

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HUMENZA sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile
Vaccino influenzale pandemico (H1N1) (virione frazionato, inattivato, adiuvato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

HUMENZA consiste di due flaconcini: un flaconcino contenente l'antigene (sospensione) e un flaconcino contenente l'adiuvante (emulsione), che vanno miscelati prima della somministrazione.

Dopo la miscelazione, 1 dose (0,5 ml) contiene:

Virus influenzale frazionato*, inattivato, contenente antigene equivalente a:

A/California/7/2009 (H1N1) ceppo analogo (NYMC X-179A).....3,8 microgrammi**

* propagato su uova

** espresso in microgrammi di emoagglutinina

Questo vaccino è conforme alle raccomandazioni dell'OMS e alla decisione dell'UE per la pandemia.

Adiuvante AF03 composto da squalene (12,4 milligrammi), sorbitano oleato (1,9 milligrammi), poliossietilene cetosteariletere (2,4 milligrammi) e mannitolo (2,3 milligrammi).

La sospensione e l'emulsione, una volta miscelate, costituiscono un vaccino multidose in un flaconcino. Per il numero delle dosi contenute in ogni flaconcino, vedere paragrafo 6.5.

Eccipienti:

Il vaccino contiene 11,3 microgrammi di tiomersale.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile.

L'antigene è una sospensione incolore, da limpida a opalescente.

L'adiuvante è un'emulsione bianca opaca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi dell'influenza in una situazione di pandemia ufficialmente dichiarata (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Il vaccino contro l'influenza pandemica deve essere impiegato in accordo con le Linee guida ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Rispetto ai differenti gruppi di età, sono disponibili dati limitati con HUMENZA (adulti di età da 18 a 60 anni), dati molto limitati (anziani di età pari o superiore a 61 anni, bambini da 6 mesi a 17 anni) o non sono disponibili dati (bambini di età inferiore a 6 mesi), così come dettagliato nei paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1.

Bambini da 3 anni, adolescenti e adulti fino a 60 anni:

Una dose di 0,5 ml alla data prestabilita.

I dati sull'immunogenicità ottenuti tre settimane dopo la somministrazione di HUMENZA in studi clinici indicano che può essere sufficiente una dose singola di vaccino.

In caso di somministrazione di una seconda dose, lasciare trascorrere un intervallo di almeno tre settimane fra una dose e l'altra.

Anziani di età superiore a 60 anni:

Una dose di 0,5 ml alla data prestabilita.

Una seconda dose di vaccino deve essere somministrata dopo un intervallo di almeno tre settimane.

Bambini di età compresa tra 6 mesi e meno di 3 anni:

Mezza dose di 0,25 ml alla data prestabilita.

Dati di immunogenicità ottenuti in un numero limitato di bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi mostrano che si verifica un'ulteriore risposta immunitaria ad una seconda mezza dose di 0,25 ml somministrata ad un intervallo di tre settimane.

La somministrazione di una seconda mezza dose deve tenere in considerazione le informazioni riportate ai paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1.

Bambini di età inferiore a 6 mesi:

Attualmente la vaccinazione non è raccomandata in questo gruppo di età.

Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

Per i soggetti che ricevono una prima dose di HUMENZA si consiglia di completare il ciclo di vaccinazione con HUMENZA (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere effettuata tramite iniezione intramuscolare (IM) preferibilmente nel muscolo deltoide o nella fascia anterolaterale della coscia (in base alla massa del muscolo).

Per le istruzioni sulla preparazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Storia di reazione anafilattica (cioè con pericolo di vita) a uno qualsiasi dei costituenti o a residui in tracce (ovoalbumina, proteine delle uova e del pollo, neomicina, 9-ottotxinolo, formaldeide). Se la vaccinazione è ritenuta necessaria devono essere immediatamente disponibili in caso di bisogno strutture idonee per la rianimazione.

Per le avvertenze speciali e le precauzioni di impiego, vedere paragrafo 4.4.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

È necessario prestare attenzione in caso di somministrazione del vaccino a soggetti con ipersensibilità nota (reazioni diverse dall'anafilassi) al principio attivo, a uno qualsiasi degli eccipienti, al tiomersale e ai residui (ovoalbumina, proteine delle uova e del pollo, neomicina, 9-ottotxinolo, formaldeide).

