

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

HUMENZA suspensija ir emulsija injekcinei emulsijai
Pandeminė vakcina nuo gripo (H1N1) (susaldyto viriono, inaktyvinta, su adjuvantu)

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

HUMENZA sudaro du buteliukai: viename buteliuke yra antigenas (suspensija), kitame buteliuke yra adjuvantas (emulsija), kurie prieš vartojimą sumaišomi.

Sumaišius 1 dozėje (0,5 ml) yra:

inaktyvintas susaldytas gripo virusas* kurio antigenas atitinka
į A/California/7/2009 (H1N1) panašią padermę (NYMC X-179A).....3,8 mikrogramo**

* kultivuotas kiaušiniuose

** išreikšta hemaglutinino mikrogramais

Ši vakcina atitinka PSO rekomendacijas ir ES nutarimą dėl pandemijos.

Adjuvanto AF03 sudėtyje yra skvaleno (12,4 miligramo), sorbitano oleato (1,9 miligramo), polioksietileno cetostearilo eterio (2,4 miligramo) ir manitolio (2,3 miligramo)

Suspensiją ir emulsiją sumaišius, gaunama daugiadozė vakcina buteliuke. Viename buteliuke esantis dozių skaičius nurodytas 6.5 skyriuje.

Pagalbinės medžiagos:

vakcinoje yra 11,3 mikrogramo tiomersalio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Suspensija ir emulsija injekcinei emulsijai.

Antigenas yra bespalvė skaidri arba opalinė suspensija.

Adjuvantas yra balta nepermatoma emulsija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Gripo profilaktika, oficialiai paskelbus pandeminę situaciją (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Pandeminė vakcina nuo gripo turi būti vartojama pagal oficialius nurodymus.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Skirtingose amžiaus grupėse Humenza duomenys yra riboti (suaugusieji nuo 18 iki 60 metų), itin riboti (60 metų ir vyresni suaugusieji, vaikai nuo 6 mėnesių iki 17 metų) arba duomenų nėra (jaunesni nei 6 mėnesių vaikai) kaip nurodyta 4.4, 4.8 ir 5.1 skyriuose.

3 metų ir vyresni vaikai, paaugliai bei jaunesni kaip 60 metų suaugusieji

Viena dozė (0,5 ml) pasirinktą dieną.

Imunogeniškumo duomenys, gauti praėjus trim savaitėms nuo Humenza skyrimo klinikinių tyrimų metu, rodo, kad gali pakakti vienos dozės.

Jei skiriama antroji vakcinos dozė, tarp pirmosios ir antrosios vakcinos dozių turi būti ne mažesnis kaip trijų savaičių intervalas.

Senyvi asmenys, vyresni kaip 60 metų

Viena dozė (0,5 ml) pasirinktą dieną.

Antrąją vakcinos dozę reikia suleisti ne anksčiau kaip po trijų savaičių pertraukos.

6 mėnesių ir vyresni bei jaunesni nei 3 metų vaikai

Pusė dozės (0,25 ml) pasirinktą dieną.

Imunogeniškumo duomenys, gauti suleidus antrąją pusę vakcinos dozės (0,25 ml) po trijų savaičių pertraukos ribotam kiekiui 6-35 mėnesių amžiaus vaikų, rodo, kad yra tolesnis imuninis atsakas.

Leidžiant antrąją pusę vakcinos dozės reikia apsvarstyti 4.4, 4.8 ir 5.1 skyriuose pateikiamą informaciją.

Jaunesni kaip 6 mėnesių vaikai

Šios amžiaus grupė vaikų vakcinacija šiuo metu nerekomenduojama.

Papildomos informacijos žiūrėti 5.1 skyriuje.

Rekomenduojama asmenims, kuriems buvo suleista pirmoji dozė HUMENZA, vakcinacijos kursą baigti HUMENZA (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo būdas

Skiepijimas turi būti atliekamas sušvirkščiant vakciną į raumenis (*i.m.*), rekomenduojama į deltinį raumenį ar priekinę-šoninę šlaunies dalį (priklausomai nuo raumenų masės).

Paruošimo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Anksčiau pasireiškusi anafilaksinė (t. y., gyvybei pavojinga) reakcija, kurią sukėlė bet kuri sudedamoji dalis arba gamybos likučiai (ovalbuminas, kiaušinio ir vištienos baltymai, neomicinas, oktaksinolis 9, formaldehidai). Jeigu nusprendžiama, kad vakcinacija būtina, esant būtinybei turi būti iš karto prieinama reanimacijai reikalinga įranga.

Žr. 4.4 skyrių „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsargiai skirti šią vakciną asmenims, kuriems yra padidėjęs jautrumas (kitoks nei anafilaksinė reakcija) bet kuriai šios vakcinos sudėtyje esančiai medžiagai (žr. 2 ir 6.1 skyrius), įskaitant tiomersaliui bei gamybos likučiams (ovalbuminui, kiaušinio ir vištienos baltymams, neomicinui, oktaksinoliui 9, formaldehidui).

