5,9%
Неразположение	-	-	-	-	17,6%	17,6%
Миалгия	-	-	-	-	11,8%	17,6%
Тръпки	-	-	-	-	5,9%	17,6%
Повръщане	25,0%	23,9%	7,1%	0,0%	-	-
Необичаен плач	39,6%	37,0%	14,3%	14,3%	-	-
Сънливост	22,9%	30,4%	14,3%	28,6%	-	-
Загуба на апетит	33,3%	30,4%	42,9%	21,4%	-	-
Раздразнителност	45,8%	50,0%	28,6%	28,6%	-	-

По отношение на спонтанните реакции след ваксиниране, диария (4,3 %) е съобщавана при деца на възраст от 6 до 11 месеца, и кашлица (4,2 %) е съобщавана при деца на възраст от 12 до 35 месеца.

- Постмаркетингово наблюдение

По време на постмаркетингово наблюдение с интерпандемични тривалентни ваксини следните нежелани лекарствени реакции са съобщавани много рядко, дори когато честотата им не може да бъде точно изчислена:

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Преходна тромбоцитопения, преходна лимфаденопатия

Нарушения на имунната система:

Алергични реакции, в редки случаи водещи до шок, ангиоедем

Нарушения на нервната система:

Невралгия, парестезия, фебрилни гърчове, неврологични нарушения като енцефаломиелит, неврит и синдром на Guillain-Barré

Съдови нарушения:

Васкулит, в много редки случаи свързан с преходно засягане на бъбреците

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Генерализирани кожни реакции, включително пруритус, уртикария или неспецифичен обрив

Този лекарствен продукт съдържа тиомерсал (органично живачно съединение) като консервант и затова е възможно да възникнат реакции на сенсibiliзация (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ваксини срещу грип, АТС код: J07BB02.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема “регистриране под условие”. Това означава, че за този продукт се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази Кратка Характеристика на Продукта ще се актуализира според изискванията.

Тази точка описва клиничния опит с HUMENZA след прилагане на една или две дози ваксина (0,5^oml или 0,25^oml) през интервал от 3 седмици.

Имуногенността е оценена 21 дни след всяка доза и е представена под всяка възрастова група според степента на серопротекция, степента на сероконверсия и фактора на сероконверсия при използване на хемаглуитинин инхибиращ (HI) метод.

Степента на серопротекция съответства тази част от лицата, достигащи постваксинален титър $\geq 1:40$.

Степента на сероконверсия съответства на част от лицата с преваксинален титър $< 1:10$, достигащи постваксинален титър $\geq 1:40$ или на част от лицата с $\geq$ четирикратно нарастване от пре-до постваксинален титър.

Факторът на сероконверсия съответства на съотношението на средните геометрични титри при даден индивид (пост-/преваксинални титри).

За всички възрастови групи:

- Резултатите от имуногенността, наблюдавани при използване на метод на серонейтрализация (SN), отразяват тези наблюдавани при използване на HI метода
- За момента няма данни за персистиране на антителата.

Възрастни (на възраст от 18 до 60 години):

В едно клинично проучване 21 дни след всяко инжектиране на HUMENZA след 21 дена е оценена имуногенността при 99 възрастни.

Степента на серопротекция, степента на сероконверсия и факторът на сероконверсия при използване на метод за инхибиране на хемаглутинация (HI) са както следва:

	Възрастни от 18 до 60 години	
	Общ брой включени в проучването участници N= 99	Серонегативни участници преди ваксиниране N= 55
21 дни след 1^{ва} доза		
Степен на серопротекция* % [95% CI]	97,0% [91,4; 99,4]	94,5% [84,9; 98,9]
Степен на сероконверсия** % [95% CI]	93,9% [87,3; 97,7]	94,5% [84,9; 98,9]
Фактор на сероконверсия*** [95% CI]	76,0 [56,6; 102]	94,0 [64,5; 137]
21 дни след 2^{ра} доза		
Степен на серопротекция* % [95% CI]	100% [96,3; 100]	100% [96,3; 100]
Степен на сероконверсия** % [95% CI]	99% [94,4; 100]	100% [96,3; 100]
Фактор на сероконверсия*** [95% CI]	115 [89,1; 147]	178 [134; 235]

