

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HUMENZA suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă
Vaccin gripal pandemic (H1N1) (virion fragmentat, inactivat, cu adjuvant).

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

HUMENZA constă din două flacoane: un flacon conținând antigenul (suspensie) și un flacon conținând adjuvantul (emulsie), care sunt amestecate înainte de administrare.

După amestecare, 1 doză (0,5 ml) conține:

Virus gripal fragmentat*, inactivat, conținând antigen echivalent cu:
Tulpină tip A/California/7/2009 (H1N1) (NYMC X-179A).....3,8 micrograme**

* cultivat pe ouă

** exprimat în micrograme hemaglutinină

Acest vaccin corespunde recomandărilor OMS și deciziei UE pentru pandemie.

Adjuvant AF03 compus din squalen (12,4 miligrame), sorbitan oleat (1,9 miligrame), eter polioxietilen cetostearilic (2,4 miligrame) și manitol (2,3 miligrame)

Odată amestecate, suspensia și emulsia formează un vaccin multi-doză într-un flacon. Vezi pct. 6.5 pentru numărul de doze per flacon.

Excipienți:

Vaccinul conține tiomersal 11,3 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă.

Antigenul este o suspensie incoloră, limpede până la opalescentă.

Adjuvantul este o emulsie albă, opacă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Profilaxia gripei într-o situație de pandemie declarată în mod oficial (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Vaccinul gripal pandemic trebuie utilizat conform recomandărilor oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pentru diferitele grupe de vârstă, referitor la administrarea HUMENZA există date limitate (adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani), date foarte limitate (adulți cu vârsta de 61 de ani și peste, copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani) sau nu există date (copii cu vârsta sub 6 luni), după cum este detaliat la pct. 4.4, 4.8 și 5.1.

Copii cu vârsta peste 3 ani, adolescenți și adulți cu vârsta sub 60 de ani:

O doză de 0,5 ml la o dată stabilită.

Datele privind imunogenitatea, obținute la trei săptămâni de la administrarea Humenza în studii clinice sugerează că o singură doză ar putea fi suficientă.

Dacă se administrează a doua doză, trebuie să existe un interval de cel puțin trei săptămâni între prima și a doua doză.

Vârstnici cu vârsta peste 60 de ani:

O doză de 0,5 ml la o dată stabilită.

A doua doză de vaccin trebuie administrată după un interval de cel puțin trei săptămâni.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 3 ani:

O jumătate de doză, de 0,25 ml, la o dată stabilită.

Date referitoare la imunogenitate obținute în studii clinice de la un număr limitat de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni arată că se obține în continuare un răspuns imun la o a doua jumătate de doză de 0,25 ml, administrată după un interval de trei săptămâni.

Utilizarea unei a doua jumătăți de doză trebuie să ia în considerare informațiile furnizate la pct. 4.4, 4.8 și 5.1.

Copii cu vârsta sub 6 luni:

În prezent, nu se recomandă vaccinarea la această grupă de vârstă.

Pentru informații suplimentare, vezi pct. 5.1.

Se recomandă ca la subiecții la care se administrează prima doză de HUMENZA să se efectueze întreg ciclul de vaccinare cu HUMENZA (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Imunizarea trebuie efectuată prin injecție intramusculară (i.m.), preferabil în mușchiul deltoid sau în partea antero-laterală a coapsei (în funcție de masa musculară)..

Pentru instrucțiuni privind prepararea, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Antecedente de reacție anafilactică (adică, care poate pune viața în pericol) la oricare dintre constituenți sau la urmele de reziduuri (ovalbumină, proteine de ou și pasăre, neomicină, octoxinol-9, formaldehidă). Dacă se consideră că vaccinarea este necesară, facilitățile pentru manevrele de resuscitare trebuie să fie imediat disponibile, în caz de necesitate.

Vezi pct. 4.4 pentru Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Este necesară o atitudine precaută în cazul administrării acestui vaccin la persoane cu hipersensibilitate cunoscută (alta decât reacția anafilactică) la substanța activă, la oricare dintre excipienți, la tiomersal și la reziduuri (ovalbumină, proteine de ou și de pasăre, neomicină, octoxinol-9, formaldehidă).

La fel ca în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, este necesar ca tratamentul și supravegherea medicală adecvate să fie întotdeauna imediat disponibile, în eventualitatea evenimentelor anafilactice rare, care pot să apară în urma administrării vaccinului.