Come per tutti i vaccini iniettabili, una supervisione e una terapia medica appropriata devono sempre essere prontamente a disposizione nella rara eventualità di una reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino.

Se la situazione pandemica lo consente, l'immunizzazione deve essere rimandata nei pazienti con affezioni febbrili gravi o infezione acuta.

HUMENZA non deve essere somministrato in nessun caso per via intravascolare.

Non sono disponibili dati sulla somministrazione di HUMENZA per via sottocutanea. Pertanto, le persone responsabili della somministrazione del vaccino devono valutare i benefici e i rischi potenziali della sua somministrazione in soggetti con trombocitopenia o altri disturbi della coagulazione che possano controindicare la somministrazione per iniezione intramuscolare, a meno che i benefici potenziali non superino i rischi di sanguinamento.

Non ci sono dati sulla somministrazione di vaccini AF03-adiuvati prima o dopo la somministrazione di altri tipi di vaccini influenzali a utilizzo pre pandemico o pandemico.

Nei pazienti con immunosoppressione endogena o iatrogena la risposta anticorpale potrebbe essere insufficiente.

È possibile che una risposta immunitaria protettiva non venga evocata in tutti i vaccinati (vedere paragrafo 5.1).

Dati molto limitati disponibili su bambini di età compresa fra 6 e 35 mesi (N=96) che hanno ricevuto due dosi da 0,25 ml (corrispondente a metà della dose per adulti), con un intervallo di tre settimane fra una somministrazione e l'altra, indicano un aumento dei tassi di reazione alla sede di iniezione e dei sintomi generali (vedere paragrafo 4.8). In particolare, la frequenza dei casi di febbre (temperatura ascellare $\geq 38^{\circ}\text{C}$) potrebbe aumentare notevolmente dopo la seconda dose. Si raccomanda pertanto dopo ogni vaccinazione il monitoraggio della temperatura e l'adozione di misure per abbassare la temperatura (come l'impiego di antipiretici qualora risulti clinicamente necessario) nei bambini giovani (ad es. fino a 8 anni circa).

I dati disponibili sulla sicurezza e sulla immunogenicità provenienti da studi clinici su HUMENZA negli adulti di età superiore a 60 anni sono molto limitati.

Non sono disponibili dati sulla sicurezza, l'immunogenicità o l'efficacia a sostegno dell'intercambiabilità di HUMENZA con altri vaccini pandemici H1N1.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non esistono dati sulla somministrazione di HUMENZA in concomitanza con altri vaccini. Tuttavia, ove si prenda in considerazione la co-somministrazione con un altro vaccino, l'immunizzazione deve essere effettuata su arti differenti. Occorre tenere presente l'eventualità di un'intensificazione delle reazioni avverse.

La risposta immunologica può essere ridotta se il paziente è in trattamento con agenti immunosoppressori.

A seguito della vaccinazione influenzale, con il metodo ELISA si possono ottenere falsi positivi ai test sierologici per gli anticorpi del virus 1 dell'immunodeficienza umana (HIV-1), del virus dell'epatite C e soprattutto dell'HTLV-1. In questi casi, il metodo Western blot è negativo. Questi risultati falsi positivi transitori possono essere dovuti alla produzione di IgM in risposta al vaccino.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati generati dati su donne in gravidanza o in allattamento con il vaccino HUMENZA né con altri vaccini contenenti l'adiuvante AF03.

Uno studio di tossicità sulla riproduzione e sullo sviluppo effettuato su conigli con HUMENZA non ha mostrato alcun effetto sullo sviluppo embrionale del feto.

L'uso di HUMENZA può essere valutato durante la gravidanza e l'allattamento, qualora sia ritenuto necessario, tenendo in considerazione le raccomandazioni ufficiali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 “Effetti indesiderati” potrebbero alterare la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

- Studi clinici

Adulti e anziani:

In uno studio clinico in aperto sono state somministrate due dosi (0,5 ml) di HUMENZA a 153 soggetti (99 adulti e 54 anziani), con un intervallo di 3 settimane fra una dose e l'altra.

Nei 7 giorni successivi alla somministrazione della dose di vaccino sono insorte reazioni locali e sistemiche. Tali reazioni si sono di norma risolte spontaneamente entro 1-3 giorni dalla data di insorgenza. La gravità era compresa fra il grado 1 (lieve) e il grado 2 (moderato). La frequenza delle reazioni di grado 3 (grave) è stata nel complesso ridotta ($\leq 2\%$).

