

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HUMENZA, zawiesina i emulsja do sporządzania emulsji do wstrzykiwań
Pandemiczna szczepionka przeciw grypie (H1N1) (rozszczepiony wirion) inaktywowana, z adiuwantem

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

HUMENZA składa się z dwóch fiolek: jednej fiołki zawierającej antygen (zawiesina) i jednej fiołki zawierającej adiuwant (emulsja), które przed podaniem należy wymieszać.

Po wymieszaniu 1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Rozszczepiony wirus grypy*, inaktywowany, zawierający antygen odpowiadający:
A/California/7/2009 (H1N1) - wariant szczepu (NYMC X-179A).....3,8 mikrograma**

* namnożony w zarodkach kurzych

** wyrażone w mikrogramach hemaglutyniny

Szczepionka odpowiada zaleceniom WHO i decyzji UE dotyczącymi pandemii.

Adiuwant AF03 składający się ze skwalenu (12,4 miligrama), oleinianu sorbitanu (1,9 miligrama), eteru polioksyetylenowo-cetostearylowego (2,4 miligrama) i mannitolu (2,3 miligrama)

Zawiesina i emulsja po wymieszaniu tworzą wielodawkowe opakowanie szczepionki. Liczba dawek na fiołkę, patrz punkt 6.5.

Substancje pomocnicze:

Szczepionka zawiera 11,3 mikrograma tiomersalu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina i emulsja do sporządzania emulsji do wstrzykiwań.
Antygen jest bezbarwną zawiesiną, przejrzystą do opalizującej.
Adiuwant jest białą, mętną emulsją.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka grypy w sytuacji oficjalnie ogłoszonej pandemii (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Szczepionka przeciw grypie pandemicznej powinna być stosowana zgodnie z Oficjalnymi Zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W różnych grupach wiekowych dostępne są ograniczone dane (dorośli w wieku od 18 do 60 lat), bardzo ograniczone dane (dorośli w wieku 61 lat i starsi, dzieci w wieku od 6 miesiąca do 17 lat) lub

nie ma danych (dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy) ze szczepionką HUMENZA, jak wyszczególniono w punktach 4.4, 4.8 i 5.1.

Dzieci w wieku od 3 lat, młodzież i dorośli do 60 lat:

Jedna dawka 0,5 ml w wybranym terminie.

Dane dotyczące immunogenności uzyskane po trzech tygodniach od podania szczepionki Humenza podczas badań klinicznych sugerują, że pojedyncza dawka może być wystarczająca.

W przypadku podawania drugiej dawki należy zachować odstęp co najmniej trzech tygodni między pierwszą a drugą dawką.

Osoby w podeszłym wieku powyżej 60 lat:

Jedna dawka 0,5 ml w wybranym terminie.

Druga dawka szczepionki powinna zostać podana po upływie co najmniej trzech tygodni.

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 3 lat:

Jedna dawka 0,25 ml w wybranym terminie.

Dane dotyczące immunogenności uzyskane u ograniczonej liczby dzieci w wieku 6-35 miesięcy wykazują dalszą odpowiedź immunologiczną po drugiej dawce 0,25 ml podanej w odstępie 3 tygodni. Przed podaniem drugiej dawki należy wziąć pod uwagę informacje podane w punktach 4.4, 4.8 i 5.1.

Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy:

Szczepienie nie jest aktualnie zalecane w tej grupie wiekowej.

Dalsze informacje, patrz punkt 5.1.

Zaleca się, aby osoby otrzymujące pierwszą dawkę szczepionki HUMENZA otrzymały pełny cykl szczepienia szczepionką HUMENZA (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Szczepienie należy wykonywać poprzez wstrzyknięcie domięśniowe (im.), najlepiej w mięsień naramienny lub w przednio-boczną powierzchnię uda (w zależności od masy mięśni).

Instrukcje przygotowania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Reakcja anafilaktyczna (tzn. zagrażająca życiu) w wywiadzie na jakikolwiek składnik szczepionki lub pozostałości śladowe (albuminę jaja kurzego, jaja, białka kurze, neomycynę, oktoksynol-9, formaldehyd). Jeśli podanie szczepionki zostanie uznane za konieczne, należy w razie potrzeby zapewnić szybki dostęp do sprzętu do resuscytacji.

Patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas podawania szczepionki osobom, u których stwierdzono nadwrażliwość (inną niż reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną, którąkolwiek z substancji pomocniczych, tiomersal i pozostałości (albuminę jaja kurzego, jaja, białko kurze, neomycynę, oktoksynol-9, formaldehyd).

