

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

HUMENZA, suspenze a emulze pro přípravu injekční emulze
Vakcína proti pandemické chřipce (H1N1) (štěpený virion, inaktivovaná, obsahující adjuvans)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

HUMENZA sestává ze dvou lahviček: Jedna lahvička obsahuje antigen (suspenze) a druhá lahvička obsahuje adjuvans (emulze). Obsah lahviček se smísí před podáním.

Po smísení obsahuje 1 dávka (0,5 ml):

Štěpený virus chřipky*, inaktivovaný, obsahující antigen ekvivalentní:

A/California/7/2009 (H1N1)-varianta kmene (NYMC X-179A).....3,8 mikrogramu**

* připraveno ve vejcích

** vyjádřeno v mikrogramech hemaglutininu

Tato vakcína splňuje doporučení vydaná Světovou zdravotnickou organizací a rozhodnutí EU pro pandemii.

Adjuvans (AF03) obsahující skvalen (12,4 miligramů), sorbitan-oleát (1,9 miligramu), polyoxyetylén cetostearyl éter (2,4 miligramu), manitol (2,3 miligramu).

Suspenze a emulze po smíchání vytvoří vícedávkovou vakcínu v lahvičce. Počet dávek na lahvičku viz bod 6.5.

Pomocné látky:

Vakcína obsahuje 11,3 mikrogramu thiomersalu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Suspenze a emulze pro přípravu injekční emulze.

Antigen je bezbarvá, čirá až opalescentní suspenze.

Adjuvans je bílá neprůhledná emulze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe chřipky při oficiálně vyhlášené pandemické situaci (viz body 4.2 a 5.1).

Vakcína proti pandemické chřipce se musí používat v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

V různých věkových skupinách jsou dostupné omezené údaje (dospělí ve věku 18 až 60 let), velmi omezené údaje (dospělí ve věku 61 let a více, děti od 6 měsíců do 17 let) nebo nejsou žádné údaje (dětí mladší než 6 měsíců) k vakcíně HUMENZA viz bod 4.4, 4.8 a 5.1.

Děti od 3 let, dospívající a dospělí do 60 let věku:

Bude podána jedna dávka 0,5 ml ve zvolený den.

Údaje získané o imunogenitě po uplynutí tří týdnů po podání vakcíny HUMENZA v klinických studiích naznačují, že jedna dávka může být postačující.

Pokud bude podána druhá dávka, mezi první a druhou dávkou vakcíny by měly uplynout alespoň tři týdny.

Starší osoby nad 60 let věku:

Jedna dávka 0,5 ml ve zvolený den.

Druhá dávka vakcíny může být podána po uplynutí alespoň tří týdnů.

Děti ve věku od 6 měsíců do méně než 3 let:

Poloviční dávka 0,25 ml ve zvolený den.

Údaje o imunogenitě získané u omezeného počtu dětí ve věku 6-35 měsíců ukazují, že po podání druhé poloviční dávky 0,25 ml po uplynutí intervalu alespoň tří týdnů dochází k další imunologické odpovědi.

Pro podání druhé dávky je nutno brát v úvahu informace uvedené v bodech 4.4, 4.8 a 5.1.

Děti mladší než 6 měsíců:

Očkování se v současné době u této věkové skupiny nedoporučuje.

Další informace viz bod 5.1.

Doporučuje se, aby pacienti, kteří obdrží první dávku vakcíny HUMENZA, dokončili očkovací schéma s vakcínou HUMENZA (viz bod 4.4).

Způsob podávání

Očkování se provádí intramuskulární injekcí (IM), přednostně do deltového svalu nebo do anterolaterální strany stehna (v závislosti na svalové hmotě).

Pokyny pro přípravu viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Anafylaktické (tj. život ohrožující) reakce v anamnéze na kteroukoli složku nebo stopové množství (ovalbumin, vaječné a kuřecí bílkoviny, neomycin, oktotoxinol-9, formaldehyd). Pokud se očkování považuje za nezbytné, musí být okamžitě k dispozici zařízení pro resuscitaci v případě potřeby.

Viz bod 4.4, Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatrnosti je zapotřebí při podávání této vakcíny osobám se známou přecitlivělostí (jinou než je anafylaktická reakce) na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku, na thiomersal, a na stopové množství ovalbuminu, vaječné a kuřecí bílkoviny, neomycinu, oktotoxinolu-9 a formaldehydu.

