

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HUMENZA suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă  
Vaccin gripal pandemic (H1N1) (virion fragmentat, inactivat, cu adjuvant).

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

HUMENZA constă din două flacoane: un flacon conținând antigenul (suspensie) și un flacon conținând adjuvantul (emulsie), care sunt amestecate înainte de administrare.

După amestecare, 1 doză (0,5 ml) conține:

Virus gripal fragmentat\*, inactivat, conținând antigen echivalent cu:  
Tulpină tip A/California/7/2009 (H1N1) (NYMC X-179A).....3,8 micrograme\*\*

\* cultivat pe ouă

\*\* exprimat în micrograme hemaglutinină

Acest vaccin corespunde recomandărilor OMS și deciziei UE pentru pandemie.

Adjuvant AF03 compus din squalen (12,4 miligrame), sorbitan oleat (1,9 miligrame), eter polioxiutilen cetostearilic (2,4 miligrame) și manitol (2,3 miligrame)

Odată amestecate, suspensia și emulsia formează un vaccin multi-doză într-un flacon. Vezi pct. 6.5 pentru numărul de doze per flacon.

Excipienți:

Vaccinul conține tiomersal 11,3 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă.

Antigenul este o suspensie în coloră, limpede până la opalescentă.

Adjuvantul este o emulsie albă, opacă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Profilaxia gripei într-o situație de pandemie declarată în mod oficial (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Vaccinul gripal pandemic trebuie utilizat conform recomandărilor oficiale.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Pentru diferitele grupe de vârstă, referitor la administrarea HUMENZA există date limitate (adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani), date foarte limitate (adulți cu vârsta de 61 de ani și peste, copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani) sau nu există date (copii cu vârsta sub 6 luni), după cum este detaliat la pct. 4.4, 4.8 și 5.1.

Copii cu vârsta peste 3 ani, adolescenți și adulți cu vârsta sub 60 de ani:

O doză de 0,5 ml la o dată stabilită.

Datele privind imunogenitatea, obținute la trei săptămâni de la administrarea Humenza în studii clinice sugerează că o singură doză ar putea fi suficientă.

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

Vârstnici cu vârsta peste 60 de ani:

O doză de 0,5 ml la o dată stabilită.

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

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 3 ani:

O jumătate de doză, de 0,25 ml, la o dată stabilită.

Date referitoare la imunogenitate obținute în studii clinice de la un număr limitat de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni arată că se obține în continuare un răspuns imun la o a doua jumătate de doză de 0,25 ml, administrată după un interval de trei săptămâni.

Utilizarea unei a doua jumătăți de doză trebuie să ia în considerare informațiile furnizate la pct. 4.4, 4.8 și 5.1.

Copii cu vârsta sub 6 luni:

În prezent, nu se recomandă vaccinarea la această grupă de vârstă.

Pentru informații suplimentare, vezi pct. 5.1.

Se recomandă ca la subiecții la care se administrează prima doză de HUMENZA să se efectueze întreg ciclul de vaccinare cu HUMENZA (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Imunizarea trebuie efectuată prin injecție intramusculară (i.m.), preferabil în mușchiul deltoid sau în partea antero-laterală a coapsei (în funcție de masa musculară)..

Pentru instrucțiuni privind prepararea, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Antecedente de reacție anafilactică (adică, care poate pune viața în pericol) la oricare dintre constituenți sau la urmele de reziduuri (ovalbumină, proteine de ou și pasăre, neomicină, octoxinol-9, formaldehidă). Dacă se consideră că vaccinarea este necesară, facilitățile pentru manevrele de resuscitare trebuie să fie imediat disponibile, în caz de necesitate.

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

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

Este necesară o atitudine precaută în cazul administrării acestui vaccin la persoane cu hipersensibilitate cunoscută (alta decât reacția anafilactică) la substanța activă, la oricare dintre excipienți, la tiomersal și la reziduuri (ovalbumină, proteine de ou și de pasăre, neomicină, octoxinol-9, formaldehidă).

La fel ca în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, este necesar ca tratamentul și supravegherea medicală adecvate să fie întotdeauna imediat disponibile, în eventualitatea evenimentelor anafilactice rare, care pot să apară în urma administrării vaccinului.

Dacă situația de pandemie o permite, imunizarea va fi amânată la subiecții cu boli febrile severe sau infecții acute.

HUMENZA nu trebuie administrat intravascular în nicio situație.

Nu există date privind administrarea HUMENZA pe cale subcutanată. Prin urmare, personalul medical trebuie să evalueze beneficiile și riscurile potențiale pe care le implică administrarea vaccinului la persoane cu trombocitopenie sau orice altă tulburare de coagulare, care contraindică administrarea injecțiilor intramusculare, cu excepția situației în care beneficiul potențial depășește riscul de sângerare.

Nu există date privind administrarea vaccinurilor conținând adjuvantul AF03 înainte sau după alte tipuri de vaccinuri antigripale destinate utilizării pre-pandemice sau în timpul pandemiei.

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

Este posibil să nu fie indus un răspuns imun capabil să ofere protecție la toate persoanele vaccinate (vezi pct. 5.1).

Datele foarte limitate referitoare la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni (N=96) la care s-au administrat două doze de 0,25 ml (jumătate din doza pentru adulți) cu un interval de 3 săptămâni între doze indică o creștere a frecvenței reacțiilor la nivelul locului injectării și a simptomelor generale (vezi pct. 4.8.). În special, frecvența febrei (temperatură axilară  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) poate crește în mod considerabil după a doua doză. Ca urmare, este recomandată monitorizarea temperaturii și luarea de măsuri pentru a scădea febra (cum ar fi medicamente antipiretice în funcție de cerințele clinice) la copiii mici (de ex. până la aproximativ 8 ani) după fiecare vaccinare.

Sunt disponibile date foarte limitate de siguranță și imunogenitate din studiile clinice cu HUMENZA la adulți în vârstă de peste 60 de ani.

Nu există date referitoare la siguranță, imunogenitate sau eficacitate care să susțină schimbul reciproc al HUMENZA cu alte vaccinuri pentru pandemia cu H1N1.

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

Nu există date cu privire la administrarea concomitentă a HUMENZA cu alte vaccinuri. Cu toate acestea, dacă este luată în considerare administrarea concomitentă cu un alt vaccin, imunizarea trebuie efectuată în membre diferite. Trebuie menționat faptul că reacțiile adverse pot fi amplificate.

Răspunsul imun poate fi diminuat dacă pacientul urmează un tratament imunosupresor.

Ca urmare a vaccinării împotriva gripei, pot fi obținute rezultate fals pozitive ale testelor serologice care utilizează metoda ELISA pentru detectarea anticorpilor împotriva virusului imunodeficienței umane (HIV-1), virusului hepatitei C și, în special, virusului HTLV -1. În asemenea cazuri, metoda Western blot dă rezultate negative. Aceste rezultate fals pozitive tranzitorii ar putea fi determinate de producerea de IgM, ca răspuns la vaccin.

#### **4.6 Sarcina și alăptarea**

Nu au fost obținute date la gravide sau la femei care alăptează cu privire la utilizarea vaccinului HUMENZA sau a oricărui alt vaccin care conține adjuvantul AF03.

Un studiu de toxicitate asupra dezvoltării fetale și a funcției de reproducere cu HUMENZA, efectuat la iepuri nu a relevat niciun efect asupra dezvoltării embrio-fetale

Poate fi luată în considerare utilizarea HUMENZA în timpul sarcinii și alăptării dacă acest lucru este considerat necesar, având în vedere recomandările oficiale.

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

Unele dintre efectele menționate la punctul 4.8 „Reacții adverse” pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

#### 4.8 Reacții adverse

- Studii clinice

##### Adulți și vârstnici:

În cadrul unui studiu clinic deschis, în care au fost incluși 153 subiecți (99 adulți și 54 vârstnici), au fost administrate două doze (0,5 ml) de HUMENZA, la un interval de 3 săptămâni una de cealaltă.

Reacțiile locale și sistemice au apărut în decurs de 7 zile de la administrarea oricărei doze de vaccin. De obicei, aceste reacții au dispărut în mod spontan în termen de 1- 3 zile de la apariție. Severitatea acestor reacții a fost variabilă, de la gradul 1 (ușoare) la gradul 2 (moderate). Incidența reacțiilor de gradul 3 (grave) a fost, în general, mică ( $\leq 2\%$ ).

