

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

HUMENZA suspensija un emulsija injekciju emulsijas pagatavošanai
Pandēmijas gripas vakcīna (H1N1) (šķelts, inaktivēts virions, ar adjuvantu)
Pandemic influenza vaccine (H1N1) (split virion, inactivated, adjuvanted)

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

HUMENZA sastāv no diviem flakoniem: viens flakons satur antigēnu (suspensiju) un otrs flakons satur adjuvantu (emulsiju), kuri pirms vakcīnas ievadīšanas ir jā sajauc.

Pēc sajaukšanas 1 devā (0,5 ml):

Šķelts, inaktivēts gripas vīruss* satur antigēnu, kas ir ekvivalents:
A/California/7/2009 (H1N1) tipa celmam (NYMC X-179A).....3,8 mikrogrami**

* pavairots olās

** izteikts mikrogramos hemaglutinīna

Šī vakcīna atbilst PVO rekomendācijām un ES lēmumam par pandēmiju.

AF03 adjuvants sastāv no skvalēna (12,4 miligrami), sorbitāna oleāta (1,9 miligrami), polioksietilēna cetostearilētera (2,4 miligrami) un mannitola (2,3 miligrami).

Suspensija un emulsija pēc sajaukšanas ir daudzdevu vakcīna flakonā. Skatīt apakšpunktu 6.5, kur minēts devu skaits vienā flakonā.

Palīgvielas:

Vakcīna satur 11,3 mikrogramus tiomersāla.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija un emulsija injekciju emulsijas pagatavošanai.

Antigēns ir bezkrāsaina, caurspīdīga vai opalescējoša suspensija.

Adjuvants ir balta, necaurspīdīga emulsija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Gripas profilakse oficiāli pasludinātas pandēmijas gadījumā (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.1).

Pandēmijas gripas vakcīna jālieto atbilstoši oficiālajām vadlīnijām.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Par HUMENZA lietošanu dažādās vecuma grupās dati ir ierobežoti (pieaugušie no 18 līdz 60 gadiem), ļoti ierobežoti (pieaugušie, vecāki par 61 gadu; bērni vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem) vai nav datu (bērni līdz 6 mēnešu vecumam), kā sīkāk paskaidrots apakšpunktos 4.4, 4.8 un 5.1.

Bērni no 3 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie līdz 60 gadu vecumam:

Viena 0,5 ml deva izvēlētajā datumā.

Klīniskajos pētījumos iegūtie imunogenitātes dati, kas iegūti trīs nedēļas pēc Humenza ievadīšanas, parāda, ka viena deva var būt pietiekama.

Ja tiek ievadīta otra deva, starp pirmo un otro devu ir jābūt vismaz trīs nedēļas ilgam pārtraukumam.

Gados vecāki cilvēki pēc 60 gadu vecuma:

Viena 0,5 ml deva izvēlētajā datumā.

Otra vakcīnas deva ir jāievada ne ātrāk kā pēc trīs nedēļu pārtraukuma.

Bērni no 6 mēnešu vecuma līdz 3 gadu vecumam:

Puse devas (0,25 ml) izvēlētajā datumā.

Imunogenitātes dati ierobežotam bērnu skaitam vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem uzrāda, ka, ievadot otro pusi devas 0,25 ml pēc trīs nedēļām, notiek tālāka imūnatbildes veidošanās.

Ievadot otro pusi devas, jāņem vērā apakšpunktā 4.4, 4.8 un 5.1 minētā informācija.

Bērni līdz 6 mēnešu vecumam:

Vakcinācija šajā vecuma grupā pašreiz nav ieteicama.

Sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā 5.1.

Cilvēkiem, kuri saņēmuši pirmo HUMENZA devu, vakcinācijas kursu ieteicams pabeigt ar HUMENZA (skatīt apakšpunktu 4.4).

Ievadīšanas veids

Imunizācija jāveic ar intramuskulāru injekciju (IM), vēlams deltveida muskulī vai augšstilba anterolaterālajā daļā (atkarībā no muskuļu masas).

Instrukcijas par sagatavošanu lietošanai skatīt apakšpunktā 6.6.

4.3 Kontrindikācijas

Anamnēzē anafilaktiska (t.i., dzīvībai bīstama) reakcija pret jebkuru no šīs vakcīnas sastāvdaļām vai atlieku vielu zīmēm (ovalbumīnu, olu un cāļu proteīniem, neomicīnu, oktoksīnolu-9, formaldehīdu). Ja vakcinācija tomēr ir nepieciešama, vajadzības gadījumā nekavējoties jābūt pieejamam reanimācijas aprīkojumam..

Skatīt apakšpunktu 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nepieciešams ievērot piesardzību, ievadot šo vakcīnu cilvēkiem ar zināmu paaugstinātu jutību (neskaitot anafilaktisku reakciju) pret aktīvo vielu, pret jebkuru palīgvielu, tiomersālu un atlieku vielām (ovalbumīnu, olu un cāļu proteīniem, neomicīnu, oktoksīnolu-9, formaldehīdu).

