

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

HUMENZA suspenzija in emulzija za emulzijo za injiciranje
cepivo proti pandemski gripi (H1N1) (delci viriona, inaktivirani, z adjuvansom)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Cepivo HUMENZA je sestavljeno iz dveh vial: ena viala vsebuje antigen (suspenzijo), druga viala pa vsebuje adjuvans (emulzijo). Pred uporabo se premešata.

Po premešanju 1 odmerek (0,5 ml) vsebuje:

inaktivirane delce virusa gripe, ki vsebujejo antigene*, ki ustrezajo:
sevu A/California/7/2009 (X-179A) podobnemu sevu A/California/7/2009
(H1N1).....3,8 mikrogramov**

* namnožen v jajcih

** izražen v mikrogramih hemaglutinina

Cepivo ustreza priporočilu Svetovne zdravstvene organizacije in Odločbi EU za pandemijo.

Adjuvans AF03, ki ga sestavljajo skvalen (12,4 miligramov), sorbitan oleat (1,9 miligramov), makrogol cetil stearileter (2,4 miligramov) in manitol (2,3 miligramov).

Po premešanju suspenzije in emulzije nastane večodmerno cepivo v viali. Glejte poglavje 6.5 za število odmerkov na vialo.

Pomožne snovi:

Cepivo vsebuje 11,3 mikrograma tiomersala.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija in emulzija za emulzijo za injiciranje

Antigen je brezbarvna, bistra do opalescentna suspenzija.

Adjuvans je bela motna emulzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje gripe v uradno razglašeni pandemski razmerah (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Cepivo proti pandemski gripi je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Za nekatere starostne skupine je o cepljenju s cepivom Humenza malo podatkov (odrasli, stari od 18 do 60 let), zelo malo podatkov (odrasli, starejši od 61 let in otroci od 6 mesecev do 17 let) ali jih sploh ni (otroci, mlajši od 6 mesecev), kot je podrobno opisano v poglavjih 4.4, 4.8 in 5.1

Otroci, starejši od 3 let, mladostniki in odrasli do 60 let starosti:

En 0,5-ml odmerek na izbrani datum.

Podatki o imunogenosti, dobljeni tri tedne po uporabi cepiva Humenza v kliničnih študijah kažejo, da morda lahko zadošča en sam odmerek.

Če je uporabljen drugi odmerek, mora biti med prvim in drugim odmerkom presledek vsaj treh tednov.

Odrasli, starejši od 60 let:

En 0,5-ml odmerek na izbrani datum.

Drugi odmerek cepiva se lahko da po poteku vsaj treh tednov.

Otroci, starejši od 6 mesecev in mlajši od 3 let:

En polovični 0,25-ml odmerek na izbrani datum.

Podatki o imunogenosti, pridobljeni pri majhnem številu otrok, starih od 6 do 35 mesecev, kažejo dodaten imunski odziv na drugi odmerek 0,25 ml, uporabljen po presledku treh tednov.

Pri uporabi drugega odmerka je treba upoštevati informacije v poglavjih 4.4, 4.8 in 5.1.

Otroci, mlajši od 6 mesecev:

Cepljenje v tej starostni skupini trenutno ni priporočeno.

Za več informacij glejte poglavje 5.1.

Priporočljivo je, da osebe, ki dobijo prvi odmerek cepiva HUMENZA, cepljenje tudi zaključijo s cepivom HUMENZA (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Cepljenje je treba opraviti z intramuskularnim injiciranjem, po možnosti v deltoidno mišico ali anterolateralni del stegna (odvisno od mišične mase).

Za navodila o pripravi glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Anafilaktične (tj. življenjsko nevarne) reakcije v anamnezi na katerokoli sestavino cepiva ali na ostanke v sledih (ovalbumin, jajčne in piščančje beljakovine, neomicin, oktaksinol-9, formaldehid). Če menite, da je cepljenje nujno, mora biti v nujnih primerih takoj na voljo oprema za oživljanje.

Glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Previdnost je potrebna pri cepljenju oseb z znano preobčutljivostjo (poleg anafilaktične reakcije) na zdravilno učinkovino, na katerekoli pomožne snovi, na tiomersal in druge ostanke v sledih (ovalbumin, jajčne in piščančje beljakovine, neomicin, oktaksinol-9 in formaldehid).