Cea mai frecventă reacție a fost durerea la nivelul locului de injectare.

În general, reacțiile au fost mai frecvente la adulți decât la vârstnici și mai puțin frecvente după a doua doză la ambele grupe de vârstă.

Reacțiile adverse raportate ca urmare a administrării oricărei doze de vaccin sunt prezentate mai jos, în conformitate cu următoarele categorii de frecvență:

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 ( $< 1/10000$ )

##### *Tulburări ale sistemului nervos*

- Foarte frecvente: cefalee

##### *Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*

- Foarte frecvente: mialgie

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

- Foarte frecvente: durere la nivelul locului de injectare
- Frecvente: stare generală de rău, frisoane, febră, reacții la nivelul locului de injectare cum sunt indurație, eritem, edem, echimoză

##### Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani):

Au fost administrate două doze (0,5 ml) de HUMENZA, la un interval de 3 săptămâni una de cealaltă, în cadrul unui studiu clinic deschis, la 50 copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani și 49 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani. A fost evaluată siguranța după fiecare administrare.

În general, reacțiile au fost mai frecvente la copii și adolescenți decât la adulți și vârstnici.

Reacțiile locale și sistemice au apărut în decurs de 7 zile de la administrarea oricărei doze de vaccin. De obicei, aceste reacții au dispărut în mod spontan în termen de 1- 3 zile de la debut.

Severitatea reacțiilor locale și sistemice a variat, în principal, de la gradul 1 (ușoare) la gradul 2 (moderate). Incidența reacțiilor de gradul 3 (severe) a fost, în general, mică (de la 2 la 14% la copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani și de la 2 la 8,2% la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani).

La copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani reacțiile adverse cele mai frecvente au fost durerea la locul de injectare și eritemul la locul de injectare. În general, la această grupă de vârstă, a fost raportată o frecvență mai mare a reacțiilor la locul de injectare și a febrei decât la adolescenți. În plus, a fost raportată o frecvență mai mare a febrei și a cefaleei după administrarea celei de-a doua doze decât după administrarea primei doze.

La adolescenții cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani, reacțiile adverse cele mai frecvente au fost durerea la locul de injectare și cefaleea. La această grupă de vârstă, a fost raportată o frecvență mai mare a cefaleei decât la copii, adulți și vârstnici.

În tabelul de mai jos, sunt prezentate, pe grupe de vârstă, proporțiile procentuale ale subiecților care au raportat următoarele reacții adverse în urma fiecărei doze:

	Copii (N=50) cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani		Adolescenți (N=49) cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani	
	Prima doză	A doua doză	Prima doză	A doua doză
Durere la nivelul locului de injectare	80,0 %	74,0 %	79,6 %	67,3 %
Eritem la nivelul locului de injectare	36,0 %	38,0 %	22,4 %	22,4 %
Tumefiere la nivelul locului de injectare	20,0 %	18,0 %	12,2 %	12,2 %
Indurație la nivelul locului de injectare	18,0 %	10,0 %	10,2 %	12,2 %
Echimoze la nivelul locului de injectare	18,0 %	12,0 %	4,1 %	2,0 %
Febră	4,0 %	20,0 %	6,1 %	6,1 %
Cefalee	20,0 %	32,0 %	57,1 %	42,9 %
Stare generală de rău	20,0 %	36,0 %	36,7 %	32,7 %
Mialgie	32,0 %	24,0 %	36,7 %	32,7 %
Frisoane	16,0 %	18,0 %	26,5 %	26,5 %

În ceea ce privește reacțiile adverse raportate spontan după oricare dintre vaccinări, încălzirea la nivelul locului de injectare (4%) a fost raportată la copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani iar durerea orofaringiană (6,1%) a fost raportată la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani.

#### Copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 luni:

În cadrul unui studiu clinic deschis, au fost administrate două jumătăți de doză (0,25 ml) de HUMENZA, la un interval de 3 săptămâni, la 48 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni și la 48 de copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 35 luni.

Reacții locale și sistemice au apărut în decurs de 7 zile de la oricare administrare a vaccinului. De obicei, aceste reacții au dispărut în mod spontan în termen de 1- 3 zile de la apariție.

Severitatea reacțiilor locale și sistemice a variat, în principal, de la gradul 1 (ușoare) la gradul 2 (moderate). Incidența reacțiilor de gradul 3 (severe) a fost, în general, mică (de la 6,5 la 8,3% la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni și de la 8,3 la 12,5% la copiii cu vârsta cuprinsă între 12 și 35 de luni).

În general, reacțiile locale și sistemice au fost observate mai puțin frecvent la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni decât la copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani, cu excepția febrei care a fost observată mai frecvent la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 23 luni. În general, reacțiile sistemice au fost raportate mai frecvent la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni decât la copiii cu vârsta cuprinsă între 12 și 23 luni.

În tabelul de mai jos sunt prezentate, pe grupe de vârstă, proporțiile procentuale ale subiecților care au raportat următoarele reacții adverse, în urma administrării fiecărei doze:

	Copii (N=48) cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni		Copiii (N=48) cu vârsta cuprinsă între 12 și 35 luni			
	Prima doză	A doua doză	Prima doză		A doua doză	
Durere/sensibilitate la nivelul locului de injectare	18,8 %	28,3 %	50,0 %		29,2%	
Eritem la nivelul locului de injectare	10,4 %	19,6 %	14,6 %		33,3%	
Tumefiere la nivelul locului de injectare	8,3 %	6,5 %	2,1 %		12,5%	
Indurație la nivelul locului de injectare	8,3 %	21,7 %	12,5 %		12,5%	
Echimoze la nivelul locului de injectare	2,1 %	4,3 %	6,3 %		6,3%	
			între 12 și 23 luni		între 24 și 35 luni	
			Prima doză	A doua doză	Prima doză	A doua doză
Febră ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )	8,3 %	32,6 %	28,6 %	7,1 %	0,0 %	11,8 %
Cefalee	-	-	-	-	2,9 %	5,9 %
Stare generală de rău	-	-	-	-	17,6 %	17,6 %
Mialgie	-	-	-	-	11,8 %	17,6 %
Frisoane	-	-	-	-	5,9 %	17,6 %
Vărsături	25,0 %	23,9 %	7,1 %	0,0 %	-	-
Plâns anormal	39,6 %	37,0 %	14,3 %	14,3 %	-	-
Somnolență	22,9 %	30,4 %	14,3 %	28,6 %	-	-
Pierdere a poftei de mâncare	33,3 %	30,4 %	42,9 %	21,4 %	-	-
Iritabilitate	45,8 %	50,0 %	28,6 %	28,6 %	-	-

În ceea ce privește reacțiile adverse raportate spontan după oricare dintre vaccinări, diareea (4,3 %) a fost raportată la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni iar tusea (4,2%) a fost raportată la copiii cu vârsta cuprinsă între 12 și 35 de luni.

- Supraveghere ulterioară punerii pe piață

Din experiența ulterioară punerii pe piață cu vaccinuri trivalente administrate în perioade inter-pandemice, evenimentele adverse enumerate mai jos au fost raportate foarte rar, chiar dacă nu a putut fi calculată o rată exactă a incidenței:

*Tulburări hematologice și limfatice:*

Trombocitopenie tranzitorie, limfadenopatie tranzitorie

*Tulburări ale sistemului imunitar:*

Reacții alergice, care în cazuri rare au mers până la șoc, angioedem

*Tulburări ale sistemului nervos:*

Nevralgie, parestezie, convulsii febrile, tulburări neurologice cum sunt: encefalomielite, nevrite și sindrom Guillain Barré

*Tulburări vasculare:*

Vasculită, asociată în cazuri foarte rare cu afectare renală tranzitorie

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:*

Reacții cutanate generalizate incluzând prurit, urticarie sau erupții cutanate tranzitorii nespecifice

Acest medicament conține tiomersal (un compus organomercuric) cu rol de conservant și, ca urmare, este posibil să apară reacții de sensibilizare (vezi pct. 4.4).

#### **4.9 Supradozaj**

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri antigripale, codul ATC: J07BB02.