Dacă situația de pandemie o permite, imunizarea va fi amânată la subiecții cu boli febrile severe sau infecții acute.

HUMENZA nu trebuie administrat intravascular în nicio situație.

Nu există date privind administrarea HUMENZA pe cale subcutanată. Prin urmare, personalul medical trebuie să evalueze beneficiile și riscurile potențiale pe care le implică administrarea vaccinului la persoane cu trombocitopenie sau orice altă tulburare de coagulare, care contraindică administrarea injecțiilor intramusculare, cu excepția situației în care beneficiul potențial depășește riscul de sângerare.

Nu există date privind administrarea vaccinurilor conținând adjuvantul AF03 înainte sau după alte tipuri de vaccinuri antigripale destinate utilizării pre-pandemice sau în timpul pandemiei.

Răspunsul în anticorpi la pacienții cu imunosupresie endogenă sau iatrogenă poate fi insuficient.

Este posibil să nu fie indus un răspuns imun capabil să ofere protecție la toate persoanele vaccinate (vezi pct. 5.1).

Datele foarte limitate referitoare la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni (N=96) la care s-au administrat două doze de 0,25 ml (jumătate din doza pentru adulți) cu un interval de 3 săptămâni între doze indică o creștere a frecvenței reacțiilor la nivelul locului injectării și a simptomelor generale (vezi pct. 4.8.). În special, frecvența febrei (temperatură axilară $\geq 38^{\circ}\text{C}$) poate crește în mod considerabil după a doua doză. Ca urmare, este recomandată monitorizarea temperaturii și luarea de măsuri pentru a scădea febra (cum ar fi medicamente antipiretice în funcție de cerințele clinice) la copiii mici (de ex. până la aproximativ 8 ani) după fiecare vaccinare.

Sunt disponibile date foarte limitate de siguranță și imunogenitate din studiile clinice cu HUMENZA la adulți în vârstă de peste 60 de ani.

Nu există date referitoare la siguranță, imunogenitate sau eficacitate care să susțină schimbul reciproc al HUMENZA cu alte vaccinuri pentru pandemia cu H1N1.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu există date cu privire la administrarea concomitentă a HUMENZA cu alte vaccinuri. Cu toate acestea, dacă este luată în considerare administrarea concomitentă cu un alt vaccin, imunizarea trebuie efectuată în membre diferite. Trebuie menționat faptul că reacțiile adverse pot fi amplificate.

Răspunsul imun poate fi diminuat dacă pacientul urmează un tratament imunosupresor.

Ca urmare a vaccinării împotriva gripei, pot fi obținute rezultate fals pozitive ale testelor serologice care utilizează metoda ELISA pentru detectarea anticorpilor împotriva virusului imunodeficienței umane (HIV-1), virusului hepatitei C și, în special, virusului HTLV -1. În asemenea cazuri, metoda Western blot dă rezultate negative. Aceste rezultate fals pozitive tranzitorii ar putea fi determinate de producerea de IgM, ca răspuns la vaccin.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu au fost obținute date la gravide sau la femei care alăptează cu privire la utilizarea vaccinului HUMENZA sau a oricărui alt vaccin care conține adjuvantul AF03.

Un studiu de toxicitate asupra dezvoltării fetale și a funcției de reproducere cu HUMENZA, efectuat la iepuri nu a relevat niciun efect asupra dezvoltării embrio-fetale

Poate fi luată în considerare utilizarea HUMENZA în timpul sarcinii și alăptării dacă acest lucru este considerat necesar, având în vedere recomandările oficiale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Unele dintre efectele menționate la punctul 4.8 „Reacții adverse” pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

4.8 Reacții adverse

- Studii clinice

Adulți și vârstnici:

În cadrul unui studiu clinic deschis, în care au fost incluși 153 subiecți (99 adulți și 54 vârstnici), au fost administrate două doze (0,5 ml) de HUMENZA, la un interval de 3 săptămâni una de cealaltă.

Reacțiile locale și sistemice au apărut în decurs de 7 zile de la administrarea oricărei doze de vaccin. De obicei, aceste reacții au dispărut în mod spontan în termen de 1- 3 zile de la apariție. Severitatea acestor reacții a fost variabilă, de la gradul 1 (ușoare) la gradul 2 (moderate). Incidența reacțiilor de gradul 3 (grave) a fost, în general, mică ($\leq 2\%$).

