

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

HUMENZA, suspenzia a emulzia na injekčnú emulziu
Vakcína proti pandemickej chrípke (H1N1) (štiepený virión, inaktivovaná, s adjuvantom)

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Vakcína HUMENZA sa skladá z dvoch injekčných liekoviek: jedna injekčná liekovka obsahuje antigén (suspenziu) a druhá injekčná liekovka obsahuje adjuvant (emulziu), ktoré sa pred aplikáciou musia zmiešať.

Po zmiešaní, 1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

Inaktivovaný štiepený vírus chrípky*, obsahujúci antigén ekvivalentný:
A/California/7/2009 (H1N1) - variant (NYMC X-179A).....3,8 mikrogramu**

* rozmnožený vo vajciach

** vyjadrený v mikrogramoch hemaglutinínu

Táto vakcína spĺňa odporúčanie SZO a rozhodnutie EÚ pre pandémie.

AF03 adjuvant obsahuje skvalén (12,4 miligramu), sorbitánoleát (1,9 miligramu), cetostearomakrogol (2,4 miligramu) a manitol (2,3 miligramu).

Suspenzia a emulzia po zmiešaní vytvoria viacdávkovú vakcínu v injekčnej liekovke. Počet dávok v jednej injekčnej liekovke, pozri časť 6.5.

Pomocné látky:

Vakcína obsahuje 11,3 mikrogramu tiomersalu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Suspenzia a emulzia na injekčnú emulziu.

Antigén je bezfarebná číra až opalizujúca suspenzia.

Adjuvant je biela nepriehľadná emulzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Profylaxia chrípky v oficiálne vyhlásenej pandemickej situácii (pozri časti 4.2 a 5.1).

Vakcína proti pandemickej chrípke sa má použiť v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

V rôznych vekových skupinách sú k dispozícii obmedzené údaje (dospelí vo veku od 18 do 60 rokov), veľmi obmedzené údaje (dospelí vo veku 61 rokov a viac, deti vo veku od 6 mesiacov do 17 rokov) alebo žiadne údaje (deti mladšie ako 6 mesiacov) spojené s podaním vakcíny HUMENZA, ako je ďalej uvedené v častiach 4.4, 4.8 a 5.1.

Deti vo veku od 3 rokov, adolescenti a dospelí do 60 rokov:

Jedna 0,5 ml dávka sa podáva vo zvolenom termíne.

Údaje o imunogenite získané tri týždne po podaní vakcíny Humenza počas klinických skúšaní naznačujú, že jedna dávka môže byť dostatočná.

Ak sa podá druhá dávka, medzi prvou a druhou dávkou by mal byť interval najmenej tri týždne.

Staršie osoby vo veku nad 60 rokov:

Jedna 0,5 ml dávka sa podáva vo zvolenom termíne.

Druhá dávka vakcíny sa má podať po uplynutí najmenej troch týždňov.

Deti vo veku od 6 mesiacov do 3 rokov:

Polovičná 0,25 ml dávka sa podáva vo zvolenom termíne.

Údaje o imunogenite získané u obmedzeného počtu detí vo veku od 6 do 35 mesiacov ukazujú, že po druhej polovičnej dávke (0,25 ml) podanej po uplynutí troch týždňov sa zvyšuje imunitná odpoveď.

Pri použití druhej polovičnej dávky treba vziať do úvahy informácie uvedené v častiach 4.4, 4.8 a 5.1.

Deti vo veku do 6 mesiacov:

Očkovanie pre túto vekovú skupinu sa momentálne neodporúča.

Pre ďalšie informácie, pozri časť 5.1.

Odporúča sa, aby pacienti ktorí dostanú prvú dávku vakcíny HUMENZA ukončili očkovaciu schému s vakcínou HUMENZA (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Imunizácia sa má vykonať formou vnútro svalovej injekcie (IM), pokiaľ možno do deltového svalu alebo anterolaterálnej strany stehna (v závislosti od svalovej hmoty).

Pokyny na prípravu, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Anafylaktická (t. j. život ohrozujúca) reakcia v anamnéze na ktorúkoľvek zo zložiek alebo stopových rezíduí (ovalbumín, vaječné a kuracie bielkoviny, neomycín, oktoxinol-9, formaldehyd). Ak sa vakcinácia považuje za nevyhnutnú, musí byť pre prípad potreby k okamžitej dispozícii vybavenie na resuscitáciu.