La reazione più frequente è stata rappresentata da dolore nella sede di iniezione.

In generale, le reazioni si sono manifestate con maggiore frequenza negli adulti rispetto agli anziani, e con minore frequenza dopo la somministrazione della seconda dose in entrambe le fasce di età.

Le reazioni avverse riportate dopo la vaccinazione sono elencate secondo le seguenti frequenze:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Patologie del sistema nervoso

- Molto comune: cefalea

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

- Molto comune: mialgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

- Molto comune: dolore nella sede di iniezione
- Comune: malessere, brividi, febbre, reazioni alla sede di iniezione come indurimento, eritema, gonfiore, ecchimosi

Bambini e adolescenti (di età compresa tra 3 e 17 anni):

In uno studio clinico in aperto sono state somministrate due dosi (0,5 ml) di HUMENZA a 50 bambini di età compresa tra 3 e 8 anni e a 49 adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni, con un intervallo di 3 settimane fra una dose e l'altra. Dopo ciascuna somministrazione si è proceduto a una valutazione della sicurezza.

Nel complesso, le reazioni si sono manifestate con maggiore frequenza nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti e agli anziani.

Nei 7 giorni successivi alla somministrazione della dose di vaccino sono insorte reazioni locali e sistemiche. Tali reazioni si sono di norma risolte spontaneamente entro 1-3 giorni dalla data di insorgenza.

La gravità delle reazioni locali e sistemiche è stata principalmente compresa tra il grado 1 (lieve) e il grado 2 (moderato). La frequenza di reazioni di grado 3 (grave) è stata nel complesso ridotta (da 2 a 14% nei bambini da 3 a 8 anni di età e da 2 a 8,2% negli adolescenti da 9 a 17 anni di età).

Nei bambini di età compresa tra 3 e 8 anni, le reazioni più frequenti sono state dolore nella sede di iniezione ed eritema nella sede di iniezione. Nel complesso, la frequenza più alta delle reazioni nella sede di iniezione e di febbre è stata riferita nel gruppo di questa età rispetto agli adolescenti. Inoltre, una frequenza più alta di febbre e cefalea è stata riferita dopo la seconda dose invece che dopo la prima.

Negli adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni le reazioni più frequenti sono state dolore nella sede di iniezione e cefalea. Una frequenza più alta di cefalea stata riferita nel gruppo di questa età rispetto ai bambini, adulti e anziani.

Nella tabella sottostante vengono illustrati i valori percentuali di soggetti, suddivisi per fascia di età, che hanno riportato le reazioni avverse in elenco dopo la somministrazione di ciascuna dose:

	Bambini (N=50) da 3 a 8 anni di età		Adolescenti (N=49) da 9 a 17 anni di età	
	1 ^a dose	2 ^a dose	1 ^a dose	2 ^a dose
Dolore nella sede di iniezione	80,0%	74,0%	79,6%	67,3%
Eritema nella sede di iniezione	36,0%	38,0%	22,4%	22,4%
Gonfiore nella sede di iniezione	20,0%	18,0%	12,2%	12,2%
Indurimento nella sede di iniezione	18,0%	10,0%	10,2%	12,2%
Ecchimosi nella sede di iniezione	18,0%	12,0%	4,1%	2,0%
Febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	4,0%	20,0%	6,1%	6,1%
Cefalea	20,0%	32,0%	57,1%	42,9%
Malessere	20,0%	36,0%	36,7%	32,7%
Mialgia	32,0%	24,0%	36,7%	32,7%
Brividi	16,0%	18,0%	26,5%	26,5%

Come reazioni spontanee dopo una vaccinazione sono stati riportati rispettivamente nei bambini da 3 a 8 anni di età e negli adolescenti da 9 a 17 anni di età calore nella sede di iniezione (4%) e dolore orofaringeo (6,1%).

Bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi:

In uno studio clinico in aperto sono state somministrate due mezze dosi (0,25 ml) di HUMENZA a 48 bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi e a 48 bambini di età compresa tra 12 e 35 mesi con un intervallo di 3 settimane fra una dose e l'altra.

Nei 7 giorni successivi alla somministrazione di qualsiasi vaccino sono insorte reazioni sistemiche e locali. Tali reazioni si sono risolte di norma spontaneamente in un periodo compreso tra 1 e 3 giorni dopo l'insorgenza.