Cea mai frecventă reacție a fost durerea la nivelul locului de injectare.

În general, reacțiile au fost mai frecvente la adulți decât la vârstnici și mai puțin frecvente după a doua doză la ambele grupe de vârstă.

Reacțiile adverse raportate ca urmare a administrării oricărei doze de vaccin sunt prezentate mai jos, în conformitate cu următoarele categorii de frecvență:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Tulburări ale sistemului nervos

- Foarte frecvente: cefalee

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

- Foarte frecvente: mialgie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

- Foarte frecvente: durere la nivelul locului de injectare
- Frecvente: stare generală de rău, frisoane, febră, reacții la nivelul locului de injectare cum sunt indurație, eritem, edem, echimoză

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani):

Au fost administrate două doze (0,5 ml) de HUMENZA, la un interval de 3 săptămâni una de cealaltă, în cadrul unui studiu clinic deschis, la 50 copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani și 49 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani. A fost evaluată siguranța după fiecare administrare.

În general, reacțiile au fost mai frecvente la copii și adolescenți decât la adulți și vârstnici.

Reacțiile locale și sistemice au apărut în decurs de 7 zile de la administrarea oricărei doze de vaccin. De obicei, aceste reacții au dispărut în mod spontan în termen de 1- 3 zile de la debut.

Severitatea reacțiilor locale și sistemice a variat, în principal, de la gradul 1 (ușoare) la gradul 2 (moderate). Incidența reacțiilor de gradul 3 (severe) a fost, în general, mică (de la 2 la 14% la copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani și de la 2 la 8,2% la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani).

La copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani reacțiile adverse cele mai frecvente au fost durerea la locul de injectare și eritemul la locul de injectare. În general, la această grupă de vârstă, a fost raportată o frecvență mai mare a reacțiilor la locul de injectare și a febrei decât la adolescenți. În plus, a fost raportată o frecvență mai mare a febrei și a cefaleei după administrarea celei de-a doua doze decât după administrarea primei doze.

La adolescenții cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani, reacțiile adverse cele mai frecvente au fost durerea la locul de injectare și cefaleea. La această grupă de vârstă, a fost raportată o frecvență mai mare a cefaleei decât la copii, adulți și vârstnici.

În tabelul de mai jos, sunt prezentate, pe grupe de vârstă, proporțiile procentuale ale subiecților care au raportat următoarele reacții adverse în urma fiecărei doze:

	Copii (N=50) cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani		Adolescenți (N=49) cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani	
	Prima doză	A doua doză	Prima doză	A doua doză
Durere la nivelul locului de injectare	80,0 %	74,0 %	79,6 %	67,3 %
Eritem la nivelul locului de injectare	36,0 %	38,0 %	22,4 %	22,4 %
Tumefiere la nivelul locului de injectare	20,0 %	18,0 %	12,2 %	12,2 %
Indurație la nivelul locului de injectare	18,0 %	10,0 %	10,2 %	12,2 %
Echimoze la nivelul locului de injectare	18,0 %	12,0 %	4,1 %	2,0 %
Febră	4,0 %	20,0 %	6,1 %	6,1 %
Cefalee	20,0 %	32,0 %	57,1 %	42,9 %
Stare generală de rău	20,0 %	36,0 %	36,7 %	32,7 %
Mialgie	32,0 %	24,0 %	36,7 %	32,7 %
Frisoane	16,0 %	18,0 %	26,5 %	26,5 %

În ceea ce privește reacțiile adverse raportate spontan după oricare dintre vaccinări, încălzirea la nivelul locului de injectare (4%) a fost raportată la copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani iar durerea orofaringiană (6,1%) a fost raportată la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani.

Copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 luni:

În cadrul unui studiu clinic deschis, au fost administrate două jumătăți de doză (0,25 ml) de HUMENZA, la un interval de 3 săptămâni, la 48 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni și la 48 de copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 35 luni.

Reacții locale și sistemice au apărut în decurs de 7 zile de la oricare administrare a vaccinului. De obicei, aceste reacții au dispărut în mod spontan în termen de 1- 3 zile de la apariție.