Kaip ir švirkščiant visas vakcinas, visada turi būti tinkamai pasiruošta medicininiam gydymui ir priežiūrai tuo atveju, jei suleidus vakciną pasireikštų reta anafilaksinė reakcija.

Jei pandeminė situacija leidžia, smarkiai karščiuojantiems arba sergantiems ūmine infekcine liga pacientams skiepijimas turi būti atidėtas.

HUMENZA jokiu būdu negalima leisti į kraujagyslę.

Duomenų apie HUMENZA vartojimą po oda nėra. Dėl to sveikatos priežiūros specialistas turi įvertinti naudos ir rizikos santykį prieš skirdamas vakciną asmenims, kuriems yra trombocitopenija arba bet koks kraujavimo sutrikimas, dėl kurio negalima vaistinių preparatų švirkšti į raumenis, išskyrus atvejus, kai laukiama nauda viršija kraujavimo riziką.

Duomenų apie vakcinų su AF03 adjuvantu vartojimą prieš arba po kitokios rūšies gripo vakcinų, skirtų vartoti iki pandemijos arba pandemijos metu, nėra.

Asmenims, kuriems yra endogeninė ar įtrogeninė imunosupresija, imuninis atsakas gali būti nepakankamas.

Ne visos vakcinos gali sukelti apsauginį imuninį atsaką (žr. 5.1 skyrių).

Labai ribotam kiekiui (N=96) 6-35 mėnesių amžiaus vaikų, gavusių dvi 0,25 ml dozes (pusė suaugusiojo dozės) su trijų savaičių intervalu tarp dozių, padaugėjo reakcijų injekcijos vietoje ir bendrųjų simptomų (žr. 4.8 skyrių). Po antrosios dozės ypač ženkliai gali padidėti karščiavimo atvejų (pažasties temperatūra $\geq 38^{\circ}\text{C}$). Todėl mažiems vaikams (t.y. maždaug iki 8 metų) po kiekvienos vakcinacijos rekomenduojama stebėti temperatūrą ir naudoti temperatūrą mažinančius vaistus (tokius, kaip antipiretiniai vaistai, jei tai kliniškai būtina).

Klinikinių tyrimų su Humenza saugumo ir imunogeniškumo duomenys vyresniems negu 60 metų suaugusiems yra itin riboti.

Nėra saugumo, imunogeniškumo ar veiksmingumo duomenų apie HUMENZA pakeičiamumą kitomis H1N1 pandemėmis vakcinomis.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Duomenų apie HUMENZA vartojimą kartu su kitomis vakcinomis nėra. Tačiau jei nusprendžiama kartu skiepyti kita vakcina, reikia skiepyti į skirtingas galūnes. Reikia pažymėti, kad nepageidaujamos reakcijos gali sustiprėti.

Imuninis atsakas gali sumažėti, jei pacientui taikomas imunosupresinis gydymas.

Po vakcinacijos nuo gripo gali būti klaidingai teigiami ELISA metodu atliekami antikūnų prieš žmogaus imunodeficito virusą-1 (ŽIV-1), hepatitą C, ypač HTLV-1, serologinių tyrimų rodmenys. Tokiais atvejais *Western blot* testo rezultatas yra neigiamas. Šių tyrimų rezultatai gali būti laikinai klaidingai teigiami dėl vakcinos sukeltos IgM gamybos.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Duomenų apie HUMENZA ar bet kurios kitos vakcinos, kurios sudėtyje yra adjuvanto AF03, vartojimą nėščioms ar žindančioms moterims nėra. Sveikatos priežiūros specialistai prieš skirdami vakciną nėščioms ar žindančioms moterims turi įvertinti naudą ir galimą riziką. Reprodukcinio ir vystymosi toksiškumo tyrimai, atlikti su triušiais neparodė jokio poveikio embriono vystymuisi.

Jei manoma, kad skirti HUMENZA nėštumo ir žindymo laikotarpiu būtina, tai reikia apsvarstyti remiantis oficialiomis rekomendacijomis.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kai kurios reakcijos, paminėtos 4.8 skyriuje „Nepageidaujamas poveikis“, gali paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

- Klinikiniai tyrimai

Suaugusieji ir senyvi asmenys

Atvirojo klinikinio tyrimo metu buvo skirtos dvi HUMENZA dozės (0,5 ml) 3 savaičių intervalu 153 (99 suaugusiems ir 54 senyviems) asmenims.