Tāpat kā visām injicējamām vakcīnām, jābūt pieejamiem attiecīgiem medikamentiem un ārstējošam personālam gadījumam, ja pēc vakcīnas ievadīšanas attīstās anafilaktiska tipa reakcijas (reti novērotas).

Ja pandēmiskā situācija atļauj, pacientiem ar smagām febrīlām slimībām vai akūtu infekciju imunizācija ir jāatliek.

HUMENZA nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt intravaskulāri.

Nav datu par HUMENZA ievadīšanu subkutāni. Tāpēc veselības aprūpes speciālistiem jāizvērtē ieguvumi un potenciālais risks, lemjot par vakcīnas ievadi cilvēkiem ar trombocitopēniju vai jebkura cita veida asinsreces traucējumiem, kas ir kontrindikācija intramuskulāras injekcijas veikšanai, ja vien iespējamie ieguvumi neatsver asiņošanas risku.

Nav datu par AF03 adjuvantu saturošu vakcīnu ievadi pirms vai pēc cita veida gripas vakcīnām, kas paredzētas lietošanai pirms pandēmijas vai pandēmijas laikā.

Antivielu reakcija pacientiem ar endogēnu vai jatrogēnu imūnsupresiju var nebūt pietiekama.

Iespējams, ka ne visiem vakcinētajiem būs aizsargājoša imūnreakcija (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ļoti ierobežoti dati par bērniem vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem (N=96), kuri saņēma divas 0,25 ml devas (puse pieaugušo devas) ar 3 nedēļu pārtraukumu starp devām, liecina par biežāk sastopamām injekcijas vietas reakcijām un vispārējiem simptomiem (skatīt apakšpunktu 4.8.). Konkrēti, pēc otrās devas var būtiski palielināties drudža sastopamības biežums (paduses temperatūra $\geq 38^{\circ}\text{C}$). Tādējādi ieteicams pēc katras vakcinācijas maziem bērniem (t.i., apmēram līdz 8 gadu vecumam) novērot temperatūras svārstības un veikt pasākumus, lai mazinātu drudzi (piemēram, lietojot pretdrudža preparātus, ja tas ir klīniski nepieciešams).

Pieejami ļoti ierobežoti Humenza klīnisko pētījumu dati par drošību un imūngenitāti cilvēkiem, kas ir vecāki par 60 gadiem.

Nav pieejami drošības, imunogenitātes vai efektivitātes dati, kas apstiprinātu HUMENZA mijiedarbību ar citām H1N1 pandēmijas vakcīnām.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav datu par HUMENZA ievadīšanu vienlaicīgi ar citām vakcīnām. Tomēr, ja tiek apsvērta vienlaicīga ievadīšana ar citu vakcīnu, imunizācija jāveic, katru vakcīnu ievadot citā ekstremitātē. Jāņem vērā, ka var pastiprināties nevēlamo blakusparādību intensitāte.

Ja pacients saņem imūnsupresīvu terapiju, imūnās atbildes reakcija var pavājināties.

Pēc vakcinācijas pret gripu seroloģiskos testos iespējami kļūdaini pozitīvi rezultāti, izmantojot *ELISA* metodi, lai noteiktu antivielas pret 1. tipa cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV-1), C hepatīta vīrusu un īpaši HTLV-1. Šādos gadījumos Western blot metode ir negatīva. Šie pārejoši viltus pozitīvie rezultāti varētu būt vakcīnas inducētās IgM antivielu veidošanās dēļ.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Nav pieejami dati par HUMENZA vai citu AF03 adjuvantu saturošu vakcīnu lietošanu grūtniecības laikā vai zīdīšanas periodā.

Pētījumi par HUMENZA reproduktīvo un attīstības toksicitāti, kuri tika veikti ar trušiem, neuzrādīja ietekmi uz embriju un augļa attīstību.

Ja nepieciešams, varat apsvērt HUMENZA lietošanu grūtniecības laikā vai zīdīšanas periodā, sekojot oficiālajām vadlīnijām.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dažas no blakusparādībām, kas minētas apakšpunktā 4.8 “Nevēlamās blakusparādības” var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

- Klīniskie pētījumi

Pieaugušie un gados vecāki cilvēki:

Atklātā klīniskā pētījumā divas HUMENZA devas (0,5 ml) ar 3 nedēļu pārtraukumu tika ievadītas 153 subjektiem (99 pieaugušajiem un 54 gados vecākiem cilvēkiem).

7 dienu laikā pēc katras vakcīnas ievadīšanas tika novērotas lokālas un sistēmiskas reakcijas. Šīs reakcijas parasti izzuda spontāni 1 līdz 3 dienu laikā pēc parādīšanās. Šo reakciju nopietnība bija no 1. pakāpes (vieglas) līdz 2. pakāpei (mērenas). 3. pakāpes (smagas) reakcijas kopumā bija retas ($\leq 2\%$).