Severitatea reacțiilor locale și sistemice a variat, în principal, de la gradul 1 (ușoare) la gradul 2 (moderate). Incidența reacțiilor de gradul 3 (severe) a fost, în general, mică (de la 6,5 la 8,3% la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni și de la 8,3 la 12,5% la copiii cu vârsta cuprinsă între 12 și 35 de luni).

În general, reacțiile locale și sistemice au fost observate mai puțin frecvent la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni decât la copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani, cu excepția febrei care a fost observată mai frecvent la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 23 luni. În general, reacțiile sistemice au fost raportate mai frecvent la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni decât la copiii cu vârsta cuprinsă între 12 și 23 luni.

În tabelul de mai jos sunt prezentate, pe grupe de vârstă, proporțiile procentuale ale subiecților care au raportat următoarele reacții adverse, în urma administrării fiecărei doze:

	Copii (N=48) cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni		Copiii (N=48) cu vârsta cuprinsă între 12 și 35 luni			
	Prima doză	A doua doză	Prima doză		A doua doză	
Durere/sensibilitate la nivelul locului de injectare	18,8 %	28,3 %	50,0 %		29,2%	
Eritem la nivelul locului de injectare	10,4 %	19,6 %	14,6 %		33,3%	
Tumefiere la nivelul locului de injectare	8,3 %	6,5 %	2,1 %		12,5%	
Indurație la nivelul locului de injectare	8,3 %	21,7 %	12,5 %		12,5%	
Echimoze la nivelul locului de injectare	2,1 %	4,3 %	6,3 %		6,3%	
			între 12 și 23 luni		între 24 și 35 luni	
			Prima doză	A doua doză	Prima doză	A doua doză
Febră ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	8,3 %	32,6 %	28,6 %	7,1 %	0,0 %	11,8 %
Cefalee	-	-	-	-	2,9 %	5,9 %
Stare generală de rău	-	-	-	-	17,6 %	17,6 %
Mialgie	-	-	-	-	11,8 %	17,6 %
Frisoane	-	-	-	-	5,9 %	17,6 %
Vărsături	25,0 %	23,9 %	7,1 %	0,0 %	-	-
Plâns anormal	39,6 %	37,0 %	14,3 %	14,3 %	-	-
Somnolență	22,9 %	30,4 %	14,3 %	28,6 %	-	-
Pierdere a poftei de mâncare	33,3 %	30,4 %	42,9 %	21,4 %	-	-
Iritabilitate	45,8 %	50,0 %	28,6 %	28,6 %	-	-

În ceea ce privește reacțiile adverse raportate spontan după oricare dintre vaccinări, diareea (4,3 %) a fost raportată la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni iar tusea (4,2%) a fost raportată la copiii cu vârsta cuprinsă între 12 și 35 de luni.

- Supraveghere ulterioară punerii pe piață

Din experiența ulterioară punerii pe piață cu vaccinuri trivalente administrate în perioade inter-pandemice, evenimentele adverse enumerate mai jos au fost raportate foarte rar, chiar dacă nu a putut fi calculată o rată exactă a incidenței:

Tulburări hematologice și limfatice:

Trombocitopenie tranzitorie, limfadenopatie tranzitorie

Tulburări ale sistemului imunitar:

Reacții alergice, care în cazuri rare au mers până la șoc, angioedem

Tulburări ale sistemului nervos:

Nevralgie, parestezie, convulsii febrile, tulburări neurologice cum sunt: encefalomielite, nevrite și sindrom Guillain Barré

Tulburări vasculare:

Vasculită, asociată în cazuri foarte rare cu afectare renală tranzitorie

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Reacții cutanate generalizate incluzând prurit, urticarie sau erupții cutanate tranzitorii nespecifice

Acest medicament conține tiomersal (un compus organomercuric) cu rol de conservant și, ca urmare, este posibil să apară reacții de sensibilizare (vezi pct. 4.4).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri antigripale, codul ATC: J07BB02.

Acest medicament a fost autorizat printr-o așa-numită „aprobare condiționată”.

Aceasta înseamnă că sunt așteptate dovezi suplimentare pentru acest medicament.

Agenția Europeană a Medicamentului va revizui orice informații noi privind medicamentul și acest Rezumat al Caracteristicilor Produsului va fi actualizat, după cum va fi necesar.

La acest punct este descrisă experiența clinică cu HUMENZA după administrarea a una sau două doze de vaccin (0,5 ml sau 0,25 ml), la un interval de 3 săptămâni.