Per 7 dienas nuo kiekvieno vakcinos suleidimo pasitaikė lokalių ir sisteminių reakcijų. Paprastai šios reakcijos praeidavo savaime per 1-3 dienas nuo pasireiškimo pradžios. Šių reakcijų sunkumas buvo nuo 1 (lengvos) iki 2 (vidutinio sunkumo) laipsnio. 3 laipsnio (sunkių) reakcijų skaičius iš viso buvo nedidelis ($\leq 2\%$).

Dažniausia reakcija buvo skausmas injekcijos vietoje.

Iš viso, reakcijos dažniau pasitaikydavo suaugusiems, o ne senyviems asmenims, abiejose amžiaus grupėse po antrosios dozės reakcijos pasitaikydavo rečiau.

Nepageidaujamos reakcijos po kiekvienos vakcinacijos išvardytos toliau pagal dažnį.

Labai dažnos ($\geq 1/10$)

Dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)

Nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$)

Retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$)

Labai retos ($< 1/10\,000$)

Nervų sistemos sutrikimai

- Labai dažni: galvos skausmas.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

- Labai dažni: raumenų skausmas.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

- Labai dažni: skausmas injekcijos vietoje.
- Dažni: negalavimas, drebulys, karščiavimas, injekcijos vietos reakcijos, įskaitant sukietėjimą, paraudimą, patinimą, dėminę kraujosruvą.

Vaikai ir paaugliai (nuo 3 iki 17 metų)

Atvirojo klinikinio tyrimo metu buvo skirtos dvi HUMENZA dozės (0,5 ml) 3 savaičių intervalu 50 vaikų nuo 3 iki 8 metų ir 49 paaugliams nuo 9 iki 17 metų. Po kiekvieno vakcinos suleidimo buvo vertinamas saugumas.

Bendrai, vaikams ir paaugliams reakcijos buvo dažnesnės, nei suaugusiems ir senyviems žmonėms.

Per 7 dienas nuo kiekvieno vakcinos suleidimo pradžios pasitaikė lokalių ir sisteminių reakcijų. Paprastai šios reakcijos praeidavo savaime per 1-3 dienas nuo pasireiškimo pradžios.

Lokalių ir sisteminių reakcijų sunkumas buvo daugiausia nuo 1 (lengvos) iki 2 (vidutinio sunkumo) laipsnio. 3 laipsnio (sunkių) reakcijų iš viso buvo mažai (2-14 % 3-8 metų vaikams ir 2-8,2% 9-17 metų paaugliams).

3-8 metų vaikams dažniausia reakcija buvo skausmas injekcijos vietoje ir paraudimas injekcijos vietoje. Iš viso šioje amžiaus grupėje gauta daugiau pranešimų apie reakcijas injekcijos vietoje ir karščiavimą, lyginant su paaugliais. Be to, po antrosios dozės gauta daugiau pranešimų apie karščiavimą ir galvos skausmą, negu po pirmosios dozės.

Paaugliams nuo 3 iki 17 metų dažniausiai pasireiškė skausmas injekcijos vietoje ir galvos skausmas. Šioje amžiaus grupėje galvos skausmas pasitaikė dažniau negu vaikams, suaugusiems ir senyviems žmonėms.

Lentelėje pateikimas tiriamųjų, kurie pranešė apie nepageidaujamas reakcijas po kiekvienos dozės procentinis dydis pagal amžiaus grupes:

	3-8 metų vaikai (N=50)		9-17 metų paaugliai (N=49)	
	1-oji dozė	2-oji dozė	1-oji dozė	2-oji dozė
Skausmas injekcijos vietoje	80,0 %	74,0%	79,6%	67,3%
Paraudimas injekcijos vietoje	36,0 %	38,0%	22,4%	22,4%
Patinimas injekcijos vietoje	20,0%	18,0%	12,2%	12,2%
Sukietėjimas injekcijos vietoje	18,0%	10,0%	10,2%	12,2%
Dėminė kraujosruva injekcijos vietoje	18,0%	12,0%	4,1%	2,0%
Karščiavimas ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	4,0%	20,0%	6,1%	6,1%
Galvos skausmas	20,0%	32,0%	57,1%	42,9%
Negalavimas	20,0%	36,0%	36,7%	32,7%
Raumenų skausmas	32,0%	24,0%	36,7%	32,7%
Drebulys	16,0%	18,0%	26,5%	26,5%

Karštis injekcijos vietoje (4%) buvo nepageidaujama reakcija po bet kokios vakcinacijos vaikams nuo 3 iki 8 metų ir burnaryklės skausmas (6,1%) paaugliams nuo 9 iki 17 metų.

6-35 mėnesių vaikai

Atvirojo klinikinio tyrimo metu du kartus buvo skirta po pusę HUMENZA dozės (0,25 ml) 3 savaitių intervalu 48 vaikams nuo 6 iki 11 mėnesių amžiaus ir 48 vaikams nuo 12 iki 35 mėnesių.