Podobně jako u všech injekčně podávaných vakcín musí být pro případ, že se po podání této vakcíny vzácně vyvine anafylaktická reakce, vždy dostupná odpovídající lékařská péče a dohled.

Pokud to pandemická situace dovoluje, očkování bude odloženo u pacientů se závažným horečnatým onemocněním nebo akutní infekcí.

Vakcína HUMENZA se nesmí v žádném případě podávat intravaskulárně.

Pro subkutánní aplikaci vakcíny HUMENZA nejsou k dispozici údaje. Proto musí zdravotníci pracovníci zvážit přínosy a potenciální rizika podávání vakcíny u jedinců s trombocytopenií nebo jakoukoli poruchou krvácivosti, která by kontraindikovala intramuskulární podání, pokud ovšem potenciální prospěch nepřeváží riziko krvácení.

Nejsou k dispozici údaje o podávání vakcín obsahujících adjuvans AF03 před nebo po podání jiných typů vakcín proti chřipce určených pro prepandemické nebo pandemické použití.

Protilátková reakce u pacientů s endogenní nebo iatrogenní imunosupresí může být nedostatečná.

Protektivní imunitní odpovědi nemusí být dosaženo u všech očkovanych osob (viz bod 5.1).

Velmi omezené údaje získané u dětí ve věku od 6 do 35 měsíců (N=96), které obdržely dvě dávky po 0,25 ml (polovice dávky pro dospělé) v intervalu 3 týdnů mezi dávkami, naznačují zvýšení četnosti reakcí v místě vpichu a všeobecných symptomů (viz bod 4.8). Po druhé dávce může dojít zejména ke značnému zvýšení četnosti výskytu horečky (teplota v podpaží ≥ 38 °C). Proto se u malých dětí (přibližně do věku 8 let) doporučuje monitorování teploty a opatření ke snížení horečky (například antipyretická léčba v případě klinické potřeby) po každém podání vakcíny.

Z klinických studií vakcíny HUMENZA jsou k dispozici velmi omezené údaje o bezpečnosti a imunogenitě u osob starších 60 let.

Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti, imunogenitě nebo účinnosti, které by podporovaly zaměnitelnost vakcíny HUMENZA s jinými pandemickými vakcínami H1N1.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nejsou k dispozici žádné údaje o současném podání vakcíny HUMENZA s jinými vakcínami. Pokud se uvažuje o současném podání s jinou vakcínou, očkování musí být provedeno do odlišných končetin. Je nutno poznamenat, že nežádoucí účinky mohou být intenzivnější.

Imunologická odpověď může být snížena u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu.

Po očkování proti chřipce byly pozorovány falešně pozitivní výsledky sérologických testů používajících metodu ELISA ke stanovení protilátek proti viru lidské imunodeficiency-1 (HIV-1), hepatitidy C a obzvláště HTLV-1. V takových případech, je metoda Western Blot negativní. Tyto přechodně falešné pozitivní výsledky mohou být způsobeny tvorbou IgM v rámci odpovědi na vakcínu.

4.6 Těhotenství a kojení

Nejsou dostupné žádné údaje o očkování těhotných nebo kojících žen vakcínou HUMENZA, nebo jakoukoli jinou vakcínou obsahující adjuvans AF03.

Studie toxicity v průběhu reprodukce a vývoje provedená s vakcínou HUMENZA na králících neprokázala žádný vliv na vývoj embrya a plodu.

Pokud je použití vakcíny HUMENZA během těhotenství a kojení považováno za nezbytné, je možné při dodržení oficiálních doporučení její použití uvážit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Některé účinky popsané v bodě 4.8 (Nežádoucí účinky) mohou mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

- Klinické studie

Dospělí a starší osoby:

V otevřené klinické studii byly podávány dvě dávky (0,5 ml) vakcíny HUMENZA v 3týdenním intervalu 153 jedincům (99 dospělých a 54 starších osob).