Tako kot pri vseh cepivih, ki jih injiciramo, morate imeti na voljo ustrezno obliko zdravljenja in zdravniškega nadzora za primer anafilaktične reakcije, ki lahko sledi cepljenju.

Če pandemске razmere dopuščajo, je treba cepljenje odložiti pri bolnikih, ki imajo hujše obolenje z zvišano telesno temperaturo ali akutno okužbo.

Zdravilo HUMENZA se pod nobenim pogojem ne sme dajati intravaskularno.

Podatkov o subkutani uporabi cepiva HUMENZA ni. Zato mora zdravnik oceniti koristi in možna tveganja uporabe cepiva pri osebah s trombocitopenijo ali kakršnokoli motnjo strjevanja krvi, ki bi bila kontraindikacija za intramuskularno injiciranje, razen če možna korist odtehta tveganje krvavitve.

Ni podatkov o cepljenju s cepivi z adjuvansom AF0-3, pred ali po cepljenju z drugimi vrstami cepiv proti gripi, ki so namenjena za prepandemsko ali pandemsko uporabo.

Pri bolnikih z endogeno ali iatrogeno zmanjšanim imunskim odzivom je protitelesni odziv lahko nezadosten.

Zaščitni imunski odziv morda ne bo dosežen pri vseh cepljenih osebah (glejte poglavje 5.1).

Zelo omejeni podatki pri otrocih, starih od 6 do 35 mesecev ($n = 96$), ki so dobili dva odmerka 0,25 ml (polovični odmerek za odrasle) v presledku 3 tednov med odmerkoma, kažejo večji delež reakcij na mestu injiciranja in splošnih simptomov (glejte poglavje 4.8.). Še zlasti se lahko po drugem odmerku občutno poveča pojavnost zvišane telesne temperature (aksilarna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$). Zato je mlajšim otrokom (npr. do približno 8. leta starosti) po vsakem cepljenju priporočljivo spremljati telesno temperaturo in uporabiti ukrepe za znižanje zvišane telesne temperature (npr. antipiretična zdravila, če se zdi klinično potrebno). Zelo malo je podatkov o varnosti in imunogenosti iz kliničnih študij s cepivom HUMENZA (H1N1) pri odraslih, starejših od 60 let.

Ni podatkov o varnosti, imunogenosti ali učinkovitosti, ki bi potrjevali zamenljivost zdravila HUMENZA z drugimi pandemskimi cepivi proti H1N1.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatkov o sočasni uporabi zdravila HUMENZA z drugimi cepivi ni. Toda če se razmišlja o sočasni uporabi z drugim cepivom, je treba imunizacijo opraviti na drugi okončini. Zavedati se je treba, da so lahko neželeni učinki izrazitejši.

Če se bolnik zdravi z imunosupresivnimi zdravili, je imunski odziv lahko manjši.

Po cepljenju proti gripi so poročali o lažno pozitivnih rezultatih seroloških testov na osnovi metode ELISA za odkrivanje protiteles proti virusu humane imunske pomanjkljivosti 1 (HIV-1), virusu hepatitisa C in še posebej proti HTLV-1. V takšnih primerih je bil rezultat na osnovi metode Western blot negativen. Prehodno lažno pozitivni rezultati so lahko posledica nastajanja protiteles IgM kot odziv na cepivo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Za nosečnice ali ženske, ki dojijo, trenutno ni na voljo nobenih podatkov o uporabi cepiva HUMENZA ali drugih cepiv, ki vsebujejo adjuvans AF03.

Študija za ugotavljanje vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj, opravljena na kuncih s cepivom HUMENZA, ni pokazala vpliva na razvoj embria in zarodka.

Ob oceni, da je to potrebno, in ob upoštevanju uradnih priporočil se lahko cepivo HUMENZA uporabi med nosečnostjo in dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Nekateri učinki, navedeni v poglavju 4.8, "Neželeni učinki", lahko vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

- Klinična preskušanja

Odrasli in starejši:

V odprtem kliničnem preskušanju so 153 osebam (99 odraslim in 54 starejšim bolnikom) injicirali dva odmerka (0,5 ml) cepiva HUMENZA v 3-tedenskem intervalu.

