

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

HUMENZA szuszpenzió és emulzió emulziós injekcióhoz
Pandémiás influenza vakcina (H1N1) (split virion, inaktivált, adjuvánsához kötött)

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A HUMENZA két injekciós üvegből áll: az egyik injekciós üveg antigént (szuszpenziót) és a másik injekciós üveg adjuvánst (emulziót) tartalmaz, amelyeket a beadás előtt össze kell keverni.

Összekeverés után 1 adag (0,5 ml) tartalma:

Split influenza vírus*, inaktivált, antigén tartalma:

A/California/7/2009 (H1N1)-szerű törzs (NYMC X-179A).....3,8 mikrogramm**

* tojáson szaporított

** mikrogramm haemagglutininben kifejezve

A vakcina eleget tesz az Egészségügyi Világszervezet (WHO) ajánlásának és az Európai Unió pandémiás helyzetre vonatkozó határozatának.

Az AF03 adjuváns összetétele: szkvalén (12,4 milligramm), szorbitán-oleát (1,9 milligramm), polioxietilén-cetosztearil-éter (2,4 milligramm) és mannit (2,3 milligramm).

A szuszpenzió és az emulzió az összekeverés után az injekciós üvegben többadagos oltóanyagot képez. Az injekciós üvegenkénti adagok számát lásd a 6.5 pontban.

Segédanyagok:

Az oltóanyag 11,3 mikrogramm tiomerzált tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1. pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Szuszpenzió és emulzió emulziós injekcióhoz.

Az antigén színtelen, átlátszó-opálos szuszpenzió.

Az adjuváns fehér színű, átlátszatlan emulzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Influenza profilaxisa hivatalosan kihirdetett pandémiás helyzetben (lásd 4.2 és 5.1 pont).

A pandémiás influenza oltóanyagot a hivatalos ajánlás szerint kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A HUMENZA alkalmazásával kapcsolatban a különböző korcsoportokban csak korlátozott mennyiségű adat (18-60 év közötti felnőttek), nagyon korlátozott mennyiségű adat (61 éves és annál idősebb felnőttek, 6 hónapos és 17 év közötti gyermekek) áll rendelkezésre, vagy egyáltalán nem áll rendelkezésre adat (6 hónaposnál fiatalabb csecsemők), ahogy az a 4.4, 4.8 és 5.1 pontban részletesen szerepel.

Három évesnél idősebb gyermekek, serdülőkorúak, valamint legfeljebb 60 éves felnőttek esetén:

Egy 0,5 ml-es adag vakcina kerül beadásra a választott időpontban.

A klinikai vizsgálatok Humenza beadását követő harmadik héten nyert immunogenitási adatai arra engednek következtetni, hogy egy adag készítmény is elegendő lehet.

Ha a második adag is beadásra kerül, akkor legalább 3 hétnek kell eltelnie az első és a második adag között.

60 évesnél idősebb felnőttek esetén:

Egy 0,5 ml-es adag vakcina kerül beadásra a választott időpontban.

A második adag vakcinát legalább három hét elteltével kell beadni.

6 hónaposnál idősebb, 3 évesnél fiatalabb gyermekek:

0,25 ml-es fél adag vakcina kerül beadásra a választott időpontban.

A 6-35 hónapos kor közötti gyermekek körében nyert korlátozott mennyiségű immunogenitási adatok azt mutatják, hogy a három hét elteltével beadott második, 0,25 ml-es fél adag további immunválaszt vált ki.

A második fél adag alkalmazását a 4.4, 4.8 és az 5.1 pontokban található információk alapján kell fontolóra venni.

6 hónaposnál fiatalabb gyermekek:

Az oltás ebben a korcsoportban jelenleg nem ajánlott.

További információért lásd az 5.1 pontot.

Amennyiben az első oltás HUMENZA-val történt, ajánlatos a teljes oltási sorozatot HUMENZA-val végezni (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

Az immunizálást intramuscularisan adott injekcióval kell elvégezni, lehetőleg a deltaizomba vagy a comb anterolaterális régiójába (az izomzat mennyiségétől függően).

Az elkészítési utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

Az anamnézisben szereplő, a készítmény bármelyik összetevőjével vagy nyomokban előforduló maradványanyagaival (ovalbumin, tojás- és csirkefehérje, neomicin, oktoxinol-9, formaldehid) szembeni anafilaxiás (azaz életveszélyes) reakció. Amennyiben az oltást szükségesnek tartják, akkor szükség esetén az újraélesztéshez szükséges eszközöknek azonnal rendelkezésre kell állniuk.