La gravità delle reazioni locali e sistemiche è stata principalmente compresa tra grado 1 (lieve) e grado 2 (moderato). La frequenza di reazioni di grado 3 è stata nel complesso ridotta (da 6,5 a 8,3% nei bambini da 6 a 11 mesi di età e da 8,3 a 12% nei bambini da 12 a 35 mesi di età).

Nel complesso, reazioni locali e sistemiche sono state osservate meno frequentemente nei bambini da 6 a 35 mesi di età rispetto a quelli di età compresa tra 3 e 8 anni, ad eccezione della febbre osservata più frequentemente in bambini di età compresa tra 6 e 23 mesi. In generale, reazioni sistemiche sono state più frequentemente riferite in bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi rispetto a quelli di età tra 12 e 13 mesi.

La tabella sottostante illustra in quale percentuale i soggetti, suddivisi per fascia di età, hanno riportato le reazioni avverse in elenco dopo la somministrazione di ciascuna dose:

	Bambini (N=48) da 6 a 11 mesi		Bambini (N=48) da 12 a 35 mesi			
	1 ^a dose	2 ^a dose	1 ^a dose	2 ^a dose		
Dolore/indolenzimento nella sede di iniezione	18,8%	28,3%	50,0%		29,2%	
Eritema nella sede di iniezione	10,4%	19,6%	14,6%		33,3%	
Gonfiore nella sede di iniezione	8,3%	6,5%	2,1%		12,5%	
Indurimento nella sede di iniezione	8,3%	21,7%	12,5%		12,5%	
Ecchimosi nella sede di iniezione	2,1%	4,3%	6,3%		6,3%	
			da 12 a 23 mesi		da 24 a 35 mesi	
			1 ^a dose	2 ^a dose	1 ^a dose	2 ^a dose
Febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	8,3%	32,6%	28,6%	7,1%	0,0%	11,8%
Cefalea					2,9%	5,9%
Malessere					17,6%	17,6%
Mialgia					11,8%	17,6%
Brividi					5,9%	17,6%
Vomito	25,0%	23,9%	7,1%	0,0%		
Pianto anomalo	39,6%	37,0%	14,3%	14,3%		
Sonnolenza	22,9%	30,4%	14,3%	28,6%		
Perdita dell'appetito	33,3%	30,4%	42,9%	21,4%		
Irritabilità	45,8%	50,0%	28,6%	28,6%		

Come reazioni spontanee dopo una vaccinazione sono state riportate rispettivamente nei bambini da 6 a 11 mesi di età e nei bambini da 12 a 35 mesi di età diarrea (4,3%) e tosse (4,2%).

- Sorveglianza post-marketing

Nell'ambito della sorveglianza post-marketing sui vaccini trivalenti interpandemici sono stati segnalati molto raramente i seguenti eventi avversi, sebbene non sia possibile calcolarne con precisione l'esatto tasso di incidenza.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Trombocitopenia transitoria, linfadenopatia transitoria

Disturbi del sistema immunitario:

Reazioni allergiche, che conducono in rari casi allo shock, angioedema

Patologie del sistema nervoso:

Nevralgie, parestesie, convulsioni febbrili, disturbi neurologici come encefalomyelite, neurite e sindrome di Guillain-Barré

Disturbi vascolari:

Vasculite associata in casi molto rari a interessamento renale transitorio

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Reazioni cutanee generalizzate come prurito, orticaria o eruzioni aspecifiche.

Questo medicinale contiene tiomersale (un composto organomercuriale) come conservante e pertanto è possibile che si verifichino reazioni di sensibilizzazione (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino influenzale, codice ATC: J07BB02.

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura definita come “approvazione condizionata”. Ciò significa che sono attese ulteriori prove su questo medicinale.

L'Agenzia Europea dei Medicinali esaminerà qualsiasi nuova informazione sul medicinale e questo riassunto delle caratteristiche del prodotto verrà aggiornato, se necessario.

Questo paragrafo descrive l'esperienza clinica con HUMENZA a seguito della somministrazione di una o due dosi di vaccino (0,5 ml o 0,25 ml) ad un intervallo di 3 settimane.

L'immunogenicità 21 giorni dopo ciascuna dose è stata valutata ed è presentata sotto per ciascun gruppo di età in riferimento al tasso di sieroprotezione, tasso di sieroconversione e fattore di sieroconversione, calcolati tramite il metodo di inibizione dell'emoagglutinazione (HI).