Imunogenitatea la 21 de zile după fiecare doză a fost estimată și este prezentată mai jos, pentru fiecare grupă de vârstă, în funcție de rata de seroprotecție, rata de seroconversie și factorul de seroconversie, folosind metoda de inhibare a hemaglutinării (IH).

Rata de seroprotecție corespunde procentului de subiecți ce au realizat un titru post vaccinare $\geq 1:40$.

Rata de seroconversie corespunde procentului de subiecți cu un titru pre-vaccinare $<1:10$ și care ating post-vaccinare un titru $\geq 1:40$ sau procentului de subiecți ce au realizat o creștere de 4 ori a titrului, între pre- și post-vaccinare.

Factorul de seroconversie corespunde mediei geometrice a rapoartelor individuale ale titrurilor (post-/pre-vaccinare).

Pentru toate grupele de vârstă:

- Rezultatele imunogenității observate prin metoda seroneutralizării (SN) reflectă cele observate cu metoda IH.
- Nu există date disponibile în prezent privind persistența anticorpilor.

Adulți (cu vârste cuprinse între 18 și 60 ani):

În cadrul unui studiu clinic, a fost evaluată imunogenitatea la 21 de zile după fiecare injectare de HUMENZA, efectuată după cele 21 de zile, la 99 adulți.

Rata de seroprotecție, rata de seroconversie și factorul de seroconversie, utilizând metoda de inhibare a hemaglutinării (IH), au fost următoarele:

	Adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 ani	
	Total subiecți înrolați N = 99	Subiecți seronegativi înainte de vaccinare N = 55
21 de zile după prima doză		
Rata de seroprotecție* % (95% ÎI)	97,0 % [91,4; 99,4]	94,5 % [84,9; 98,9]
Rata de seroconversie** % (95% ÎI)	93,9 % [87,3; 97,7]	94,5 % [84,9; 98,9]
Factorul de seroconversie*** (95% ÎI)	76,0 [56,6; 102]	94,0 [64,5; 137]
21 de zile după a doua doză		
Rata de seroprotecție* % (95% ÎI)	100 % [96,3; 100]	100,0 % [96,3; 100]
Rata de seroconversie** % (95% ÎI)	99,0 % [94,4; 100]	100 % [96,3; 100]
Factorul de seroconversie*** (95% ÎI)	115 [89,1; 147]	178 [134; 235]

* Proporția subiecților care au atins un titru $\geq 1:40$ post-vaccinare

**Pentru subiecții cu un titru pre-vaccinare $< 1:10$, proporția subiecților care au atins un titru $\geq 1:40$ post-vaccinare iar pentru subiecții cu un titru pre-vaccinare $\geq 1:10$, proporția subiecților care au atins o creștere $\geq$ patru ori a titrului de la pre-vaccinare la post-vaccinare

*** Media geometrică a raporturilor individuale (titru post-vaccinare/titru pre-vaccinare)

Vârstnici (cu vârsta > 60):

În cadrul unui studiu clinic, a fost evaluată imunogenitatea la 21 de zile după fiecare injectare de HUMENZA, efectuată după cele 21 de zile la 54 vârstnici (29 vârstnici cu vârsta cuprinsă între 61 și 70 ani, 18 vârstnici cu vârsta cuprinsă între 71 și 80 ani și 7 vârstnici cu vârsta peste 81 ani).

Rata de seroprotecție, rata de seroconversie și factorul de seroconversie, utilizând metoda IH, au fost următoarele:

	Vârșnici cu vârsta cuprinsă între 61 și 70 ani		Vârșnici cu vârsta cuprinsă între 71 și 80 ani		Vârșnici cu vârsta peste 81 ani	
	Total subiecți înrolați N = 29	Subiecți seronegativi înainte de vaccinare N = 14	Total subiecți înrolați N = 18	Subiecți seronegativi înainte de vaccinare N = 7	Total subiecți înrolați N = 7	Subiecți seronegativi înainte de vaccinare N = 1
21 de zile după prima doză						
Rata de seroprotecție* % (95% ÎÎ)	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 % Nu a fost calculată
Rata de seroconversie ** % (95% ÎÎ)	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 % Nu a fost calculată
Factorul de seroconversie *** (95% ÎÎ)	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 Nu a fost calculată
21 de zile după a doua doză						
Rata de seroprotecție* % (95% ÎÎ)	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 % Nu a fost calculată
Rata de seroconversie ** % (95% ÎÎ)	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 % Nu a fost calculată
Factorul de seroconversie *** (95% ÎÎ)	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 Nu a fost calculată