K místním a systémovým reakcím došlo do 7 dnů po podání kterékoli dávky vakcíny. Tyto reakce obvykle spontánně ustoupily během 1 až 3 dnů po jejich nástupu. Závažnost těchto reakcí byla v rozsahu od 1. stupně (mírné) do 2. stupně (střední). Výskyt reakce 3. stupně (závažné) byl celkově nízký ($\leq 2\%$).

Nejčastější reakcí byla bolest v místě vpichu.

Reakce byly celkově častější u dospělých než u starších osob a méně časté po druhé dávce v obou věkových skupinách.

Hlášené nežádoucí účinky po kterékoliv dávce vakcíny jsou uvedeny níže podle následující četnosti výskytu:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Poruchy nervového systému

- Velmi časté: bolest hlavy

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

- Velmi časté: bolest svalů

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

- Velmi časté: bolest v místě vpichu
- Časté: nevolnost, třesavka, horečka, reakce v místě aplikace jako např. indurace, zarudnutí, otok, ekchymóza

Děti a dospívající (ve věku 3 - 17 let):

V otevřené klinické studii byly podány dvě dávky (0,5 ml) vakcíny HUMENZA v 3týdenním intervalu 50 dětem ve věku 3 - 8 let a 49 dospívajícím ve věku 9 – 17 let. Bezpečnost byla vyhodnocena po každém podání.

Reakce byly celkově častější u dětí a dospívajících než u dospělých a starších osob.

K místním a systémovým reakcím došlo do 7 dnů po podání kterékoli dávky vakcíny. Tyto reakce obvykle ustoupily spontánně 1 až 3 dny od nástupu.

Závažnost lokální nebo systémové reakce byla zejména v rozsahu od 1. stupně (mírné) do 2. stupně (střední). Výskyt reakce 3. stupně (závažné) byl celkově nízký (od 2 do 14% u dětí ve věku 3 - 8 let a od 2 do 8,2% u dospívajících ve věku 9 - 17 let).

U dětí ve věku od 3 do 8 let byly nejčastějšími reakcemi bolest v místě vpichu a zarudnutí místa vpichu. Celkově byl v této věkové skupině hlášen vyšší výskyt reakcí v místě vpichu a horečky než u dospívajících. Dále byl hlášen vyšší výskyt horečky a bolest hlavy po druhé než po první dávce.

U dospívajících ve věku od 9 do 17 let byly nejčastějšími reakcemi bolest v místě vpichu a bolest hlavy. V této věkové skupině byl hlášen vyšší výskyt bolesti hlavy než u dětí, dospělých a starších osob.

Níže uvedená tabulka uvádí procento pacientů, kteří po každé dávce vakcíny hlásili nežádoucí účinky, v rozdělení podle věkových skupin:

	Děti (N=50) od 3 do 8 let		Dospívající (N=49) od 9 do 17 let	
	1. dávka	2. dávka	1. dávka	2. dávka
Bolest v místě vpichu	80,0 %	74,0 %	79,6 %	67,3 %
Zarudnutí v místě vpichu	36,0 %	38,0 %	22,4 %	22,4 %
Otok v místě vpichu	20,0 %	18,0 %	12,2 %	12,2 %
Indurace v místě vpichu	18,0 %	10,0 %	10,2 %	12,2 %
Ekchymóza v místě vpichu	18,0 %	12,0 %	4,1 %	2,0 %
Horečka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	4,0 %	20,0 %	6,1 %	6,1 %
Bolest hlavy	20,0 %	32,0 %	57,1 %	42,9 %
Nevolnost	20,0 %	36,0 %	36,7 %	32,7 %
Bolest svalů	32,0 %	24,0 %	36,7 %	32,7 %
Třesavka	16,0 %	18,0 %	26,5 %	26,5 %

Po každé dávce vakcíny byly hlášeny následující nevyžádané reakce: pocit tepla v místě vpichu (4 %) byl hlášen u dětí ve věku 3 až 8 let a bolest v ústech a hltanu (6,1 %) byla hlášena u dospívajících ve věku 9 až 17 let.

Děti od 6 do 35 měsíců:

V otevřené klinické studii byly podávány dvě poloviční dávky (0,25 ml) vakcíny HUMENZA v 3týdenním intervalu 48 dětem ve věku od 6 do 11 měsíců a 48 dětem ve věku od 12 do 35 měsíců.