Visbiežāk sastopamā reakcija bija sāpes injekcijas vietā.

Kopumā reakcijas biežāk novēroja pieaugušajiem nekā gados vecākiem cilvēkiem un retāk pēc otrās devas, abu vecuma grupu pacientiem.

Nevēlamās blakusparādības pēc katras vakcinācijas norādītas zemāk saskaņā ar sastopamības biežumu:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$)

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)

Retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$)

Reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$)

Ļoti reti ($< 1/10\,000$)

Nervu sistēmas traucējumi

- Ļoti bieži: galvassāpes

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

- Ļoti bieži: mialģija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

- Ļoti bieži: sāpes injekcijas vietā
- Bieži: nespēks, drebuļi, drudzis, reakcijas injekcijas vietā - indurācija, eritēma, pietūkums, ekhimoze

Bērni un pusaudži (no 3 līdz 17 gadu vecumam):

Atklātā klīniskā pētījumā divas HUMENZA devas (0,5 ml) ar 3 nedēļu pārtraukumu tika ievadītas 50 bērniem no 3 līdz 8 gadu vecumam un 49 pusaudžiem no 9 līdz 17 gadu vecumam. Pēc katras injekcijas ievadīšanas tika novērtēta drošība.

Kopumā nelabvēlīgās blakusparādības biežāk novēroja bērniem un pusaudžiem nekā pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem.

7 dienu laikā pēc katras vakcīnas ievadīšanas tika novērota lokālu un sistēmisku reakciju parādīšanās. Šīs reakcijas parasti izzuda spontāni 1 līdz 3 dienu laikā pēc parādīšanās.

Lokālo un sistēmisko reakciju nopietnība bija, galvenokārt, no 1. pakāpes (vieglas) līdz 2. pakāpei (mērenas). 3. pakāpes (smagas) reakcijas kopumā bija reti (2-14% bērnu vecumā no 3 līdz 8 gadiem un 2-8,2 % pusaudžu vecumā no 9 līdz 17 gadiem).

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības bērniem no 3 līdz 8 gadu vecumam bija sāpes injekcijas vietā un injekcijas vietas eritēma. Kopumā par reakcijām injekcijas vietā un drudzi biežāk tika ziņots, lietojot vakcīnu bērniem šajā vecuma grupā nekā pusaudžiem. Turklāt biežāk tika ziņots par drudzi un galvassāpēm pēc otrās devas nekā pēc pirmās devas.

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības pusaudžiem no 9 līdz 17 gadu vecumam bija sāpes injekcijas vietā un galvassāpes. Šajā vecuma grupā biežāk tika ziņots par galvassāpēm, salīdzinot ar bērniem, pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem.

Procentuālais vakcinēto personu skaits, kam pēc katras devas novēroja šādas nelabvēlīgās reakcijas, ir norādīts zemāk tabulā pēc vecuma grupām:

	Bērni (N=50)		Pusaudži (N=49)	
	vecumā no 3 līdz 8 gadiem		vecumā no 9 līdz 17 gadiem	
	1. deva	2. deva	1. deva	2. deva
Sāpes injekcijas vietā	80,0 %	74,0%	79,6%	67,3%
Eritēma injekcijas vietā	36,0 %	38,0%	22,4%	22,4%
Pietūkums injekcijas vietā	20,0%	18,0%	12,2%	12,2%
Indurācija injekcijas vietā	18,0%	10,0%	10,2%	12,2%
Ekhimoze injekcijas vietā	18,0%	12,0%	4,1%	2,0%
Drudzis ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	4,0%	20,0%	6,1%	6,1%
Galvassāpes	20,0%	32,0%	57,1%	42,9%
Nespēks	20,0%	36,0%	36,7%	32,7%
Mialģija	32,0%	24,0%	36,7%	32,7%
Drebuļi	16,0%	18,0%	26,5%	26,5%

Par tādām nevēlamām reakcijām kā lokāla temperatūras paaugstināšanās injekcijas vietā (4%) tika ziņots bērniem vecumā no 3 līdz 8 gadiem un par orofaringeālām sāpēm (6,1%) tika ziņots pusaudžiem vecumā no 9 līdz 17 gadiem.

Bērni no 6 līdz 35 mēnešu vecumam:

Atklātā klīniskā pētījumā puse HUMENZA devas (0,25 ml) divas reizes tika ievadīta 48 bērniem no 6 līdz 11 mēnešu vecumam un 48 bērniem no 12 līdz 35 mēnešu vecumam ar 3 nedēļu pārtraukumu.

7 dienu laikā pēc jebkuras vakcīnas ievadīšanas tika novērotas lokālas un sistēmiskas reakcijas. Šīs reakcijas parasti izzuda spontāni 1 līdz 3 dienu laikā pēc parādīšanās.