Lokalne in sistemske reakcije so se pojavile v 7 dneh po vsakem apliciranju odmerka cepiva. Večina reakcij je spontano izzvenela v 1 do 3 dneh od pojava. Reakcije so bile po intenzivnosti od 1. stopnje (blage) do 2. stopnje (zmerne). Pojav reakcij 3. stopnje (hude) reakcije je bil v splošnem majhen ($\leq 2\%$).

Najpogostejša reakcija je bila bolečina na mestu injiciranja.

V splošnem so bile reakcije pogostejše pri odraslih kot pri starejših bolnikih in manj pogoste po drugem odmerku v obeh skupinah.

Opisani neželeni učinki so navedeni po naslednjih skupinah pogostnosti:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Bolezni živčevja

- Zelo pogosti: glavobol

Bolezni mišično-skeletnega sistema

- Zelo pogosti: mialgija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

- Zelo pogosti: bolečina na mestu injiciranja
- Pogosti: slabost, tresavica, zvišana telesna temperatura, reakcije na mestu injiciranja kot so induracija, eritem, oteklina, ekhimoza.

Otroci in mladostniki (od 3 do 17 let starosti):

V odprtem kliničnem preskušanju so injicirali dva odmerka (0,5 ml) cepiva HUMENZA v 3-tedenskem intervalu 50 otrokom, starim od 3 do 8 let, in 49 mladostnikom, starim od 9 do 17 let. Varnost so ocenili po vsakem odmerku.

V splošnem so bile reakcije pogostejše pri otrocih in mladostnikih kakor pri odraslih in starejših.

Lokalne in sistemske reakcije so se pojavile v 7 dneh po vsakem apliciranju odmerka cepiva. Večina reakcij je spontano izzvenela v 1 do 3 dneh od pojava.

Resnost lokalnih in sistemskih reakcij je bila večinoma 1. stopnje (blage) do 2. stopnje (zmerne). Pojav reakcij 3. stopnje (hude) reakcije je bil v splošnem majhen (od 2 do 14 % pri otrocih od 3 do 8 let starosti in od 2 do 8,2 % pri odraslih od 9 do 17 let starosti).

Pri otrocih, starih od 3 do 8 let, so bile najpogostejše reakcije bolečina na mestu injiciranja in eritem na mestu injiciranja. V splošnem so v tej starostni skupini v primerjavi z mladostniki poročali o večji pogostnosti reakcij na mestu injiciranja in zvišani telesni temperaturi. Pogostnost zvišane telesne temperature in glavobola je bila večja po drugem odmerku kot po prvem.

Pri mladostnikih, starih od 9 do 17 let, sta bili najpogostejši reakciji bolečina na mestu injiciranja in glavobol. V primerjavi z otroci, odraslimi in starostniki so v tej starostni skupini poročali o večji pogostnosti glavobola.

Odstotki oseb, ki so poročali o naslednjih neželenih učinkih po vsakem odmerku, so razvrščeni po starostnih skupinah v naslednji tabeli:

	otroci (N=50) stari od 3 do 8 let		mladostniki (N=49) stari od 9 do 17 let	
	1. odmerek	2. odmerek	1. odmerek	2. odmerek
bolečina na mestu injiciranja	80,0 %	74,0 %	79,6 %	67,3 %
eritem na mestu injiciranja	36,0 %	38,0 %	22,4 %	22,4 %
oteklina na mestu injiciranja	20,0 %	18,0 %	12,2 %	12,2 %
induracija na mestu injiciranja	18,0 %	10,0 %	10,2 %	12,2 %
ekhimioza na mestu injiciranja	18,0 %	12,0 %	4,1 %	2,0 %
zvišana telesna temperatura ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	4,0 %	20,0 %	6,1 %	6,1 %
glavobol	20,0 %	32,0 %	57,1 %	42,9 %
navzea	20,0 %	36,0 %	36,7 %	32,7 %
mialgija	32,0 %	24,0 %	36,7 %	32,7 %
tresavica	16,0 %	18,0 %	26,5 %	26,5 %

Glede na spontane reakcije po vsakem cepljenju so poročali o vročem občutku na mestu injiciranja (4 %) pri otrocih starih od 3 do 8 let in orofaringealni bolečini (6,1 %) pri mladostnikih, starih od 9 do 17 let.