Pozri časť 4.4. pre Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Opatrnosť sa vyžaduje pri aplikácii tejto vakcíny osobám so známou precitlivosťou (inou než anafylaktická reakcia) na liečivo, na ktorúkoľvek z pomocných látok, na tiomersal a na reziduá (ovalbumín, vaječné a kuracie bielkoviny, neomycín, oktoxinol-9, formaldehyd).

Tak ako pri všetkých injekčne podávaných vakcín, má byť vždy k dispozícii vhodné lekárske ošetrovanie a dohľad pre prípad vzniku zriedkavej anafylaktickej reakcie po podaní vakcíny.

Ak to pandemická situácia umožňuje, imunizácia sa má odložiť u pacientov so závažným horúčkovým ochorením alebo akútnou infekciou.

Vakcína HUMENZA sa nesmie v žiadnom prípade aplikovať intravaskulárne.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o podkožnej aplikácii vakcíny HUMENZA. Poskytovatelia zdravotnej starostlivosti preto musia zvážiť výhody a potenciálne riziká spojené s aplikáciou vakcíny pri

trombocytopénii a akýchkoľvek poruchách krvácania, ktoré by kontraindikovali vnútrošvalovú injekciu, s výnimkou prípadov, kedy výhody prevážia riziká krvácania.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o aplikácii vakcín s adjuvantom AF03 pred alebo po iných typoch chrípkových vakcín určených na pred-pandemické alebo pandemické použitie.

Protilátková odpoveď u pacientov s endogénnou alebo iatrogénnou imunosupresiou môže byť nedostatočná.

Ochranná imunitná odpoveď sa nemusí dosiahnuť u všetkých očkovaných (pozri časť 5.1).

Veľmi obmedzené údaje u detí od 6 do 35 mesiacov (N = 96), ktoré dostali dve dávky 0,25 ml (polovica dávky pre dospelých) v 3-týždňovom intervale medzi dávkami, naznačujú zvýšenie výskytu reakcií v mieste vpichu a celkových príznakov (pozri časť 4.8.). Konkrétne výskyt horúčky (axilárna teplota $\geq 38^{\circ}\text{C}$) sa môže značne zvýšiť po podaní druhej dávky. Z toho dôvodu sa odporúča sledovanie teploty a opatrenia na zníženie horúčky (ako napr. podanie antipyretík sa zdá byť klinicky nevyhnutné) sa odporúča u mladších detí (t.j. približne do veku 8 rokov) po každom očkovaní.

Existujú len veľmi obmedzené údaje o bezpečnosti a imunogenite dostupné z klinických skúšaní s vakcínou HUMENZA u dospelých vo veku nad 60 rokov.

Nie sú dostupné žiadne údaje o bezpečnosti, imunogenite alebo účinnosti, ktoré by podporovali vzájomnú zameniteľnosť vakcíny HUMENZA s inými H1N1 vakcínami proti pandemickej chrípke.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o súbežnom podaní vakcíny HUMENZA s inými vakcínami. Ak sa však zvažuje súbežné podanie s inou vakcínou, očkovanie treba vykonať do inej končatiny. Je potrebné vziať do úvahy, že nežiaduce reakcie môžu byť zosilnené.

Imunologická odpoveď môže byť znížená, ak sa pacient podrobuje imunosupresívnej liečbe.

Po očkovaní proti chrípke môžu byť zistené falošne pozitívne výsledky v sérologických testoch používajúcich metódu ELISA na detekciu protilátok proti vírusu HIV-1, hepatitídy C a najmä HTLV-1. Metóda Western blot je v takých prípadoch negatívna. Tieto prechodné falošne pozitívne reakcie môžu byť spôsobené tvorbou IgM ako reakcia na vakcínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o gravidných alebo dojčiacich ženách v súvislosti s vakcínou HUMENZA alebo ktoroukoľvek inou vakcínou, ktorá obsahuje adjuvant AF03.

Štúdiá reprodukčnej a vývojovej toxicity uskutočnená s vakcínou HUMENZA na králikoch nepreukázala žiadne účinky na embryofetálny vývoj.

Použitie vakcíny HUMENZA sa má zvážiť počas tehotenstva a dojčenia, ak sa to považuje za nevyhnutné, pričom treba vziať do úvahy oficiálne odporúčania.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Niektoré z účinkov uvedených v časti 4.8 „Nežiaduce účinky“ môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

- Klinické skúšania

Dospelí a staršie osoby:

V otvorenej klinickej štúdii boli podané dve dávky (0,5 ml) vakcíny HUMENZA v 3-týždňovom intervale 153 osobám (99 dospelým a 54 starším osobám).