Lokālo un sistēmisko reakciju nopietnība bija, galvenokārt, no 1. pakāpes (vieglas) līdz 2. pakāpei (mērenas). 3. pakāpes (smagas) reakcijas kopumā bija retas (6,5-8,3% bērnu vecumā no 6 līdz 11 mēnešiem un 8,3-12,5% bērnu vecumā no 12 līdz 35 mēnešiem).

Kopumā lokālas un sistēmiskas reakcijas retāk tika novērotas bērniem no 6 līdz 35 mēnešu vecumam, nekā bērniem no 3 līdz 8 gadu vecumam, izņemot drudzi, kas biežāk tika novērots bērniem no 6 līdz 23 mēnešu vecumam. Kopumā par sistēmiskām reakcijām biežāk tika ziņots, lietojot vakcīnu bērniem no 6 līdz 11 mēnešu vecumam, salīdzinot ar bērniem no 12 līdz 23 mēnešu vecumam. Procentuālais vakcinēto personu skaits, kam pēc katras devas novēroja šādas nelabvēlīgās reakcijas, norādīts zemāk tabulā pēc vecuma grupām:

	Bērni (N=48) vecumā no 6 līdz 11 mēnešiem		Bērni vecumā (N=48) no 12 līdz 35 mēnešiem			
	1. deva	2. deva	1. deva	2. deva	1. deva	2. deva
Sāpes/jutīgums injekcijas vietā	18,8%	28,3%	50,0%		29,2%	
Eritēma injekcijas vietā	10,4%	19,6%	14,6%		33,3%	
Pietūkums injekcijas vietā	8,3%	6,5%	2,1%		12,5%	
Indurācija injekcijas vietā	8,3%	21,7%	12,5%		12,5%	
Ekhimoze injekcijas vietā	2,1%	4,3%	6,3%		6,3%	
			12 līdz 23 mēneši		24 līdz 35 mēneši	
			1. deva	2. deva	1. deva	2. deva
Drudzis ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	8,3%	32,6%	28,6%	7,1%	0,0%	11,8%
Galvassāpes					2,9%	5,9%
Nespēks					17,6%	17,6%
Mialģija					11,8%	17,6%
Drebuļi					5,9%	17,6%
Vemšana	25,0%	23,9%	7,1%	0,0%		
Neparasta raudāšana	39,6%	37,0%	14,3%	14,3%		
Miegainība	22,9%	30,4%	14,3%	28,6%		
Apetītes zudums	33,3%	30,4%	42,9%	21,4%		
Uzbudināmība	45,8%	50,0%	28,6%	28,6%		

Par tādām nelabvēlīgām reakcijām kā caureja (4,3%) tika ziņots bērniem vecumā no 6 līdz 11 mēnešiem un klepus (4,2%) tika ziņots bērniem vecumā no 12 līdz 35 mēnešiem.

- Pēcregistrācijas novērojumi

Veicot trivalentu starppandēmiju vakcīnu pēcregistrācijas novērošanu, ļoti reti ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām, lai gan nav iespējams aprēķināt precīzu to sastopamības biežumu:

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:
pārejoša trombocitopēnija, pārejoša limfadenopātija

Imūnās sistēmas traucējumi:
alerģiskas reakcijas, kas retos gadījumos var izraisīt šoku, angioedēmu

Nervu sistēmas traucējumi:
neiralģija, parestēzija, febrīli krampji, neiroloģiski traucējumi, piemēram, encefalomielīts, neirīts un Gijēna-Barē sindroms

Asinsvadu sistēmas traucējumi:
vaskulīts, kas ļoti retos gadījumos saistīts ar pārejošu nieru bojājumu

Ādas un zemādas audu bojājumi:
ģeneralizētas ādas reakcijas, ieskaitot niezi, nātreni vai nespecifiskus izsitumus

Šajā medicīniskajā produktā kā konservants izmantots tiomersāls (organisks dzīvsudraba savienojums), tādēļ iespējamās paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: gripas vakcīnas, ATĶ kods: J07BB02.

Šis medicīniskais produkts ir reģistrēts pēc shēmas, kas nosaukta par “reģistrāciju ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka turpmāk sagaidāms šī medicīniskā produkta lietošanas ieguvuma apliecinājums. Eiropas Zāļu aģentūra (EMA) pārskatīs jauno informāciju par produktu katru gadu un zāļu apraksts tiks papildināts, ja nepieciešams.

Šajā apakšpunktā aprakstīta klīniskā pieredze ar HUMENZA, ievadot vienu vai divas vakcīnas devas (0,5 ml vai 0,25 ml) ar 3 nedēļu intervālu.

21 dienu pēc katras devas ievadīšanas tika noteikta imunitāte, un rezultāti ir sakārtoti zemāk tabulā pa vecuma grupām pēc seroloģiskās aizsardzības koeficienta, serokonversijas koeficienta un serokonversijas faktora vērtībām, lietojot hemaglutinīna inhibīcijas (HI) metodi.