Otroci, stari od 6 do 35 mesecev:

V odprtem kliničnem preskušanju so 48 otrokom, starim od 6 do 11 mesecev in 48 otrokom, starim od 12 do 35 mesecev, aplicirali dva polovična odmerka (0,25 ml) cepiva HUMENZA v 3-tedenskem intervalu.

Lokalne in sistemske reakcije so se pojavile v 7 dneh po apliciranju katerega koli odmerka cepiva. Te reakcije so spontano izzvenele v 1 do 3 dneh od pojava.

Lokalne in sistemske reakcije so bile v splošnem 1. stopnje (blage) do 2. stopnje (zmerne). Pojav reakcij 3. stopnje (hude) reakcije je bil v splošnem majhen (od 6,5 do 8,3 % pri otrocih od 6 do 11 mesecev starosti in od 8,3 do 12,5 % pri otrocih od 12 do 35 mesecev starosti).

V splošnem so bile lokalne in sistemske reakcije manj pogoste pri otrocih od 6 do 35 mesecev starosti, kot pri otrocih, starih od 3 do 8 let, razen zvišane telesne temperature, ki je bila pogostejša pri otrocih, starih od 6 do 23 mesecev. V splošnem so o sistemskih reakcijah pogosteje poročali pri otrocih, starih od 6 do 11 mesecev, v primerjavi z otroci, starimi od 12 do 23 mesecev.

Odstotki oseb, ki so poročali o naslednjih neželenih učinkih po katerem koli cepljenju, so razvrščeni po starostnih skupinah v naslednji tabeli:

	Otroci (N=48) od 6 do 11 mesecev		Otroci (N=48) od 12 do 35 mesecev			
	1. odmerek	2. odmerek	1. odmerek	2. odmerek		
bolečina/občutljivost na mestu injiciranja	18,8 %	28,3 %	50,0 %	29,2 %		
eritem na mestu injiciranja	10,4 %	19,6 %	14,6 %	33,3 %		
oteklina na mestu injiciranja	8,3 %	6,5 %	2,1 %	12,5 %		
induracija na mestu injiciranja	8,3 %	21,7 %	12,5 %	12,5 %		
ekhimioza na mestu injiciranja	2,1 %	4,3 %	6,3 %	6,3 %		
			od 12 do 23 mesecev		od 24 do 35 mesecev	
			1. odmerek	2. odmerek	1. odmerek	2. odmerek
zvišana telesna temperatura	8,3 %	32,6 %	28,6 %	7,1 %	0,0 %	11,8 %
glavobol	-	-	-	-	2,9 %	5,9 %
navzea	-	-	-	-	17,6 %	17,6 %
mialgija	-	-	-	-	11,8 %	17,6 %
tresavica	-	-	-	-	5,9 %	17,6 %
bruhanje	25,0 %	23,9 %	7,1 %	0,0 %	-	-
neobičajno jokanje	39,6 %	37,0 %	14,3 %	14,3 %	-	-
zaspanost	22,9 %	30,4 %	14,3 %	28,6 %	-	-
izguba apetita	33,3 %	30,4 %	42,9 %	21,4 %	-	-
razdražljivost	45,8 %	50,0 %	28,6 %	28,6 %	-	-

Glede na spontane reakcije po vsakem cepljenju so poročali o driski (4,3 %) pri otrocih, starih od 6 do 11 mesecev, in kašlju (4,2 %) pri otrocih, starih od 12 do 35 mesecev.

- Opazovano obdobje po začetku trženja

V opazovanem obdobju po začetku trženja inter pandemičnih trivalentnih cepiv so zelo redko poročali o naslednjih neželenih učinkih, čeprav natančne stopnje incidence ni možno natančno izračunati:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Prehodna trombocitopenija, prehodna limfadenopatija

Bolezni imunskega sistema:

Alergijske reakcije, ki so v redkih primerih povzročile šok, angioedem

Bolezni živčevja:

Nevralgija, parestezija, febrilne konvulzije, nevrološke motnje, kot so encefalomielitis, nevritis in Guillain-Barréjev sindrom

Žilne bolezni:

Vaskulitis, v zelo redkih primerih povezan s prehodno prizadetostjo ledvic

Bolezni kože in podkožja:

Generalizirane reakcije kože, vključno s pruritisom, urtikarijo ali nespecifičnim izpuščajem

Cepivo vsebuje tiomersal (organska živosrebrova spojina) kot konzervans, ki lahko povzroči preobčutljivostne reakcije (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Cepiva proti gripi, oznaka ATC: J07BB02.