Acest medicament a fost autorizat printr-o așa-numită „aprobare condiționată”.

Aceasta înseamnă că sunt așteptate dovezi suplimentare pentru acest medicament.

Agenția Europeană a Medicamentului va revizui orice informații noi privind medicamentul și acest Rezumat al Caracteristicilor Produsului va fi actualizat, după cum va fi necesar.

La acest punct este descrisă experiența clinică cu HUMENZA după administrarea a una sau două doze de vaccin (0,5 ml sau 0,25 ml), la un interval de 3 săptămâni.

Imunogenitatea la 21 de zile după fiecare doză a fost estimată și este prezentată mai jos, pentru fiecare grupă de vârstă, în funcție de rata de seroprotecție, rata de seroconversie și factorul de seroconversie, folosind metoda de inhibare a hemaglutinării (IH).

Rata de seroprotecție corespunde procentului de subiecți ce au realizat un titru post vaccinare  $\geq 1:40$ .

Rata de seroconversie corespunde procentului de subiecți cu un titru pre-vaccinare  $<1:10$  și care ating post-vaccinare un titru  $\geq 1:40$  sau procentului de subiecți ce au realizat o creștere de 4 ori a titrului, între pre- și post-vaccinare.

Factorul de seroconversie corespunde mediei geometrice a rapoartelor individuale ale titrurilor (post-/pre-vaccinare).

Pentru toate grupele de vârstă:

- Rezultatele imunogenității observate prin metoda seroneutralizării (SN) reflectă cele observate cu metoda IH.
- Nu există date disponibile în prezent privind persistența anticorpilor.

Adulți (cu vârste cuprinse între 18 și 60 ani):

În cadrul unui studiu clinic, a fost evaluată imunogenitatea la 21 de zile după fiecare injectare de HUMENZA, efectuată după cele 21 de zile, la 99 adulți.



Rata de seroprotecție, rata de seroconversie și factorul de seroconversie, utilizând metoda de inhibare a hemaglutinării (IH), au fost următoarele:

	Adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 ani	
	Total subiecți înrolați N = 99	Subiecți seronegativi înainte de vaccinare N = 55
<b>21 de zile după prima doză</b>		
Rata de seroprotecție* % (95% ÎÎ)	97,0 % [91,4; 99,4]	94,5 % [84,9; 98,9]
Rata de seroconversie** % (95% ÎÎ)	93,9 % [87,3; 97,7]	94,5 % [84,9; 98,9]
Factorul de seroconversie*** (95% ÎÎ)	76,0 [56,6; 102]	94,0 [64,5; 137]
<b>21 de zile după a doua doză</b>		
Rata de seroprotecție* % (95% ÎÎ)	100 % [96,3; 100]	100,0 % [96,3; 100]
Rata de seroconversie** % (95% ÎÎ)	99,0 % [94,4; 100]	100 % [96,3; 100]
Factorul de seroconversie*** (95% ÎÎ)	115 [89,1; 147]	178 [134; 235]

\* Proporția subiecților care au atins un titru  $\geq 1:40$  post-vaccinare

\*\*Pentru subiecții cu un titru pre-vaccinare  $< 1:10$ , proporția subiecților care au atins un titru  $\geq 1:40$  post-vaccinare iar pentru subiecții cu un titru pre-vaccinare  $\geq 1:10$ , proporția subiecților care au atins o creștere  $\geq$  patru ori a titrului de la pre-vaccinare la post-vaccinare

\*\*\* Media geometrică a raporturilor individuale (titru post-vaccinare/titru pre-vaccinare)

#### Vârstnici (cu vârsta $> 60$ ):

În cadrul unui studiu clinic, a fost evaluată imunogenitatea la 21 de zile după fiecare injecție de HUMENZA, efectuată după cele 21 de zile la 54 vârstnici (29 vârstnici cu vârsta cuprinsă între 61 și 70 ani, 18 vârstnici cu vârsta cuprinsă între 71 și 80 ani și 7 vârstnici cu vârsta peste 81 ani).

Rata de seroprotecție, rata de seroconversie și factorul de seroconversie, utilizând metoda IH, au fost următoarele:

	Vârșnici cu vârsta cuprinsă între 61 și 70 ani		Vârșnici cu vârsta cuprinsă între 71 și 80 ani		Vârșnici cu vârsta peste 81 ani	
	<b>Total subiecți înrolați</b> N = 29	<b>Subiecți seronegativi înainte de vaccinare</b> N = 14	<b>Total subiecți înrolați</b> N = 18	<b>Subiecți seronegativi înainte de vaccinare</b> N = 7	<b>Total subiecți înrolați</b> N = 7	<b>Subiecți seronegativi înainte de vaccinare</b> N = 1
<b>21 de zile după prima doză</b>						
Rata de seroprotecție* % (95% ÎÎ)	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 % Nu a fost calculată
Rata de seroconversie ** % (95% ÎÎ)	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 % Nu a fost calculată
Factorul de seroconversie *** (95% ÎÎ)	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 Nu a fost calculată
<b>21 de zile după a doua doză</b>						
Rata de seroprotecție* % (95% ÎÎ)	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 % Nu a fost calculată
Rata de seroconversie ** % (95% ÎÎ)	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 % Nu a fost calculată
Factorul de seroconversie *** (95% ÎÎ)	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 Nu a fost calculată

\* Proportia subiecților care au atins un titru  $\geq 1:40$  postvaccinare

\*\*Pentru subiecții cu un titru pre-vaccinare  $< 1:10$ , proporția subiecților care au atins un titru  $\geq 1:40$  post-vaccinare, iar pentru subiecții cu un titru pre-vaccinare  $\geq 1:10$ , proporția subiecților care au atins o creștere  $\geq$  patru ori a titrului de la pre-vaccinare la post-vaccinare

\*\*\* Media geometrică a raporturilor individuale (titru post-vaccinare/titru pre-vaccinare)

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani):

În cadrul unui studiu clinic a fost evaluată imunogenitatea la 21 de zile după fiecare injecție de HUMENZA, efectuată după cele 21 de zile, la 50 de copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani și 49 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani.

Rata de seroprotecție, rata de seroconversie și factorul de seroconversie, utilizând metoda IH, au fost următoarele:

	Copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani	Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani	
	<b>Total subiecți înrolați</b> N = 50	<b>Total subiecți înrolați</b> N = 49	<b>Subiecți seronegativi înainte de vaccinare</b> N = 37
<b>21 de zile după prima doză</b>			
Rata de seroprotecție* % (95% ÎÎ)	100 % [92,9; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100,0]
Rata de seroconversie** % (95% ÎÎ)	100 % [92,9; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100]
Factorul de seroconversie*** (95% ÎÎ)	124 [99,6; 156]	177 [130; 241]	203 [149; 276]
<b>21 de zile după a doua doză</b>			
Rata de seroprotecție* % (95% ÎÎ)	100 % [92,7; 100]	100 % [92,7; 100]	100 % [90,5; 100]
Rata de seroconversie** % (95% ÎÎ)	100 % [92,7; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100]
Factorul de seroconversie*** (95% ÎÎ)	883 [745; 1046]	527 [393; 706]	745 [620; 895]

\* Proportia subiecților care au atins un titru  $\geq 1:40$  postvaccinare

\*\*Pentru subiecții cu un titru pre-vaccinare  $< 1:10$  proporția subiecților care au atins un titru  $\geq 1:40$  post-vaccinare iar pentru subiecții cu un titru pre-vaccinare  $\geq 1:10$ , proporția subiecților care au atins o creștere  $\geq$  patru ori a titrului de la pre-vaccinare la post-vaccinare

\*\*\* Media geometrică a raporturilor individuale (titru post-vaccinare/titru pre-vaccinare)

Toți copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani erau seronegativi înainte de vaccinare.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 luni.

În cadrul unui studiu clinic deschis, au fost administrate două jumătăți de doză (0,25 ml) de HUMENZA, la un interval de 3 săptămâni, la 48 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni și la 48 de copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 35 luni.