Lásd 4.4 pont, Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A vakcina beadásakor óvatosságra van szükség olyan személyek esetén, akiknél ismert (az anafilaxiás reakciótól eltérő) túlérzékenységi reakció áll fenn a hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal, a tiomerzállal és a maradványanyagokkal (ovalbuminnal, tojás- és csirkefehérjével, neomicinnel, oktoxinol-9-cel, formaldehiddel) szemben

Mind minden injekcióban adandó védőoltás esetében, mindig rendelkezésre kell, hogy álljon a megfelelő orvosi kezelés, és a felügyelet az oltóanyag beadását követő ritka anafilaxiás reakció esetére.

Ha a pandémiás helyzet megengedi, magas lázzal járó betegségek vagy akut fertőző betegségek esetében az immunizációt el kell halasztani.

A HUMENZA semmilyen körülmények között sem adható be intravascularisan.

Nincsenek adatok a HUMENZA subcutan alkalmazására vonatkozóan. Ezért az olyan a betegeknél, akiknél a thrombocytopenia vagy egyéb véralvadási zavar miatt ellenjavallt az injekció intramuscularis beadása, az orvosoknak kell felmérniük az oltóanyag beadásával járó előnyöket és az esetleges kockázatokat, kivéve, ha a lehetséges előnyök meghaladják a vérzés kockázatát.

Az AF03-adjuvánshoz kötött oltóanyag más típusú pre-pandémiás vagy pandémiás influenza oltóanyagok előtti vagy azt követő alkalmazásával kapcsolatban nincs adat.

Endogén vagy iatrogén okból immunszupprimált betegeknél elégtelen lehet az immunválasz.

Előfordulhat, hogy nem minden oltottnál alakul ki protektív immunválasz (lásd 5.1 pont).

Nagyon korlátozott adatok állnak rendelkezésre azon 6-35 hónapos gyermekek köréből (N=96), akik két 0,25 ml-es adagot (a felnőtt adag felét) kaptak 3 hét eltéréssel. Ezen adatok szerint az injekció beadási helyén megjelenő reakciók arányának növekedése és az általános tünetek fokozódása figyelhető meg (lásd 4.8 pont). Különösen a lázas állapotok mértéke/aránya (?) (a hónaljban mért hőmérséklet $\geq 38^{\circ}\text{C}$) növekedhet jelentősen a második adag beadását követően. Ezért minden oltást követően a fiatal gyermekek esetén (kb. 8 éves korig) figyelemmel kell követni a testhőmérsékletet és intézkedéseket kell tenni alacsony láz esetén (például lázcsillapító gyógyszer adásával klinikailag indokolt esetben).

A 60 éves kor feletti felnőttek esetében nagyon korlátozott biztonságossági és immunogenitási adatok állnak rendelkezésre a HUMENZA-val kapcsolatos klinikai vizsgálatokból.

Nem állnak rendelkezésre olyan biztonságossági, immunogenitási vagy hatásossági adatok, amelyek alátámasztanák a HUMENZA más, H1N1 pandémiás vakcinákkal történő felcserélhetőségét.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A HUMENZA más vakcinákkal történő együttes alkalmazását illetően nincs adat. Amennyiben más védőoltással történő együttes adása mégis mérlegelendő, akkor az immunizációt különböző végtagokon kell elvégezni. Figyelembe kell venni, hogy a mellékhatások intenzívebbek lehetnek.

Immunszuppresszív kezelésben részesülő betegnél az immunválasz csökkent mértékű lehet.

Az influenza oltóanyag beadását követően a humán immundeficiencia vírus (HIV-1), a hepatitisz C vírus és különösen a HTLV-1 elleni antitestek kimutatására alkalmazott, ELISA módszerrel végzett szerológiai tesztek álopozitív eredményt adhatnak. Ilyen esetekben a Western blot teszt negatív. Ezek az átmeneti álopozitív reakciók feltehetőleg az oltóanyag által kiváltott IgM-termelődésnek tulajdoníthatóak.

4.6 Terhesség és szoptatás

Nincsenek terhes vagy szoptató nőknek beadott HUMENZA oltóanyaggal vagy bármilyen más, AF03 adjuvánst tartalmazó oltóanyaggal összefüggő adatok.

A HUMENZA-val nyulakon végzett reprodukív és fejlődési toxicitási vizsgálat nem utalt arra, hogy a készítmény hatással van a magzati fejlődésre.

Amennyiben a HUMENZA terhes és szoptató nőknél történő alkalmazását szükségesnek tartják, akkor a hivatalos ajánlásokat kell figyelembe venni.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A 4.8 „Nemkívánatos hatások, mellékhatások” pontban felsorolt néhány mellékhatás befolyásolhatja a készítmény hatásait a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

- Klinikai vizsgálatok

Felnőttek és idősek:

Egy nyílt klinikai vizsgálatban a két (0,5 ml) HUMENZA adagot 3-hetes időközzel adták be 153 (99 felnőtt és 54 időskorú) személynek.