* Proporția subiecților care au atins un titru $\geq 1:40$ postvaccinare

**Pentru subiecții cu un titru pre-vaccinare $< 1:10$, proporția subiecților care au atins un titru $\geq 1:40$ postvaccinare, iar pentru subiecții cu un titru pre-vaccinare $\geq 1:10$, proporția subiecților care au atins o creștere $\geq$ patru ori a titrului de la pre-vaccinare la post-vaccinare

*** Media geometrică a raporturilor individuale (titru post-vaccinare/titru pre-vaccinare)

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani):

În cadrul unui studiu clinic a fost evaluată imunogenitatea la 21 de zile după fiecare injectare de HUMENZA, efectuată după cele 21 de zile, la 50 de copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani și 49 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani.

Rata de seroprotecție, rata de seroconversie și factorul de seroconversie, utilizând metoda IH, au fost următoarele:

	Copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani	Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani	
	Total subiecți înrolați N = 50	Total subiecți înrolați N = 49	Subiecți seronegativi înainte de vaccinare N = 37
21 de zile după prima doză			
Rata de seroprotecție* % (95% Î)	100 % [92,9; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100,0]
Rata de seroconversie** % (95% Î)	100 % [92,9; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100]
Factorul de seroconversie*** (95% Î)	124 [99,6; 156]	177 [130; 241]	203 [149; 276]
21 de zile după a doua doză			
Rata de seroprotecție* % (95% Î)	100 % [92,7; 100]	100 % [92,7; 100]	100 % [90,5; 100]
Rata de seroconversie** % (95% Î)	100 % [92,7; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100]
Factorul de seroconversie*** (95% Î)	883 [745; 1046]	527 [393; 706]	745 [620; 895]

* Proporția subiecților care au atins un titru $\geq 1:40$ postvaccinare

**Pentru subiecții cu un titru pre-vaccinare $< 1:10$ proporția subiecților care au atins un titru $\geq 1:40$ post-vaccinare iar pentru subiecții cu un titru pre-vaccinare $\geq 1:10$, proporția subiecților care au atins o creștere $\geq$ patru ori a titrului de la pre-vaccinare la post-vaccinare

*** Media geometrică a raporturilor individuale (titru post-vaccinare/titru pre-vaccinare)

Toți copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani erau seronegativi înainte de vaccinare.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 luni:

În cadrul unui studiu clinic deschis, au fost administrate două jumătăți de doză (0,25 ml) de HUMENZA, la un interval de 3 săptămâni, la 48 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni și la 48 de copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 35 luni.

Din punctul de vedere al ratei de seroprotecție, ratei de seroconversie și al factorului de seroconversie, utilizând metoda IH,, imunogenicitatea la 21 zile după administrarea fiecărei jumătăți de doză (0,25 ml) de HUMENZA a fost următoarea:

	Copii (cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni)	Copii (cu vârsta cuprinsă între 12 și 35 luni)
	Total subiecți înrolați N = 48	Total subiecți înrolați N = 48
21 de zile după prima doză		
Rata de seroprotecție* % (95% ÎI)	95,7 % [85,5; 99,5]	97,8 % [88,5; 99,9]
Rata de seroconversie** % (95% ÎI)	95,7 % [85,5; 99,5]	97,8 % [88,5; 99,9]
Factorul de seroconversie*** (95% ÎI)	39,9 [30,8; 51,7]	50,7 [38,1; 67,4]
21 de zile după a doua doză		
Rata de seroprotecție* % (95% ÎI)	100 % [91,8; 100]	100 % [92,5; 100]
Rata de seroconversie** % (95% ÎI)	100 % [91,8; 100]	100,0 % [92,5; 100]
Factorul de seroconversie*** (95% ÎI)	602 [495; 731]	543 [441; 670]

* Proporția subiecților care au atins un titru $\geq 1:40$ postvaccinare

**Pentru subiecții cu un titru pre-vaccinare $< 1:10$, proporția subiecților care au atins un titru $\geq 1:40$ post-vaccinare, iar pentru subiecții cu un titru pre-vaccinare $\geq 1:10$, proporția subiecților care au atins o creștere $\geq$ patru ori a titrului de la pre-vaccinare la post-vaccinare

*** Media geometrică a raporturilor individuale (titru post-vaccinare/titru pre-vaccinare)

Toți copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 luni erau seronegativi înainte de vaccinare.