Seroloģiskās aizsardzības koeficients nozīmē subjektu proporciju, kas sasniedza pēcvakcinācijas titru $\geq 1:40$.

Serokonversijas koeficients nozīmē subjektu proporciju, kuru pirmsvakcinācijas titrs bija $< 1:10$ un kuri sasniedza pēcvakcinācijas titru $\geq 1:40$ vai subjektu proporciju ar $\geq$ četrkārtīgu pieaugumu no pirmsvakcinācijas titra līdz pēcvakcinācijas titram

Serokonversijas faktors atbilst individuālo proporciju (pēc-/pirmsvakcinācijas titri) ģeometriski vidējai vērtībai.

Visām vecuma grupām

- ar seroneitralizācijas (SN) metodi iegūtie imunitātes rezultāti uzrādīja tādu pašu tendenci kā ar HI metodi iegūtie rezultāti.
- šobrīd nav pieejami dati par antivielu noturību.

Pieaugušie (vecumā no 18 līdz 60 gadiem):

Klīniskajā pētījumā imunitāte 21 dienu pēc katras HUMENZA injekcijas ievadīšanas (vakcinācija bija veikta pirms 21 dienas) tika novērtēta 99 pieaugušajiem.

Seroloģiskās aizsardzības koeficients, serokonversijas koeficients un serokonversijas faktors, lietojot hemaglutinīna inhibīcijas (HI) metodi, bija sekojoši:

	Pieaugušie vecumā no 18 līdz 60 gadiem	
	Kopējais iesaistīto subjektu skaits N=99	Seronegātīvo subjektu skaits pirms vakcinācijas N=55
21 dienu pēc 1. devas		
Seroloģiskās aizsardzības koeficients* % [95% TI]	97,0% [91,4; 99,4]	94,5% [84,9; 98,9]
Serokonversijas koeficients** % [95% TI]	93,9% [87,3; 97,7]	94,5% [84,9; 98,9]
Serokonversijas faktors*** [95% TI]	76,0 [56,6; 102]	94,0 [64,5; 137]
21 dienu pēc 2. devas		
Seroloģiskās aizsardzības koeficients* % [95% TI]	100 % [96,3; 100]	100% [96,3; 100]
Serokonversijas koeficients** % [95% TI]	99,0% [94,4; 100]	100% [96,3; 100]
Serokonversijas faktors*** [95% TI]	115 [89,1; 147]	178 [134; 235]

* Subjektu proporcija, kas sasniedza pēcvakcinācijas titru $\geq 1:40$

** Subjektiem ar pirmsvakcinācijas titru $< 1:10$ subjektu proporcija ar pēcvakcinācijas titru $\geq 1:40$, un subjektiem ar pirmsvakcinācijas titru $\geq 1:10$, subjektu proporcija ar $\geq$ četrkārtīgu pieaugumu no pirmsvakcinācijas titra līdz pēcvakcinācijas titram

*** Individuālu proporciju (pēc-/pirmsvakcinācijas titri) ģeometriski vidējā vērtība.

Gados vecāki cilvēki (vecāki par 60 gadiem):

Klīniskā pētījumā 54 gados vecākiem cilvēkiem 21 dienu pēc HUMENZA injekcijas ievadīšanas (vakcinācija bija veikta pirms 21 dienas) tika novērtēta imunogenitāte (29 gados vecākiem cilvēkiem no 61 līdz 70 gadus veciem, 18 gados vecākiem cilvēkiem no 71 līdz 80 gadus veciem un 7 gados vecākiem cilvēkiem no 81 gada veciem un vecākiem).

Seroloģiskās aizsardzības koeficients, serokonversijas koeficients un serokonversijas faktors, lietojot HI metodi, bija sekojoši:

	Gados vecāki cilvēki 61 līdz 70 gadus veci		Gados vecāki cilvēki 71 līdz 80 gadus veci		Gados vecāki cilvēki 81 gadus veci un vecāki	
	Kopējais iesaistīto subjektu skaits N=29	Seronegatīvo subjektu skaits pirms vakcinācijas N=14	Kopējais iesaistīto subjektu skaits N=18	Seronegatīvo subjektu skaits pirms vakcinācijas N=7	Kopējais iesaistīto subjektu skaits N=7	Seronegatīvo subjektu skaits pirms vakcinācijas N=1
21 dienu pēc 1. devas						
Seroloģiskās aizsardzības koeficients* % [95% TI]	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% Nav aprēķināts
Serokonversijas koeficients** % [95% TI]	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% Nav aprēķināts
Serokonversijas faktors*** [95% TI]	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 Nav aprēķināts
21 dienu pēc 2. devas						
Seroloģiskās aizsardzības koeficients* % [95% TI]	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% Nav aprēķināts
Serokonversijas koeficients** % [95% TI]	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% Nav aprēķināts
Serokonversijas faktors*** [95% TI]	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 Nav aprēķināts