Il tasso di sieroprotezione corrisponde alla percentuale di soggetti che hanno raggiunto un titolo post-vaccinazione $\geq 1:40$.

Il tasso di sieroconversione corrisponde alla percentuale di soggetti con un titolo pre-vaccinazione $< 1:10$ che hanno raggiunto un titolo post-vaccinazione $\geq 1:40$, o alla percentuale di soggetti con un incremento ≥ 4 volte dal titolo pre-vaccinazione al titolo post-vaccinazione.

Il fattore di sieroconversione corrisponde alla media geometrica dei rapporti individuali (titoli post-vaccinazione/pre-vaccinazione).

Per tutti i gruppi di età:

- i risultati di immunogenicità osservati con il metodo di sieroneutralizzazione (SN) riflettono quelli osservati con il metodo HI.
- Non sono attualmente disponibili dati di persistenza degli anticorpi.

Adulti (di età compresa tra 18 e 60 anni):

In uno studio clinico è stata valutata l'immunogenicità in 99 adulti 21 giorni dopo ciascuna iniezione di HUMENZA effettuata a distanza di 21 giorni.

Il tasso di sieroprotezione, il tasso di sieroconversione e il fattore di sieroconversione, tramite il metodo di inibizione dell'emoagglutinazione (HI), sono stati i seguenti:

	Adulti età compresa tra 18 e 60 anni	
	Totale soggetti arruolati N=99	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=55
21 giorni dopo la 1^a dose		
Tasso di sieroprotezione* % [95% IC]	97,0% [91,4; 99,4]	94,5% [84,9; 98,9]
Tasso di sieroconversione** % [95% IC]	93,9% [87,3; 97,7]	94,5% [84,9; 98,9]
Fattore di sieroconversione*** [95% IC]	76,0 [56,6; 102]	94,0 [64,5; 137]
21 giorni dopo la 2^a dose		
Tasso di sieroprotezione* % [95% IC]	100% [96,3; 100]	100% [96,3; 100]
Tasso di sieroconversione** % [95% IC]	99,0 % [94,4; 100]	100 % [96,3; 100]
Fattore di sieroconversione*** [95% IC]	115 [89,1; 147]	178 [134; 235]

* Percentuale di soggetti che hanno raggiunto un titolo post-vaccinazione $\geq 1:40$.

** Per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione $< 1:10$, percentuale di soggetti con un titolo post-vaccinazione $\geq 1:40$ e per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione $\geq 1:10$, percentuale di soggetti con un incremento ≥ 4 volte dal titolo pre-vaccinazione al titolo post-vaccinazione.

*** Media geometrica dei rapporti individuali (titoli post/pre-vaccinazione)

Anziani (età > 60 anni):

In uno studio clinico, 21 giorni dopo ciascuna iniezione di HUMENZA effettuata a distanza di 21 giorni è stata valutata l'immunogenicità in 54 anziani (29 anziani di età compresa tra 61 e 70 anni, 18 di età compresa tra 71 e 80 anni e 7 con 81 anni o superiore).

Il tasso di sieroprotezione, il tasso di sieroconversione e il fattore di sieroconversione, utilizzando il metodo HI, sono stati i seguenti:

	Anziani Età compresa tra 61 e 70 anni		Anziani Età compresa tra 71 e 80 anni		Anziani oltre 81 anni	
	Totale soggetti arruolati N=29	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=14	Totale soggetti arruolati N=18	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=7	Totale soggetti arruolati N=7	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=1
21 giorni dopo la 1^a dose						
Tasso di sieroprotezione * % [95% IC]	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% Non calcolato
Tasso di sieroconversione e** % [95% IC]	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% Non calcolato
Fattore di sieroconversione e*** [95% IC]	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 Non calcolato
21 giorni dopo la 2^a dose						
Tasso di sieroprotezione * % [95% IC]	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% Non calcolato
Tasso di sieroconversione e** % [95% IC]	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% Non calcolato
Fattore di sieroconversione e*** [95% IC]	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 Non calcolato

* Percentuale di soggetti che hanno raggiunto un titolo post-vaccinazione $\geq 1:40$.

** Per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione $< 1:10$, percentuale di soggetti con un titolo post-vaccinazione $\geq 1:40$ e per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione $\geq 1:10$, percentuale di soggetti con un incremento ≥ 4 volte dal titolo pre-vaccinazione al titolo post-vaccinazione.