Din punctul de vedere al ratei de seroprotecție, ratei de seroconversie și al factorului de seroconversie, utilizând metoda IH, imunogenicitatea la 21 zile după administrarea fiecărei jumătăți de doză (0,25 ml) de HUMENZA a fost următoarea:

	Copii (cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni)	Copii (cu vârsta cuprinsă între 12 și 35 luni)
	<b>Total subiecți înrolați</b> N = 48	<b>Total subiecți înrolați</b> N = 48
<b>21 de zile după prima doză</b>		
Rata de seroprotecție* % (95% Î)	95,7 % [85,5; 99,5]	97,8 % [88,5; 99,9]
Rata de seroconversie** % (95% Î)	95,7 % [85,5; 99,5]	97,8 % [88,5; 99,9]
Factorul de seroconversie*** (95% Î)	39,9 [30,8; 51,7]	50,7 [38,1; 67,4]
<b>21 de zile după a doua doză</b>		
Rata de seroprotecție* % (95% Î)	100 % [91,8; 100]	100 % [92,5; 100]
Rata de seroconversie** % (95% Î)	100 % [91,8; 100]	100,0 % [92,5; 100]
Factorul de seroconversie*** (95% Î)	602 [495; 731]	543 [441; 670]

\* Proporția subiecților care au atins un titru  $\geq 1:40$  postvaccinare

\*\*Pentru subiecții cu un titru pre-vaccinare  $< 1:10$ , proporția subiecților care au atins un titru  $\geq 1:40$  post-vaccinare, iar pentru subiecții cu un titru pre-vaccinare  $\geq 1:10$ , proporția subiecților care au atins o creștere  $\geq$  patru ori a titrului de la pre-vaccinare la post-vaccinare

\*\*\* Media geometrică a raporturilor individuale (titru post-vaccinare/titru pre-vaccinare)

Toți copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 luni erau seronegativi înainte de vaccinare.

#### Informații din studiile non-clinice

Un studiu de provocare efectuat la dihori a indicat o protecție similară după administrarea a una sau două doze de vaccin, de tipul celor administrate la om, pe baza examinării macroscopice a plămânilor, scăderii greutateii corporale (ca indicator al bolii după provocare) și încărcării virale la nivelul plămânilor și tractului respirator superior.

În cazul dihorilor, a fost evaluată capacitatea de protecție a HUMENZA împotriva infecției pulmonare, după una sau două administrări. Grupurile de câte 7 dihori au fost imunizate intramuscular (i.m.) cu o doză de HUMENZA de uz uman (3,8  $\mu$ g de HA și o doză completă de adjuvant AF03) (în ziua 21) sau cu 2-doze de uz uman, doze administrate la interval de 3 săptămâni (în ziua 0 și în ziua 21) și au fost comparate cu un grup de control (adjuvant AF03 diluat în PBS). După patru săptămâni de la ultima administrare a vaccinului, la dihori s-a efectuat provocarea cu tulpina omologă de tip sălbatic A/H1N1/Netherlands/602/2009.

Administrarea unei singure doze de uz uman de HUMENZA a generat titruri IH  $\geq 80$  și titruri MN (microneutralizare)  $\geq 160$  de anticorpi specifici tulpinii incluse în vaccin la 100% dintre animalele vaccinate, în timp ce schema de administrare cu două doze a generat o creștere marcată (de cel puțin 5 ori) a titrurilor IH și MN de anticorpi. La 4 zile după infectare, în grupul de control, a fost înregistrată o scădere medie de 20% a greutateii corporale. Această scădere a greutateii corporale a fost redusă la  $\leq 8\%$  la animalele la care s-au administrat 1 sau 2 doze de HUMENZA. În grupul de control, la patru zile după testul de provocare, 34% dintre plămâni au fost afectați și au prezentat leziuni pulmonare asociate cu niveluri înalte ale replicării virale în țesutul pulmonar ( $\geq 4,7$  TCID<sub>50</sub>/g țesut).

La dihori cărora li s-au administrat una sau două doze de HUMENZA, a fost obținută o reducere semnificativă a afectării pulmonare (afectare pulmonară de 4% și, respectiv, 1%) și a încărcării virale pulmonare (reducere mai mare de 4 log<sub>10</sub>), ceea ce a făcut ca 86% (6 dihori din 7) și, respectiv, 100% dintre dihori să nu prezinte virus detectabil în plămâni. Protecția împotriva infecției pulmonare a fost asociată cu titrurile IH  $\geq 40$  induse de vaccin, care la om sunt considerate ca fiind asociate cu protecția

împotriva gripei sezoniere. Eliminarea virusului a fost evaluată prin măsurarea replicării virale în probele de exsudat nazal și faringian, rezultatele demonstrând că HUMENZA a reușit să reducă în mod consecvent gradul de încărcare virală la nivelul căilor respiratoare superioare.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Nu este cazul.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice disponibile, obținute cu vaccinul HUMENZA sau cu același vaccin dar care se bazează pe o altă tulpină virală (A/H5N1) nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării, precum și un studiu investigațional de pneumopatologie.

Injectarea repetată a vaccinului a indus o inflamație locală moderată la iepuri, iar la maimuțe nu a produs o exacerbare a pneumoniei după expunerea la tulpina parentală, de tipul sălbatic, a virusului. Iepurii cărora li s-a administrat vaccinul sau numai adjuvant AF03 au demonstrat o ușoară creștere a proceselor de apoptoză/necroză în țesuturile lacrimale la doze mai mari decât doza administrată la om. Expunerea femelelor de iepure în perioada anterioară împerecherii și în timpul gestației nu a condus la niciun efect asupra dezvoltării embriofetale.

Adjuvantul, AF03, nu a fost mutagen sau clastogen și a indus modificări inflamatorii tranziente în studiile de toxicitate cu doze repetate (la șobolani și la iepuri). Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării efectuate la șobolani și la iepuri cu AF03 nu au indicat niciun efect asupra fertilității femelelor, a gestației, a dezvoltării embriofetale sau a dezvoltării postnatale timpurii..

# **6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE**

## **6.1 Lista excipienților**

*Flaconul cu antigen:*

Tiomersal  
Clorură de sodiu  
Clorură de potasiu  
Fosfat disodic dihidrat  
Dihidrogenofosfat de potasiu  
Apă pentru preparate injectabile

*Flaconul cu adjuvant:*

Clorură de sodiu  
Clorură de potasiu  
Fosfat disodic dihidrat  
Dihidrogenofosfat de potasiu  
Apă pentru preparate injectabile

Pentru adjuvant, vezi pct. 2.

## **6.2 Incompatibilități**

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

## **6.3 Perioada de valabilitate**

6 luni.

După amestecare, HUMENZA trebuie păstrat la frigider (2°C - 8°C) și trebuie utilizat în decurs de 24 de ore.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare după deschidere, vezi pct. 6.3.

A se ține flacoanele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

*Un ambalaj conține:*

- Un ambalaj cu 10 flacoane (sticlă de tip I) cu dop (clorbutil), a câte 1,5 ml suspensie (antigen).
- Un ambalaj cu 10 flacoane (sticlă de tip I) cu dop (clorbutil), a câte 4,5 ml emulsie (adjuvant).

Numărul de doze după amestecarea conținutului flaconului cu antigen cu cel al flaconului cu adjuvant: 10 doze a 0,5 ml.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

HUMENZA constă din 2 flacoane separate:

- Un flacon care conține antigenul (suspensie)
- Un flacon care conține adjuvantul (emulsie)

Înainte de utilizare, cele două componente trebuie amestecate.

##### Instrucțiuni pentru amestecarea vaccinului:

1. Înainte de amestecarea extemporanee, cele două flacoane (antigen și adjuvant) trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei și trebuie răsucite încet între mâini și inspectate vizual pentru a detecta orice conținut de particule străine și/sau aspect fizic anormal. În cazul în care acestea sunt observate (inclusiv particule de cauciuc din dop), vaccinul trebuie aruncat.
2. Amestecarea vaccinului se face prin extragerea întregului conținut al flaconului cu antigen și adăugarea acestuia în flaconul cu adjuvant, utilizând o seringă și un ac steril.
3. După adăugarea antigenului la adjuvant, amestecul trebuie agitat ușor, efectuând cel puțin 5 mișcări de rotație. După amestecare, vaccinul devine o emulsie albă, opacă.
4. Volumul de HUMENZA obținut după amestecare este de cel puțin 6 ml și permite retragerea a câtorva doze (flacon multidoză). Pentru administrarea dozei, se recomandă modul de dozare descris la pct. 4.2.
5. După amestecare, HUMENZA trebuie păstrat la frigider (2°C-8°C) (a nu se ține niciodată în congelator) și trebuie utilizat în decurs de 24 de ore.
6. Pentru a facilita urmărirea procesului de vaccinare și aruncarea la timp a flacoanelor parțial utilizate, se sugerează ca data și ora efectuării amestecului să fie scrise clar pe eticheta flaconului cu adjuvant.