Tak jak w przypadku innych szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, należy zawsze zapewnić pacjentom możliwość odpowiedniego, natychmiastowego leczenia i nadzoru w przypadku rzadko występującej reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Jeśli sytuacja w czasie pandemii na to pozwala, szczepienia u pacjentów z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub ostrą infekcją należy odłożyć na później.

W żadnym przypadku nie wolno podawać szczepionki HUMENZA donaczyniowo.

Brak danych dotyczących podawania szczepionki HUMENZA podskórnie. Z tego względu pracownicy służby zdrowia muszą ocenić korzyści i potencjalne ryzyko podania szczepionki osobom z trombocytopenią lub jakimikolwiek zaburzeniami krzepnięcia, które stanowiłyby przeciwwskazanie do wstrzyknięcia domięśniowego, chyba że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko krwawienia.

Brak danych dotyczących podawania szczepionek z adiuwantem AF03 przed lub po zastosowaniu innych rodzajów szczepionek przeciw grypie przeznaczonych do zastosowania w okresie poprzedzającym pandemię lub w jej trakcie.

U osób z wrodzonym lub nabytym obniżeniem odporności, odpowiedź na szczepienie może być niewystarczająca.

Nie u wszystkich zaszczepionych osób pojawia się ochronna odpowiedź immunologiczna (patrz punkt 5.1).

Bardzo ograniczone dane uzyskane u dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy (N = 96), które otrzymały po dwie dawki po 0,25 ml (połowę dawki podawanej dorosłym) w odstępie 3 tygodni wykazały zwiększenie częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia i objawów ogólnych (patrz punkt 4.8). Częstość występowania gorączki (temperatury $\geq 38^{\circ}\text{C}$, pomiar pod pachą) może znacznie wzrosnąć w szczególności po podaniu drugiej dawki. Dlatego u małych dzieci (do około 8 roku życia) po każdym szczepieniu zaleca się prowadzenie pomiarów temperatury i podejmowanie środków mających na celu jej obniżenie (np. podanie leków przeciwgorączkowych, gdy jest to wymagane ze względów klinicznych).

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i immunogenności, uzyskane w badaniach klinicznych ze szczepionką HUMENZA, u osób dorosłych w wieku powyżej 60 lat.

Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa, immunogenności lub skuteczności, które potwierdzają możliwość zastąpienia szczepionki HUMENZA innymi szczepionkami przeciw grypie pandemicznej H1N1.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania szczepionki HUMENZA z innymi szczepionkami. Jeśli jednak rozważane jest jednoczesne podanie innej szczepionki, szczepienie należy przeprowadzić w różne kończyny. Należy pamiętać, że może nastąpić nasilenie działań niepożądanych.

Odpowiedź immunologiczna może być osłabiona, jeśli pacjent otrzymuje leczenie immunosupresyjne.

Po szczepieniu przeciw grypie mogą wystąpić fałszywie dodatnie wyniki testów serologicznych przeprowadzanych metodą ELISA, wykrywających przeciwciała przeciw ludzkiemu wirusowi upośledzenia odporności (HIV-1), wirusowi zapalenia wątroby typu C, a zwłaszcza wirusowi HTLV-1. W tego typu przypadkach metoda Western Blot da wyniki ujemne. Przejściowe fałszywie dodatnie wyniki mogą być wywołane wytworzeniem przeciwciał klasy IgM w odpowiedzi na szczepionkę.

4.6 Wpływ na ciążę i karmienie piersią

Nie uzyskano żadnych danych dotyczących kobiet w ciąży lub karmiących piersią, które otrzymały szczepionkę HUMENZA lub jakąkolwiek inną szczepionkę zawierającą adiuwant AF03.

Badanie wpływu szczepionki HUMENZA na reprodukcję i toksyczność rozwojową przeprowadzone na królikach nie wykazało wpływu na rozwój zarodkowo-płodowy.

Można rozważyć zastosowanie szczepionki HUMENZA w okresie ciąży i karmienia piersią, jeśli jej użycie uważa się za konieczne, z uwzględnieniem oficjalnych zaleceń.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre z działań wymienionych w punkcie 4.8 „Działania niepożądane” mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

- Badania kliniczne

Dorośli i osoby w podeszłym wieku:

W otwartym badaniu klinicznym podano dwie dawki (0,5 ml) szczepionki HUMENZA w odstępie 3 tygodni 153 osobom (99 dorosłym i 54 w podeszłym wieku).