Lokálne a celkové reakcie sa vyskytli do 7 dní od ktoréhokoľvek podania vakcíny. Tieto reakcie obyčajne ustúpili samovoľne do 1 až 3 dní od ich prepuknutia. Závažnosť týchto reakcií bola od stupňa 1 (slabé) po stupeň 2 (stredne závažné). Frekvencia výskytu reakcií stupňa 3 (závažné) bola celkovo nízka ($\leq 2\%$).

Najčastejšou reakciou bola bolesť v mieste vpichu.

Reakcie sa celkovo vyskytli častejšie u dospelých osôb ako u starších osôb a u oboch vekových skupín boli menej časté po druhom podaní.

Nežiaduce reakcie hlásené po ktorejkoľvek vakcinácii sú uvedené nižšie podľa nasledovnej frekvencie výskytu.

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Poruchy nervového systému

- Veľmi časté: bolesť hlavy

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

- Veľmi časté: bolesť svalov

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

- Veľmi časté: bolesť v mieste vpichu
- Časté: nevoľnosť, triaška, horúčka, reakcie v mieste vpichu ako sú zatvrdnutie, začervenanie kože, opuch, ekchymóza

Deti a adolescenti (od 3 do 17 rokov):

V otvorenej klinickej štúdii boli podané dve dávky (0,5 ml) vakcíny HUMENZA v 3-týždňovom intervale 50 deťom vo veku od 3 do 8 rokov a 49 adolescentom vo veku od 9 do 17 rokov. Po každom podaní dávky bola vyhodnotená bezpečnosť.

Celkovo sa reakcie vyskytli častejšie u detí a adolescentov ako u dospelých a starších osôb.

Lokálne a celkové reakcie sa vyskytli do 7 dní od ktoréhokoľvek podania vakcíny. Tieto reakcie obyčajne ustúpili samovoľne do 1 až 3 dní od ich prepuknutia.

Závažnosť lokálnych a celkových reakcií bola prevažne stupňa 1 (slabé) až stupňa 2 (stredne závažné). Frekvencia výskytu reakcií stupňa 3 (závažné) bola celkovo nízka (od 2 do 14% u detí vo veku od 3 do 8 rokov a od 2 do 8,2% u adolescentov vo veku od 9 do 17 rokov).

Najčastejšími reakciami u detí od 3 do 8 rokov boli bolesť v mieste vpichu a začervenanie kože v mieste vpichu. Celkovo bola u tejto vekovej skupiny hlásená vyššia frekvencia výskytu reakcií v mieste vpichu v porovnaní s adolescentmi. Taktiež bola hlásená vyššia frekvencia výskytu horúčky a bolesti hlavy po druhej dávke ako po prvej dávke.

U adolescentov vo veku od 9 do 17 rokov boli najčastejšími reakciami bolesť v mieste vpichu a bolesť hlavy. Vyššia frekvencia výskytu bolesti hlavy bola hlásená v tejto vekovej skupine v porovnaní s deťmi, dospelými a staršími osobami.

Percentá pacientov, ktorí uviedli nasledovné nežiaduce reakcie po každej dávke sú uvedené podľa vekovej skupiny v tabuľke nižšie:

	Deti (N=50) vo veku 3 až 8 rokov		Adolescenti (N=49) vo veku 9 až 17 rokov	
	1. dávka	2. dávka	1. dávka	2. dávka
Bolesť v mieste vpichu	80,0%	74,0%	79,6%	67,3%
Začervenanie kože v mieste vpichu	36,0%	38,0%	22,4%	22,4%
Opuch v mieste vpichu	20,0%	18,0%	12,2%	12,2%
Zatvrdnutie v mieste vpichu	18,0%	10,0%	10,2%	12,2%
Ekchymóza v mieste vpichu	18,0%	12,0%	4,1%	2,0%
Horúčka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	4,0%	20,0%	6,1%	6,1%
Bolesť hlavy	20,0%	32,0%	57,1%	42,9%
Nevoľnosť	20,0%	36,0%	36,7%	32,7%
Bolesť svalov	32,0%	24,0%	36,7%	32,7%
Triaška	16,0%	18,0%	26,5%	26,5%

Pokiaľ ide o nežiaduce reakcie po každom očkovaní, teplo v mieste vpichu (4%) bolo hlásené u detí od 3 do 8 rokov a orofaryngeálna bolesť (6,1%) bola hlásená u adolescentov od 9 do 17 rokov.

Deti vo veku od 6 do 35 mesiacov:

V otvorenej klinickej štúdii boli podané dve polovičné dávky (0,25 ml) vakcíny HUMENZA s trojtýždňovým odstupom 48 deťom vo veku od 6 do 11 mesiacov a 48 deťom vo veku od 12 do 35 mesiacov.