*** Media geometrica dei rapporti individuali (titoli post/pre-vaccinazione)

Bambini e adolescenti (di età compresa tra 3 e 17 anni):

In uno studio clinico è stata valutata l'immunogenicità in 50 bambini di età compresa fra 3 e 8 anni e in 49 adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni, 21 giorni dopo ciascuna iniezione di HUMENZA effettuata a distanza di 21 giorni.

Il tasso di sieroprotezione, il tasso di sieroconversione e il fattore di siero conversione, utilizzando il metodo HI, sono stati i seguenti:

	Bambini (3-8 anni)	Adolescenti (9-17 anni)	
	Totale soggetti arruolati N=50	Totale soggetti arruolati N=49	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=37
21 giorni dopo la 1^a dose			
Tasso di sieroprotezione* % [IC 95%]	100% [92,9; 100]	100% [92,6; 100]	100% [90,5; 100,0]
Tasso di sieroconversione** % [IC 95%]	100% [92,9; 100]	100% [92,6; 100]	100% [90,5; 100]
Fattore di sieroconversione*** [IC 95%]	124 [99,6; 156]	177 [130; 241]	203 [149; 276]
21 giorni dopo la 2^a dose			
Tasso di sieroprotezione* % [IC 95%]	100% [92,7; 100]	100 % [92,7; 100]	100% [90,5; 100]
Tasso di sieroconversione** % [IC 95%]	100% [92,7; 100]	100 % [92,6; 100]	100% [90,5; 100]
Fattore di sieroconversione*** [IC 95%]	883 [745; 1046]	527 [393; 706]	745 [620; 895]

* Percentuale di soggetti che hanno raggiunto un titolo post-vaccinazione $\geq 1:40$.

** Per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione $< 1:10$, percentuale di soggetti con titolo post-vaccinazione $\geq 1:40$ e per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione $\geq 1:10$, percentuale di soggetti con un incremento ≥ 4 volte dal titolo pre-vaccinazione al titolo post-vaccinazione.

*** Media geometrica dei rapporti individuali (titolo post/pre-vaccinazione)

Tutti i bambini di età compresa tra 3 e 8 anni erano sieronegativi prima della vaccinazione.

Bambini (di età compresa tra 6 e 35 mesi):

In uno studio clinico in aperto, sono state somministrate due mezze dosi (0,25 ml) di HUMENZA a 48 bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi e a 48 bambini di età compresa tra 12 e 35 mesi, con un intervallo di 3 settimane fra una somministrazione e l'altra.

L'immunogenicità 21 giorni dopo la somministrazione di ciascuna mezza dose (0,25 ml) di HUMENZA in termini di tasso di sieroprotezione, tasso di sieroconversione e fattore di sieroconversione utilizzando il metodo HI è stata la seguente:

	Bambini (da 6 a 11 mesi di età)	Bambini (da 12 a 35 mesi di età)
	Totale soggetti arruolati N=48	Totale soggetti arruolati N=48
21 giorni dopo la 1^a dose		
Tasso di sieroprotezione* % [IC 95%]	95,7% [85,5; 99,5]	97,8% [88,5; 99,9]
Tasso di sieroconversione** % [IC 95%]	95,7% [85,5; 99,5]	97,8% [88,5; 99,9]
Fattore di sieroconversione*** [IC 95%]	39,9 [30,8; 51,7]	50,7 [38,1; 67,4]
21 giorni dopo la 2^a dose		
Tasso di sieroprotezione* % [IC 95%]	100% [91,8; 100]	100% [92,5; 100]
Tasso di sieroconversione** % [IC 95%]	100% [91,8; 100]	100,0% [92,5; 100]
Fattore di sieroconversione*** [IC 95%]	602 [495; 731]	543 [441; 670]

* Percentuale di soggetti che hanno raggiunto un titolo post-vaccinazione $\geq 1:40$.

** Per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione $< 1:10$, percentuale di soggetti con un titolo post-vaccinazione $\geq 1:40$ e per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione $\geq 1:10$, percentuale di soggetti con un incremento ≥ 4 volte dal titolo pre-vaccinazione al titolo post-vaccinazione.

*** Media geometrica dei rapporti individuali (titoli post/pre-vaccinazione)

Tutti i bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi erano sieronegativi prima della vaccinazione.