Per 7 dienas nuo kiekvienos vakcinos suleidimo pradžios pasitaikė lokalių ir sisteminių reakcijų. Paprastai šios reakcijos praeidavo savaime per 1-3 dienas nuo pasireiškimo pradžios.

Lokalių ir sisteminių reakcijų sunkumas buvo daugiausia nuo 1 (lengvos) iki 2 (vidutinio sunkumo) laipsnio. 3 laipsnio (sunkių) reakcijų iš viso buvo mažai (6,5-8,3 % 6-11 mėnesių amžiaus vaikams ir 8,3-12,5% 12-35 mėnesių amžiaus vaikams).

Iš viso, lokalių ir sisteminių reakcijų rečiau pasitaikė 6-35 mėnesių vaikams, lyginant su 3-8 metų vaikais, išskyrus karščiavimą, kuris dažniau pasitaikė 6-23 mėnesių vaikams. Iš viso sisteminės reakcijos pasitaikė dažniau 6–11 mėnesių vaikams, lyginant su 12-23 mėnesių vaikais.

Lentelėje pateikimas tiriamųjų, kurie pranešė apie nepageidaujamas reakcijas po kiekvienos dozės procentas pagal amžiaus grupes:

	6-11 mėnesių vaikai (N=48)		12-35 mėnesių vaikai (N=48)			
	1-oji dozė	2-oji dozė	1-oji dozė	2-oji dozė		
Skausmas / jautrumas injekcijos vietoje	18,8%	28,3%	50,0%	29,2%		
Paraudimas injekcijos vietoje	10,4%	19,6%	14,6%	33,3%		
Patinimas injekcijos vietoje	8,3%	6,5%	2,1%	12,5%		
Sukietėjimas injekcijos vietoje	8,3%	21,7%	12,5%	12,5%		
Dėminė kraujosruva injekcijos vietoje	2,1%	4,3%	6,3%	6,3%		
			12-23 mėnesių vaikai		24-35 mėnesių vaikai	
			1-oji dozė	2-oji dozė	1-oji dozė	2-oji dozė
Karščiavimas ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	8,3%	32,6%	28,6%	7,1%	0,0%	11,8%
Galvos skausmas	-	-	-	-	2,9%	5,9%
Negalavimas	-	-	-	-	17,6%	17,6%
Raumenų skausmas	-	-	-	-	11,8%	17,6%
Drebulys	-	-	-	-	5,9%	17,6%
Vėmimas	25,0%	23,9%	7,1%	0,0%	-	-
Neįprastas verkimas	39,6%	37,0%	14,3%	14,3%	-	-
Mieguistumas	22,9%	30,4%	14,3%	28,6%	-	-
Apetito praradimas	33,3%	30,4%	42,9%	21,4%	-	-
Dirglumas	45,8%	50,0%	28,6%	28,6%	-	-

Viduriavimas (4,3%) buvo nepageidaujama reakcija po bet kokios vakcinacijos vaikams nuo 6 iki 11 mėnesių ir kosulys (4,2%) vaikams nuo 12 iki 35 mėnesių.

- Nepageidaujamos reakcijos pastebėtos po patekimo į rinką

Gauti duomenys apie rinkoje esančios interpandeminės trivalentės vakcinos, sukeltus labai retus nepageidaujamus reiškinius, net ir, jei tokie atvejai negali būti tiksliai apskaičiuoti:

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Laikina trombocitopenija, laikina limfadenopatija.

Imuninės sistemos sutrikimai

Alerginės reakcijos, retais atvejais sukeliančios šoką, angioedemą.

Nervų sistemos sutrikimai

Neuralgija, parestzija, febriliniai traukuliai, neurologiniai sutrikimai, pvz., encefalomielitas, neuritas ir *Guillain Barré* sindromas.

Kraujagyslių sutrikimai

Vaskulitas, labai retais atvejais susijęs su laikinu inkstų pakenkimu.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Bendrosios odos reakcijos, įskaitant niežulį, dilgėlinę ir nespecifinį bėrimą.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra konservanto tiomersalio (organinio gyvsidabrio junginio), todėl gali pasireikšti padidinto jautrumo reakcijos (žr. 4.4 skyrių).

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie perdozavimą negauta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vakcinos nuo gripo, ATC kodas – J07BB02.

Šio vaistinio preparato rinkodaros teisė suteikta „išimtinėmis sąlygomis“. Tai reiškia, kad laukiama kitų įrodymų dėl šio vaistinio preparato.

Europos vaistų agentūra reguliariai peržiūrės visą naujai gautą informaciją ir, jei reikės, atnaujins šią Preparato charakteristikų santrauką.

Šiame skyriuje pateikiami klinikinių tyrimų su HUMENZA duomenys suleidus vieną arba dvi vakcinos dozes (0,5 ml ar 0,25 ml) 3 savaitių intervalu.