Lokálne a celkové reakcie nastali do 7 dní po podaní ktorejkoľvek dávky vakcíny. Tieto reakcie obyčajne ustúpili samovoľne do 1 až 3 dní od ich prepuknutia.

Závažnosť lokálnych a celkových reakcií bola prevažne stupňa 1 (slabé) až stupňa 2 (stredne závažné). Frekvencia výskytu reakcií stupňa 3 (závažné) bola celkovo nízka (od 6,5 do 8,3% u detí vo veku od 6 do 11 mesiacov a od 8,3 do 12,5% u detí vo veku od 12 do 35 mesiacov).

Celkovo boli lokálne a celkové reakcie menej často pozorované u detí vo veku od 6 do 35 mesiacov ako u detí vo veku od 3 do 8 rokov, okrem horúčky, ktorá bola častejšie pozorovaná u detí vo veku od 6 do 23 mesiacov. Celkovo boli celkové reakcie častejšie hlásené u detí vo veku od 6 do 11 mesiacov v porovnaní s deťmi vo veku od 12 do 23 mesiacov.

Percentá pacientov, ktorí uviedli nasledovné nežiaduce reakcie po každej dávke, sú uvedené podľa vekovej skupiny v tabuľke nižšie:

	Deti (N=48) 6 až 11 mesiacov		Deti (N=48) 12 až 35 mesiacov			
	1. dávka	2. dávka	1. dávka		2. dávka	
Bolesť/citlivosť v mieste vpichu	18,8%	28,3%	50,0%		29,2%	
Začervenanie kože v mieste vpichu	10,4%	19,6%	14,6%		33,3%	
Opuch v mieste vpichu	8,3%	6,5%	2,1%		12,5%	
Zatvrdnutie v mieste vpichu	8,3%	21,7%	12,5%		12,5%	
Ekchymóza v mieste vpichu	2,1%	4,3%	6,3%		6,3%	
			12 až 23 mesiacov		24 až 35 mesiacov	
			1. dávka	2. dávka	1. dávka	2. dávka
Horúčka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	8,3%	32,6%	28,6%	7,1%	0,0%	11,8%
Bolesť hlavy					2,9%	5,9%
Nevoľnosť					17,6%	17,6%
Bolesť svalov					11,8%	17,6%
Triaška					5,9%	17,6%
Vracanie	25,0%	23,9%	7,1%	0,0%		
Abnormálny plač	39,6%	37,0%	14,3%	14,3%		
Ospalosť	22,9%	30,4%	14,3%	28,6%		
Strata chuti do jedla	33,3%	30,4%	42,9%	21,4%		
Podráždenosť	45,8%	50,0%	28,6%	28,6%		

Pokiaľ ide o nežiaduce reakcie po každom očkovaní hnačka (4,3 %) bola hlásená u detí od 6 do 11 mesiacov veku, kašeľ (4,2%) bol hlásený u detí vo veku od 12 do 35 mesiacov.

- Postmarketingové pozorovanie

Z postmarketingového pozorovania s interpandemickými trivalentnými vakcínami boli veľmi zriedkavo hlásené nasledujúce nežiaduce účinky, aj keď nie je možné presne určiť ich frekvenciu výskytu:

Poruchy krvi a lymfatického systému:

prechodná trombocytopenia, prechodná lymfadenopatia

Poruchy imunitného systému:

alergické reakcie, ktoré v zriedkavých prípadoch viedli k šoku, angioedém

Poruchy nervového systému:

neuralgia, parestézia, febrilné kŕče, neurologické poruchy ako encefalomyelitída, neuritída a Guillainov-Barrého syndróm

Poruchy ciev:

vaskulitída, vo veľmi zriedkavých prípadoch spojená s prechodnými obličkovými problémami

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

generalizované reakcie kože vrátane svrbenia, žihľavky alebo nešpecifickej vyrážky

Tento liek obsahuje tiomersal (organickú zlúčeninu ortuti) ako konzervačnú látku a preto sa môžu vyskytnúť alergické reakcie (pozri časť 4.4).

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: očkovacie látky proti chrípke, ATC kód: J07BB02.

Tento liek bol registrovaný podľa postupu takzvaného „Schválenia s podmienkou“.

To znamená, že sa očakávajú ďalšie dôkazy o prínose tohto lieku.

Európska lieková agentúra bude každý rok posudzovať nové informácie o lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovaný.

Táto časť opisuje klinickú skúsenosť s vakcínou HUMENZA po podaní jednej alebo dvoch dávok vakcíny (0,5 ml alebo 0,25 ml) s 3-týždňovým intervalom.