##### Instrucțiuni pentru administrarea vaccinului

1. Înainte de injectare, vaccinul trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei, răsucind flaconul încet între mâini (timp de cel mult 5 minute).
2. Înainte de fiecare administrare, flaconul multidoză trebuie agitat ușor, prin efectuarea a cel puțin 5 mișcări de rotație.
3. Conținutul flaconului multi-doză, precum și conținutul seringii după extragere, trebuie inspectate vizual. Vaccinul are aspectul unei emulsii albe, opace. Dacă se observă abateri de la aspectul descris și/sau orice conținut de particule străine (inclusiv particule de cauciuc provenite de la dop), vaccinul trebuie aruncat.
4. Fiecare doză de vaccin de 0,5 ml sau de 0,25 ml (jumătate de doză) trebuie să fie retrasă folosind o seringă nouă, sterilă, și trebuie administrată intramuscular.

Un flacon multidoză parțial utilizat trebuie eliminat imediat dacă:

- Caracterul steril al procesului de extragere a dozei nu a fost supravegheat îndeaproape.
- Există o suspiciune că flaconul parțial utilizat a fost contaminat.
- Există o dovadă vizibilă de contaminare, de exemplu o modificare a aspectului.

Pentru a putea monitoriza medicamentul administrat la fiecare persoană vaccinată, numele vaccinului și numărul lotului trebuie înregistrate, utilizând etichetele autocolante furnizate în ambalajul ce conține atât flaconul cu antigen cât și flaconul cu adjuvant.

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

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

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

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

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

**ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- C. OBLIGAȚIILE SPECIFICE CARE TREBUIE ÎNDEPLINITE DE CĂTRE DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**



**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

sanofi pasteur  
Parc Industriel d'Incarville  
27100 Val-de-Reuil  
Franța

sanofi pasteur  
Campus Mérieux  
1541, avenue Marcel Mérieux  
69280 Marcy l'Etoile  
Franța

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

sanofi pasteur  
Parc Industriel d'Incarville  
27100 Val-de-Reuil  
Franța

sanofi pasteur  
Campus Mérieux  
1541, avenue Marcel Mérieux  
69280 Marcy l'Etoile  
Franța

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

**B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

HUMENZA se poate comercializa doar atunci când există o declarație oficială OMS/UE în legătură cu instalarea pandemiei de gripă, în condițiile în care deținătorul autorizației de punere pe piață pentru HUMENZA ia în considerare tulpina pandemică declarată oficial.

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

- DAPP trebuie să hotărască împreună cu Statele Membre măsurile necesare pentru facilitarea identificării și trasabilității vaccinului pandemic A/H1N1 administrat la fiecare pacient, pentru a reduce la minim erorile de medicație și pentru a ajuta pacienții și profesioniștii din domeniul medical să raporteze reacțiile adverse. Aceste măsuri pot include furnizarea de către DAPP de etichete care să conțină numele produsului și numărul de lot la fiecare cutie de vaccin.
-

- DAPP trebuie să hotărască împreună cu Statele Membre mecanismele prin care să se permită pacienților și profesioniștilor din domeniul medical accesul continuu la informațiile actualizate referitoare la HUMENZA.
- DAPP trebuie să hotărască împreună cu Statele Membre asupra prevederilor legate de comunicarea către profesioniștii din domeniul medical, care trebuie să conțină următoarele:
  - Modul corect de preparare al vaccinului înainte de administrare.
  - Evenimentele adverse trebuie grupate pentru raportare, adică reacții adverse letale și care pot pune viața în pericol, reacții adverse severe neașteptate, evenimente adverse de interes special (EAIS).
  - Minimul de date care trebuie transmise în rapoartele de siguranță ale cazurilor individuale, în scopul facilitării evaluării și identificării vaccinului administrat la fiecare subiect, incluzând numele medicamentului, producătorul vaccinului și numărul de lot.
  - Dacă a fost funcțional un sistem de notificare specific, cum să fie raportate reacțiile adverse.

## • ALTE CONDIȚII

*Eliberarea oficială a seriei:* în concordanță cu Articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare, eliberarea oficială a seriei va fi efectuată de către un laborator de stat sau de către un laborator destinat acestui scop.

### *Sistemul de farmacovigilență*

DAPP trebuie să se asigure că sistemul de farmacovigilență, așa cum este descris în versiunea 10.0 din Modulul 1.8.1 din Cererea de autorizare de punere pe piață, există și este funcțional înainte ca produsul să fie pus pe piață și atât timp cât produsul pus pe piață rămâne în uz.

Depunerea de RPAS-uri în timpul pandemiei de gripă:

În timpul unei pandemii, frecvența depunerii rapoartelor periodice actualizate referitoare la siguranță, specificată în Art. 24 al Reglementărilor (CE) Nr. 726/2004, nu va fi adecvată pentru monitorizarea siguranței unui vaccin pandemic, pentru care sunt așteptate valori mari de expunere într-o perioadă scurtă de timp. Această situație necesită o notificare rapidă a informației de siguranță, care ar putea avea cele mai mari implicații în evaluarea raportului risc/beneficiu într-o pandemie. Analiza promptă a informațiilor de siguranță cumulate, în lumina extinderii expunerii, va fi crucială pentru deciziile de înregistrare și protecția populației care va fi vaccinată. DAPP trebuie să depună lunar un raport periodic actualizat simplificat referitor la siguranță, cu periodicitate, format și conținut conform celor definite în Recomandările CHMP pentru Planul de farmacovigilență ca parte a Planului de management al riscului, care trebuie depus o dată cu Cererea de autorizare de punere pe piață pentru un Vaccin Gripal Pandemic (EMA/359381/2009) și oricăror actualizări ulterioare.

### *Planul de management al riscului*

DAPP se angajază să efectueze studiile și activitățile suplimentare de farmacovigilență detaliate în Planul de farmacovigilență, conform celor stabilite în versiunea 7.0 a Planului de management al riscului (PMR), prezentată în modulul 1.8.2 al Cererii de autorizare de punere pe piață precum și orice actualizări ulterioare ale PMR aprobate de CHMP.

## **C. OBLIGAȚIILE SPECIFICE CARE TREBUIE ÎNDEPLINITE DE CĂTRE DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să finalizeze următorul program de studii în intervalul de timp specificat; rezultatele acestuia vor reprezenta baza reevaluării anuale a raportului beneficiu/risc.

Clinic	Independent de studiul de siguranță tip cohortă (9000 de subiecți), DAPP se angajează să pună în aplicare post-autorizare, un studiu clinic prospectiv de siguranță (N=3000 de subiecți cu vârsta începând cu 6 luni) PMR va fi actualizat în consecință, pentru a reflecta acest studiu, în termen de 15 zile calendaristice de la primirea avizului.	Inițierea studiului iulie 2010
Farmacovigilență	DAPP se angajează să actualizeze protocolul studiului observațional pentru a efectua screening-ul pentru auto-anticorpi la acei pacienți la care apar evenimente vizuale sau oculare în perioada de urmărire a studiului.	Actualizarea protocolului studiului prospectiv de siguranță tip cohortă trebuie să fie depusă în decurs de o săptămână de la obținerea deciziei Comisiei de acordare a Autorizației de punere pe piață.
Farmacovigilență	DAPP se angajează să deponă datele din registrul privind graviditatea, după cum este descris în PMR.	Rezultatele trebuie să fie furnizate în Raportul Periodic Actualizat privind Siguranța simplificat.
Farmacovigilență	DAPP va depune rezultatele unui studiu prospectiv de siguranță tip cohortă, efectuat la cel puțin 9.000 de pacienți, din grupe de vârstă diferite, incluzând pacienți imunocompromiși, în conformitate cu protocolul depus cu Planul de Management al Riscului.	Rezultatele intermediare și finale vor fi depuse în conformitate cu protocolul.
Farmacovigilență	DAPP se angajează să prezinte un plan pentru definirea surselor de colectare a datelor privind siguranța la pacienții imunocompromiși din cadrul studiului prospectiv de siguranță tip cohortă.	Actualizarea protocolului studiului prospectiv de siguranță tip cohortă trebuie să fie depusă în decurs de o săptămână de la obținerea deciziei Comisiei de acordare a Autorizației de punere pe piață.
Farmacovigilență	DAPP va depune rezultatele studiului de supraveghere pentru SGB.	Rezultatele intermediare și finale vor fi depuse în conformitate cu protocolul.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

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

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
AMBALAJ CONȚINÂND 1 PACHET CU 10 FLACOANE CU SUSPENSIE INJECTABILĂ  
(ANTIGEN) ȘI 1 PACHET CU 10 FLACOANE CU EMULSIE (ADJUVANT)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

HUMENZA suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă  
Vaccin gripal pandemic (H1N1) (virion fragmentat, inactivat, cu adjuvant).