K lokálním a systémovým reakcím došlo do 7 dnů po kterémkoli podání vakcíny. Tyto reakce obvykle spontánně vymizely během 1 až 3 dnů po jejich nástupu.

Závažnost lokální nebo systémové reakce byla zejména v rozsahu od 1. stupně (mírné) do 2. stupně (střední). Výskyt reakce 3. stupně (závažné) byl celkově nízký (od 6,5 do 8,3 % u dětí ve věku od 6 do 11 měsíců a od 8,3 do 12,5% u dětí ve věku od 12 do 35 měsíců).

Celkově byly lokální a systémové reakce méně často pozorovány u dětí ve věku od 6 do 35 měsíců než u dětí ve věku od 3 do 8 let, kromě horečky, která byla častěji pozorována u dětí ve věku od 6 do 23 měsíců. Celkově byly systémové reakce častěji hlášeny u dětí ve věku od 6 do 11 měsíců než u dětí ve věku od 12 do 23 měsíců.

Níže uvedená tabulka uvádí procento pacientů, kteří po každé dávce vakcíny hlásili nežádoucí účinky, v rozdělení podle věkových skupin:

	Děti (N=48) ve věku od 6 do 11 měsíců		Děti (N=48) ve věku od 12 do 35 měsíců			
	1. dávka	2. dávka	1. dávka	2. dávka	1. dávka	2. dávka
Bolest či citlivost v místě vpichu	18,8 %	28,3%	50,0%		29,2%	
Zarudnutí v místě vpichu	10,4 %	19,6%	14,6%		33,3%	
Otok v místě vpichu	8,3 %	6,5%	2,1%		12,5%	
Indurace v místě vpichu	8,3 %	21,7%	12,5%		12,5%	
Ekchymóza v místě vpichu	2,1 %	4,3%	6,3%		6,3%	
			12 až 23 měsíců		24 až 35 měsíců	
			1. dávka	2. dávka	1. dávka	2. dávka
Horečka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	8,3 %	32,6 %	28,6 %	7,1 %	0,0 %	11,8 %
Bolest hlavy	-	-	-	-	2,9 %	5,9 %
Nevolnost	-	-	-	-	17,6 %	17,6 %
Bolest svalů	-	-	-	-	11,8 %	17,6 %
Třesavka	-	-	-	-	5,9 %	17,6 %
Zvracení	25,0 %	23,9 %	7,1 %	0,0 %	-	-
Abnormální plačtivost	39,6 %	37,0 %	14,3 %	14,3 %	-	-
Ospalost	22,9 %	30,4 %	14,3 %	28,6 %	-	-
Ztráta chuti k jídlu	33,3 %	30,4 %	42,9 %	21,4 %	-	-
Podrážděnost	45,8 %	50,0 %	28,6 %	28,6 %	-	-

Po každé dávce vakcíny byly hlášeny následující nevyžádané reakce: průjem (4,3 %) byl hlášen u dětí ve věku 6 až 11 měsíců a kašel (4,2 %) byl hlášen u dětí ve věku 12 až 35 měsíců.

- Post-marketingové sledování

Z post-marketingového sledování interpandemických trivalentních vakcín byly velmi vzácně hlášeny následující nežádoucí účinky, avšak jejich přesný výskyt nelze přesně spočítat:

Poruchy krve a lymfatického systému:

Přechodná trombocytopenie, přechodná lymfadenopatie

Poruchy imunitního systému:

Alergické reakce, vedoucí ve vzácných případech k šoku, angioedém

Poruchy nervového systému:

Neuralgie, parestázie, febrilní křeče, neurologické poruchy jako encefalomyelitida, neuritida a syndrom Guillain-Barré

Cévní poruchy:

Vaskulitida, vedoucí ve velmi vzácných případech k přechodnému poškození ledvin.

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Generalizované kožní reakce zahrnující svědění, kopřivku a nespecifickou vyrážku

Tento léčivý přípravek obsahuje thiomersal (organická sloučenina rtuti) jako konzervační prostředek a je možné, že se mohou objevit reakce přecitlivělosti (viz bod 4.4).

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné případy předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vakcíny proti chřipce, kód ATC: J07BB02.

Tento léčivý přípravek byl schválen v rámci takzvaného programu „podmínečného schválení“.