Miejscowe i ogólne reakcje wystąpiły w ciągu 7 dni po każdym podaniu szczepionki. Reakcje te zwykle ustępowały samoistnie w ciągu 1 do 3 dni od chwili ich wystąpienia. Nasilenie tych reakcji wahało się od stopnia 1. (łagodne) do stopnia 2. (umiarkowane). Wskaźnik częstości występowania reakcji stopnia 3. (ciężkie) był ogólnie niewielki ($\leq 2\%$).

Najczęstszą reakcją był ból w miejscu wstrzyknięcia.

Ogólnie, reakcje były częstsze u osób dorosłych niż u osób w podeszłym wieku i rzadsze po drugiej dawce w obu grupach wiekowych.

Reakcje niepożądane zgłaszane po szczepieniach zostały wymienione poniżej, według częstości ich występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10000$)

Zaburzenia układu nerwowego

- Bardzo często: ból głowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

- Bardzo często: ból mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- Bardzo często: ból w miejscu wstrzyknięcia
- Często: złe samopoczucie, dreszcze, gorączka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak stwardnienie, rumień, obrzęk, siniak.

Dzieci i młodzież (w wieku od 3 do 17 lat):

W otwartym badaniu klinicznym podano dwie dawki (0,5 ml) szczepionki HUMENZA w odstępie 3 tygodni 50 dzieciom w wieku od 3 do 8 lat i 49 nastolatkom w wieku od 9 do 17 lat. Po każdym podaniu oceniano bezpieczeństwo.

Ogólnie, reakcje były częstsze u dzieci i młodzieży niż u osób dorosłych i osób w podeszłym wieku.

Miejscowe i ogólne reakcje wystąpiły w ciągu 7 dni po każdym podaniu szczepionki. Reakcje te zwykle ustępowały samoistnie w ciągu 1 do 3 dni od chwili ich wystąpienia.

Nasilenie reakcji miejscowych i ogólnych wahało się od stopnia 1. (łagodne) do stopnia 2. (umiarkowane). Wskaźnik częstości występowania reakcji stopnia 3. (ciężkie) był ogólnie niewielki (od 2 do 14% u dzieci od 3 do 8 lat i od 2 do 8,2% u młodzieży od 9 do 17 lat).

U dzieci w wieku od 3 do 8 lat najczęstszymi reakcjami były: ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia. Ogólnie w tej grupie wiekowej reakcje w miejscu wstrzyknięcia i gorączkę zgłaszano częściej niż u młodzieży. Ponadto zgłaszano większą częstotliwość występowania gorączki i bólu głowy po drugiej dawce w porównaniu z pierwszą dawką.

U młodzieży w wieku od 9 do 17 lat najczęstszymi reakcjami były: ból w miejscu wstrzyknięcia i ból głowy. W tej grupie wiekowej występowanie bólu głowy zgłaszano częściej niż u dzieci, dorosłych i osób w podeszłym wieku.

W tabeli poniżej przedstawiono odsetki pacjentów, którzy zgłosili poniższe reakcje niepożądane po każdej dawce szczepionki z podziałem na grupy wiekowe:

	Dzieci (N=50) w wieku 3 do 8 lat		Młodzież (N=49) w wieku 9 do 17 lat	
	1. dawka	2. dawka	1. dawka	2. dawka
Ból w miejscu wstrzyknięcia	80,0%	74,0%	79,6%	67,3%
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	36,0%	38,0%	22,4%	22,4%
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	20,0%	18,0%	12,2%	12,2%
Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	18,0%	10,0%	10,2%	12,2%
Siniak w miejscu wstrzyknięcia	18,0%	12,0%	4,1%	2,0%
Gorączka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	4,0%	20,0%	6,1%	6,1%
Ból głowy	20,0%	32,0%	57,1%	42,9%
Złe samopoczucie	20,0%	36,0%	36,7%	32,7%
Bóle mięśni	32,0%	24,0%	36,7%	32,7%
Dreszcze	16,0%	18,0%	26,5%	26,5%

W odniesieniu do niepożądanych reakcji po każdym szczepieniu, ucieplenie w miejscu wstrzyknięcia (4%) było zgłaszane u dzieci w wieku od 3 do 8 lat i ból jamy ustnej i gardła (6,1%) były zgłaszane u młodzieży w wieku od 9 do 17 lat.

Dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy:

W otwartym badaniu klinicznym podano dwie dawki (0,25 ml) szczepionki HUMENZA w odstępie 3 tygodni 48 dzieciom w wieku od 6 do 11 miesięcy i 48 dzieciom w wieku od 12 do 35 miesięcy.

Miejscowe i ogólne reakcje wystąpiły w ciągu 7 dni po każdym podaniu szczepionki. Reakcje te zwykle ustępowały samoistnie w ciągu 1 do 3 dni od chwili ich wystąpienia.