* Subjektu proporcija, kas sasniedza pēcvakcinācijas titru $\geq 1:40$

** Subjektiem ar prevakcinācijas titru $< 1:10$, subjektu proporcijai ar pēcvakcinācijas titru $\geq 1:40$ un subjektu ar prevakcinācijas titru $\geq 1:10$, subjektu proporcijai ar $\geq$ četrkārtīgu pieaugumu no prevakcinācijas titra līdz pēcvakcinācijas titram

*** Individuālu proporciju (pēc-/pirmsvakcinācijas titri) ģeometriski vidējā vērtība.

Bērni un pusaudži (no 3 līdz 17 gadu vecumam):

Klīniskajā pētījumā imunogenitāte 21 dienu pēc katras HUMENZA injekcijas ievadīšanas (vakcinācija bija veikta pirms 21 dienas) tika novērtēta 50 bērniem no 3 līdz 8 gadu vecumam un 49 pusaudžiem no 9 līdz 17 gadu vecumam.

Seroloģiskās aizsardzības koeficients, serokonversijas koeficients un serokonversijas faktors, lietojot HI metodi, bija sekojoši:

	Bērni (vecumā no 3 līdz 8 gadiem)	Pusaudži (vecumā no 9 līdz 17 gadiem)	
	Kopējais iesaistīto subjektu skaits N=50	Kopējais iesaistīto subjektu skaits N=49	Seronegātīvo subjektu skaits pirms vakcinācijas N=37
21 dienu pēc 1. devas			
Seroloģiskās aizsardzības koeficients* % [95% TI]	100% [92,9; 100]	100% [92,6; 100]	100% [90,5; 100,0]
Serokonversijas koeficients** % [95% TI]	100% [92,9; 100]	100% [92,6; 100]	100% [90,5; 100]
Serokonversijas faktors*** [95% TI]	124 [99,6; 156]	177 [130; 241]	203 [149; 276]
21 dienu pēc 2. devas			
Seroloģiskās aizsardzības koeficients*% [95% TI]	100% [92,7; 100]	100% [92,7; 100]	100% [90,5; 100]
Serokonversijas koeficients** % [95% TI]	100% [92,7; 100]	100% [92,6; 100]	100% [90,5; 100]
Serokonversijas faktors*** [95% TI]	883 [745; 1046]	527 [393; 706]	745 [620; 895]

* Subjektu proporcija, kas sasniedza pēcvakcinācijas titru $\geq 1:40$

** Subjektiem ar pirmsvakcinācijas titru $< 1:10$ subjektu proporcija ar pēcvakcinācijas titru $\geq 1:40$, un subjektu ar pirmsvakcinācijas titru $\geq 1:10$, subjektu proporcija ar $\geq$ četrkārtīgu pieaugumu no pirmsvakcinācijas titra līdz pēcvakcinācijas titram

*** Individuālu proporciju (pēc-/pirmsvakcinācijas titri) ģeometriski vidējā vērtība.

Visi bērni vecumā no 3 līdz 8 gadiem pirms vakcinācijas bija seronegatīvi.

Bērni (no 6 līdz 35 mēnešu vecumam):

Atklātā klīniskā pētījumā puse HUMENZA devas (0,25 ml) divas reizes ar 3 nedēļu pārtraukumu tika ievadīta 48 bērniem no 6 līdz 11 mēnešu vecumam un 48 bērniem no 12 līdz 35 mēnešu vecumam.

Imunogenitāte 21 dienu pēc tam, kad ievadīta katra viena puse HUMENZA devas (0,25 ml), vērtējot seroloģiskās aizsardzības koeficientu, serokonversijas koeficientu un serokonversijas faktoru, lietojot HI metodi, bija šāda:

	Bērni (vecumā no 6 līdz 11 mēnešiem) N=48	Bērni (vecumā no 12 līdz 35 mēnešiem) N=48
	Kopējais iesaistīto subjektu skaits N=48	Kopējais iesaistīto subjektu skaits N=48
21 dienu pēc 1. devas		
Seroloģiskās aizsardzības koeficients* % [95% TI]	95,7% [85,5; 99,5]	97,8% [88,5; 99,9]
Serokonversijas koeficients** % [95% TI]	95,7% [85,5; 99,5]	97,8% [88,5; 99,9]
Serokonversijas faktors*** [95% TI]	39,9 [30,8; 51,7]	50,7 [38,1; 67,4]
21 dienu pēc 2. devas		
Seroloģiskās aizsardzības koeficients* % [95% TI]	100% [91,8; 100]	100% [92,5; 100]
Serokonversijas koeficients** % [95% TI]	100% [91,8; 100]	100,0% [92,5; 100]
Serokonversijas faktors*** [95% TI]	602 [495; 731]	543 [441; 670]

* Subjektu proporcija, kas sasniedza pēcvakcinācijas titru $\geq 1:40$

** Subjektiem ar pirmsvakcinācijas titru $< 1:10$ subjektu proporcija ar pēcvakcinācijas titru $\geq 1:40$, un subjektiem ar pirmsvakcinācijas titru $\geq 1:10$ subjektu proporcija ar $\geq$ četrkārtīgu pieaugumu no pirmsvakcinācijas titra līdz pēcvakcinācijas titram

*** Individuālu proporciju (pēc-/pirmsvakcinācijas titri) vidējā ģeometriskā vērtība

Visi bērni vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem pirms vakcinācijas bija seronegatīvi.