To znamená, že se čeká na další informace a důkazy o tomto léčivém přípravku.

Evropská léková agentura (EMA) kontroluje všechny nové informace o tomto přípravku a tento Souhrn údajů o přípravku bude pak podle potřeby aktualizován.

Tato část popisuje klinické zkušenosti s vakcínou HUMENZA po podání jedné nebo dvou dávek (0,5 ml nebo 0,25 ml) v 3týdenním intervalu.

Byla hodnocena imunogenita 21 dní po podání každé dávky a níže je uvedena míra séroprotekce, sérokonverze a faktor sérokonverze pro každou věkovou skupinu, stanoveno metodou hemaglutinační inhibice (HI).

Míra séroprotekce odpovídá podílu subjektů s postvakcinačním titrem $\geq 1:40$.

Míra sérokonverze odpovídá podílu subjektů s prevakcinačním titrem $< 1:10$ a postvakcinačním titrem $\geq 1:40$, nebo podílu subjektů s minimálně čtyřnásobným zvýšením z pre na postvakcinační titr.

Faktor sérokonverze odpovídá geometrickému průměru jednotlivých poměrů (postvakcinační/prevakcinační titry).

Všechny věkové skupiny:

- Výsledky imunogenity při použití séroneutralizační metody (SN) jsou shodné s výsledky získanými metodou HI.
- V současnosti nejsou k dispozici údaje o perzistenci protilátek

Dospělé osoby (ve věku od 18 do 60 let):

V klinické studii byla hodnocena imunogenita 21 dní po každé aplikaci vakcíny HUMENZA podané v rozestupu 21 dní 99 dospělým osobám.

Míra séroprotekce, sérokonverze a faktor sérokonverze s použitím metody hemaglutinační inhibice (HI) byly následující:

	Dospělí ve věku 18 až 60 let	
	Celkově zařazeno subjektů N= 99	Sérumnegativních subjektů před vakcinací N= 55
21 dní po 1. dávce		
Míra séroprotekce* % [95 % CI]	97,0 % [91,4; 99,4]	94,5 % [84,9; 98,9]
Míra sérokonverze** % [95 % CI]	93,9 % [87,3; 97,7]	94,5 % [84,9; 98,9]
Faktor sérokonverze*** [95 % CI]	76,0 [56,6; 102]	94,0 [64,5; 137]
21 dní po 2. dávce		
Míra séroprotekce* % [95 % CI]	100 % [96,3; 100]	100 % [96,3; 100]
Míra sérokonverze** % [95 % CI]	99,0 % [94,4; 100]	100 % [96,3; 100]
Faktor sérokonverze*** [95 % CI]	115 [89,1; 147]	178 [134; 235]

* Podíl subjektů s postvakcinačním titrem $\geq 1:40$

** Pro subjekty s prevakcinačním titrem $< 1:10$, podíl subjektů s postvakcinačním titrem $\geq 1:40$ a pro subjekty s prevakcinačním titrem $\geq 1:10$, podíl subjektů s minimálně čtyřnásobným zvýšením postvakcinačního titru

*** Geometrický průměr jednotlivých poměrů (postvakcinační/prevakcinační titry)

Starší osoby (nad 60 let věku):

V klinické studii byla hodnocena imunogenita 21 dní po každé injekci vakcíny HUMENZA podané v rozestupu 21 dní 54 starším osobám (29 starších osob ve věku 61 až 70 let, 18 starších osob ve věku 71 až 80 let a 7 osob ve věku 81 let a více).

Míra séroprotektce, sérokonverze a faktor sérokonverze s použitím metody HI byly následující:

	Starší osoby ve věku 61 až 70 let		Starší osoby ve věku 71 až 80 let		Starší osoby ve věku 81 let a více	
	Celkově zařazeno subjektů N= 29	Sérumnegativní ch subjektů před vakcinací N= 14	Celkově zařazeno subjektů N= 18	Sérumnegativní ch subjektů před vakcinací N= 7	Celkově zařazeno subjektů N= 7	Sérumnegativních subjektů před vakcinací N= 1
21 dní po 1. dávce						
Míra séroprotektce * % [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 % Nevypočteno
Míra sérokonverze ** % [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 % Nevypočteno
Faktor sérokonverze*** [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 Nevypočteno
21 dní po 2. dávce						
Míra séroprotektce * % [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 % Nevypočteno
Míra sérokonverze ** % [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 % Nevypočteno
Faktor sérokonverze *** [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 Nevypočteno