21 dieną po kiekvienos HUMENZA dozės buvo vertinamas imunogeniškumas, kuris žemiau pateikiamas kiekvienai amžiaus grupei atsižvelgiant į seroprotekcijos dažnį, serokonversijos dažnį ir serokonversijos koeficientą naudojant hemagliutinacijos inhibicijos (HI) metodą.

Seroprotekcijos dažnis atitinka tiriamųjų su titru po vakcinacijos $\geq 1:40$ proporciją.

Serokonversijos dažnis atitinka tiriamųjų, kurių titras prieš vakcinaciją $< 1:10$, po vakcinacijos $\geq 1:40$, proporciją arba tiriamųjų, kurių titras $\geq$ kaip keturis kartus padidėjęs nuo titro prieš vakcinaciją iki titro po vakcinacijos, proporciją.

Serokonversijos koeficientas atitinka geometrinį individualių rodmenų (titrų prieš vakcinaciją ir po jos) vidurkį.

Visose amžiaus grupėse

- Imunogeniškumo rezultatai naudojant seroneutralizavimo (SN) metodą atspindi rezultatus stebimus naudojant HI metodą.
- Duomenų apie antikūnų išsilaikymą šiuo metu nėra.

Suaugusieji (nuo 18 iki 60 metų)

Klinikinio tyrimo metu buvo vertinamas imunogeniškumas 21 dieną po kiekvienos HUMENZA injekcijos 99 suaugusiems. Seroprotekcijos dažnis, serokonversijos dažnis ir serokonversijos koeficientas naudojant hemagliutinacijos inhibicijos (HI) metodą buvo tokie:

	Suaugusieji (nuo 18 iki 60 metų)	
	Visi įtraukti tiriamieji N= 99	Seronegatyvūs tiriamieji prieš vakcinaciją N= 55
21 diena po pirmosios dozės		
Seroprotekcijos dažnis* % [95 % CI]	97,0 % [91,4; 99,4]	94,5 % [84,9; 98,9]
Serokonversijos dažnis ** % [95 % CI]	93,9 % [87,3; 97,7]	94,5 % [84,9; 98,9]
Serokonversijos koeficientas*** % [95 % CI]	76,0 [56,6; 102]	94,0 [64,5; 137]
21 diena po antrosios dozės		
Seroprotekcijos dažnis* % [95 % CI]	100 % [96,3; 100]	100 % [96,3; 100]
Serokonversijos dažnis** % [95 % CI]	99,0 % [94,4; 100]	100 % [96,3; 100]
Serokonversijos koeficientas*** % [95 % CI]	115 [89,1; 147]	178 [134; 235]

* Tiriamųjų su titru po vakcinacijos $\geq 1:40$ proporcija.

** Tiriamųjų, kurių titras prieš vakcinaciją $< 1:10$, tiriamųjų su titru po vakcinacijos $\geq 1:40$ proporcija ir tiriamųjų, kurių titras prieš vakcinaciją $\geq 1:10$ proporcija, tiriamųjų su $\geq$ kaip keturis kartus padidėjimu nuo titro prieš vakcinaciją iki titro po vakcinacijos, proporcija.

*** Geometrinis individualių rodmenų (titrų prieš vakcinaciją ir po jos) vidurkis.

Senyvi asmenys (>60 metų amžiaus):

Klinikinio tyrimo metu buvo vertinamas imunogeniškumas 21 dieną po kiekvienos HUMENZA injekcijos 54 senyviems asmenims (29 senyviems asmenims nuo 61 iki 70 metų amžiaus, 18 senyvių asmenų nuo 71 iki 80 metų amžiaus ir 7 senyviems asmenims 81 metų amžiaus ir senesniems).

Seroprotekcijos dažnis, serokonversijos dažnis ir serokonversijos koeficientas, naudojant HI metodą buvo tokie:

	Senyvi asmenys 61–70 metų amžiaus		Senyvi asmenys 71–80 metų amžiaus		Senyvi asmenys 81 metų amžiaus ir senesni	
	Visi įtraukti tiriamieji N= 29	Seronegatyvūs tiriamieji prieš vakcinaciją N= 14	Visi įtraukti tiriamieji N= 18	Seronegatyvūs tiriamieji prieš vakcinaciją N= 7	Visi įtraukti tiriamieji N= 7	Seronegatyvūs tiriamieji prieš vakcinaciją N= 1
21 diena po pirmosios dozės						
Seroprotekcijos dažnis* % [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 % Neapskaičiuota
Serokonversijos dažnis** % [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 % Neapskaičiuota
Serokonversijos koeficientas*** % [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 Neapskaičiuota
21 diena po antrosios dozės						
Seroprotekcijos dažnis* % [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 % Neapskaičiuota
Serokonversijos dažnis** % [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 % Neapskaičiuota
Serokonversijos koeficientas*** % [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 Neapskaičiuota

* Tiriamųjų, su titru po vakcinacijos $\geq 1:40$ proporcija.