Informācija no neklīniskajiem pētījumiem

Salīdzinošā pētījumā ar seskiem pēc vienas vai divām cilvēkam paredzētām devām tika novērota vakcīnai līdzīga aizsardzība, balstoties uz plaušu makroskopisko izmeklēšanu, ķermeņa svara zudumu (slimības indikators pēc slimības izraisīšanas pārbaudes) un vīrusa slodzi plaušās un augšējos elpceļos.

Tika novērtēta vienas vai divu HUMENZA devu spēja aizsargāt seskus pret plaušu infekciju. Grupas pa 7 seskiem tika imunizētas intramuskulāri (IM) ar vienu cilvēkiem paredzēto HUMENZA devu (3,8 µg no HA un pilna deva AF03) (D21) vai ievadot 2 reizes pa pilnai cilvēkam paredzētai devai ar 3 nedēļu intervālu (D0 un D21) un salīdzinātas ar kontroles grupu (AF03 adjuvants, izšķīdināts PBS). Četras nedēļas pēc pēdējās vakcīnas ievades seski tika pārbaudīti ar savvaļas tipa homologo celmu A/H1N1/Netherlands/602/2009.

Vienreizēja cilvēkiem paredzētās HUMENZA devas ievade paaugstināja HI titrus ≥ 80 un MN (mikroneitralizācijas) titrus ≥ 160 , kas ir specifiski vakcīnas celmam, 100% vakcinēto dzīvnieku, un divu devu ievadīšanas režīms ievērojami paaugstināja (vismaz 5 reizes) HI un MN antivielu titrus. Kontroles grupā 4 dienas pēc inficēšanās vidējais ķermeņa svara zudums bija 20%. Dzīvniekiem, kuri saņēma 1 vai 2 HUMENZA devas, ķermeņa svara zudums mazinājās līdz $\leq 8\%$. Četras dienas pēc slimības izraisīšanas kontroles grupā 34% novēroja plaušu bojājumus ar izteiktu vīrusa replikāciju plaušu audos ($\geq 4,7$ TCID₅₀/g audu).

Seskiem pēc vienas vai divām HUMENZA devām ievērojami retāk novēroja plaušu bojājumus (attieciņi 4% vai 1%) un vīrusa slodze bija daudz mazāka (samazinājums vairāk par 4 log10), kā rezultātā attiecīgi 86% (6 no 7 seskiem) un 100% sesku vīruss plaušās nebija nosakāms. Aizsardzība pret plaušu infekciju tika saistīta ar vakcīnas inducēto HI titru ≥ 40 , kas cilvēkiem nosaka aizsardzību pret sezonālo gripu. Vīrusa izplatīšanās tika novērtēta, nosakot vīrusa replikāciju deguna eju un rīkles gala uztriepēs. Rezultāti uzrādīja, ka HUMENZA spēj pastāvīgi mazināt vīrusa slodzi augšējos elpceļos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Nav piemērojama.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pieejamie neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par HUMENZA vai tai līdzīgu vakcīnu, bet ar citu celmu (A/H5N1), lietošanu neliecina par īpašu risku cilvēkam attiecībā uz atkārtotu devu toksicitāti, reproduktivitāti un attīstības toksicitāti un spēju izraisīt plaušu patoloģijas.

Atkārtotas vakcīnas injekcijas izraisīja mēreni izteiktu lokāla iekaisuma reakciju trušiem un neizsauca pērtiņiem pneimonijas paasinājumu pēc ekspozīcijas ar savvaļas tipa vecāku vīrusu. Trušiem, kuriem lietoja vakcīnu vai tikai AF03 adjuvantu lielākās devās nekā cilvēkam, novēroja nedaudz palielinātu apoptozi/nekrozi asaru kanāla audos. Vakcīnas lietošana trušu mātītēm pirms pārošanās un gestācijas periodā neuzrādīja ietekmi uz embrija un augļa attīstību.