Informazioni provenienti da studi non clinici

Uno studio di stimolazione su furetti ha dimostrato una protezione vaccinale analoga dopo la somministrazione di una o due dosi destinate all'uomo in base a un esame macroscopico del tessuto polmonare, al calo ponderale (indicatore della presenza di malattia dopo la stimolazione) e al carico virale nei polmoni e nelle vie aeree superiori.

È stata valutata la capacità di una o due somministrazioni di HUMENZA di proteggere i furetti dall'infezione polmonare. Gruppi di 7 furetti, immunizzati per via intramuscolare (IM) con una dose di HUMENZA destinata all'uomo (3,8 µg di HA e dose intera di AF03) al G21 o con una schedula a 2 dosi di dosi destinate all'uomo a distanza di 3 settimane (G0 e G21), sono stati messi a confronto con un gruppo di controllo (adiuvante AF03 diluito in PBS). Quattro settimane dopo l'ultima somministrazione del vaccino, i furetti sono stati esposti al ceppo omologo wild-type A/H1N1/Netherlands/602/2009.

Una singola somministrazione di una dose di HUMENZA destinata all'uomo ha indotto titoli HI ≥ 80 e titoli MN (microneutralizzazione) ≥ 160 specifici per il ceppo vaccinale nel 100% degli animali vaccinati, mentre il ciclo di due somministrazioni ha aumentato in modo rilevante (di almeno 5 volte) i titoli anticorpali HI e MN. Nel gruppo di controllo è stato osservato un calo ponderale medio del 20% 4 giorni dopo l'infezione. Questo calo ponderale era ridotto a $\leq 8\%$ negli animali che avevano ricevuto 1 o 2 dosi di HUMENZA. Quattro giorni dopo l'esposizione al virus, nel gruppo di controllo il 34% dei polmoni era interessato e presentava lesioni associate ad elevati livelli di replicazione virale nel tessuto polmonare ($\geq 4,7$ TCID₅₀/g di tessuto).

Nei furetti che avevano ricevuto 1 o 2 dosi di HUMENZA, si è osservata una significativa riduzione delle lesioni polmonari (con una percentuale di polmoni colpiti pari al 4% e all'1% rispettivamente) e del carico virale a livello polmonare (con una riduzione superiore a 4 log10); non vi era presenza rilevabile di virus nei polmoni dell'86% (6 furetti su 7) e del 100% degli animali rispettivamente. La protezione dall'infezione polmonare era associata a titoli HI indotti dal vaccino ≥ 40 , che nell'uomo vengono associati a una protezione dall'influenza stagionale. L'entità dello shedding virale è stata valutata misurando la replicazione virale in tamponi nasali e faringei; i risultati hanno dimostrato che HUMENZA è in grado di ridurre in modo costante il carico virale nelle vie aeree superiori.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non applicabile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici disponibili ottenuti con il vaccino HUMENZA e con lo stesso vaccino ma contenente un altro ceppo (A/H5N1) non hanno posto in evidenza rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di genotossicità, studi di tossicità a dosi ripetute, studi di tossicità sulla riproduzione e sullo sviluppo e uno studio investigativo di pneumopatologia.

Iniezioni ripetute del vaccino hanno indotto un'inflammatione locale moderata nei conigli e nessuna riacutizzazione di polmonite in seguito all'esposizione a virus wild-type parentale nelle scimmie. Nei conigli la somministrazione del vaccino o del solo adiuvante AF03 ha evidenziato un leggero aumento di apoptosi/necrosi dei tessuti lacrimali a dosi superiori a quella destinata all'uomo. Nelle femmine di coniglio la somministrazione del vaccino prima dell'accoppiamento e durante la gestazione non ha evidenziato alcun effetto sullo sviluppo embrionofetale.

L'adiuvante AF03 non si è dimostrato mutageno né clastogeno e ha indotto alterazioni transitorie di tipo infiammatorio negli studi di tossicità a dosi ripetute (nei ratti e nei conigli). Gli studi di tossicità sulla riproduzione e sullo sviluppo condotti su ratti e conigli con AF03 non hanno mostrato alcun effetto sulla fertilità femminile, sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionofetale né sulle prime fasi dello sviluppo postnatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Flaoncino di antigene:

Tiomersale

Sodio cloruro

Potassio cloruro

Sodio fosfato bibasico

Potassio fosfato monobasico

Acqua per preparazioni iniettabili

Flaoncino di adiuvante:

Sodio cloruro

Potassio cloruro

Sodio fosfato bibasico

Potassio fosfato monobasico

Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adiuvante, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

6 mesi.