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

După amestecare, 1 doză (0,5 ml) conține:  
Virus gripal fragmentat\*, inactivat, conținând antigen echivalent cu:  
Tulpină tip A/California/7/2009 (H1N1) (NYMC X-179A).....3,8 micrograme\*\*

\* cultivat pe ouă  
\*\* hemaglutinină

Adjuvant AF03 compus din squalen, sorbitan oleat, eter polioxietilen cetostearilic și manitol

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți:  
Tiomersal  
Clorură de sodiu  
Clorură de potasiu  
Fosfat disodic dihidrat  
Dihidrogenofosfat de potasiu  
Apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă  
10 flacoane cu suspensie (antigen)  
10 flacoane cu emulsie (adjuvant)

Numărul de doze după amestecarea conținutului flaconului cu antigen cu cel al flaconului cu adjuvant:  
**10 doze** a câte 0,5 ml.

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

Administrare intramusculară  
A se agita înainte de utilizare.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

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

A SE AMESTECA ANTIGENUL ÎN FLACONUL CU ADJUVANT ÎNAINTE DE UTILIZARE

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se ține flacoanele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

După amestecare, a se păstra la frigider și a se utiliza în decurs de 24 ore.

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

A se elimina numai în conformitate cu reglementările locale.

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

Sanofi Pasteur SA  
2, avenue Pont Pasteur  
69007 Lyon - Franța

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

## 16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

Produsul medicinal nu mai este autorizat



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
AMBALAJ CU 10 FLACOANE CU SUSPENSIE (ANTIGEN)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Antigen pentru HUMENZA suspensie injectabilă  
Vaccin gripal pandemic (H1N1)

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

Virus gripal fragmentat\*, inactivat, conținând antigen echivalent cu:  
Tulpină tip A/California/7/2009 (H1N1) (NYMC X-179A).....30 µg\*\*  
Pentru 1 ml

\* cultivat pe ouă  
\*\* hemaglutinină

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: tiomersal, clorură de sodiu, clorură de potasiu, fosfat disodic dihidrat, dihidrogenofosfat de potasiu și apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Suspensie injectabilă  
10 flacoane

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

Administrare intramusculară  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

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

A SE AMESTECA ÎN FLACONUL CU ADJUVANT ÎNAINTE DE UTILIZARE

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider. A nu se congela.  
A se ține flacoanele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

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

A se elimina numai în conformitate cu reglementările locale.

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

Sanofi Pasteur SA  
2, avenue Pont Pasteur  
69007 Lyon - Franța

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
AMBALAJ CU 10 FLACOANE CU EMULSIE (ADJUVANT)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Adjuvant pentru HUMENZA emulsie injectabilă

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

Adjuvant AF03 compus din squalen (33 mg), sorbitan oleat (4,9 mg), eter polioxițilen cetostearilic(6,3 mg), manitol (6,1 mg) per 1 ml

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: clorură de sodiu, clorură de potasiu, fosfat disodic dihidrat, dihidrogenofosfat de potasiu și apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Emulsie injectabilă  
10 flacoane  
După amestecare: 10 doze a câte 0,5 ml per flacon.

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

Administrare intramusculară.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

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

A SE AMESTECA CU ANTIGENUL ÎNAINTE DE UTILIZARE

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider. A nu se congela.  
A se ține flacoanele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.  
După amestecare: a se utiliza în decurs de 24 de ore.

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

A se elimina numai în conformitate cu reglementările locale.

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

Sanofi Pasteur SA  
2, avenue Pont Pasteur  
69007 Lyon - Franța

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI  
FLACONUL CU SUSPENSIE (ANTIGEN)**

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

Antigen pentru HUMENZA  
Vaccin gripal pandemic (H1N1)

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se amesteca în flaconul cu adjuvant înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

1,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

Sanofi Pasteur

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI FLACONUL CU EMULSIE (ADJUVANT)**

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

Adjuvant pentru HUMENZA emulsie injectabilă  
i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

4,5 ml  
După amestecarea cu antigenul: 10 doze a câte 0,5 ml.

**6. ALTE INFORMAȚII**

Sanofi Pasteur

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**B. PROSPECTUL**

## PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

**HUMENZA suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă**  
Vaccin gripal pandemic (H1N1) (virion fragmentat, inactivat, cu adjuvant).

Pentru informații actualizate, vă rugăm să urmăriți website-ul Agenției Europene a Medicamentului :  
<http://www.ema.europa.eu/>.

### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest vaccin.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră.

### **În acest prospect găsiți:**

1. Ce este HUMENZA și pentru ce se utilizează
2. Înainte de a vi se administra HUMENZA
3. Cum este administrat HUMENZA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează HUMENZA
6. Informații suplimentare

## **1. CE ESTE HUMENZA ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ**

HUMENZA este un vaccin pentru prevenirea gripei pandemice.

Gripa pandemică este un tip de gripă care apare la fiecare câteva decenii și se răspândește cu rapiditate în jurul lumii. Simptomele (semnele) gripei pandemice sunt similare cu cele ale unei gripe obișnuite, dar pot fi mai severe.

Când o persoană este vaccinată cu acest vaccin, sistemul său imunitar (sistemul natural de apărare al organismului) va produce propria sa protecție (anticorpi) împotriva bolii. Niciuna dintre componentele acestui vaccin nu poate provoca gripă.

## **2. ÎNAINTE DE A VI SE ADMINISTRA HUMENZA**

### **Nu trebuie să vi se administreze HUMENZA:**

- dacă ați avut în trecut o reacție alergică bruscă, care v-a pus viața în pericol, la oricare dintre componentele HUMENZA (acestea sunt prezentate la sfârșitul prospectului) sau la oricare dintre substanțele ce pot fi prezente în cantități foarte mici, după cum urmează: ovalbumină, proteine de ou și de pasăre, neomicină, octoxinol-9, formaldehidă. Semnele unei reacții alergice pot include erupții trecătoare pe piele, însoțite de mâncărime, respirație dificilă și umflare a feței și limbii. Cu toate acestea, într-o situație de pandemie, poate fi adecvat să se administreze vaccinul în condițiile în care, în caz de reacție alergică, este disponibil imediat tratamentul medical adecvat.

Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta, înainte de a vi se administra acest vaccin.



### **Aveți grijă deosebită când utilizați HUMENZA:**

- dacă ați avut în trecut oricare altă reacție alergică, în afară de reacția alergică care v-a pus viața în pericol, la oricare dintre componentele vaccinului, la tiomersal, ovalbumină, proteine de ou și de pasăre, neomicină, octoxinol-9, formaldehidă (vezi pct. 6, Informații Suplimentare).
- dacă aveți o infecție severă, cu temperatură corporală mare (peste 38°C). Dacă vă aflați în această situație, în mod obișnuit, vaccinarea este amânată, până când vă simțiți mai bine. O infecție minoră, cum este o răceală, nu ar trebui să fie o problemă, dar medicul dumneavoastră trebuie să vă sfătuiască dacă puteți fi, totuși, vaccinat cu HUMENZA.
- dacă vi se efectuează un test de sânge, pentru a detecta prezența infecției cu anumite virusuri. În primele săptămâni după vaccinarea cu HUMENZA, rezultatele acestor teste ar putea să nu fie corecte. Spuneți medicului care vă recomandă aceste teste că ați fost vaccinat recent cu HUMENZA.
- La fel ca toate vaccinurile, HUMENZA ar putea să nu protejeze în totalitate toate persoanele vaccinate.