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v "izjemnih okoliščinah".

To pomeni, da se pričakuje pridobitev več podatkov o tem zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo redno ponovno pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo in posodobila povzetek glavnih značilnosti zdravila, če bo potrebno.

To poglavje opisuje klinične izkušnje pri cepljenju z enim ali dvema odmerkoma cepiva (0,5ml ali 0,25 ml) z 3 tedenskim intervalom med cepljenji.

Imunogenost po 21 dnevu po prejetem odmerku cepiva je bila določena in predstavljena v nadaljevanju za vsako starostno skupino. Spremljali so delež serozaščite, delež serokonverzije in faktor serokonverzije po metodi zaviranja hemaglutinacije (HI).

Delež serozaščite odgovarja razmerju, ko so cepljene osebe dosegle titer po cepljenju $\geq 1 : 40$.

Delež serokonverzije odgovarja razmerju, ko so cepljene osebe dosegle od titra pred cepljenjem $< 1 : 10$ titer po cepljenju $\geq 1 : 40$ ali je je razmerje pri osebi naraslo ≥ 4 krat glede na titer pred cepljenjem in titer po cepljenju.

Za vse starostne skupine:

- Rezultati imunogenosti določeni po metodi seronevtralizacije (SI) odgovarjajo rezultatom določenim po metodi HI.
- Podatki o prisotnosti protiteles trenutno niso na voljo.

Odrasli (stari od 18 do 60 let):

V kliničnem preskušanju so ocenili imunogenost cepiva 21 dni po vsakem injiciranju cepiva HUMENZA cepiva pri 99 odraslih.

Delež serozaščite, delež serokonverzije in faktor serokonverzije po metodi zaviranja hemaglutinacije (haemagglutination inhibition) HI so bili naslednji:

	Odrasli, od 18 do 60 let	
	Skupno vključeni preiskovanci N = 99	Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni N = 55
21. dan po 1. odmerku		
Delež serozaščite* % [95 % IZ]	97,0 % [91,4; 99,4]	94,5 % [84,9; 98,9]
Delež serokonverzije** % [95 % IZ]	93,9 % [87,3; 97,7]	94,5 % [84,9; 98,9]
Faktor serokonverzije*** [95 % IZ]	76,0 [56,6; 102]	94,0 [64,5; 137]
21. dan po 2. odmerku		
Delež serozaščite* % [95 % IZ]	100 % [96,3; 100]	100 % [96,3; 100]
Delež serokonverzije** % [95 % IZ]	99,0 % [94,4; 100]	100 % [96,3; 100]
Faktor serokonverzije*** [95 % IZ]	115 [89,1; 147]	178 [134; 235]

* Razmerje oseb, ki so dosegli po cepljenju titer $\geq 1 : 40$

** Za osebe, ki imajo pred cepljenjem titer $< 1 : 10$, razmerje oseb, ki imajo po cepljenju titer $\geq 1 : 40$ in za osebe, ki imajo pred cepljenjem titer $\geq 1 : 10$, razmerje oseb z $\geq$ štirikratnim porastom titra po cepljenju glede na titer pred cepljenjem

*** Geometrično povprečje posameznih razmerij (titri pred cepljenjem in po njem)

Starejši (> 60 let):

V kliničnem preskušanju so imunogenost 21 dni po vsakem injiciranju cepiva HUMENZA, prejetim 21 dni narazen, ocenili pri 54 starejših oseb (29 starejših oseb, starih od 61 do 70 let, 18 starejših oseb, starih od 71 do 80 let, in 7 starejših oseb, starih 81 let ali več).

Delež serozaščite, delež serokonverzije in faktor serokonverzije po metodi HI so bili naslednji:

	Starejše osebe, stare od 61 do 70 let		Starejše osebe, stare od 71 do 80 let		Starejše osebe, stare 81 let in več	
	Skupno vključeni preiskovan ci N = 29	Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni N = 14	Skupno vključeni preiskovan ci N = 18	Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni N = 7	Skupno vključeni preiskovan ci N = 7	Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni N = 1
21. dan po 1. odmerku						
Delež serozaščite* % [95 % IZ]	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 % ni izračunano
Delež serokonverzije** % [95 % IZ]	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 % ni izračunano
Faktor serokonverzije** * [95 % IZ]	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 ni izračunano
21. dan po 2. odmerku						
Delež serozaščite* % [95 % IZ]	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 % ni izračunano
Delež serokonverzije** % [95 % IZ]	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 % ni izračunano
Faktor serokonverzije** * [95 % IZ]	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 ni izračunano