Dopo la miscelazione, HUMENZA deve essere conservato in frigorifero (2°C – 8°C) e utilizzato entro 24 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo l'apertura, vedere paragrafo 6.3.

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una confezione contiene:

- una confezione da 10 flaconcini (vetro di tipo I) da 1,5 ml di sospensione (antigene) con tappo (clorobutile).
- una confezione da 10 flaconcini (vetro di tipo I) da 4,5 ml di emulsione (adiuvante) con tappo (clorobutile).

Numero di dosi dopo miscelazione del contenuto del flaconcino di antigene nel flaconcino di adiuvante: 10 dosi da 0,5 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

HUMENZA consiste di 2 flaconcini separati:

- un flaconcino contenente l'antigene (sospensione)
- un flaconcino contenente l'adiuvante (emulsione)

Prima dell'uso, miscelare insieme i due componenti.

Istruzioni per la miscelazione del vaccino:

1. Prima della miscelazione estemporanea dei componenti, i due flaconcini (antigene e adiuvante) devono essere portati a temperatura ambiente, facendoli rotolare con delicatezza tra le mani, e ispezionati visivamente per verificare la presenza di particelle estranee e/o un aspetto fisico anormale. Nel caso in cui si riscontri una di tali condizioni (incluse particelle di gomma provenienti dal tappo), eliminare il vaccino.
2. Il vaccino si miscela prelevando con una siringa e un ago sterili l'intero contenuto del flaconcino di antigene, che va iniettato nel flaconcino di adiuvante.
3. Dopo aver aggiunto l'antigene all'adiuvante, la miscela deve essere agitata con delicatezza in senso rotatorio per almeno 5 volte. A miscelazione avvenuta, il vaccino assume l'aspetto di un'emulsione bianca opaca.
4. Il volume di HUMENZA dopo la miscelazione è almeno 6 ml e consente l'aspirazione di più dosi (flaconcino multidose). Per la dose da somministrare, vedere la posologia raccomandata nel paragrafo 4.2.
5. Dopo la miscelazione HUMENZA deve essere conservato in frigorifero (2°C – 8°C; mai in congelatore) e deve essere utilizzato entro 24 ore.
6. Per facilitare la tracciabilità e lo smaltimento al momento opportuno dei flaconcini parzialmente utilizzati, si consiglia di trascrivere in modo chiaro sull'etichetta del flaconcino di adiuvante la data e l'ora dell'avvenuta miscelazione.

Istruzioni per la somministrazione del vaccino:

1. Prima dell'iniezione lasciare che il vaccino raggiunga la temperatura ambiente tenendo il flaconcino fra le mani e rotolandolo delicatamente (per non più di 5 minuti).
2. Prima di ogni somministrazione, il flaconcino multidose deve essere agitato con delicatezza in senso rotatorio per almeno 5 volte.
3. Il contenuto del flaconcino multidose e il contenuto della siringa dopo l'aspirazione devono essere ispezionati visivamente. Il vaccino ha l'aspetto di un'emulsione bianca opaca. Se si osservano differenze rispetto a questa descrizione e/o delle particelle estranee (incluse particelle di gomma provenienti dal tappo) il vaccino va eliminato.
4. Ogni dose di vaccino da 0,5 ml o 0,25 ml (metà dose) va aspirata con una siringa sterile per iniezione e somministrata per via intramuscolare.

Un flaconcino multidose parzialmente utilizzato deve essere smaltito immediatamente se:

- non è stato effettuato il prelievo delle dosi in condizioni di sterilità;
- esiste il sospetto di contaminazione del flaconcino parzialmente utilizzato;
- vi sono prove visibili di una contaminazione, come un'alterazione dell'aspetto.

Al fine di mantenere la tracciabilità del prodotto consegnato a ciascun soggetto vaccinato, il nome del vaccino e i numeri di lotto dovranno essere registrati servendosi delle etichette adesive fornite in dotazione alla confezione contenente i flaconcini di antigene e di adiuvante.

Il prodotto non utilizzato o i rifiuti derivati devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Pasteur SA
2, avenue Pont Pasteur
F-69007 Lione
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (<http://www.ema.europa.eu>).