21 dní po podaní každej dávky bola hodnotená imunogenita a je uvedená nižšie pre každú vekovú skupinu na základe miery séroprotektie, miery sérokonverzie a faktora sérokonverzie pri použití metódy hemaglutinačnej inhibície (HI).

Miera séroprotektie zodpovedá pomeru osôb dosahujúcich post-vakcinačný titer $\geq 1:40$.

Miera sérokonverzie zodpovedá pomeru osôb s pred-vakcinačným titrom $< 1:10$ dosahujúcich post-vakcinačný titer $\geq 1:40$, alebo pomeru osôb so $\geq$ štvornásobným zvýšením medzi pred- a post-vakcinačným titrom.

Faktor sérokonverzie zodpovedá geometrickému priemeru jednotlivých pomerov (post-/pred-vakcinačné titre).

Pre všetky vekové skupiny:

- Výsledky imunogenity pozorované pri použití metódy séroneutralizácie (SN) odzrkadľujú tie, ktoré boli pozorované pri použití metódy HI.
- Momentálne nie sú k dispozícii žiadne údaje o pretrvávaní protilátok.

Dospelí (vo veku od 18 do 60 rokov):

V klinickom skúšaní bola imunogenita 21 dní po podaní každej dávky vakcíny HUMENZA podanej raz za 21 dní hodnotená u 99 dospelých osôb.

Miera séroprotektie, miera sérokonverzie a faktor sérokonverzie pri použití metódy hemaglutinačnej inhibície (HI) boli nasledovné:

	Dospelí vo veku od 18 do 60 rokov	
	Celkový počet zaradených osôb N= 99	Séronegatívne osoby pred vakcináciou N= 55
21 dní po 1. dávke		
Miera séroprotektie* % [95 % CI]	97,0 % [91,4; 99,4]	94,5 % [84,9; 98,9]
Miera sérokonverzie** % [95 % CI]	93,9 % [87,3; 97,7]	94,5 % [84,9; 98,9]
Faktor sérokonverzie*** [95 % CI]	76,0 [56,6; 102]	94,0 [64,5; 137]
21 dní po 2. dávke		
Miera séroprotektie* % [95 % CI]	100 % [96,3; 100]	100 % [96,3; 100]
Miera sérokonverzie** % [95 % CI]	99,0 % [94,4; 100]	100,0 % [96,3; 100]
Faktor sérokonverzie*** [95 % CI]	115 [89,1; 147]	178 [134; 235]

* Pomer pacientov dosahujúcich post-vakcinačný titer $\geq 1:40$

** Pre osoby s pred-vakcinačným titrom $< 1:10$, pomer osôb s post-vakcinačným titrom $\geq 1:40$ a pre osoby s pred-vakcinačným titrom $\geq 1:10$, pomer osôb s $\geq$ štvor-násobným zvýšením medzi pred- a post-vakcinačným titrom

*** Geometrický priemer jednotlivých pomerov (post-/pred-vakcinačné titre)

Staršie osoby (> 60 rokov):

V klinickom skúšaní bola imunogenita vyhodnotená 21 dní po každej dávke vakcíny HUMENZA, podanej raz za 21 dní u 54 starších osôb (29 starších osôb vo veku od 61 do 70 rokov, 18 starších osôb vo veku od 71 do 80 rokov a 7 starších osôb vo veku nad 81 rokov).

Miera séroprotektie, miera sérokonverzie a faktor sérokonverzie pri použití metódy HI boli nasledovné:

	Staršie osoby vo veku od 61 do 70 rokov		Staršie osoby vo veku od 71 do 80 rokov		Staršie osoby vo veku nad 81 rokov	
	Celkový počet zaradených osôb N= 29	Séronegatív ne osoby pred vakcináciou N= 14	Celkový počet zaradených osôb N= 18	Séronegatív ne osoby pred vakcináciou N= 7	Celkový počet zaradených osôb N= 7	Séronegatív ne osoby pred vakcináciou N= 1
21 dní po 1. dávke						
Miera séroprotektie * % [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 je vypočítané
Miera sérokonverzie ** % [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 je vypočítané
Faktor sérokonverzie *** [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 je vypočítané
21 dní po 2. dávke						
Miera séroprotektie * % [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 je vypočítané
Miera sérokonverzie ** % [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 je vypočítané
Faktor sérokonverzie *** [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 je vypočítané

* Pomer osôb dosahujúcich post-vakcinačný titer $\geq 1:40$

** Pre osoby s pred-vakcinačným titrom $< 1:10$, pomer osôb s post-vakcinačným titrom $\geq 1:40$ a pre osoby s pred-vakcinačným titrom $\geq 1:10$, pomer osôb s $\geq$ štvor-násobným zvýšením medzi pred- a post-vakcinačným titrom

*** Geometrický priemer jednotlivých pomerov (post-/pred-vakcinačné titre)

Deti a adolescenti (od 3 to 17 rokov):

V klinickom skúšaní bola imunogenita 21 dní po aplikácii každej injekcie vakcíny HUMENZA podanej raz za 21 dní hodnotená u 50 detí vo veku od 3 do 8 rokov a u 49 adolescentov vo veku od 9 do 17 rokov.