** Tiriamųjų, kurių titras prieš vakcinaciją $< 1:10$, tiriamųjų su titru po vakcinacijos $\geq 1:40$ proporcija ir tiriamųjų, kurių titras prieš vakcinaciją $\geq 1:10$ proporcija, tiriamųjų su $\geq$ kaip keturis kartus padidėjimu nuo titro prieš vakcinaciją iki titro po vakcinacijos, proporcija.

*** Geometrinis individualių rodiklių (titrų prieš vakcinaciją ir po jos) vidurkis

Vaikai ir paaugliai (nuo 3 iki 17 metų)

Klinikinio tyrimo metu buvo vertinamas imunogeniškumas 21 dieną po kiekvienos HUMENZA injekcijos 50 vaikų nuo 3 iki 8 metų amžiaus ir 49 paaugliams nuo 9 iki 17 metų amžiaus.

Seroprotekcijos dažnis, serokonversijos dažnis ir serokonversijos koeficientas (HI metodu) buvo tokie:

	Vaikai 3–8 metų amžiaus	Paaugliai 9–17 metų amžiaus	
	Visi įtraukti tiriamieji N= 50	Visi įtraukti tiriamieji N= 49	Seronegatyvūs tiriamieji prieš vakcinaciją N= 37
21 diena po pirmosios dozės			
Seroprotekcijos dažnis* % [95 % CI]	100 % [92,9; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100,0]
Serokonversijos dažnis** % [95 % CI]	100 % [92,9; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100]
Serokonversijos koeficientas*** % [95 % CI]	124 [99,6; 156]	177 [130; 241]	203 [149; 276]
21 diena po antrosios dozės			
Seroprotekcijos dažnis* % [95 % CI]	100 % [92,7; 100]	100 % [92,7; 100]	100 % [90,5; 100]
Serokonversijos dažnis** % [95 % CI]	100 % [92,7; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100]
Serokonversijos koeficientas*** % [95 % CI]	883 [745; 1046]	527 [393; 706]	745 [620; 895]

* Tiriamųjų, su titru po vakcinacijos $\geq 1:40$ proporcija.

** Tiriamųjų, kurių titras prieš vakcinaciją $< 1:10$, tiriamųjų su titru po vakcinacijos $\geq 1:40$ proporcija ir tiriamųjų, kurių titras prieš vakcinaciją $\geq 1:10$ proporcija, tiriamųjų su $\geq$ kaip keturis kartus padidėjimu nuo titro prieš vakcinaciją iki titro po vakcinacijos, proporcija.

*** Geometrinis individualių rodmenų (titrų prieš vakcinaciją ir po jos) vidurkis.

Prieš vakcinaciją visi 3–8 metų amžiaus vaikai buvo seronegatyvūs.

Vaikai nuo 6 iki 35 mėnesių

Atvirojo klinikinio tyrimo metu du kartus buvo skirta po pusę HUMENZA dozės (0,25 ml) 3 savaitių intervalu 48 vaikams nuo 6 iki 11 mėnesių ir 48 vaikams nuo 12 iki 35 mėnesių.

Imunogeniškumas praėjus 21 dienai po kiekvienos pusės (0,25 ml) HUMENZA dozės sušvirkštimo, vertinant seroprotekcijos dažnį, serokonversijos dažnį ir serokonversijos koeficientą, naudojant HI metodą buvo toks.

	Vaikai (6-11 mėnesių)	Vaikai (12-35 mėnesių)
	Visi įtraukti tiriamieji N= 48	Visi įtraukti tiriamieji N= 48
21 diena po pirmosios dozės		
Seroprotekcijos dažnis* % [95 % CI]	95,7 % [85,5; 99,5]	97,8 % [88,5; 99,9]
Serokonversijos dažnis** % [95 % CI]	95,7 % [85,5; 99,5]	97,8 % [88,5; 99,9]
Serokonversijos koeficientas*** % [95 % CI]	39,9 [30,8; 51,7]	50,7 [38,1; 67,4]
21 diena po antrosios dozės		
Seroprotekcijos dažnis* % [95 % CI]	100 % [91,8; 100]	100 % [92,5; 100]
Serokonversijos dažnis** % [95 % CI]	100 % [91,8; 100]	100 % [92,5; 100]
Serokonversijos koeficientas*** % [95 % CI]	602 [495; 731]	543 [441; 670]

* Tiriamųjų, su titru po vakcinacijos $\geq 1:40$ proporcija.