Nasilenie reakcji miejscowych i ogólnych wahało się od stopnia 1. (łagodne) do stopnia 2. (umiarkowane). Wskaźnik częstości występowania reakcji stopnia 3. (ciężkie) był ogólnie niewielki (od 6,5% do 8,3% u dzieci w wieku od 6 do 11 miesięcy i od 8,3% do 12,5% u dzieci w wieku od 12 do 35 miesięcy).

Ogólnie reakcje miejscowe i ogólne były rzadziej obserwowane u dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy niż u dzieci w wieku od 3 do 8 lat, z wyjątkiem gorączki, którą obserwowano częściej u dzieci w wieku od 6 do 23 miesięcy. Ogólnie reakcje ogólne były zgłaszane częściej u dzieci w wieku od 6 do 11 miesięcy w porównaniu z dziećmi w wieku od 12 do 23 miesięcy.

W tabeli poniżej przedstawiono odsetki pacjentów, którzy zgłosili poniższe reakcje niepożądane po podaniu każdej dawki szczepionki z podziałem na grupy wiekowe:

	Dzieci (N=48) w wieku od 6 do 11 miesięcy		Dzieci (N=48) w wieku od 12 do 35 miesięcy			
	1. dawka	2. dawka	1. dawka		2. dawka	
Ból/tkliwość w miejscu wstrzyknięcia	18,8%	28,3%	50,0%		29,2%	
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	10,4%	19,6%	14,6%		33,3%	
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	8,3%	6,5%	2,1%		12,5%	
Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	8,3%	21,7%	12,5%		12,5%	
Siniak w miejscu wstrzyknięcia	2,1%	4,3%	6,3%		6,3%	
			12 do 23 miesięcy		24 do 35 miesięcy	
			1. dawka	2. dawka	1. dawka	2. dawka
Gorączka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	8,3%	32,6%	28,6%	7,1%	0,0%	11,8%
Ból głowy	-		-		2,9%	5,9%
Złe samopoczucie	-		-		17,6%	17,6%
Ból mięśni	-		-		11,8%	17,6%
Dreszcze	-		-		5,9%	17,6%
Wymioty	25,0%	23,9%	7,1%	0,0%	-	
Nietypowy płacz	39,6%	37,0%	14,3%	14,3%	-	
Senność	22,9%	30,4%	14,3%	28,6%	-	
Utrata apetytu	33,3%	30,4%	42,9%	21,4%	-	
Drażliwość	45,8%	50,0%	28,6%	28,6%	-	

W odniesieniu do niepożądanych reakcji po każdym szczepieniu biegunka (4,3%) była zgłaszana u dzieci w wieku od 6 do 11 miesięcy i kaszel (4,2%) był zgłaszany u dzieci w wieku od 12 do 35 miesięcy.

- Po wprowadzeniu do obrotu

W czasie monitorowania działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu trójwalentnych szczepionek międzypandemicznych bardzo rzadko zgłaszano następujące reakcje niepożądane, nawet jeśli ich częstość występowania nie może być precyzyjnie obliczona:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Przemijająca trombocytopenia, przemijające powiększenie węzłów chłonnych

Zaburzenia układu immunologicznego:

Reakcje alergiczne, w rzadkich przypadkach prowadzące do wstrząsu, obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia układu nerwowego:

Nerwoból, parestezja, drgawki gorączkowe, zaburzenia neurologiczne takie jak zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenie nerwu oraz zespół Guillaina-Barré

Zaburzenia naczyniowe:

Zapalenie naczyń krwionośnych z towarzyszącymi w bardzo rzadkich przypadkach przemijającymi zaburzeniami czynności nerek

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Uogólnione reakcje skórne, w tym świąd, pokrzywka lub niespecyficzna wysypka

Niniejszy produkt leczniczy zawiera tiomersal (organiczny związek rtęci) jako środek konserwujący i dlatego istnieje możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki przeciw grypie, kod ATC: J07BB02.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego.

Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona przeglądu nowych informacji o produkcie i, w razie konieczności, nastąpi aktualizacja ChPL.

Niniejszy punkt opisuje doświadczenia kliniczne dotyczące stosowania szczepionki HUMENZA po podaniu jednej lub dwóch dawek szczepionki (0,5 ml lub 0,25 ml) w odstępie 3 tygodni.

Immunogenność oceniono po 21 dniach po każdej dawce i jest ona przedstawiona poniżej dla każdej grupy wiekowej zgodnie ze wskaźnikiem seroprotekcji, wskaźnikiem serokonwersji i współczynnikiem serokonwersji określonych przy użyciu testu zahamowania hemaglutynacji (HI). Wskaźnik seroprotekcji odpowiada odsetkowi osób osiągających miano przeciwciał po szczepieniu $\geq 1:40$.