* Част от лицата, достигали поствакцинален титър $\geq 1:40$

** За лица с превакцинален титър $<1:10$, част от лицата с поствакцинален титър $\geq 1:40$ и за лица с превакцинален титър $\geq 1:10$, част от лицата с $\geq$ четирикратно нарастване от пре-до поствакцинален титър

*** Съотношението на средните геометрични титри при даден индивид (пост-/превакцинални титри).

Лица в старческа възраст (>60 години):

В клинично проучване е оценена имуногенността 21 дни след всяко инжектиране с HUMENZA, приложено след интервал от 21 дена при 54 лица в старческа възраст (29 лица на възраст от 61 до 70 години, 18 лица на възраст от 71 до 80 години и 7 лица на възраст 81 години и повече).

Степента на серопротекция, степента на сероконверсия и факторът на сероконверсия при използване на HI метод са както следва:

	Лица в старческа възраст от 61 до 70 години		Лица в старческа възраст от 71 до 80 години		Лица в старческа възраст над 81 години	
	Общ брой включени в проучването о участници N= 29	Серонегативни участници преди ваксиниране N= 14	Общ брой включени в проучването о участници N= 18	Серонегативни участници преди ваксиниране N= 7	Общ брой включени в проучването о участници N= 7	Серонегативни участници преди ваксиниране N= 1
21 дни след 1^{ва} доза						
Степен на серопротекция * % [95% CI]	86,2 % [68,3;96,1]	78,6 % [49,2; 95,3]	77,8 % [52,4;93,6]	42,9 % [9,9; 81,6]	85,7 % [42,1;99,6]	0,0% Не е изчислено
Степен на сероконверсия ** % [95% CI]	82,8 % [64,2;94,2]	78,6 % [49,2; 95,3]	72,2 % [46,5;90,3]	42,9 % [9,9; 81,6]	42,9 % [9,9;81,6]	0,0% Не е изчислено
Фактор на сероконверсия *** [95% CI]	22,1 [12,4;39,3]	21,5 [9,42; 49,2]	14,5 [5,93;35,6]	4,20 [1,99; 8,90]	5,94 [1,12;31,6]	1,14 Не е изчислено
21 дни след 2^{ра} доза						
Степен на серопротекция * % [95% CI]	100% [88,1;100]	100% [76,8; 100]	94,4 % [72,7;99,9]	85,7 % [42,1; 99,6]	85,7 % [42,1;99,6]	0,0% Не е изчислено
Степен на сероконверсия ** % [95% CI]	96,6 % [82,2;99,9]	100% [76,8; 100]	94,4 % [72,7;99,9]	85,7 % [42,1; 99,6]	57,1 % [18,4;90,1]	0,0% Не е изчислено
Фактор на сероконверсия *** [95% CI]	39,7 [25,3;62,2]	45,3 [23,1; 88,5]	21,0 [11,1;39,7]	14,5 [5,11; 41,1]	8,41 [1,93;36,7]	2,00 Не е изчислено

* Част от лицата, достигали постваксинален титър $\geq 1:40$

** За лица с преваксинален титър $< 1:10$, част от лицата с постваксинален титър $\geq 1:40$ и за лица с преваксинален титър $\geq 1:10$, част от лицата с $\geq$ четирикратно нарастване от пре-до постваксинален титър

*** Съотношението на средните геометрични титри при даден индивид (пост-/преваксинален титър).

Деца и юноши (на възраст от 3 до 17 години):

В клинично проучване е оценена имуногенността 21 дни след всяко инжектиране на HUMENZA приложено след интервал от 21 дена, при 50 деца на възраст от 3 до 8 години и при 49 юноши на възраст от 9 до 17 години.