Az oltóanyag akármelyik beadása után 7 napon belül helyi és szisztémás reakciók léptek fel. Ezek a reakciók általában a megjelenéstől számított 1-3 napon belül spontán megszűntek. Ezeknek a reakcióknak a súlyossága 1. (enyhe) és 2. fokozatú volt (közepesen súlyos). A 3. fokozatú (súlyos) reakciók aránya általában alacsony volt ($\leq 2\%$).

A leggyakoribb reakció az injekció beadási helyén fellépő fájdalom volt.

Általában a reakciók gyakoribbak voltak a felnőtteknél, mint az időseknél, és a második adag után mindkét korcsoportban ritkábbak voltak.

Az oltóanyag akármelyik beadása után jelentett mellékhatásokat az alábbi előfordulási gyakoriságok szerint csoportosították:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)

Gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)

Nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)

Ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$)

Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)

Idegrendszeri betegségek és tünetek

- Nagyon gyakori: fejfájás

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

- Nagyon gyakori: izomfájdalom

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

- Nagyon gyakori: fájdalom az injekció beadási helyén
- Gyakori: rossz közérzet, hidegrázás, láz, az injekció beadási helyén fellépő reakciók: induratio, erythema, duzzanat, ecchymosis.

Gyermekek és serdülők (3-17 évesek):

Egy nyílt klinikai vizsgálatban két adag (0,5 ml) HUMENZA-t 3-hetes időközzel adtak be 50, 3-8 éves gyermeknek és 49, 9-17 éves serdülőnek. A biztonságosságot minden beadás után értékelték.

Általában a reakciók gyakoribbak voltak a gyermekek és a serdülők, mint a felnőttek és az idősek esetén.

Bármely oltóanyag bármelyik beadása után 7 napon belül helyi és szisztémás reakciók léptek fel. Ezek a reakciók általában a megjelenéstől számított 1-3 napon belül spontán megszűntek.

Ezeknek a reakcióknak a súlyossága 1. (enyhe) és 2. fokozatú (közepesen súlyos) volt. A 3. fokozatú (súlyos) reakciók aránya alacsony volt (3-8 éves gyermekek esetében 2-14% és 9-17 éves serdülőkorúak esetében 2-8,2%).

A 3-8 éves gyermekek esetében a leggyakoribb reakció az injekció beadása helyén jelentkező fájdalom és az injekció beadása helyén jelentkező erythema volt. Általában ebben a korcsoportban gyakrabban számoltak be az injekció beadása helyén fellépő reakciókról és lázról, mint a serdülők esetében. Azon kívül, a második adag után láz és fejfájás gyakoribb előfordulását jelentették, mint az első adag után.

A 9-17 éves serdülők esetében a leggyakoribb reakció az injekció beadása helyén jelentkező fájdalom és a fejfájás volt. Ebben a csoportban a gyermekekkel, felnőttekkel és idősekkel összehasonlítva gyakrabban fordult elő fejfájás.

Az egyes adagok beadása után az alábbi mellékhatásokat jelentő betegek százalékos arányát korcsoportonként az alábbi táblázat ismerteti:

	3-8 éves gyermekek (N=50)		9-17 éves serdülők (N=49)	
	1. adag	2. adag	1. adag	2. adag
Fájdalom az injekció beadási helyén	80,0%	74,0%	79,6%	67,3%
Bőrpír az injekció beadási helyén	36,0 %	38,0%	22,4%	22,4%
Duzzanat az injekció beadási helyén	20,0%	18,0%	12,2%	12,2%
Induratio az injekció beadási helyén	18,0%	10,0%	10,2%	12,2%
Ecchymosis az injekció beadási helyén	18,0%	12,0%	4,1%	2,0%
Láz ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	4,0%	20,0%	6,1%	6,1%
Fejfájás	20,0%	32,0%	57,1%	42,9%
Rossz közérzet	20,0%	36,0%	36,7%	32,7%
Izomfájdalom	32,0%	24,0%	36,7%	32,7%
Hidegrázás	16,0%	18,0%	26,5%	26,5%

Nem kívánatos reakcióként bármilyen vakcinációt követően 3-8 éves gyermekek között az injekció beadási helyén jelentkező melegségről (4%) és a 9-17 éves serdülők körében oropharyngealis fájdalomról (6,1%) számoltak be.