Wskaźnik serokonwersji odpowiada odsetkowi osób z mianem przeciwciał przed szczepieniem $< 1:10$ osiągających miano przeciwciał po szczepieniu $\geq 1:40$, lub odsetek osób z ≥ 4 -krotnym wzrostem miana po szczepieniu w stosunku do miana przed szczepieniem.

Współczynnik serokonwersji odpowiada średniej geometrycznej poszczególnych wskaźników (miana po i przed szczepieniem).

Dla wszystkich grup wiekowych:

- Wyniki dotyczące immunogenności obserwowane przy użyciu testu seroneutralizacji (SN) odzwierciedlają wyniki obserwowane przy użyciu testu HI.
- Aktualnie nie ma dostępnych danych dotyczących utrzymywania się przeciwciał.

Dorośli (w wieku od 18 do 60 lat):

W badaniu klinicznym immunogenność oceniono 21 dni po każdym wstrzyknięciu szczepionki HUMENZA podanej w odstępie 21 dni u 99 osób dorosłych.

Wskaźnik seroprotekcji, wskaźnik serokonwersji i współczynnik serokonwersji określone przy użyciu testu zahamowania hemaglutynacji (HI) przedstawiały się następująco:

	Dorośli (wiek od 18 do 60 lat)	
	Ogólna liczba włączonych pacjentów N = 99	Liczba pacjentów seronegatywnych przed szczepieniem N = 55
21 dni po pierwszej dawce		
Wskaźnik seroprotekcji* % [95% CI]	97,0% [91,4; 99,4]	94,5% [84,9; 98,9]
Wskaźnik serokonwersji** % [95% CI]	93,9% [87,3; 97,7]	94,5% [84,9; 98,9]
Współczynnik serokonwersji*** [95% CI]	76,0 [56,6; 102]	94,0 [64,5; 137]
21 dni po drugiej dawce		
Wskaźnik seroprotekcji* % [95% CI]	100% [96,3; 100]	100% [96,3; 100]
Wskaźnik serokonwersji** % [95% CI]	99,0% [94,4; 100]	100% [96,3; 100]
Współczynnik serokonwersji*** [95% CI]	115 [89,1; 147]	178 [134; 235]

* Odsetek osób osiągających miano po szczepieniu $\geq 1:40$

** U osób z mianem przed szczepieniem $< 1:10$ odsetek osób z mianem po szczepieniu $\geq 1:40$ oraz u osób z mianem przed szczepieniem $\geq 1:10$ odsetek osób z ≥ 4 -krotnym wzrostem miana po szczepieniu w stosunku do miana przed szczepieniem

*** Średnia geometryczna poszczególnych wskaźników (miana po i przed szczepieniem)

Osoby w podeszłym wieku (>60 lat):

W badaniu klinicznym immunogenność oceniono 21 dni po każdym wstrzyknięciu szczepionki HUMENZA podanej w odstępie 21 dni u 54 osób w podeszłym wieku (29 osób w wieku od 61 do 70 lat, 18 osób w wieku od 71 do 80 lat i 7 osób w wieku 81 lat lub starszych).

Wskaźnik seroprotekcji, wskaźnik serokonwersji i współczynnik serokonwersji, określone przy użyciu testu HI, przedstawiały się następująco:

	Osoby w podeszłym wieku od 61 do 70 lat		Osoby w podeszłym wieku od 71 do 80 lat		Osoby w podeszłym wieku 81 lat i powyżej	
	Całkowita liczba włączonych pacjentów N = 29	Liczba pacjentów seronegatywnych przed szczepieniem N = 14	Całkowita liczba włączonych pacjentów N = 18	Liczba pacjentów seronegatywnych przed szczepieniem N = 7	Całkowita liczba włączonych pacjentów N = 7	Liczba pacjentów seronegatywnych przed szczepieniem N = 1
21 dni po pierwszej dawce						
Wskaźnik seroprotekcji* % [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% Nie obliczono
Wskaźnik serokonwersji** % [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% Nie obliczono
Współczynnik serokonwersji*** [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 Nie obliczono
21 dni po drugiej dawce						
Wskaźnik seroprotekcji* % [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% Nie obliczono
Wskaźnik serokonwersji** % [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% Nie obliczono
Współczynnik serokonwersji*** [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 Nie obliczono