* Razmerje oseb, ki imajo po cepljenju titer $\geq 1 : 40$

** Za osebe, ki imajo pred cepljenjem titer $< 1 : 10$., razmerje oseb, ki imajo po cepljenju titer $\geq 1 : 40$, in za osebe, ki imajo pred cepljenjem titer $\geq 1 : 10$, razmerje oseb z $\geq$ štirikratnim porastom titra po cepljenju glede na titer pred cepljenjem

*** Geometrično povprečje posameznih razmerij (titri pred cepljenjem in po njem)

Otroci in mladostniki (od 3 do 17 let starosti):

V kliničnem preskušanju so imunogenost 21 dni po vsakem injiciranju cepiva HUMENZA ocenili pri 50 otrocih, starih od 3 do 8 let in 49 mladostnikih, starih od 9 do 17 let.

Delež serozaščite, delež serokonverzije in faktor serokonverzije po metodi HI so kot sledi:

	Otroci, stari od 3 do 8 let	Mladostniki, stari od 9 do 17 let	
	Skupno vključeni preiskovanci N = 50	Skupno vključeni preiskovanci N = 49	Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni N = 37
21 dni po 1. odmerku			
Delež serozaščite* % [95 % IZ]	100 % [92,9; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100,0]
Delež serokonverzije** % [95 % IZ]	100 % [92,9; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100]
Faktor serokonverzije*** % [95 % IZ]	124 [99,6; 156]	177 [130; 241]	203 [149; 276]
21 dni po 2. odmerku			
Delež serozaščite* % [95 % IZ]	100 % [92,7; 100]	100 % [92,7; 100]	100 % [90,5; 100]
Delež serokonverzije** % [95 % IZ]	100 % [92,7; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100]
Delež serozaščite* % [95 % IZ]	883 [745; 1046]	527 [393; 706]	745 [620; 895]

* Razmerje oseb, ki imajo po cepljenju titer $\geq 1 : 40$

** Za osebe, ki imajo pred cepljenjem titer $< 1 : 10$, razmerje oseb, ki imajo po cepljenju titer $\geq 1 : 40$ in za osebe, ki imajo pred cepljenjem titer $\geq 1 : 10$, razmerje oseb z $\geq$ štirikratnim porastom titra po cepljenju glede na titer pred cepljenjem

*** Geometrično povprečje posameznih razmerij (titri pred cepljenjem in po njem)

Vsi otroci, stari od 3 do 8 let, so bili pred cepljenjem seronegativni.

Otroci (v starosti od 6 do 35 mesecev):

V odprtem kliničnem preskušanju so 48 otrokom, starim od 6 do 11 mesecev in 48 otrokom, starim od 12 do 35 mesecev, aplicirali dva polovična odmerka (0,25 ml) cepiva HUMENZA v 3-tedenskem intervalu.

Imunogenost 21 dni po vsakem polovičnem odmerku (0,25 ml) cepiva HUMENZA v smislu deleža serozaščite, deleža serokonverzije in faktorja serokonverzije po metodi HI so bili sledeči:

	Otroci (stari od 6 do 11 mesecev) N = 48	Otroci (stari od 12 do 35 mesecev) N = 48
	Skupno vključeni preiskovanci N = 48	Skupno vključeni preiskovanci N = 48
21 dni po 1. odmerku		
Delež serozaščite* % [95 % IZ]	95,7 % [85,5; 99,5]	97,8 % [88,5; 99,9]
Delež serokonverzije** % [95 % IZ]	95,7 % [85,5; 99,5]	97,8 % [88,5; 99,9]
Faktor serokonverzije*** [95 % IZ]	39,9 [30,8; 51,7]	50,7 [38,1; 67,4]
21 dni po 2. odmerku		
Delež serozaščite* % [95 % IZ]	100 % [91,8; 100]	100 % [92,5; 100]
Delež serokonverzije** % [95 % IZ]	100 % [91,8; 100]	100,0 % [92,5; 100]
Faktor serokonverzije*** [95 % IZ]	602 [495; 731]	543 [441; 670]