În oricare din aceste cazuri, SPUNEȚI MEDICULUI DUMNEAVOASTRĂ SAU ASISTENȚEI, întrucât vaccinarea ar putea să nu fie recomandată sau ar putea să fie necesară amânarea acesteia.

Vă rugăm să-l informați pe medicul dumneavoastră sau asistenta, dacă aveți probleme de coagulare a sângelui( sângerări) sau faceți ușor vânătăi.

#### Copii cu vârsta sub 6 luni:

HUMENZA nu este recomandat la copiii cu vârsta sub 6 luni.

#### **Utilizarea altor medicamente**

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, sau dacă vi s-a administrat orice alt vaccin.

Nu există informații referitoare la administrarea vaccinului HUMENZA împreună cu alte vaccinuri. Totuși, dacă acest lucru nu poate fi evitat, injectarea vaccinurilor trebuie să se facă în membre diferite. În asemenea cazuri, trebuie să aveți în vedere faptul că reacțiile adverse pot fi mai intense.

#### **Sarcina și alăptarea**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă, intenționați să rămâneți gravidă sau dacă alăptați. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă este cazul să vi se administreze HUMENZA.

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

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

#### **Informații importante privind unele dintre componentele HUMENZA**

Acest medicament conține tiomersal ca și conservant și este posibil să prezentați o reacție alergică. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți alergii cunoscute.

### **3. CUM ESTE ADMINISTRAT HUMENZA**

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va administra vaccinul, conform recomandărilor oficiale.

Vaccinul vă va fi injectat într-un mușchi, de preferință în partea de sus a brațului sau în partea din față a coapsei (în funcție de masa musculară).

Copii cu vârsta peste 3 ani, adolescenți și adulți cu vârsta sub 60 de ani:

Va fi administrată o doză de vaccin de 0,5 ml.

Datele clinice sugerează că o singură doză poate fi suficientă.

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

Vârstnici cu vârsta peste 60 ani:

Va fi administrată o doză de vaccin de 0,5 ml.

O a doua doză de vaccin trebuie administrată după un interval de cel puțin 3 săptămâni.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 3 ani:

Va fi administrată o jumătate de doză de vaccin, de 0,25 ml.

Dacă se administrează o a doua doză de 0,25 ml, aceasta va fi administrată după cel puțin trei săptămâni de la prima doză.

Copii cu vârsta sub 6 luni:

În prezent, nu se recomandă vaccinarea la această grupă de vârstă

Când este administrat HUMENZA ca primă doză, se recomandă ca ciclul de vaccinare să fie efectuat în întregime cu HUMENZA (și nu cu un alt vaccin împotriva H1N1).

#### **4. REACȚII ADVERSE POSIBILE**

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

Ca urmare a vaccinării pot să apară reacții alergice care, în cazuri rare, au evoluat până la șoc. Medicii sunt conștienți de această posibilitate și au la îndemână tratament de urgență, destinat utilizării în astfel de cazuri.

Frecvența reacțiilor adverse posibile, prezentate mai jos, este definită prin următoarea convenție:

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

Frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100)

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

Rare (care afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000)

Foarte rare (afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000)

În cadrul unui studiu clinic efectuat cu HUMENZA la adulți și vârstnici, au fost observate reacțiile adverse prezentate mai jos:

Foarte frecvente: durere de cap, dureri musculare, durere la nivelul locului de injectare.

Frecvente: stare generală de rău, frisoane, febră. La nivelul locului de injectare: întărire, înroșire, umflare, învinețire.

În cadrul studiilor clinice efectuate cu HUMENZA la copii și adolescenți, au fost observate următoarele reacții adverse:

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani:

Foarte frecvente: durere de cap, stare generală de rău, dureri musculare, frisoane. La nivelul locului de injectare: durere, înroșire, umflare, întărire.

Frecvente: febră, dureri în gât, învinețire la nivelul locului de injectare.

Copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani:

Foarte frecvente: stare generală de rău, dureri musculare, durere de cap, frisoane, febră. La nivelul locului de injectare: durere, înroșire, umflare, învinețire, întărire.

Frecvente: încălzire la nivelul locului de injectare.

Copii cu vârsta cuprinsă între 24 și 35 luni:

Foarte frecvente: stare generală de rău, dureri musculare, frisoane, febră. La nivelul locului de injectare: durere, înroșire, întărire, umflare.

Frecvente: învinețire la nivelul locului de injectare, durere de cap, tuse.

Copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 23 luni:

Foarte frecvente: pierdere a poftei de mâncare, iritabilitate, somnolență, febră, plâns anormal. La nivelul locului de injectare: durere, înroșire, întărire, umflare.

Frecvente: învinețire la nivelul locului de injectare, vărsături, tuse.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni:

Foarte frecvente: iritabilitate, plâns anormal, pierdere a poftei de mâncare, somnolență, febră, vărsături. La nivelul locului de injectare: durere, înroșire, întărire, umflare.

Frecvente: învinețire la nivelul locului de injectare, diaree.

În toate grupele de vârstă, reacțiile adverse menționate mai sus au dispărut fără tratament în termen de 1-3 zile de la apariție.

Reacțiile adverse prezentate mai jos au apărut în zilele și săptămânile de după vaccinare, în condițiile în care se efectuează vaccinarea antigripală de rutină, în fiecare an. Aceste reacții adverse pot să apară și în cazul administrării HUMENZA.

Foarte rare:

- reacții pe piele, care se pot întinde pe întreaga suprafață a corpului, incluzând mâncărimi pe piele (prurit, urticarie), erupții trecătoare.
- reacții adverse legate de sistemul nervos central:
  - durere localizată pe traseul nervilor (nevralgie)
  - modificări ale percepției atingerii, durerii, căldurii sau frigului (parestezie),
  - convulsii asociate cu febră,
  - tulburări neurologice, care pot determina rigiditate a gâtului, confuzie, amorțeli, durere și slăbiciune la nivelul membrelor, pierdere a echilibrului, pierdere a reflexelor, paralizie a unor părți ale corpului sau a întregului corp (encefalomielită, nevrită, sindrom Guillain-Barré).
- reducere temporară a numărului unor anumite celule din sânge, numite plachete sanguine; o scădere a numărului acestora poate duce la învinețiri și sângerări în exces (trombocitopenie tranzitorie), umflare temporară a ganglionilor de la nivelul gâtului, subsuorilor sau zonelor inghinale (limfadenopatie tranzitorie).
- Reacții alergice:
  - în cazuri rare, evoluând până la șoc (incapacitate a sistemului circulator de a menține un flux de sânge adecvat la nivelul diferitelor organe, determinând o stare de urgență medicală).
  - incluzând umflare, cea mai evidentă fiind la nivelul capului și gâtului, care implică fața, buzele, limba, gâtul sau orice parte a corpului (angioedem), în cazuri foarte rare.
- inflamație a vaselor (vasculită), care poate determina erupții trecătoare pe piele și, în foarte rare cazuri, probleme trecătoare la nivelul rinichilor.

Dacă apar oricare dintre aceste reacții adverse, vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră sau asistentei.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră.

## **5. CUM SE PĂSTREAZĂ HUMENZA**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

### Înainte de amestecarea vaccinului:

Nu utilizați antigenul (suspensia) și adjuvantul (emulsia) 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 ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

### După amestecarea vaccinului:

HUMENZA trebuie păstrat la frigider (2°C - 8°C) și trebuie utilizat în decurs de 24 de ore.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE**

### **Ce conține HUMENZA**

HUMENZA constă din două flacoane: un flacon conținând antigenul (suspensie) și un flacon conținând adjuvantul (emulsie), care sunt amestecate înainte de utilizare.

*După amestecare:*

- **Substanță activă:**

Virus gripal fragmentat\*, inactivat, conținând antigen echivalent cu:

Tulpină tip A/California/7/2009 (H1N1) (NYMC X-179A).....3,8 micrograme\*\*  
per doză de 0,5 ml

\* cultivat pe ouă

\*\* exprimat în micrograme hemaglutinină

Acest vaccin corespunde recomandărilor OMS și deciziei UE pentru pandemie.