* Odsetek osób osiągających miano po szczepieniu $\geq 1:40$

** U osób z mianem przed szczepieniem $< 1:10$ odsetek osób z mianem po szczepieniu ≥ 40 (1/dil) oraz u osób z mianem przed szczepieniem $\geq 1:10$ odsetek osób z ≥ 4 -krotnym wzrostem miana po szczepieniu w stosunku do miana przed szczepieniem

*** Średnia geometryczna poszczególnych wskaźników (miana po szczepieniu i przed nim)

Dzieci i młodzież (w wieku od 3 do 17 lat):

W badaniu klinicznym immunogenność oceniono 21 dni po każdym wstrzyknięciu szczepionki HUMENZA podanej w odstępach 21 dni u 50 dzieci w wieku od 3 do 8 lat i 49 nastolatków w wieku od 9 do 17 lat.

Wskaźnik seroprotekcji, wskaźnik serokonwersji i współczynnik serokonwersji określone przy użyciu testu HI przedstawiały się następująco:

	Dzieci wiek od 3 do 8 lat	Młodzież wiek od 9 do 17 lat	
	Całkowita liczba włączonych pacjentów N = 50	Całkowita liczba włączonych pacjentów N = 49	Liczba pacjentów seronegatywnych przed szczepieniem N = 37
21 dni po pierwszej dawce			
Wskaźnik seroprotekcji* % [95% CI]	100% [92,9; 100]	100% [92,6; 100]	100% [90,5; 100,0]
Wskaźnik serokonwersji** % [95% CI]	100% [92,9; 100]	100% [92,6; 100]	100% [90,5; 100]
Współczynnik serokonwersji*** [95% CI]	124 [99,6; 156]	177 [130; 241]	203 [149; 276]
21 dni po drugiej dawce			
Wskaźnik seroprotekcji* % [95% CI]	100% [92,7; 100]	100% [92,7; 100]	100% [90,5; 100]
Wskaźnik serokonwersji** % [95% CI]	100% [92,7; 100]	100% [92,6; 100]	100% [90,5; 100]
Współczynnik serokonwersji*** [95% CI]	883 [745; 1046]	527 [393; 706]	745 [620; 895]

* Odsetek osób osiągających miano po szczepieniu $\geq 1:40$

** U osób z mianem przed szczepieniem $< 1:10$ odsetek osób z mianem po szczepieniu ≥ 40 (1/dil) oraz u osób z mianem przed szczepieniem $\geq 1:10$ odsetek osób z ≥ 4 -krotnym wzrostem miana po szczepieniu w stosunku do miana przed szczepieniem

*** Średnia geometryczna poszczególnych wskaźników (miana po i przed szczepieniem)

Wszystkie dzieci w wieku od 3 do 8 lat były seronegatywne przed szczepieniem.

Dzieci (w wieku od 6 do 35 miesięcy):

W otwartym badaniu klinicznym podano dwie dawki (0,25 ml) szczepionki HUMENZA w odstępie 3 tygodni 48 dzieciom w wieku od 6 do 11 miesięcy i 48 dzieciom w wieku od 12 do 35 miesięcy.

Immunogenność 21 dni po podaniu każdej dawki (0,25 ml) szczepionki HUMENZA, określona przez wskaźnik seroprotekcji, wskaźnik serokonwersji i współczynnik serokonwersji przy użyciu testu HI przedstawiała się następująco:

	Dzieci (wiek od 6 do 11 miesięcy)	Dzieci (wiek od 12 do 35 miesięcy)
	Całkowita liczba włączonych pacjentów N = 48	Całkowita liczba włączonych pacjentów N = 48
21 dni po pierwszej dawce		
Wskaźnik seroprotekcji* % [95% CI]	95,7% [85,5; 99,5]	97,8% [88,5; 99,9]
Wskaźnik serokonwersji** % [95% CI]	95,7% [85,5; 99,5]	97,8% [88,5; 99,9]
Współczynnik serokonwersji*** [95% CI]	39,9 [30,8; 51,7]	50,7 [38,1; 67,4]
21 dni po drugiej dawce		
Wskaźnik seroprotekcji* % [95% CI]	100% [91,8; 100]	100% [92,5; 100]
Wskaźnik serokonwersji** % [95% CI]	100% [91,8; 100]	100,0% [92,5; 100]
Współczynnik serokonwersji*** [95% CI]	602 [495; 731]	543 [441; 670]

* Odsetek osób osiągających miano po szczepieniu $\geq 1:40$

** U osób z mianem przed szczepieniem $< 1:10$ odsetek osób z mianem po szczepieniu ≥ 40 (1/dil) oraz u osób z mianem przed szczepieniem $\geq 1:10$ odsetek osób z ≥ 4 -krotnym wzrostem miana po szczepieniu w stosunku do miana przed szczepieniem

*** Średnia geometryczna poszczególnych wskaźników (miana po i przed szczepieniem)

Wszystkie dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy były seronegatywne przed szczepieniem.