* Razmerje oseb, ki imajo po cepljenju titer $\geq 1 : 40$

** Za osebe, ki imajo pred cepljenjem titer $< 1 : 10$, razmerje oseb, ki imajo po cepljenju titer $\geq 1 : 40$ in za osebe, ki imajo pred cepljenjem titer $\geq 1 : 10$, razmerje oseb z $\geq$ štirikratnim porastom titra po cepljenju glede na titer pred cepljenjem

*** Geometrično povprečje posameznih razmerij (titri pred cepljenjem in po njem)

Vsi otroci, stari od 6 do 35 mesecev, so bili pred cepljenjem seronegativni.

Informacije iz nekliničnih študij

Pri provokacijskem testu z belim dihurjem je pokazalo cepivo podobno zaščito po enem ali dveh človeških odmerkih na podlagi makroskopske pljučne preiskave, izgube telesne mase (kot kazalnik bolezni po provokaciji) in količine virusa v pljučih in zgornjih dihalnih poteh.

Ocenili so zmožnost ene ali dveh aplikacij cepiva HUMENZA, da zaščiti dihurje pred okužbo v pljučih. Intramuskularno (i.m.) so imunizirali skupine po 7 dihurjev z enim človeškim odmerkom cepiva HUMENZA (3,8 μ g HA) in polnim odmerkom AF03 (pri D21) ali 2-odmerkoma, ki odgovarjata enemu humanemu odmerku v 3-tedenskih intervalih (pri D0 in D21) in jih primerjali s kontrolno skupino (adjuvans AF03 razredčen v PBS). Štiri tedne po zadnji aplikaciji cepiva so dihurje izzvali z divjo vrsto homolognega seva A/H1N1/Netherlands/602/2009.

Enkratna aplikacija človeškega odmerka cepiva HUMENZA je izzvala titre HI ≥ 80 in titre MN (mikroneutralizacije) ≥ 160 , specifične za sev cepiva pri 100 % cepljenih živali, shema apliciranja dveh odmerkov pa je znatno (vsaj 5-kratno povečanje) zvišala titre protiteles HI in MN. V kontrolni skupini so 4 dni po okužbi v povprečju zabeležili 20-odstotno izgubo telesne mase. Izguba telesne mase je bila za to ≤ 8 % nižja pri živalih, ki so prejele 1 ali 2 odmerka cepiva HUMENZA. Štiri dni po izzivu je bilo v kontrolni skupini prizadetih 34 % pljuč, kar se je kazalo s pljučnimi lezijami, povezanimi z visokimi ravnmi repliciranih virusov v pljučnem tkivu ($\geq 4,7$ TCID₅₀/g tkiva). Pri dihurjih, ki so dobili en ali dva odmerka cepiva HUMENZA, so opazili značilno nižjo poškodbo pljuč (4 % oz. 1 % prizadetih pljuč) in količine virusa v pljučih (zmanjšanje za več kot 4 log₁₀), kar pomeni 86 % (6 od 7 dihurjev) oz. 100 % dihurjev brez zaznavnega virusa v pljučih. Zaščita pred okužbo v pljučih je bila povezana z s cepivom induciranimi HI titri ≥ 40 , kar je titer, ki se pri človeku povezuje kot zaščitni titer pred sezonsko gripo. Razmnoževanje virusa je bilo ocenjeno z izločanjem virusa v brisu nosu in grla. Rezultati so pokazali, da cepivo HUMENZA dosledno zmanjšuje količino virusov v zgornjih dihalih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki, pridobljeni s cepivom HUMENZA ali z enakim cepivom, a drugim sevom (A/H5N1) na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ter raziskovalnih pnevmopatoloških študij ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Ponavljajoče injiciranje cepiva je povzročilo zmerno lokalno vnetje pri kuncih in nobenega poslabšanja pljučnice po izpostavitvi starševski divji vrsti virusa pri opicah. Pri kuncih je injiciranje cepiva ali samo adjuvansa AF03 povzročilo nekoliko zvišano apoptozo/nekrozo lakrimalnega tkiva pri odmerkih, ki so bili višji od odmerkov pri človeku. Injiciranje cepiva kunčjim samicam pred parjenjem in med brejestjo ni pokazala nobenih učinkov na razvoj embria-zarodka.