6 - 35 hónapos gyermekek:

Egy nyílt klinikai vizsgálatban két fél adag (0,25 ml) HUMENZA-t adtak be 3-hetes időközzel 48, 6-11 hónapos gyermeknek és 48, 12 - 35 hónapos gyermeknek.

Az oltóanyag bármelyik beadása után 7 napon belül helyi és szisztémás reakciók fordultak elő. Ezek a reakciók általában a megjelenéstől számított 1-3 napon belül spontán megszűntek.

Ezeknek a helyi és szisztémás reakcióknak a súlyossága elsősorban 1. (enyhe) és 2. fokozatú (közepesen súlyos) volt. A 3. fokozatú (súlyos) reakciók aránya összességében alacsony volt (6-11 hónapos csecsemők esetében 6,5-8,3% és 12-35 hónapos gyermekek esetében 8,3-12,5%).

Általánosságban a 6-35 hónapos gyermekeknél ritkábban figyeltek meg helyi és szisztémás reakciókat, mint a 3-8 éves gyermekeknél, kivéve a lázat, melyet a 6-23 hónapos gyerekeknél figyeltek meg gyakrabban. Általában gyakrabban számoltak be szisztémás reakciókról a 6-11 hónapos gyermekeknél, mint a 12-23 hónapos gyermekeknél.

A vakcina minden egyes adagjának beadása után az alábbi mellékhatásokat jelentő betegek százalékos arányát korcsoportonként az alábbi táblázat ismerteti:

	6-11 hónapos gyermekek (N=48)		12-35 hónapos gyermekek (N=48)			
	1. adag	2. adag	1. adag	2. adag	1. adag	2. adag
Fájdalom/érzékenység az injekció beadási helyén	18,8%	28,3%	50,0%		29,2%	
Bőrpír az injekció beadási helyén	10,4%	19,6%	14,6%		33,3%	
Duzzanat az injekció beadási helyén	8,3%	6,5%	2,1%		12,5%	
Induratio az injekció beadási helyén	8,3%	21,7%	12,5%		12,5%	
Ecchymosis az injekció beadási helyén	2,1%	4,3%	6,3%		6,3%	
			12-23 hónapos gyermekek		24-35 hónapos gyermekek	
			1. adag	2. adag	1. adag	2. adag
Láz ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	8,3%	32,6%	28,6%	7,1%	0,0%	11,8%
Fejfájás	-	-	-	-	2,9%	5,9%
Rossz közérzet	-	-	-	-	17,6%	17,6%
Izomfájdalom	-	-	-	-	11,8%	17,6%
Hidegrázás	-	-	-	-	5,9%	17,6%
Hányás	25,0%	23,9%	7,1%	0,0%	-	-
Szokatlan sírás	39,6%	37,0%	14,3%	14,3%	-	-
Álmosság	22,9%	30,4%	14,3%	28,6%	-	-
Étvágycsökkenés	33,3%	30,4%	42,9%	21,4%	-	-
Ingerlékenység	45,8%	50,0%	28,6%	28,6%	-	-

Nem kívánatos reakcióként bármilyen vakcinációt követően 6-11 hónapos csecsemők körében hasmenésről (4,3%) és 12-35 hónapos gyermekek között köhögésről (4,2%) számoltak be.

- A forgalomba hozatal után jelentett mellékhatások

Az interpendémiás, trivalens vakcinákkal kapcsolatban a forgalomba hozatalt követően az alábbi nemkívánatos eseményeket jelentették nagyon ritkán, még akkor is, ha a pontos előfordulási arány nem volt pontosan kiszámítható:

Vérképző szervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:
Átmeneti thrombocytopenia, átmeneti lymphadenopathia

Immunrendszeri betegségek és tünetek:
Allergiás reakciók, amelyek ritkán sokkhoz, angio-oedemához vezetnek

Idegrendszeri betegségek és tünetek:
Neuralgia, paraesthesia, lázgörcsök, neurológiai kórképek, például encephalomyelitis, neuritis és Guillain-Barré-szindróma

Érbetegségek és tünetek:
Vasculitis, amelyhez igen ritka esetekben átmeneti veseérintettség társul

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:
Generalizált bőrreakciók, beleértve a pruritust, csalánkiütést vagy nem specifikus bőrkiütést

Ez a készítmény tartósítószerként tiomerzált (szerves higanyvegyületet) tartalmaz, és előfordulhat, hogy túlérzékenységi reakciókat vált ki (lásd 4.4 pont).

4.9 Túlادagolás

Túlادagolásról nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Influenza vakcina, ATC kód: J07BB02.