* Podíl subjektů s postvakcinačním titrem $\geq 1:40$

** Pro subjekty s prevakcinačním titrem $< 1:10$, podíl subjektů s postvakcinačním titrem $\geq 1:40$ a pro subjekty s prevakcinačním titrem $\geq 1:10$, podíl subjektů s minimálně čtyřnásobným zvýšením postvakcinačního titru

***Geometrický průměr jednotlivých poměrů (postvakcinační/prevakcinační titry)

Děti a dospívající (ve věku 3 až 17 let):

V klinické studii byla hodnocena imunogenita 21 dní po každé aplikaci vakcíny HUMENZA podané v rozestupu 21 dní 50 dětem ve věku 3 - 8 let a 49 dospívajícím ve věku 9 - 17 let.

Míra séroprotekce, sérokonverze a faktor sérokonverze s použitím metody HI byly následující:

	Děti ve věku 3 až 8 let	Dospívající ve věku 9 až 17 let	
	Celkem zařazeno subjektů N= 50	Celkem zařazeno subjektů N= 49	Sérumnegativních subjektů před vakcinací N= 37
21 dní po 1. dávce			
Míra séroprotekce * % [95 % CI]	100 % [92,9; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100,0]
Míra sérokonverze ** % [95 % CI]	100 % [92,9; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100]
Faktor sérokonverze*** [95 % CI]	124 [99,6; 156]	177 [130; 241]	203 [149; 276]
21 dní po 2. dávce			
Míra séroprotekce * % [95 % CI]	100 % [92,7; 100]	100 % [92,7; 100]	100 % [90,5; 100]
Míra sérokonverze ** % [95 % CI]	100 % [92,7; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100]
Faktor sérokonverze *** [95 % CI]	883 [745; 1046]	527 [393; 706]	745 [620; 895]

* Podíl subjektů s postvakcinačním titrem $\geq 1:40$

** Pro subjekty s prevakcinačním titrem $< 1:10$, podíl subjektů s postvakcinačním titrem $\geq 1:40$ a pro subjekty s prevakcinačním titrem $\geq 1:10$, podíl subjektů s minimálně čtyřnásobným zvýšením postvakcinačního titru

*** Geometrický průměr jednotlivých poměrů (postvakcinační/prevakcinační titry)

Všechny děti ve věku od 3 do 8 let byly před vakcinací séronegativní.

Děti (ve věku od 6 do 35 měsíců):

V otevřené klinické studii byly podávány dvě poloviční dávky (0,25 ml) vakcíny

HUMENZA v 3týdenním intervalu 48 dětem ve věku od 6 do 11 měsíců a 48 dětem ve věku od 12 do 35 měsíců.

Imunogenita 21 dnů po každé poloviční dávce (0,25 ml) vakcíny HUMENZA vyjádřená mírou séroprotekce, mírou sérokonverze a faktorem sérokonverze pomocí metody HI byla následující:

	Děti (ve věku 6 až 11 měsíců)	Děti (ve věku 12 až 35 měsíců)
	Celkově zařazeno subjektů N= 48	Celkově zařazeno subjektů N= 48
21 dní po 1. dávce		
Míra séroprotekce* % [95 % CI]	95,7 % [85,5; 99,5]	97,8 % [88,5; 99,9]
Míra sérokonverze** % [95 % CI]	95,7 % [85,5; 99,5]	97,8 % [88,5; 99,9]
Faktor sérokonverze*** [95 % CI]	39,9 [30,8; 51,7]	50,7 [38,1; 67,4]
21 dní po 2. dávce		
Míra séroprotekce* % [95 % CI]	100 % [91,8; 100]	100 % [92,5; 100]
Míra sérokonverze** % [95 % CI]	100 % [91,8; 100]	100 % [92,5; 100]
Faktor sérokonverze*** [95 % CI]	602 [495; 731]	543 [441; 670]

* Podíl subjektů s postvakcinačním titrem $\geq 1:40$

** Pro subjekty s prevakcinačním titrem $<1:10$, podíl subjektů s povakcinačním titrem $\geq 1:40$ a pro subjekty s prevakcinačním titrem $\geq 1:10$, podíl subjektů s minimálně čtyřnásobným zvýšením postvakcinačního titru

*** Geometrický průměr jednotlivých poměrů (postvakcinační/prevakcinační titry)

Všechny děti ve věku od 6 do 35 měsíců byly před vakcinací seronegativní.