Informații din studiile non-clinice

Un studiu de provocare efectuat la dihori a indicat o protecție similară după administrarea a una sau două doze de vaccin, de tipul celor administrate la om, pe baza examinării macroscopice a plămânilor, scăderii greutatei corporale (ca indicator al bolii după provocare) și încărcării virale la nivelul plămânilor și tractului respirator superior.

În cazul dihorilor, a fost evaluată capacitatea de protecție a HUMENZA împotriva infecției pulmonare, după una sau două administrări. Grupurile de câte 7 dihori au fost imunizate intramuscular (i.m.) cu o doză de HUMENZA de uz uman (3,8 μ g de HA și o doză completă de adjuvant AF03) (în ziua 21) sau cu 2-doză de uz uman, doze administrate la interval de 3 săptămâni (în ziua 0 și în ziua 21) și au fost comparate cu un grup de control (adjuvant AF03 diluat în PBS). După patru săptămâni de la ultima administrare a vaccinului, la dihori s-a efectuat provocarea cu tulpina omologă de tip sălbatic A/H1N1/Netherlands/602/2009.

Administrarea unei singure doze de uz uman de HUMENZA a generat titruri IH ≥ 80 și titruri MN (microneutralizare) ≥ 160 de anticorpi specifici tulpinii incluse în vaccin la 100% dintre animalele vaccinate, în timp ce schema de administrare cu două doze a generat o creștere marcată (de cel puțin 5 ori) a titrurilor IH și MN de anticorpi. La 4 zile după infectare, în grupul de control, a fost înregistrată o scădere medie de 20% a greutatei corporale. Această scădere a greutatei corporale a fost redusă la $\leq 8\%$ la animalele la care s-au administrat 1 sau 2 doze de HUMENZA. În grupul de control, la patru zile după testul de provocare, 34% dintre plămâni au fost afectați și au prezentat leziuni pulmonare asociate cu niveluri înalte ale replicării virale în țesutul pulmonar ($\geq 4,7$ TCID₅₀/g țesut).

La dihorii cărora li s-au administrat una sau două doze de HUMENZA, a fost obținută o reducere semnificativă a afectării pulmonare (afectare pulmonară de 4% și, respectiv, 1%) și a încărcării virale pulmonare (reducere mai mare de 4 log10), ceea ce a făcut ca 86% (6 dihorii din 7) și, respectiv, 100% dintre dihorii să nu prezinte virus detectabil în plămâni. Protecția împotriva infecției pulmonare a fost asociată cu titrurile IH ≥ 40 induse de vaccin, care la om sunt considerate ca fiind asociate cu protecția împotriva gripei sezoniere. Eliminarea virusului a fost evaluată prin măsurarea replicării virale în probele de exsudat nazal și faringian, rezultatele demonstrând că HUMENZA a reușit să reducă în mod consecvent gradul de încărcare virală la nivelul căilor respiratoare superioare.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice disponibile, obținute cu vaccinul HUMENZA sau cu același vaccin dar care se bazează pe o altă tulpină virală (A/H5N1) nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării, precum și un studiu investigațional de pneumopatologie.

Injectarea repetată a vaccinului a indus o inflamație locală moderată la iepuri, iar la maimuțe nu a produs o exacerbare a pneumoniei după expunerea la tulpina parentală, de tipul sălbatic, a virusului. Iepurii cărora li s-a administrat vaccinul sau numai adjuvant AF03 au demonstrat o ușoară creștere a proceselor de apoptoză/necroză în țesuturile lacrimale la doze mai mari decât doza administrată la om. Expunerea femelelor de iepure în perioada anterioară împerecherii și în timpul gestației nu a condus la niciun efect asupra dezvoltării embriofetale.

Adjuvantul, AF03, nu a fost mutagen sau clastogen și a indus modificări inflamatorii tranziente în studiile de toxicitate cu doze repetate (la șobolani și la iepuri). Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării efectuate la șobolani și la iepuri cu AF03 nu au indicat niciun efect asupra fertilității femelelor, a gestației, a dezvoltării embriofetale sau a dezvoltării postnatale timpurii..