Ez a gyógyszer ún. „ideiglenes forgalomba hozatali engedéllyel” rendelkezik, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség évente felülvizsgálja a készítményre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

Ez a pont írja le az egy vagy három hetes időközzel adott két adag (0,5 ml vagy 0,25 ml) vakcina alkalmazása során a HUMENZA-val szerzett klinikai tapasztalatokat.

Az immunogenitást minden adag beadása után 21 nappal értékelték, és az alábbiakban a haemagglutináció-gátlás (HI) módszer használatával nyert szeroprotekciós ráta, szerokonverziós ráta és szerokonverziós faktor szerint korcsoportonként kerül bemutatásra.

A szeroprotekciós ráta azoknak az egyéneknek az aránya, akiknél a posztvakcinációs titer $\geq 1:40$.

A szerokonverziós ráta a $<1:10$ prevakcinációs titerű betegek közül a $\geq 1:40$ posztvakcinációs titert elérő betegek aránya, vagy azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a pre- és posztvakcinációs titer közötti növekedés legalább négyszeres.

A szerokonverziós faktor az egyes arányok geometriai átlaga (poszt-/ prevakcinációs titerek)

Valamennyi korcsoport esetében:

- A szeroneutralizációs (SN) módszer használatakor ugyanazokat a immunogenitás eredményeket figyelték meg, mint a HI-módszer használata során.
- Jelenleg nem áll rendelkezésre adat az ellenanyag perzisztenciáról.

Felnőttek (18-60 évesek):

Egy klinikai vizsgálatban az immunogenitást minden egyes, 21 napos időközzel beadott HUMENZA injekció után 21 nappal, 99 felnőttél értékelték.

A szeroprotekciós ráta, a szerokonverziós ráta és a szerokonverziós faktor a haemagglutináció-gátlás (HI) módszer használatával a következő volt:

	Felnőttek 18-60 évesek	
	Összes bevont alany N=99	A vakcinációt követően szeronegatív alanyok N=55
21 nappal az 1. dózis után		
Szeroprotekciós ráta*% [95% CI]	97,0% [91,4; 99,4]	94,5% [84,9; 98,9]
Szerokonverziós ráta**% [95% CI]	93,9% [87,3; 97,7]	94,5% [84,9; 98,9]
Szerokonverziós faktor*** [95% CI]	76,0 [56,6; 102]	94,0 [64,5; 137]
21 nappal a 2. dózis után		
Szeroprotekciós ráta*% [95% CI]	100% [96,3; 100,0]	100% [96,3; 100]
Szerokonverziós ráta**% [95% CI]	99,0% [94,4; 100,0]	100% [96,3; 100]
Szerokonverziós faktor*** [95% CI]	115 [89,1; 147]	178 [134; 235]

* Azoknak az egyéneknek az aránya, akiknél a posztvakcinációs titer $\geq 1:40$.

** A $<1:10$ prevakcinációs titerű betegek közül a $\geq 1:40$ posztvakcinációs titerű betegek aránya, és a $\geq 1:10$ prevakcinációs titerű betegek közül azon betegek aránya, akiknél legalább négyszeres a növekedés a pre- és posztvakcinációs titer között.

*** Az egyes arányok geometriai átlaga (poszt-/és prevakcinációs titerek)

Idősek (60 évnél idősebbek):

Egy klinikai vizsgálatban 54 idős ember (29 fő 61-70 éves, 18 fő 71-80 éves és 7 fő 81 éves vagy annál idősebb ember) esetében értékelték az immunogenitást, 21 nappal minden egyes, 21 napos időközzel alkalmazott HUMENZA beadása után.

A szeroprotekciós ráta, a szerokonverziós ráta és a szerokonverziós faktor a HI-módszer használatával a következő volt:

	Idősek 61 -70 évesek		Idősek 71 - 80 évesek		Idősek 81 évesek vagy idősebbek	
	Összes bevont alany N= 29	A vakcinációt megelőzően szeronegatív alanyok N= 14	Összes bevont alany N= 18	A vakcinációt megelőzően szeronegatív alanyok N= 7	Összes bevont alany N= 7	A vakcinációt megelőzően szeronegatív alanyok N= 1
21 nappal az 1. dózis után						
Szeroprotekciós ráta* % [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% Nem számolták
Szerokonverzió s ráta** % [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% Nem számolták
Szerokonverzió s faktor*** [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 Nem számolták
21 nappal a 2. dózis után						
Szeroprotekciós ráta* % [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% Nem számolták
Szerokonverzió s ráta** % [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% Nem számolták
Szerokonverzió s faktor*** [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 Nem számolták

* Azoknak az egyéneknek az aránya, akiknél a posztvakcinációs titer $\geq 1:40$.