Informace z neklinických studií

Ve srovnávací studii s fretkami prokázala vakcína podobnou ochranu po jedné nebo dvou lidských dávkách na základě makroskopického vyšetření plic, ztráty tělesné váhy (jako ukazatel choroby po vystavení viru) a virové zátěžení plic a horních dýchacích cest.

Byla hodnocena schopnost vakcíny HUMENZA po jednom nebo dvou podáních chránit fretky proti infekci plic. Skupiny po 7 fretkách byly očkovány intramuskulárně (IM) jednou lidskou dávkou vakcíny HUMENZA (3,8 μ g HA a plnou dávkou AF03) (v D21) nebo dvou-dávkovým podáním jedné lidské dávky v 3týdenních intervalech (v D0 a D21) a poté srovnávány s kontrolní skupinou (adjuvans AF03 zředěno v PBS). Čtyři týdny po posledním podání vakcíny byly fretky vystaveny homolognímu kmeni A/H1N1/Netherlands/602/2009 divokého typu.

Jedno podání lidské dávky vakcíny HUMENZA vyvolalo titry HI ≥ 80 a MN (mikroneutralizační) titry ≥ 160 specifické pro vakcinační kmen u 100 % očkovaných zvířat a dvoudávkový režim podávání výrazně zvýšil (nejméně 5násobné zvýšení) titr protilátek HI a MN. V průměru byl u kontrolní skupiny zaznamenán 4 dny po injekci 20% úbytek tělesné váhy. Tento úbytek tělesné váhy byl snížen na ≤ 8 % u zvířat, která dostala 1 nebo 2 dávky vakcíny HUMENZA. Čtyři dny po vystavení viru bylo v kontrolní skupině 34 % plic zasaženo a vykazovalo plicní lézi spojenou s vysokou hladinou replikace virů v plicní tkáni ($\geq 4,7$ TCID₅₀/g tkáně).

U fretek, jimž byly podány jedna nebo dvě dávky vakcíny HUMENZA, bylo dosaženo významného snížení poškození plic (4 % nebo 1 % zasažených plic) a virového zátěžení plic (snížení o více než 4 log₁₀), což mělo za následek, že u 86 % (6 ze 7 fretek) nebo 100 % fretek nebyl v plicích zjištěn žádný zjištělný vir. Ochrana proti infekci plic byla spojena s vakcínou vyvolanými titry HI ≥ 40 , což je titr popsáný u lidí, který je spojen s ochranou proti sezónní chřipce. Úbytek virů byl hodnocen pomocí měření replikace virů v nosním a krčním výtěru a výsledek dokazuje, že vakcína HUMENZA je schopna soustavně snižovat virové zátěžení horních cest dýchacích.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Dostupné neklinické údaje získané s vakcínou HUMENZA nebo se stejnou vakcínou, ale s jiným kmenem (A/H5N1), neprokázaly žádné zvláštní riziko pro člověka na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání, studií toxicity v průběhu reprodukce a vývoje a výzkumnou studií pneumopatologie.

Opakované injekce vakcíny vyvolaly mírný lokální zánět u králíků a nevedly k exacerbacii pneumonie u opic po expozici rodičovskému viru divokého typu. Expozice králíků vakcíně nebo pouze samotnému adjuvansu A03 prokázala malé zvýšení apoptózy/nekrózy lakrymálních tkání při podání vyšších dávek, než jsou podávány lidem. Expozice králíček samic před pářením a během březosti neprokázala žádné účinky na vývoj embrya a plodu.