Miera séroprotektie, miera sérokonverzie a faktor sérokonverzie pri použití HI metódy boli nasledovné:

	Deti vo veku od 3 do 8 rokov	Adolescenti vo veku od 9 do 17 rokov	
	Celkový počet zaradených osôb N= 50	Celkový počet zaradených osôb N= 49	Séronegatívne osoby pred vakcináciou N= 37
21 dní po 1. dávke			
Miera séroprotektie* % [95 % CI]	100 % [92,9; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100]
Miera sérokonverzie** % [95 % CI]	100 % [92,9; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100]
Faktor sérokonverzie*** [95 % CI]	124 [99,6; 156]	177 [130; 241]	203 [149; 276]
21 dní po 2. dávke			
Miera séroprotektie* % [95 % CI]	100 % [92,7; 100]	100 % [92,7; 100]	100 % [90,5; 100]
Miera sérokonverzie** % [95 % CI]	100 % [92,7; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100]
Faktor sérokonverzie*** [95 % CI]	883 [745; 1046]	527 [393; 706]	745 [620; 895]

* Pomer osôb dosahujúcich post-vakcinačný titer $\geq 1:40$

** Pre osoby s pred-vakcinačným titrom $< 1:10$, pomer osôb s post-vakcinačným titrom $\geq 1:40$ a pre osoby s pred-vakcinačným titrom $\geq 1:10$, pomer osôb s $\geq$ štvor-násobným zvýšením medzi pred- a post-vakcinačným titrom

*** Geometrický priemer jednotlivých pomerov (post-/pred-vakcinačné titre)

Všetky deti vo veku od 3 do 8 rokov boli pred vakcináciou séronegatívne.

Deti vo veku od 6 do 35 mesiacov:

V otvorenej klinickej štúdii boli aplikované dve polovičné dávky (0,25 ml) vakcíny HUMENZA s trojtýždňovým odstupom 48 deťom vo veku od 6 do 11 mesiacov a 48 deťom vo veku od 12 do 35 mesiacov.

Imunogenita 21 dní po podaní každej polovičnej dávky (0,25 ml) vakcíny HUMENZA, pokiaľ ide o mieru séroprotektie, mieru sérokonverzie a faktor sérokonverzie pri použití HI metódy, bola nasledovná:

	Deti (vo veku od 6 do 11 mesiacov)	Deti (vo veku od 12 do 35 mesiacov)
	Celkový počet zaradených osôb N= 48	Celkový počet zaradených osôb N= 48
21 dní po 1. dávke		
Miera séroprotektie* % [95 % CI]	95,7 % [85,5; 99,5]	97,8 % [88,5; 99,9]
Miera sérokonverzie** % [95 % CI]	95,7 % [85,5; 99,5]	97,8 % [88,5; 99,9]
Faktor sérokonverzie*** [95 % CI]	39,9 [30,8; 51,7]	50,7 [38,1; 67,4]
21 dní po 2. dávke		
Miera séroprotektie* % [95 % CI]	100 % [91,8; 100]	100 % [92,5; 100]
Miera sérokonverzie** % [95 % CI]	100 % [91,8; 100]	100,0 % [92,5; 100]
Faktor sérokonverzie*** [95 % CI]	602 [495; 731]	543 [441; 670]

* Pomer osôb dosahujúcich post-vakcinačný titer $\geq 1:40$

** Pre osoby s pred-vakcinačným titrom $< 1:10$, pomer osôb s post-vakcinačným titrom $\geq 1:40$ a pre osoby s pred-vakcinačným titrom $\geq 1:10$, pomer osôb s $\geq$ štvor-násobným zvýšením medzi pred- a post-vakcinačným titrom

*** Geometrický priemer jednotlivých pomerov (post-/pred-vakcinačné titre)

Všetky deti vo veku od 6 do 35 mesiacov boli pred vakcináciou séronegatívne.