** A $<1:10$ prevakcinációs titerű betegek közül a $\geq 1:40$ posztvakcinációs titerű betegek aránya, és a $\geq 1:10$ prevakcinációs titerű betegek közül azon betegek aránya, akiknél legalább négyszeres a növekedés a pre- és posztvakcinációs titer között.

*** Az egyes arányok geometriai átlaga (poszt-/és prevakcinációs titerek)

Gyermekek és serdülők (3-17 évesek):

Klinikai vizsgálatban az immunogenitást 21 nappal mindegyik, 21 napos időközzel alkalmazott HUMENZA beadása után 50 gyermek (3-8 évesek) és 49 serdülő (9-17 évesek) esetében értékelték.

A szeroprotekciós ráta, a szerokonverziós ráta és a szerokonverziós faktor HI módszer használatával a következő volt:

	Gyermekek (3-8 évesek)	Serdülők (9-17 évesek)	
	Összes bevont alany N= 50	Összes bevont alany N= 49	A vakcinációt megelőzően szeronegatív alanyok N= 37
21 nappal az 1. dózis után			
Szeroprotekciós ráta* % [95% CI]	100% [92,9; 100]	100% [92,6; 100]	100 % [90,5; 100,0]
Szerokonverziós ráta** % [95% CI]	100% [92,9; 100]	100% [92,6; 100]	100 % [90,5; 100]
Szerokonverziós faktor*** [95% CI]	124 [99,6; 156]	177 [130; 241]	203 [149; 276]
21 nappal a 2. dózis után			
Szeroprotekciós ráta* % [95% CI]	100 % [92,7; 100]	100 % [92,7; 100]	100 % [90,5; 100]
Szerokonverziós ráta** % [95% CI]	100 % [92,7; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100]
Szerokonverziós faktor *** [95% CI]	883 [745; 1046]	527 [393; 706]	745 [620; 895]

* Azon betegek aránya, akiknél a posztvakcinációs titer $\geq 1:40$.

** A $<1:10$ prevakcinációs titerű betegek közül a $\geq 1:40$ posztvakcinációs titerű betegek aránya, és a $\geq 1:10$ prevakcinációs titerű betegek közül azon betegek aránya, akiknél legalább négyszeres a növekedés a pre- és a posztvakcinációs titer között.

*** Az egyes arányok geometriai átlaga (a poszt-/és prevakcinációs titerek)

A vakcinációt megelőzően valamennyi 3 és 8 év közötti gyermek szeronegatív volt.

6 - 35 hónapos gyermekek:

Nyílt klinikai vizsgálatban két fél adag (0,25 ml) HUMENZA dózist 3-hetes időközzel adták be 48, 6-11 hónapos gyermeknek és 48, 12-35 hónapos gyermeknek.

Az immunogenitás 21 nappal minden egyes fél adag (0,25 ml) HUMENZA beadása után a szeroprotekciós arány, a szerokonverziós arány és a szerokonverziós faktor a HI módszerhasználatával a következő volt:

	Gyermekek (6 - 11 hónapos kor)	Gyermekek (12 - 35 hónapos kor))
	Összes bevont alany N= 48	Összes bevont alany N= 48
21 nappal az 1. dózis után		
Szeroprotekciós ráta* % [95% CI]	95,7% [85,5; 99,5]	97,8% [88,5; 99,9]
Szerokonverziós ráta** % [95% CI]	95,7% [85,5; 99,5]	97,8% [88,5; 99,9]
Szerokonverziós faktor*** [95% CI]	39,9 [30,8; 51,7]	50,7 [38,1; 67,4]
21 nappal a 2. dózis után		
Szeroprotekciós ráta* % [95% CI]	100% [91,8; 100]	100% [92,5; 100]
Szerokonverziós ráta** % [95% CI]	100% [91,8; 100]	100% [92,5; 100]
Szerokonverziós faktor*** [95% CI]	602 [495; 731]	543 [441; 670]

* Azon betegek aránya, akiknél a posztvakcinációs titer $\geq 1:40$.

** A $<1:10$ prevakcinációs titerű betegek közül a $\geq 1:40$ posztvakcinációs titerű betegek aránya, és a $\geq 1:10$ prevakcinációs titerű betegek közül azon betegek aránya, akiknél legalább négyszeres a növekedés a pre- és a posztvakcinációs titer között.

*** Az egyes arányok geometriai átlaga (a poszt-/és prevakcinációs titerek)

Minden 6-35 hónapos gyermek szeronegatív volt a vakcinációt megelőzően.

Nem klinikai vizsgálatokból származó információk

Egy vadászgörényen végzett provokációs (challenge) vizsgálat a tüdők makroszkopikus vizsgálata, a testtömegvesztés (a betegség indikátora a provokációt követően), valamint és a tüdők és a felső légutak vírusterhelése alapján kimutatta, hogy a vakcina hasonló védelmet nyújt egy vagy két humán dózis beadása után.