** Tiriamųjų, kurių titras prieš vakcinaciją $< 1:10$, tiriamųjų su titru po vakcinacijos $\geq 1:40$ proporcija ir tiriamųjų, kurių titras prieš vakcinaciją $\geq 1:10$ proporcija, tiriamųjų su $\geq$ kaip keturis kartus padidėjimu nuo titro prieš vakcinaciją iki titro po vakcinacijos, proporcija.

*** Geometrinis individualių rodmenų (titrų prieš vakcinaciją ir po jos) vidurkis

Prieš vakcinaciją visi 6–35 mėnesių amžiaus vaikai buvo seronegatyvūs.

Ikiklinikinių tyrimų informacija

Bandomasis tyrimas su šeškais parodė, kad vakcina teikia panašią apsaugą po vienos arba dviejų žmonėms skirtų dozių, remiantis makroskopiniu plaučių tyrimu, kūno svorio praradimu (kaip susirgimo po bandomojo tyrimo indikatoriumi) ir virusų buvimu plaučiuose ir viršutiniuose kvėpavimo takuose.

Buvo tiriamas vienos ar dviejų HUMENZA injekcijų gebėjimas apsaugoti šeškus nuo plaučių infekcijos. 7 šeškai buvo imunizuoti suleidžiant į raumenis vieną žmogui skirtą HUMENZA dozę (3,8 µg HA ir visa dozė AF03) (21 dieną) arba dvigubą žmogui skirtą dozę 3 savaitių intervalu (0 ir 21 dieną), tada buvo lyginami su kontroline grupe (AF03 adjuvantas, ištirpdytas PBS). Po keturių savaitių nuo paskutiniojo vakcinavimo šeškai buvo užkrėsti laukinio tipo homologine paderme A/H1N1/Netherlands/602/2009.

100 % vakcinuotų gyvūnų viena suleista žmogui skirta HUMENZA dozė sukėlė HI titrus ≥ 80 ir MN (mikroneutralizacijos) titrus ≥ 160 , būdingus vakcinos padermei, o dviejų dozių vakcinavimo režimas ženkliai (mažiausiai 5 kartus) padidino HI ir MN antikūnų titrus. Kontrolinėje grupėje praėjus 4 dienoms po infekcijos, nustatytas kūno svorio sumažėjimas 20%. Gyvūnams, kurie gavo 1 arba 2 HUMENZA dozes, šis kūno svorio mažėjimas sumažėjo iki ≤ 8 %. Praėjus keturioms dienoms po užkrėtimo, kontrolinėje grupėje 34 % plaučių buvo paveikti ir plaučių pažeidimai buvo siejami su aukštu viruso dauginimosi plaučių audiniuose laipsniu ($\geq 4,7$ TCID₅₀/g audinio).

Šeškams, gavusiems vieną ar dvi HUMENZA dozes, pasiektas ženklus plaučių pažeidimų (atitinkamai 4 % arba 1 % pažeistų plaučių) ir virusų kiekio plaučiuose (daugiau negu 4 log 10) sumažėjimas, todėl atitinkamai 86 % (6 iš 7 šeškų) arba 100 % šeškų nebuvo aptiktas virusas plaučiuose. Apsauga nuo plaučių infekcijos buvo siejama su vakcinos sukeltu HI titrų padidėjimu ≥ 40 , tai titras, kuris žmogui siejamas su apsauga nuo sezoninio gripo. Apsauga nuo virusų buvo vertinama matuojant virusų dauginimąsi tiek nosies, tiek gerklės tepinėliuose. Rezultatai parodė, kad HUMENZA sugebėjo nuosekliai sumažinti virusų kiekį viršutiniuose kvėpavimo takuose.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Duomenys nebūtinai.

5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

Turimų įprastinių iki klinikinių kartotinių dozių toksiškumo tyrimų ir tiriamojo plaučių patologijos tyrimo su HUMENZA arba tokia pačia vakcina, tik kita paderme (A/H5N1) duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Triušiams kartotinės vakcinės injekcijos sukėlė vidutinio sunkumo lokalų uždegimą; beždžionėms plaučių uždegimo pasunkėjimo po pirminio laukinio tipo viruso ekspozicijos nenustatyta. Triušiams, gavusiems vakcinės arba tik adjuvanto AF03 dozę buvo pastebėtas didesnis ašarų liaukų audinių apoptozės / nekrozės padidėjimas pavartojus didesnę negu žmogui skirta dozę. Veislinių triušių patelėms prieš poravimąsi ir nėštumo laikotarpiu vakcina neturėjo jokio poveikio embriono vystymuisi.

Adjuvantas AF03 mutageninio ar klastogeninio poveikio nesukelia; kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu adjuvantas sukėlė laikinus uždegiminius pokyčius (žiurkėms bei triušiams). Reprodukcinio ir vystymosi toksiškumo tyrimai, atlikti su žiurkėmis ir triušiais su AF03 neparodė jokio poveikio patelių vaisingumui, nėštumui, embriono vystymuisi ir ankstyvajam postnataliniam vystymuisi.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Antigeno buteliukas:

tiomersalis,
natrio chloridas,
kalio chloridas,
dinatrio fosfatas dihidratas,
kalio-divandenilio fosfatas,
injekcinis vanduo.