- **Adjuvant:**

Adjuvantul (AF03) este compus din squalen (12,4 miligrame), sorbitan oleat (1,9 miligrame), eter polioxietilen cetostearilic (2,4 miligrame) și manitol (2,3 miligrame) per doză de 0,5 ml

- **Alte componente:**

Celelalte componente sunt: tiomersal (11,3 micrograme per doză de 0,5 ml), clorură de sodiu, clorură de potasiu, fosfat disodic dihidrat, dihidrogenofosfat de potasiu și apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată HUMENZA și conținutul ambalajului**

Un ambalaj conține:

- Un ambalaj conținând 10 flacoane a câte 1,5 ml suspensie (antigen)
- Un ambalaj conținând 10 flacoane a câte 4,5 ml emulsie (adjuvant).

Antigenul este o suspensie incoloră, limpede până la opalescentă.

Adjuvantul este o emulsie albă, opacă.

După amestecarea conținutului flaconului cu antigen în flaconul cu adjuvant, HUMENZA este o emulsie injectabilă, disponibilă într-un flacon multidoză, care conține 10 doze a câte 0,5 ml. Emulsia este albă, opacă.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Sanofi Pasteur SA – 2, avenue Pont Pasteur – F-69007 Lyon – Franța

## Producător

Sanofi pasteur - Parc Industriel d'Incarville – F-27100 Val-de-Reuil – Franța

Sanofi pasteur - Campus Mérieux – 1541, avenue Marcel Mérieux – F-69280 Marcy l'Etoile – Franța

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

### **België/Belgique/Belgien**

Sanofi Pasteur MSD  
Tél/Tel: +32 2 726.9584

### **Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Pasteur MSD  
Tél: +32 2 726.9584

### **България**

Sanofi Pasteur Bulgaria  
Тел.: +359 2 980 08 33

### **Magyarország**

sanofi-aventis zrt  
Tel.: +36 1 505 1889

### **Česká republika**

Sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel.: +420 233 086 387  
Tel: +420 233 086 111

### **Malta**

Cherubino Ltd  
Tel.: +356 21 343270

### **Danmark**

Sanofi Pasteur MSD  
Tlf: +45 23 32 69 29

### **Nederland**

Sanofi Pasteur MSD  
Tel: +31.23.567.96.00

### **Deutschland**

Sanofi Pasteur MSD GmbH  
Tel: +49 6224.594.0

### **Norge**

Sanofi Pasteur MSD  
Tlf: +47.67.50.50.20

### **Eesti**

Sanofi-Aventis Estonia LLC  
Tel.: +372 627 3473

### **Österreich**

Sanofi Pasteur MSD GmbH  
Tel: +43.1.866.70.22.202

### **Ελλάδα**

BIANEΕ A.E.  
Τηλ: +30.210.8009111

### **Polska**

Sanofi Pasteur Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 05 00

### **España**

Sanofi Pasteur MSD S.A.  
Tel: +34.91.371.78.00

### **Portugal**

Sanofi Pasteur MSD, SA  
Tel: +351 21 470 4550

### **France**

Sanofi Pasteur MSD SNC  
Tél: +33 4.37.28.40.00

### **România**

Sanofi Aventis Romania SRL  
Tel.: +40 21 3047 463

### **Ireland**

Sanofi Pasteur MSD Ltd  
Tel: +353 1 468 5600

### **Slovenija**

ALPE s.p.  
Tel.: +386 1 432 62 38

### **Ísland**

Sanofi Pasteur MSD  
Sími: +32.2.726.95.84

### **Slovenská republika**

Intecpharma  
Tel.: +421 2 547 89 166

**Italia**

Sanofi Pasteur MSD Spa  
Tel: +39 06.664.09.211

**Suomi/Finland**

Sanofi Pasteur MSD  
Puh/Tel: +358.9.565.88.30

**Κύπρος**

Γ. Α. Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ.: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

Sanofi Pasteur MSD  
Tel: +46.8.564.888.60

**Latvija**

Sanofi Pasteur GmbH Representative Office  
Tel.: +371 671 14978

**United Kingdom**

Sanofi Pasteur MSD Ltd  
Tel: +44.1.628.785.291

**Lietuva**

Sanofi pasteur, vaccines division of  
UAB « SANOFI-AVENTIS LIETUVA »  
Tel.: +370 5 2730967

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

HUMENZA a primit o „aprobare condiționată”.

Aceasta înseamnă că sunt așteptate dovezi suplimentare despre acest medicament.

Agenția Europeană a Medicamentului va revizui orice informații noi privind medicamentul și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului : <http://www.ema.europa.eu>

---

**Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:**

La fel ca în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, este necesar ca tratamentul și supravegherea medicală adecvate să fie întotdeauna disponibile imediat, în eventualitatea evenimentelor anafilactice rare, care pot să apară ca urmare a administrării vaccinului.

HUMENZA constă din 2 flacoane separate:

- Un flacon conținând antigenul (suspensie)
- Un flacon conținând adjuvantul (emulsie)

Înainte de utilizare, cele două componente trebuie amestecate.

**Instrucțiuni pentru amestecarea vaccinului:**

1. Înainte de amestecarea extemporanee, cele două flacoane (antigen și adjuvant) trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei și trebuie răsucite încet între mâini și inspectate vizual pentru a detecta orice conținut de particule străine și/sau aspect fizic anormal. În cazul în care acestea sunt observate (inclusiv particule de cauciuc din dop), vaccinul trebuie aruncat.
2. Amestecarea vaccinului se face prin extragerea întregului conținut al flaconului cu antigen și adăugarea sa în flaconul cu adjuvant, utilizând o seringă și un ac steril.
3. După adăugarea antigenului la adjuvant, amestecul trebuie agitat ușor, efectuând cel puțin 5 mișcări de rotație. După amestecare, vaccinul devine o emulsie albă, opacă.
4. Volumul de HUMENZA obținut după amestecare este de cel puțin 6 ml și permite retragerea a câteva doze (flacon multidoză). Pentru administrarea dozei, se recomandă modul de dozare descris la pct. 3 „Cum este administrat HUMENZA”.
5. După amestecare, HUMENZA trebuie păstrat la frigider (2°C-8°C) (a nu se ține niciodată în congelator) și trebuie utilizat în decurs de 24 de ore.
6. Pentru a facilita urmărirea procesului de vaccinare și aruncarea la timp a flacoanelor parțial utilizate, se sugerează ca data și ora efectuării amestecului să fie scrise clar pe eticheta flaconului cu adjuvant.

Instrucțiuni pentru administrarea vaccinului :

1. Înainte de injectare, vaccinul trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei, răsucind ușor flaconul între mâini (timp de cel mult 5 minute).
2. Înainte de fiecare administrare, flaconul multidoză trebuie agitat ușor, prin efectuarea a cel puțin 5 mișcări de rotație.
3. Conținutul flaconului multidoză, precum și conținutul seringii după extragere, trebuie inspectate vizual. Vaccinul are aspectul unei emulsii albe, opace. Dacă se observă abateri de la aspectul descris și/sau orice conținut de particule străine (incluzând particule de cauciuc provenite de la dop), vaccinul trebuie aruncat.
4. Fiecare doză de vaccin de 0,5 ml sau de 0,25 ml (jumătate de doză) trebuie să fie retrasă folosind o seringă nouă, sterilă, și trebuie administrată intramuscular.

În niciun caz, HUMENZA nu trebuie administrat intravascular.

Un flacon multidoză parțial utilizat trebuie eliminat imediat dacă:

- Caracterul steril al procesului de retragere a dozei nu a fost supravegheat îndeaproape.
- Există o suspiciune că flaconul parțial utilizat a fost contaminat.
- Există o dovadă vizibilă de contaminare, de exemplu o modificare a aspectului.

Pentru a putea monitoriza medicamentul administrat la fiecare persoană vaccinată, numele vaccinului și numărul lotului trebuie înregistrate, utilizând etichetele autocolante furnizate în ambalajul care conține atât flaconul cu antigen cât flaconul cu adjuvant.

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

Produsul medicinal nu mai este autorizat