Értékeltek, hogy a HUMENZA egyszeri vagy kétszeri beadása képes-e megvédeni a vadászgörényeket a tüdőkben kialakuló fertőzéstől. Hét vadászgörényből álló csoportot oltottak be intramuscularisan (im.) egy humán dózis HUMENZA oltóanyaggal (3,8 µg HA és teljes adag AF03) (a 21. napon) vagy egy humán dózis két adagban, 3-hetes időközzel (a 0. és a 21. napon) beadott dózissal, és összehasonlították a kontroll-csoporttal (AF03 adjuváns PBS-ben hígítva). Az oltóanyag utolsó beadását követően négy héttel a vadászgörényeket A/H1N1/Netherlands/602/2009 vad típusú homológ vírustörzsszel fertőzték meg.

A HUMENZA human dózisának egyszeri beadása után egy, az oltóanyagban lévő törzsre specifikus ≥ 80 HI-titer és ≥ 160 MN- (mikroneutralizációs) titer alakult ki a beoltott állatok 100%-ában. A két adagban történő beadás jelentősen (legalább 5-szörösére) növelte a HI- és MN-antitest-titert. A kontroll-csoportban a fertőzés után 4 nappal 20%-os átlagos testtömeg-csökkenést regisztráltak. Ez a testtömeg-csökkenés $\leq 8\%$ -ra csökkent azoknál az állatoknál, amelyek 1 vagy 2 dózis HUMENZA-t kaptak. A provokáció után négy nappal a kontroll-csoportban a tüdők 34%-a érintett volt, ami a tüdőszövetben nagyszámú vírus-replikációt tartalmazó pulmonalis laesiók formájában jelentkezett ($\geq 4,7$ szövettényészet 50%-át fertőző adag/g szövet).

A HUMENZA egy vagy két dóziséval beoltott vadászgörények esetében a tüdőkárosodás mértékének (sorrendben a tüdő 4%-a, illetve 1%-a) és a tüdő vírusterhelésének jelentős csökkenését (több mint 4 log₁₀ csökkenés) érték el, ennek hatására a vadászgörények sorrendben 86%-ánál (7-ből 6 vadászgörény), illetve 100%-ánál nem volt a tüdőben kimutatható vírus. A tüdők fertőzéssel szembeni védelemhez a vakcina által indukált ≥ 40 HI-titer társult, ez a titer az emberek esetén a szezonális influenza elleni védelemmel jár. A vírusürítést az orrból és a torokból is levett mintákban

vizsgált vírusreplikáció alapján értékelték, és az eredmények azt igazolták, hogy a HUMENZA képes volt a felső légutakban következetesen csökkenteni a vírusterhelést.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem értelmezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A HUMENZA-val vagy az azonos oltóanyaggal, de másik törzzsel (A/H5N1) vagy egyedül az adjuváns AF03-mal végzett hagyományos ismételt dózistoxicitási, reprodukív és fejlődési toxicitási vizsgálatok és pneumopatológiai vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Az oltóanyag ismételt alkalmazása közepesen súlyos lokális gyulladást okozott nyulaknál, és a parent vad típusú vírussal való expozíció után nem súlyosította a tüdőgyulladást a majmoknál. A vakcinával vagy egyedül az adjuváns AF03-mal beoltott nyulak esetén az apoptózis/nekrózis enyhe növekedése volt megfigyelhető a lacrimális szövetekben a humán dózisonál nagyobb dózis alkalmazása esetén. Az anyanyulak párázást megelőző és vemhesség alatti vakcinációja nem befolyásolta a magzati fejlődést.

Az AF03 adjuváns nem bizonyult mutagén vagy klasztogén hatásúnak, és az ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban átmeneti gyulladásos elváltozásokat indukált (patkányoknál és nyulaknál). A patkányokon és a nyulakon az AF03-mal végzett reprodukív és fejlődési vizsgálatok szerint nem volt kimutatható az anyai termékenységre, vemhességre, a magzati fejlődésre és a születés utáni korai fejlődésre gyakorolt hatás.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Antigént tartalmazó injekciós üveg:

Tiomerzál
Nátrium-klorid
Kálium-klorid
Dinátrium-foszfát-dihidrát
Kálium-dihidrogén-foszfát
Injekcióhoz való víz

Adjuvánst tartalmazó injekciós üveg:

Nátrium-klorid
Kálium-klorid
Dinátrium-foszfát-dihidrát
Kálium-dihidrogén-foszfát
Injekcióhoz való víz

Az adjuváns összetételét lásd a 2. pontban.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

6 hónap.