Степента на серопротекция, степента на сероконверсия и факторът на сероконверсия при използване на HI метод са както следва:

	Деца на възраст от 3 до 8 години	Юноши на възраст от 9 до 17 години	
	Общ брой включени в проучването участници N=50	Общ брой включени в проучването участници N=49	Серонегативни участници преди ваксиниране N=37
21 дни след 1^{ва} доза			
Степен на серопротекция* % [95% CI]	100% [92,9; 100]	100% [92,6; 100]	100% [90,5; 100,0]
Степен на сероконверсия** % [95% CI]	100% [92,9; 100]	100% [92,6; 100]	100% [90,5; 100]
Фактор на сероконверсия*** [95% CI]	124 [99,6; 156]	177 [130; 241]	203 [149; 276]
21 дни след 2^{ра} доза			
Степен на серопротекция* % [95% CI]	100% [92,7; 100]	100% [92,7; 100]	100% [90,5; 100]
Степен на сероконверсия** % [95% CI]	100% [92,7; 100]	100% [92,6; 100]	100% [90,5; 100]
Фактор на сероконверсия*** [95% CI]	883 [745; 1046]	527 [393; 706]	745 [620; 895]

* Част от лицата, достигащи поствакцинален титър $\geq 1:40$

** За лица с превакцинален титър $< 1:10$, част от лицата с поствакцинален титър $\geq 1:40$ и за лица с превакцинален титър $\geq 1:10$, част от лицата с $\geq$ четирикратно нарастване от пре-до поствакцинален титър

*** Съотношението на средните геометрични титри при даден индивид (пост-/превакцинални титри).

Всички деца на възраст от 3 до 8 години са били серонегативни преди ваксинацията.

Деца на възраст 6 до 35 месеца:

В открито клинично проучване половин доза (0,25 ml) HUMENZA е прилагана два пъти през интервал от 3 седмици на 48 деца на възраст от 6 до 11 месеца и на 48 деца на възраст от 12 до 35 месеца.

Имуногенността 21 дни след всяка половин доза (0,25 ml) HUMENZA по отношение на степента на серопротекция, степента на сероконверсия и фактора на сероконверсия при използване на HI метод са както следва:

	Деца (възраст от 6 до 11 месеца)	Деца (възраст от 12 до 35 месеца)
	Общ брой включени в проучването участници N= 48	Общ брой включени в проучването участници N= 48
21 дни след 1^{ва} доза		
Степен на серопротекция* % [95% CI]	95,7% [85,5; 99,5]	97,8% [88,5; 99,9]
Степен на сероконверсия** % [95% CI]	95,7% [85,5; 99,5]	97,8% [88,5; 99,9]
Фактор на сероконверсия*** [95% CI]	39,9 [30,8; 51,7]	50,7 [38,1; 67,4]
21 дни след 2^{ра} доза		
Степен на серопротекция* % [95% CI]	100% [91,8; 100]	100% [92,5; 100]
Степен на сероконверсия** % [95% CI]	100% [91,8; 100]	100% [92,5; 100]
Фактор на сероконверсия*** [95% CI]	602 [495; 731]	543 [441; 670]

* Част от лицата, достигащи поствакцинален титър $\geq 1:40$

** За лица с превакцинален титър $< 1:10$, част от лицата с поствакцинален титър $\geq 1:40$ и за лица с превакцинален титър $\geq 1:10$, част от лицата с $\geq$ четирикратно нарастване от пре-до поствакцинален титър

*** Съотношението на средните геометрични титри при даден индивид (пост-/превакцинални титри).

Всички деца на възраст от 6 до 35 месеца са серонегативни преди ваксинацията.