Informacje z badań nieklinicznych

Badanie prowokacyjne u tchórzofretek wykazało podobną ochronę po jednej lub dwóch dawkach ludzkich w oparciu o badanie makroskopowe płuc, zmniejszenie masy ciała (wskaźnik choroby po badaniu prowokacyjnym) i wiremii w płucach oraz w górnych drogach oddechowych.

Oceniono zdolność pojedynczego lub dwukrotnego podania szczepionki HUMENZA do ochrony tchórzofretek przed infekcją płuc. Grupę 7 tchórzofretek zaszczepiono domięśniowo (im.) jedną ludzką dawką szczepionki HUMENZA (3,8 μ g HA i pełna dawka AF03) (w dniu D21) lub 2 ludzkimi dawkami w odstępach 3-tygodniowych (w dniach D0 i D21) i porównano z grupą kontrolną (adiuwant AF03 rozcieńczony w PBS). Cztery tygodnie po ostatnim podaniu szczepionki, tchórzofretki poddano testowi prowokacyjnemu dzikim typem homologicznego szczepu A/H1N1/Netherlands/602/2009. Pojedyncze podanie ludzkiej dawki szczepionki HUMENZA prowadziło do uzyskania mian HI ≥ 80 i MN (mikroneutralizacji) ≥ 160 swoiście dla szczepu szczepionkowego u 100% zaszczepionych zwierząt, a dwudawkowy schemat podawania znacząco zwiększał (co najmniej 5-krotny wzrost) miana przeciwciał HI i MN. Odnotowano średnie zmniejszenie masy ciała o 20% w grupie kontrolnej 4 dni po infekcji. To zmniejszenie masy ciała spadało do $\leq 8\%$ u zwierząt, które otrzymały 1 lub 2 dawki szczepionki HUMENZA. Cztery dni po teście prowokacyjnym w grupie kontrolnej 34% płuc było objętych infekcją i obecne były zmiany w płucach związane z wysokimi poziomami replikacji wirusa w tkance płucnej ($\geq 4,7$ TCID₅₀/g tkanki).

U tchórzofretek, którym podano jedną lub dwie dawki szczepionki HUMENZA, osiągnięto znaczące ograniczenie uszkodzenia płuc (odpowiednio 4% lub 1% płuc objętych uszkodzeniem) oraz wiremii w płucach (redukcja o ponad 4 log₁₀), w efekcie czego u odpowiednio 86% (6 z 7 tchórzofretek) i 100% tchórzofretek nie stwierdzano wykrywalnego wirusa w płucach. Ochrona przed infekcją w płucach była związana z mianami HI indukowanymi przez szczepionkę ≥ 40 – miano opisywane u ludzi jako związane z ochroną przed grypą sezonową. Wydzielanie wirusa oceniono poprzez pomiar replikacji

wirusa zarówno w wymazach z nosa, jak i gardła, a uzyskane wyniki wykazały, że szczepionka HUMENZA jest w stanie konsekwentnie zmniejszać wiramię w obrębie górnych dróg oddechowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dostępne dane niekliniczne uzyskane ze szczepionką HUMENZA lub taką samą szczepionką, ale z innym szczepem (A/H5N1), na podstawie standardowych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, badań wpływu na reprodukcję i toksyczności rozwojowej oraz badania patologicznego płuc nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Wielokrotne wstrzyknięcia szczepionki wywoływały umiarkowane miejscowe zapalenie u królików oraz brak zaostrzenia zapalenia płuc po ekspozycji na dziki typ macierzystego szczepu wirusa u małp. U królików, którym podano szczepionkę lub sam adiuwant AF03 w dawkach większych od podawanych ludziom, wystąpiło nieznaczne zwiększenie apoptozy/nekrozy w tkankach gruczołów łzowych. Po podaniu szczepionki samicom królików przed zapłodnieniem i w trakcie ciąży nie odnotowano wpływu na rozwój zarodkowo-płodowy.

Adiuwant, AF03, nie wykazuje działania mutagennego ani klastogennego oraz wywołuje przemijające zmiany zapalne w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym (u szczurów i królików). Badania wpływu adiuwantu AF03 na reprodukcję i toksyczność rozwojową przeprowadzone na szczurach i królikach nie wykazały żadnego wpływu na płodność samic, ciężę, rozwój zarodkowo-płodowy ani rozwój we wczesnym okresie pourodzeniowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fiolka z antygenem:

Tiomersal
Sodu chlorek
Potasu chlorek
Disodu fosforan dwuwodny
Potasu diwodorofosforan
Woda do wstrzykiwań

Fiolka z adiuwantem:

Sodu chlorek
Potasu chlorek
Disodu fosforan dwuwodny
Potasu diwodorofosforan
Woda do wstrzykiwań

Adiuwant, patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

6 miesięcy.