AF03 adjuvants nebija mutagēns vai klastogēns un ierosināja pārejošas iekaisīgas izmaiņas atkārtotu devu toksicitātes pētījumos (žurkām un trušiem). AF03 reproduktivitātes un attīstības toksicitātes pētījumi ar žurkām un trušiem neuzrādīja ietekmi uz mātīšu auglību, grūtniecību, embrija un augļa attīstību un postnatālās attīstības sākuma periodā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Antigēna flakons:

tiomersāls;
nātrijs hlorīds;
kālija hlorīds;
nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts;
kālija dihidrogēnfosfāts;
ūdens injekcijām.

Adjuvanta flakons:

nātrijs hlorīds;
kālija hlorīds;
nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts;
kālija dihidrogēnfosfāts;
ūdens injekcijām.

Par adjuvantu skatīt apakšpunktā 2.

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem medicīniskiem produktiem.

6.3 Uzglabāšanas laiks

6 mēneši.

Pēc sajaukšanas HUMENZA jāuzglabā ledusskapī (2°C-8°C) un jāizlieto 24 stundu laikā.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc atvēršanas skatīt apakšpunktā 6.3.

Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā un sargāt no gaismas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Viens iepakojums satur:

- vienu iepakojumu ar 10 flakoniem (I klases stikls), kas satur 1,5 ml suspensijas (antigēns), ar aizbāzni (hlorbutils).
- vienu iepakojumu ar 10 flakoniem (I klases stikls), kas satur 4,5 ml emulsijas (adjuvants), ar aizbāzni (hlorbutils).

Devu skaits pēc antigēna flakona satura sajaukšanas adjuvanta flakonā: 10 devas pa 0,5 ml.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

HUMENZA sastāv no 2 atsevišķiem flakoniem:

- viens flakons, kas satur antigēnu (suspensiju);
- viens flakons, kas satur adjuvantu (emulsiju).

Pirms lietošanas abu flakonu saturs jā sajauc.

Norādījumi vakcīnas sajaukšanai:

1. Pirms sajaukšanas abiem flakoniem (antigēnam un adjuvantam) jāļauj sasniegt istabas temperatūru un tie ir saudzīgi jāpavirpina plaukstās un vizuāli jānovērtē, vai nav redzamas kādas svešas daļiņas un/vai neparastas fizikālā izskata pārmaiņas. Ja novērojams kaut kas no minētā (t.sk. gumijas daļiņas no aizbāžņa), vakcīna jāiznīcina.
2. Vakcīnu sajauc, izvelkot visu antigēna flakona saturu ar sterilu šļirci un adatu un pievienojot to adjuvanta flakonam.
3. Pēc antigēna pievienošanas adjuvantam iegūtais maisījums saudzīgi jāsakrata ar vismaz 5 rotējošām kustībām. Pēc sajaukšanas vakcīna ir balta, necaurspīdīga emulsija.
4. HUMENZA tilpums pēc sajaukšanas ir vismaz 6 ml un tas atbilst vairākām vakcīnas devām (daudzdevu flakons). Informāciju par ievadāmo devu skatīt apakšpunktā 4.2 Devas un lietošanas veids.
5. Pēc sajaukšanas HUMENZA jāuzglabā ledusskapī (2°C-8°C) (nekad neturiet saldētavā) un jāizlieto 24 stundu laikā.
6. Lai veicinātu uzskaiti un savlaicīgu daļēji izlietoto flakonu likvidēšanu, ieteicams skaidri norādīt sajaukšanas datumu un laiku uz adjuvanta flakona etiķetes.

Norādījumi vakcīnas ievadīšanai:

1. Pirms ievadīšanas vakcīnai jāļauj sasniegt istabas temperatūru, saudzīgi pavirpinot flakonu plaukstās (ne ilgāk par 5 minūtēm).
2. Pirms katras ievadīšanas daudzdevu flakons ir saudzīgi jāsakrata ar vismaz 5 rotējošām kustībām.
3. Daudzdevu flakona saturs, kā arī šļirces saturs pēc vakcīnas paņemšanas jānovērtē vizuāli. Vakcīna ir balta, necaurspīdīga emulsija. Ja vērojamas novirzes no šī apraksta un/vai kādas svešas daļiņas (ieskaitot gumijas daļiņas no aizbāžņa), vakcīna jāiznīcina.
4. Katra 0,5 ml vakcīnas deva vai 0,25 ml (puse devas) jāpaņem ar jaunu sterilu šļirci injekcijai un jāievada intramuskulāri.

Daļēji izlietotais daudzdevu flakons ir nekavējoties jāiznīcina, ja:

- vakcīnas devas paņemšana nav bijusi pilnībā sterila;
- pastāv aizdomas, ka notikusi daļēji izlietotā flakona kontaminācija;
- novērojamas kontaminācijas pazīmes, piemēram, vakcīnas ārējā izskata pārmaiņas.

Lai varētu izsekot produktam attiecībā uz katru vakcinēto, jāreģistrē vakcīnas nosaukums un partijas numurs, izmantojot uzlīmes iepakojumā ar antigēna un adjuvanta flakoniem.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā <http://www.ema.europa.eu/>.