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Flaconul cu antigen:

Tiomersal

Clorură de sodiu

Clorură de potasiu

Fosfat disodic dihidrat

Dihidrogenofosfat de potasiu

Apă pentru preparate injectabile

Flaconul cu adjuvant:

Clorură de sodiu

Clorură de potasiu

Fosfat disodic dihidrat

Dihidrogenofosfat de potasiu

Apă pentru preparate injectabile

Pentru adjuvant, vezi pct. 2.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

6 luni.

După amestecare, HUMENZA trebuie păstrat la frigider (2°C - 8°C) și trebuie utilizat în decurs de 24 de ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare după deschidere, vezi pct. 6.3.

A se ține flacoanele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Un ambalaj conține:

- Un ambalaj cu 10 flacoane (sticlă de tip I) cu dop (clorbutil), a câte 1,5 ml suspensie (antigen).
- Un ambalaj cu 10 flacoane (sticlă de tip I) cu dop (clorbutil), a câte 4,5 ml emulsie (adjuvant).

Numărul de doze după amestecarea conținutului flaconului cu antigen cu cel al flaconului cu adjuvant: 10 doze a 0,5 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

HUMENZA constă din 2 flacoane separate:

- Un flacon care conține antigenul (suspensie)
- Un flacon care conține adjuvantul (emulsie)

Înainte de utilizare, cele două componente trebuie amestecate.

Instrucțiuni pentru amestecarea vaccinului:

1. Înainte de amestecarea extemporanee, cele două flacoane (antigen și adjuvant) trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei și trebuie răsucite încet între mâini și inspectate vizual pentru a detecta orice conținut de particule străine și/sau aspect fizic anormal. În cazul în care acestea sunt observate (inclusiv particule de cauciuc din dop), vaccinul trebuie aruncat.
2. Amestecarea vaccinului se face prin extragerea întregului conținut al flaconului cu antigen și adăugarea acestuia în flaconul cu adjuvant, utilizând o seringă și un ac steril.
3. După adăugarea antigenului la adjuvant, amestecul trebuie agitat ușor, efectuând cel puțin 5 mișcări de rotație. După amestecare, vaccinul devine o emulsie albă, opacă.
4. Volumul de HUMENZA obținut după amestecare este de cel puțin 6 ml și permite retragerea a câtorva doze (flacon multidoză). Pentru administrarea dozei, se recomandă modul de dozare descris la pct. 4.2.
5. După amestecare, HUMENZA trebuie păstrat la frigider (2°C-8°C) (a nu se ține niciodată în congelator) și trebuie utilizat în decurs de 24 de ore.
6. Pentru a facilita urmărirea procesului de vaccinare și aruncarea la timp a flacoanelor parțial utilizate, se sugerează ca data și ora efectuării amestecului să fie scrise clar pe eticheta flaconului cu adjuvant.

Instrucțiuni pentru administrarea vaccinului

1. Înainte de injectare, vaccinul trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei, răsucind flaconul încet între mâini (timp de cel mult 5 minute).
2. Înainte de fiecare administrare, flaconul multidoză trebuie agitat ușor, prin efectuarea a cel puțin 5 mișcări de rotație.
3. Conținutul flaconului multi-doză, precum și conținutul seringii după extragere, trebuie inspectate vizual. Vaccinul are aspectul unei emulsii albe, opace. Dacă se observă abateri de la aspectul descris și/sau orice conținut de particule străine (inclusiv particule de cauciuc provenite de la dop), vaccinul trebuie aruncat.
4. Fiecare doză de vaccin de 0,5 ml sau de 0,25 ml (jumătate de doză) trebuie să fie retrasă folosind o seringă nouă, sterilă, și trebuie administrată intramuscular.

Un flacon multidoză parțial utilizat trebuie eliminat imediat dacă:

- Caracterul steril al procesului de extragere a dozei nu a fost supravegheat îndeaproape.
- Există o suspiciune că flaconul parțial utilizat a fost contaminat.
- Există o dovadă vizibilă de contaminare, de exemplu o modificare a aspectului.

Pentru a putea monitoriza medicamentul administrat la fiecare persoană vaccinată, numele vaccinului și numărul lotului trebuie înregistrate, utilizând etichetele autocolante furnizate în ambalajul ce conține atât flaconul cu antigen cât și flaconul cu adjuvant.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.