Összekeverés után a HUMENZA-t hűtőszekrényben (2°C-8°C) kell tárolni, és 24 órán belül fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A felbontott gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomag tartalma:

- egy dobozban 10 db, 1,5 ml szuszpenziót (antigént) tartalmazó, dugóval (klórbutil) ellátott injekciós üveg (I-es típusú üveg) van.
- egy dobozban 10 db, 4,5 ml emulziót (adjuvánst) tartalmazó, dugóval (klorobutil) ellátott injekciós üveg (I-es típusú üveg) van.

Az antigént tartalmazó injekciós üveg tartalmának az adjuvánst tartalmazó injekciós üveg tartalmával történő összekeverése után az adagok száma: $10 \times 0,5$ ml-es adag.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A HUMENZA két különálló injekciós üvegből áll:

- egy antigént (szuszpenziót) tartalmazó injekciós üveg,
- egy adjuvánst (emulziót) tartalmazó injekciós üveg.

A két komponenst az alkalmazás előtt össze kell keverni.

Utasítások az oltóanyag összekeveréséhez:

1. A közvetlenül felhasználás előtt összekeverendő készítményt összekeverés előtt hagyni kell, hogy a két injekciós üveg (antigén és adjuváns) szobahőmérsékletűre melegedjen, és a két kéz között finoman forgatni kell, és meg kell nézni, hogy nem tartalmaznak-e idegen részecskéket és/vagy fizikai megjelenésük nem szokatlan-e. Ha ezek bármelyike előfordul (beleértve a dugóból származó gumidarabkákat is), az oltóanyagot el kell dobni.
2. Az oltóanyagot úgy kell összekeverni, hogy az antigént tartalmazó injekciós üveg teljes tartalmát steril fecskendő és tű segítségével fel kell szívni, majd az adjuvánst tartalmazó üvegbe kell juttatni.
3. Az antigénnek az adjuvánsához való hozzáadása után a keveréket finoman, legalább 5 körkörös mozdulattal össze kell rázni. Az összekeverés után az oltóanyag fehér, átlátszatlan emulzió.
4. A HUMENZA összekeverés utáni térfogata legalább 6 ml és ez több adag oltóanyag felszívását teszi lehetővé (multidózisos injekciós üveg). A beadandó adaggal kapcsolatban a javasolt adagolás ld. a 4.2 pontban.
5. Összekeverés után a HUMENZA-t hűtőszekrényben kell tárolni (2°C-8°C) (soha ne rakják a fagyasztozóba), és 24 órán belül fel kell használni.
6. A részben felhasznált injekciós üvegek nyomon követésének és időben való kidobásának megkönnyítése céljából javasolt az összekeverés napját és óráját jól olvashatóan feltüntetni az adjuvánst tartalmazó injekciós üveg címkéjén.

Utasítások az oltóanyag beadására:

1. A beadás előtt hagyni kell, hogy az oltóanyag szobahőmérsékletűre melegedjen, ezért az injekciós üveget a két kéz között finoman forgatni kell (legfeljebb 5 percig).
2. Minden egyes beadás előtt a többadagos injekciós üveget finoman, legalább 5 körkörös mozdulattal fel kell rázni.
3. A többadagos injekciós üveg tartalmát, valamint a felszívás után a fecskendő tartalmát meg kell nézni, hogy nem tartalmaznak-e idegen részecskéket. Az oltóanyag fehér, átlátszatlan emulzió. Ha ettől eltérő, és/vagy idegen anyag figyelhető meg benne (beleértve a dugóból származó gumi darabkákat is), az oltóanyagot ki kell dobni.
4. Az oltóanyag minden 0,5 ml-es vagy 0,25 ml-es (fél adag) dózisát új steril fecskendővel és injekciós tűvel kell felszívni és intramuscularisan kell beadni.

A részben felhasznált többadagos injekciós üveget haladéktalanul ki kell dobni, ha:

- az adag steril felszívására vonatkozó előírást nem tartották be maradéktalanul.
- ha bármilyen gyanú van arra, hogy a részben felhasznált injekciós üveg kontaminálódott.
- ha a kontaminációnak látható nyoma van, például megváltozott a kinézete.

A beadott készítmény nyomon követhetősége céljából az oltóanyag nevét és a gyártási tétel számát, az antigént és az adjuvánst tartalmazó injekciós üvegeket egyaránt tartalmazó gyűjtődobozban található öntapadós címkék felhasználásával minden egyes vakcina esetén dokumentálni kell.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladék anyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

E gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján található (<http://www.ema.europa.eu>).