Adjuvanto buteliukas:

natrio chloridas,
kalio chloridas,
dinatrio fosfatas dihidratas,
kalio-divandenilio fosfatas,
injekcinis vanduo.

Adjuvantas nurodytas 2 skyriuje.

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

6 mėnesiai.

Sumaišius, HUMENZA reikia laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) ir suvartoti per 24 valandas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikymo sąlygos po atidarymo nurodytos 6.3 skyriuje.

Buteliukus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Vienoje pakuotėje yra:

- viena dėžutė, kurioje yra 10 buteliukų (I tipo stiklo) su 1,5 ml suspensijos (antigeno), užkimštų kamščiu (chlorbutilo).
- viena dėžutė, kurioje yra 10 buteliukų (I tipo stiklo) su 4,5 ml emulsijos (adjuvanto), užkimštų kamščiu (chlorbutilo).

Dozių skaičius, gaunamas įmaišius antigeno buteliuko turinį į adjuvanto buteliuką: 10 dozių po 0,5 ml.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

HUMENZA sudaro 2 atskiri buteliukai:

- vienas buteliukas su antigenu (suspensija);
- vienas buteliukas su adjuvantu (emulsija).

Prieš vartojant abu komponentus reikia sumaišyti.

Nurodymai, kaip maišyti vakciną

1. Prieš vartojimą sumaišant komponentus, abu buteliukus (antigeno ir adjuvanto) reikia sušildyti iki kambario temperatūros; buteliukus reikia paimti tarp delnų ir atsargiai pasukti ir apžiūrėti, ar juose nėra pašalinių dalelių ir (arba) nėra pakitusi jų turinio išvaizda. Jeigu tai pastebima (įskaitant gumos daleles nuo kamščio), vakciną reikia išmesti.
2. Vakcina sumaišoma ištraukiant antigeno buteliuko turinį švirkštu ir suleidžiant jį į adjuvanto buteliuką.
3. Suleidus antigeną į adjuvantą, mišinį reikia atsargiai sukratyti, atliekant ne mažiau kaip 5 sukamuosius judesius. Sumaišyta vakcina yra balta nepermatoma emulsija.
4. Sumaišytos HUMENZA kiekis yra 6 ml ir jo užteks keletui vakcinos dozių įtraukti (daugiadozis buteliukas). Informacijos apie vakcinos vartojimą žr. rekomenduojamą dozavimą skyriuje. Kaip vartoti HUMENZA“.
5. Sumaišytą vakciną reikia laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) (jokiu būdu nedėkite į šaldiklį) ir suvartoti per 24 valandas.
6. Kad būtų lengviau sekti ir laiku išmesti buteliukus su vakcinos likučiais, patartina sumaišymo datą ir valandą aiškiai užrašyti ant adjuvanto buteliuko etiketės.

Nurodymai, kaip vartoti vakciną

1. Prieš švirkščiant vakciną ją reikia sušildyti iki kambario temperatūros, atsargiai pasukiojant buteliuką tarp delnų (ne ilgiau kaip 5 minutes).
2. Prieš kiekvieną vartojimą daugiadozį buteliuką reikia atsargiai sukratyti, pasukant ne mažiau kaip 5 kartus.
3. Po ištraukimo reikia apžiūrėti daugiadozio buteliuko ir švirkšto turinį. Vakcina yra balta matinė emulsija. Pastebėjus neatitikimus šiam aprašymui ir (arba) pašalines daleles (tame tarpe guminių kamščio daleles), vakciną reikia išmesti.
4. Kiekviena 0,5 ml arba 0,25 ml (pusė dozės) vakcinos dozė įtraukiama nauju, steriliu injekciniu švirkštu ir sušvirkščinama.

5. Adata, kuria įtraukiame vakciną, reikia pakeisti nauja, sterilia injekcijoms į raumenis skirta adata.

Daugiadozį buteliuką su vakcinos likučiais reikia nedelsiant pašalinti, jei:

- nebuvo laikomasi sterilaus dozės įtraukimo į švirkštą reikalavimų;
- įtariama, kad buteliukas su vakcinos likučiais buvo užterštas;
- matyti užteršimo požymių, pvz., išvaizdos pokyčių.

Kad būtų galima atsekti kiekvieno skiepavimo metu vartotą preparatą, būtina registruoti vakcinos pavadinimą bei adjuvanto ir antigeno buteliukų serijos numerius, naudojant lipdukus, esančius pakuotėje, kurioje buvo antigeno ir adjuvanto buteliukai.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>.