Informácie z neklinických skúšaní

V imunologickej štúdií s fretkami preukázala vakcína podobnú ochranu po jednej alebo dvoch dávkach používaných u ľudí na základe makroskopického vyšetrenia pľúc, úbytku telesnej hmotnosti (ako indikátora ochorenia po provokačnom teste) a vírusové ložiská v pľúcach a horných dýchacích cestách.

Vyhodnotená bola schopnosť ochrániť fretky pred infekciou pľúc po podaní jednej alebo 2 dávok vakcíny HUMENZA. Skupiny 7 fretiek boli vnútrošalovo imunizované jednou dávkou vakcíny HUMENZA požítanou u ľudí (3,8 μ g HA a celou dávkou AF03) (v deň 21) alebo 2-dávkovou aplikáciou jednej dávky používanej u ľudí s 3 týždňovými odstupmi (v deň 0 a deň 21) a porovnané s kontrolnou skupinou (adjuvant AF03 zriedený v PBS). Štyri týždne po podaní poslednej vakcíny boli fretky nainfikované provokačnou dávkou divého typu homológneho kmeňa A/H1N1/Holandsko/602/2009.

Podanie jednej dávky vakcíny HUMENZA používanej u ľudí vyvolalo HI titre ≥ 80 a MN (mikroneutralizácia) titre ≥ 160 špecifické pre vakcinačný kmeň u 100 % vakcinovaných zvierat a dvojdávková aplikačná schéma značne zvýšila (aspoň 5-násobné zvýšenie) HI a MN titre protilátok. Priemerný úbytok hmotnosti 20 % bol zaznamenaný v kontrolnej skupine 4 dni po infikovaní. Tento úbytok hmotnosti sa znížil na ≤ 8 % u zvierat, ktoré dostali 1 alebo 2 dávky vakcíny HUMENZA. Štyri dni po infikovaní, v kontrolnej skupine, 34 % pľúc bolo postihnutých a preukazovali pľúcne lézie spojené s vysokými úrovňami vírusových replikácií v pľúcnom tkanive ($\geq 4,7$ TCID₅₀/g tkaniva).

U fretiek, ktorým boli podané jedna alebo dve dávky vakcíny HUMENZA bolo dosiahnuté signifikantné zníženie poškodenia pľúc (4 % alebo 1 % postihnutých pľúc) a pľúcnych vírusových ložísk (zníženie viac ako 4log₁₀), následkom čoho bolo 86 % (6 zo 7 fretiek) alebo 100 % fretiek so žiadnym detekovateľným vírusom v pľúcach. Ochrana proti infekcii v pľúcach bola spojená s vakcínou indukovanými HI titrami ≥ 40 , s titrom, ktorý sa u ľudí spája s ochranou pred sezónnou chrípkou. Vírusové vzorky boli vyhodnotené meraním vírusových replikácií na výteroch z nosa a hrdla a výsledky preukázali, že HUMENZA bola konzistentne schopná znížiť vírusové ložisko v horných dýchacích cestách.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neaplikovateľné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Dostupné neklinické údaje získané pomocou vakcíny HUMENZA, alebo s rovnakou vakcínou, ale s iným kmeňom (A/H5N1), neodhalili na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní, štúdií reprodukčnej a vývojovej toxicity a investigatívnej pneumopatologickej štúdii žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Opakované injekčné podania vakcíny vyvolali stredne závažné lokálne zápaly u králikov a nevyvolali zhoršenie zápalu pľúc u opíc po ich vystavení parenterálnemu pôsobeniu divokého typu vírusu. U králikov, ktorým bola podaná vakcína alebo len samotný adjuvant AF03, sa pri dávkach vyšších, než sú určené pre človeka, preukázalo mierne zvýšenie apoptózy / nekrózy v lachrymálnom tkanive. Pri očkovaní samíc králikov pred párením a počas gravidity sa nepreukázal žiadny vplyv na embryofetálny vývoj.

Adjuvant AF03 nebol mutagénny ani klastogénny a v rámci štúdie toxicity po opakovanom podávaní vyvolal prechodné zápalové zmeny (u potkanov a králikov). Štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity uskutočnené na potkanoch a králikoch s adjuvantom AF03 nepreukázali žiadny vplyv na plodnosť samíc, graviditu, embryofetálny vývoj ani ranný postnatálny vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Injekčná liekovka s antigénom:

Tiomersal

Chlorid sodný

Chlorid draselný

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného

Dihydrogenfosforečnan draselný

Voda na injekciu

Injekčná liekovka s adjuvantom:

Chlorid sodný

Chlorid draselný

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného

Dihydrogenfosforečnan draselný

Voda na injekciu

Pre adjuvant, pozri časť 2.