Adjuvans AF03 nebylo mutagenní nebo klastogenní a vyvolalo přechodné zánětlivé změny ve studiích toxicity po opakovaném podávání (u potkanů a králíků). Studie reprodukční a vývojové toxicity prováděné na potkanech a králících s AF03 neprokázaly žádné vlivy na plodnost samic, březost, vývoj embrya a plodu a na časný postnatální vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Lahvička s antigenem:

Thiomersal
Chlorid sodný
Chlorid draselný
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrogenfosforečnan draselný
Voda na injekci

Lahvička s adjuvans:

Chlorid sodný
Chlorid draselný
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrogenfosforečnan draselný
Voda na injekci

Adjuvans, viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

6 měsíců.

Po smíšení: Uchovávejte vakcínu HUMENZA v chladničce (2 °C – 8 °C) a použijte do 24 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání po otevření viz bod 6.3.

Uchovávejte lahvičky ve vnějším obalu, aby byly chráněny před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Jedno balení obsahuje:

- Jedno balení 10 lahviček (sklo typu I), každá s 1,5 ml suspenze (antigen) se zátkou (chlorobutyl).
- Jedno balení 10 lahviček (sklo typu I), každá s 4,5 ml emulze (adjuvans) se zátkou (chlorobutyl).

Počet dávek po smísení obsahu lahvičky s antigenem a lahvičky s adjuvans: 10 dávek po 0,5 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

HUMENZA sestává ze 2 samostatných lahviček:

- 1 lahvička obsahující antigen (suspenze)
- 1 lahvička obsahující adjuvans (emulze)

Tyto dvě komponenty se musí před použitím smísit.

Pokyny pro smísení vakcíny:

1. Před smísením se musí nechat obě lahvičky (antigen a adjuvans) vytemperovat na pokojovou teplotu a musí se jemně otáčet mezi dlaněmi a vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují cizí částice a nemají abnormální fyzikální vzhled. Pokud se jedna z těchto dvou závad objeví, (včetně částeček gumy z uzávěru) musíte vakcínu zlikvidovat.
2. Vakcína se smísí tak, že se celý obsah lahvičky s antigenem natáhne jehlou do sterilní stříkačky a pak se přidá do lahvičky s adjuvans.
3. Po přidání antigenu do adjuvans se musí výsledná směs jemně protřepat otáčivým pohybem alespoň 5 krát. Po promíchání má vakcína vzhled bílé, neprůhledné emulze.
4. Objem vakcíny HUMENZA po smísení je nejméně 6 ml a dovoluje natáhnout několik dávek (vícedávková lahvička). Před podáním dávky si přečtěte doporučený návod k podávání v kapitole 4.2.
5. Po smísení musí být vakcína HUMENZA uchovávána v chladničce (2 °C – 8 °C) (nikdy ji neukládejte do mrazničky) a poté použita do 24 hodin.
6. Pro usnadnění sledování a včasné likvidace částečně použitého obsahu lahviček se doporučuje napsat datum a hodinu smísení čitelně na štítek lahvičky s adjuvans.

Pokyny k podání vakcíny:

1. Před podáním injekce se musí vakcína vytemperovat na pokojovou teplotu tak, že se lahvička jemně otáčí krouživým pohybem mezi dlaněmi (ne déle než 5 minut).
2. Před každým podáním injekce se musí vícedávková lahvička jemně protřepat krouživými pohyby alespoň 5 krát.
3. Obsah vícedávkové lahvičky i obsah injekční stříkačky po natažení vakcíny musí být vizuálně zkontrolován. Vakcína má vzhled bílé neprůhledné emulze. Pokud pozorujete jakoukoli odchylku od tohoto popisu a/nebo jakékoli cizí částice (včetně např. částice gumy ze zátky), musíte vakcínu zlikvidovat.
4. Každá dávka vakcíny 0,5 nebo 0,25 ml (poloviční dávka) se musí natahovat novou sterilní injekční stříkačkou a podávat nitrosvalově.

Částečně použitá vícedávková lahvička musí být okamžitě zlikvidována, pokud:

- Nebyl plně dodržen sterilní postup při natažení dávky.
- Existuje podezření, že částečně použitá lahvička byla kontaminována.
- Existují viditelné známky kontaminace, jako např. změna vzhledu.

Aby se zachovala možnost vysledovat produkt, který obdržela každá očkováná osoba, je třeba zaznamenat název vakcíny a číslo šarže za použití samolepících štítků dodaných v balení lahviček s adjuvans a antigenem.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské lékové agentury (<http://www.ema.europa.eu>).