Po wymieszaniu szczepionkę HUMENZA należy przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) i zużyć w ciągu 24 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania po otwarciu, patrz punkt 6.3.

Przechowywać fiołki w kartoniku zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedno opakowanie zawiera:

- Jedno opakowanie po 10 fiołek (szkło typu I) z zawiesiną 1,5 ml (antygen) z korkiem (chlorobutyłowym).
- Jedno opakowanie po 10 fiołek (szkło typu I) z emulsją 4,5 ml (adiuwant) z korkiem (chlorobutyłowym).

Liczba dawek po wymieszaniu zawartości fiołki z antygenem w fiołce z adiuwantem: 10 dawek po 0,5 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

HUMENZA składa się z 2 oddzielnych fiołek:

- Jednej fiołki zawierającej antygen (zawiesina),
- Jednej fiołki zawierającej adiuwant (emulsja).

Przed użyciem te dwa składniki należy wymieszać.

Instrukcja dotycząca mieszania szczepionki:

1. Przed przygotowaniem mieszanki należy odczekać, aż obydwie fiołki (antygen i adiuwant) osiągną temperaturę pokojową, delikatnie obracając w dłoniach, i skontrolować wzrokowo pod kątem obecności cząstek i (lub) nieprawidłowego wyglądu fizycznego. W razie ich zaobserwowania (w tym cząstek gumy z korka) szczepionkę należy wyrzucić.
2. Szczepionka ulega wymieszaniu poprzez pobranie sterylną strzykawką i igłą całej zawartości fiołki z antygenem i dodanie do fiołki z adiuwantem.
3. Po dodaniu antygeny do adiuwantu mieszanie należy delikatnie wstrząsnąć, wykonując co najmniej 5 ruchów obrotowych. Po wymieszaniu szczepionka utworzy białą, mętną emulsję.
4. Objętość szczepionki HUMENZA po wymieszaniu wynosi co najmniej 6 ml i umożliwia pobranie kilku dawek (fiołka wielodawkowa). Informacje o właściwej dawce można znaleźć w punkcie 4.2 dotyczącym zalecanego dawkowania.
5. Po wymieszaniu szczepionkę HUMENZA należy przechowywać w lodówce (2°C-8°C) (nigdy nie umieszczać w zamrażarce) i zużyć w ciągu 24 godzin.
6. Aby ułatwić identyfikację i terminowe usuwanie częściowo zużytych fiołek, sugeruje się czytelne wpisanie daty i godziny wymieszania na etykiecie fiołki z adiuwantem.

Instrukcja dotycząca podawania szczepionki:

1. Przed wstrzyknięciem należy odczekać, aż szczepionka osiągnie temperaturę pokojową, delikatnie obracając fiołkę w dłoniach (nie dłużej niż 5 minut).
2. Przed każdym podaniem fiołkę wielodawkową należy delikatnie wstrząsnąć, wykonując co najmniej 5 ruchów obrotowych.
3. Zawartość fiołki wielodawkowej oraz zawartość strzykawki po pobraniu należy skontrolować wzrokowo. Szczepionka ma wygląd białej, mętnej emulsji. W razie wystąpienia odchylenia od tego opisu i (lub) zaobserwowania obcych cząstek (w tym cząstek gumy, z której wykonany jest korek) szczepionkę należy wyrzucić.
4. Każdą dawkę 0,5 ml lub 0,25 ml (pół dawki) szczepionki należy pobrać nową jałową strzykawką do wstrzykiwań i podać domięśniowo.

Częściowo zużytą zawartość fiolki wielodawkowej należy natychmiast usunąć do odpadów, gdy:

- nie zachowano pełnej aseptyki podczas pobierania dawki;
- istnieje podejrzenie zanieczyszczenia częściowo zużytej zawartości fiolki;
- istnieją wyraźne oznaki zanieczyszczenia, takie jak zmiana wyglądu.

Aby zapewnić identyfikację produktu otrzymanego przez każdą zaszczepioną osobę, nazwę szczepionki i numery serii należy odnotować, korzystając z naklejek dostarczonych z opakowaniem zawierającym obie fiolki zawierające antygen i adiuwant.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (<http://www.ema.europa.eu>).