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

6 mesiacov.

Po zmiešaní sa má vakcína HUMENZA uchovávať v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C) a má sa použiť do 24 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po otvorení, pozri časť 6.3.

Uchovávajúte injekčné liekovky vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jedno balenie obsahuje:

- Jedno balenie s 10 injekčnými liekovkami (sklo typu I) s 1,5 ml suspenzie (antigén) so zátkou (chlorobutyl)
- Jedno balenie s 10 injekčnými liekovkami (sklo typu I) so 4,5 ml emulzie (adjuvant) so zátkou (chlorobutyl)

Počet dávok po zamiešaní obsahu injekčnej liekovky s antigénom do injekčnej liekovky s adjuvantom: 10 dávok po 0,5 ml.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Vakcína HUMENZA sa skladá z 2 samostatných injekčných liekoviek:

- jedna injekčná liekovka obsahuje antigén (suspenziu)
- jedna injekčná liekovka obsahuje adjuvant (emulziu)

Pred použitím sa tieto dve zložky majú zmiešať.

Návod na zmiešanie vakcíny:

1. Pred nepripraveným zmiešaním musia uvedené dve injekčné liekovky (antigén a adjuvant) nadobudnúť izbovú teplotu a treba ich opatrne otáčať medzi dlaňami a je potrebné ich vizuálne skontrolovať, či neobsahujú čiastočky cudzej látky a/alebo nemajú nezvyčajný fyzikálny vzhľad. V prípade, že sa niečo také spozoruje (vrátane gumových čiastočiek zo zátky), je potrebné vakcínu zlikvidovať.
2. Vakcína sa zmieša tak, že sa celý obsah injekčnej liekovky s antigénom sa natiahne do sterilnej injekčnej striekačky s injekčnou ihlou a pridá sa do injekčnej liekovky s adjuvantom.
3. Po pridaní antigénu do adjuvantu sa má zmes opatrne pretriasť najmenej 5 krúživými pohybmi. Po zmiešaní je vakcína biela nepriehľadná emulzia.
4. Objem vakcíny HUMENZA po zmiešaní je najmenej 6 ml a poskytuje viacero dávok (viacdávková liekovka). Pre podanie dávky, pozri odporúčané dávkovanie a spôsob podávania v časti 4.2.
5. Po zmiešaní sa vakcína HUMENZA sa má uchovávať v chladničke pri teplote (2°C – 8°C) (nikdy neuložte do mrazničky) a má sa použiť do 24 hodín.
6. S cieľom zabezpečiť sledovanie a včasnú likvidáciu čiastočne použitých injekčných liekoviek, odporúčame, aby ste čitateľne vyznačili dátum a hodinu zmiešania na injekčnú liekovku s adjuvantom.

Návod na aplikáciu vakcíny:

1. Pred aplikáciou musí vakcína nadobudnúť izbovú teplotu, injekčnú liekovku opatrne otáčajte medzi obidvomi dlaňami (nie dlhšie než 5 minút).
2. Pred každou aplikáciou je potrebné každú viacdávkovú injekčnú liekovku opatrne pretriasť najmenej 5 krúživými pohybmi.
3. Obsah viacdávkovej injekčnej liekovky ako aj obsah injekčnej striekačky po natiahnutí sa má vizuálne skontrolovať. Vakcína má vzhľad bielej nepriehľadnej emulzie. Ak sa vzhľad odlišuje od tohto popisu a/alebo ak sa spozorujú čiastočky nejakej cudzej látky (vrátane kaučukových čiastočiek zo zátky) je potrebné vakcínu zlikvidovať.
4. Každá 0,5 ml dávka vakcíny alebo 0,25 ml (polovičná dávka) dávka sa musí natiahnuť pomocou novej sterilnej injekčnej striekačky a podať intramuskulárne.

Čiastočne použitá viacdávková injekčná liekovka sa má okamžite zlikvidovať v nasledujúcich prípadoch:

- Sterilné natiahnutie dávky sa nevykonalo presne podľa pokynov.
- Existuje podozrenie na kontamináciu obsahu čiastočne použitej injekčnej liekovky.
- Existuje viditeľný dôkaz o kontaminácii (napríklad zmena vzhľadu).

Za účelom možnosti vysledovať produkt, ktorý bol podaný každej očkovanej osobe sa má zaznamenať názov vakcíny a čísla šarží použitím nálepiek, ktoré sú v balení na injekčných liekovkách s antigénom a adjuvantom.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (<http://www.ema.europa.eu>).