Adjuvans, AF03, ni mutagen ali klastogen in je povzročil prehodne vnetne spremembe v študijah toksičnosti cepljenja pri ponavljajočih se odmerkih (pri podganah in kuncih). Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja z AF03 pri podganah in kuncih ne kažejo vpliva na plodnost pri samicah, brejest, razvoj embria-zarodka in zgodnji postnatalni razvoj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Viala z antigenom:

tiomersal
natrijev klorid
kalijev klorid
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
kalijev dihidrogenfosfat
voda za injekcije

Viala z adjuvansom:

natrijev klorid
kalijev klorid
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
kalijev dihidrogenfosfat
voda za injekcije

Za adjuvans glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

6 mesecev

Po premešanju morate cepivo HUMENZA hraniti v hladilniku (2 °C–8 °C) in uporabiti v 24 urah.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja odprtega cepiva glejte poglavje 6.3.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Eno pakiranje vsebuje:

- Eno pakiranje z 10 vialami (steklo tipa I) z 1,5 ml suspenzije (antigen) z zamaškom (klorobutil).
- Eno pakiranje z 10 vialami (steklo tipa I) s 4,5 ml emulzije (adjuvans) z zamaškom (klorobutil).

Število odmerkov po vmešanju vsebine vial z antigenom v vialo z adjuvansom: 10 odmerkov po 0,5 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo HUMENZA je sestavljeno iz dveh ločenih vial:

- Ena viala vsebuje antigen (suspenzija)
- Ena viala vsebuje adjuvans (emulzija)

Pred uporabo je treba ti dve sestavini premešati.

Navodila za mešanje cepiva:

1. Preden obe komponenti zmešate, počakajte, da obe viali (antigen in adjuvans) dosežeta sobno temperaturo. Viali nežno obračajte med rokama in ju vizualno preglejte, ali vsebujeta tujke in/ali sta neobičajnega videza. Če opazite eno ali drugo (vključno z delci gume iz zamaška), morate cepivo zavreči.
2. Cepivo zmešate tako, da s sterilno injekcijsko brizgo in iglo izvlečete celotno vsebino vial z antigenom in jo dodate v vialo z adjuvansom.
3. Potem, ko emulzijo dodate suspenziji, morate mešanico nežno pretresti z vsaj 5 krožnimi gibi. Zmešano cepivo je belkasta emulzija.
4. Količina cepiva HUMENZA po mešanju je vsaj 6 ml in zadošča za izvek več odmerkov (večodmerna viala). Za odmerek, ki ga je treba aplicirati, glejte priporočila o odmerjanju v poglavju 4.2.
5. Po mešanju shranjujte cepivo HUMENZA v hladilniku (2 °C–8 °C) (nikoli ne zamrznite) in ga porabite v 24 urah.
6. Za lažje sledenje in pravočasno odstranitev delno uporabljenih vial predlagamo, da na oznako vial z adjuvansom jasno zabeležite datum in uro mešanja.

Navodila za dajanje cepiva:

1. Pred injiciranjem počakajte, da cepivo doseže sobno temperaturo, ob čemer vialo nežno obračajte med rokami (ne več kot 5 minut).
2. Pred vsakim apliciranjem morate večodmerno vialo nežno stresti z vsaj 5 krožnimi gibi.
3. Vsebino večodmerne vial in vsebino brizge po izvlečenju morate vizualno pregledati. Cepivo je bela motna emulzija. Če videz odstopa od tega opisa in/ali opazite tujke (vključno z delci gume od zamaška), morate cepivo zavreči.
4. Vsak odmerek cepiva (0,5 ml ali 0,25 ml (polovični odmerek)) posrkajte z novo sterilno injekcijsko brizgo in ga aplicirajte intramuskularno.

Delno uporabljeno večodmerno vialo takoj zavržite, če:

- Postopek sterilnega odvzema odmerka ni bil povsem upoštevan.
- Sumite, da je delno uporabljena viala kontaminirana.
- Obstajajo vidni znaki kontaminacije, na primer sprememba videza.

Zaradi zagotovitve sledljivosti prejetega cepiva ob vsakem cepljenju je treba zabeležiti ime cepiva in serijsko številko na oznako, ki je priložena v pakiranju, ki vsebuje viali z adjuvansom in antigenom.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA) (<http://www.ema.europa.eu>).