Информация от неклинични проучвания

Провокационно изпитване с порчета показва, че ваксината осигурява сходна защита след една или две дози за хора, въз основа на макроскопско изследване на белите дробове, загуба на телесно тегло (индикатор за заболяване след провокационен тест) и вирусно натоварване на белите дробове и горните дихателни пътища.

Оценена е възможността с едно или две приложения на HUMENZA да се защитят порчетата от инфекция на белите дробове. Групи от по 7 порчета са имунизирани интрамускулно (i.m.) с една доза HUMENZA за хора (3,8 μ g HA и цяла доза AF03) (на ден 21) или 2-ву дозово приложение на една доза за хора дози през интервал от 3 седмици (на ден 0 и ден 21) и сравнени с контролна група (AF03 адювант, разреден в PBS). Четири седмици след последното прилагане на ваксина порчетата са провокирани с див тип хомоложен щам A/H1N1/Netherlands/602/2009.

Еднократното прилагане на доза HUMENZA за хора дава HI титри ≥ 80 и MN (микронеутрализация) титри ≥ 160 , специфични за ваксиналния щам при 100% от ваксинираните животни, а схемата с прилагане на две дози значително повишава (не по-малко от 5-кратно повишение) HI и MN антителните титри. Средна загуба на телесно тегло от 20% е наблюдавана в контролната група 4 дни след инфекцията. Тази загуба на телесно тегло спада до $\leq 8\%$ при животните, получили 1 или 2 дози HUMENZA. Четири дни след провокацията в контролната група 34% от белите дробове са засегнати, като се наблюдават белодробни лезии, свързани с високи нива на вирусна репликация в белодробната тъкан ($\geq 4,7$ TCID₅₀/g тъкан).

При порчетата, получили 1 или 2 дози HUMENZA, се постига значително намаление на белодробните увреждания (съответно 4% или 1% от засегнатия бял дроб) и белодробното вирусно натоварване (повече от 4 log10 намаление), което дава като резултат съответно до 86% (6 от 7 порчета) или 100% от порчетата без установим вирус в белите дробове. Защитата срещу инфекция в белите дробове е свързана с индуцирани от ваксината HI титри ≥ 40 – титър, който се описва при хората като свързан със защита от сезонен грип. Отделянето на вируси е оценявано чрез измерване на вирусната репликация с натривки от носа и гърлото, като резултатите показват, че HUMENZA може значително да намали вирусното натоварване в горните дихателни пътища.

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Наличните неклинични данни, получени с ваксината HUMENZA или със същата ваксина, но с друг щам (A/H5N1) или само с адюванта AF03, не показват особен риск за хората на базата на конвенционални изпитвания за генотоксичност, изпитвания за токсичност при многократно прилагане, проучвания на репродуктивната токсичност и токсичността на развитието и изпитване за пневмопатология.

Многократното инжектиране на ваксината предизвиква умерено локално възпаление при зайци и не причинява изостряне на пневмонията след заразяване с изходния див вирус при маймуни. Прилагането на ваксина или само на адювант AF03 на зайци, показва леко повишена апоптоза/некроза в лакрималните тъкани в дози, по-високи от прилаганите на хора. Ваксинирането на женски зайци преди чифтосване и по време на гестационния период не показва никакви ефекти върху ембриналното феталното развитие.

Адювантът AF03 не е мутагенен или кластогенен и индуцира преходни възпалителни промени при изпитвания за токсичност при многократно прилагане (при плъхове и зайци). Проучванията на репродуктивната токсичност и токсичността на развитието, проведени с AF03 при плъхове и зайци, не показват никакви ефекти върху женската фертилност, бременност, ембриналното феталното развитие и ранното постнатално развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Антиген във флакон:

Тиомерсал
Натриев хлорид
Калиев хлорид
Динатриев фосфат дихидрат
Калиев дихидрогенфосфат
Вода за инжекции

Адювант във флакон:

Натриев хлорид
Калиев хлорид
Динатриев фосфат дихидрат
Калиев дихидрогенфосфат
Вода за инжекции

За адюванта вижте точка 2.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

6 месеца.

След смесване HUMENZA трябва да се съхранява в хладилник (2°C-8°C) и трябва да се използва в рамките на 24 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

За условията на съхранение след отваряне, вижте точка 6.3.

Флаконите трябва да се съхраняват в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Една опаковка съдържа:

- Една опаковка от 10 флакона (стъкло тип I) от по 1,5 ml суспензия (антиген) със запушалка (хлоробутил).
- Една опаковка от 10 флакона (стъкло тип I) от по 4,5 ml емулсия (адювант) със запушалка (хлоробутил).

Брой на дозите след смесване на съдържанието на флакона с антиген във флакона с адювант: 10 дози по 0,5 ml.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

HUMENZA се състои от 2 отделни флакона:

- Един флакон, съдържащ антиген (суспензия)
- Един флакон, съдържащ адювант (емулсия)

Преди употреба двете съставки трябва да се смесят.

Инструкции за смесване на ваксината:

1. Преди импровизирано смесване, двата флакона (антиген и адювант) трябва да се оставят да достигнат стайна температура и трябва да се разтрият внимателно между дланите на ръцете, като се проверят визуално за наличие на чужди частици и/или аномалии във външния вид. В случай че се наблюдават аномалии (включително гумени частици от запушалката), ваксината трябва да се изхвърли.
2. Ваксината се смесва, като се изтегли със стерилна спринцовка и игла цялото съдържание на флакона с антиген и се добави във флакона с адювант.
3. След добавянето на антигена към адюванта сместа трябва да се разклати внимателно с най-малко 5 въртеливи движения. След смесване ваксината представлява бяла непрозрачна емулсия.
4. Обемът на HUMENZA след смесване е най-малко 6 ml и позволява изтеглянето на няколко дози (многодозов флакон). За дозата, която ще се прилага, вижте препоръките за дозировка в точка 4.2.
5. След смесване HUMENZA трябва да се съхранява в хладилник (2°C-8°C) (в никакъв случай не поставяйте ваксината във фризер) и трябва да се използва в рамките на 24 часа.
6. За да се осигури проследяване и своевременно изхвърляне на частично използваните флакони, се препоръчва датата и часът на смесване да бъдат четливо изписани върху етикета на флакона с адювант.

Инструкции за прилагане на ваксината:

1. Преди инжектиране ваксината трябва да се остави да достигне стайна температура, като флаконът се разтрива внимателно между дланите на ръцете (не повече от 5 минути).
2. Преди всяко прилагане многодозовият флакон трябва да се разклати внимателно с най-малко 5 въртеливи движения.
3. Съдържанието на многодозовия флакон, както и съдържанието на спринцовката след изтегляне трябва да се проверят визуално. Ваксината е с вид на бяла непрозрачна емулсия. Ако се наблюдават отклонения от това описание и/или някакви чужди частици (включително гумени частици от запушалката), ваксината трябва да бъде изхвърлена.
4. Всяка доза 0,5 ml или 0,25 ml (половин доза) от ваксината трябва да се изтегля с нова, стерилна спринцовка за инжектиране и да се прилага интрамускулно;

Частично използваният многодозов флакон трябва да се изхвърли незабавно, ако:

- Стерилната техника за изтегляне на дозите не е спазена стриктно.
- Съществува каквото и да е подозрение, че частично използваният флакон е контаминиран.
- Има видими признаци на контаминация, например промяна на външния вид.

За да може да се осигури проследяване на продукта, получен от всеки ваксиниран, името на ваксината и партидният номер трябва да се записват върху стикерите, предоставени в опаковката, съдържаща флаконите с адювант и антиген.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Pasteur SA
2, avenue Pont Pasteur
F-69007 Lyon
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (<http://www.ema.europa.eu>).