

BILAG 1
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

HUMENZA suspension og emulsion til injektionsvæske, emulsion
Pandemisk influenzavaccine (H1N1) (split virion, inaktiveret, adjuveret)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

HUMENZA består af to hætteglas: Det ene glas indeholder antigen (suspension), og det andet glas indeholder adjuvans (emulsion), som blandes inden indgivelse.

Efter sammenblanding indeholder 1 dosis (0,5 ml):

Split influenzavirus*, inaktiveret, indeholdende antigen svarende til:

A/California/7/2009 (H1N1)-lignende stamme (NYMC X179A).....3,8 mikrogram**

* dyrket i æg

** udtrykt i mikrogram hæmagglutinin

Denne vaccine opfylder WHO's anbefaling og EU's beslutning vedr. pandemien.

AF03-adjuvans bestående af squalen (12,4 milligram), sorbitanoleat (1,9 milligram), polyoxyethylencetostearylether (2,4 milligram), og mannitol (2,3 milligram)

Suspensionen og emulsionen danner efter sammenblanding en vaccine i flere doser i et hætteglas. Se afsnit 6.5 for antallet af doser pr. hætteglas.

Hjælpestoffer:

Vaccinen indeholder 11,3 mikrogram thiomersal.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Suspension og emulsion til injektionsvæske, emulsion.

Antigenet er en farveløs klar til opaliserende suspension.

Adjuvansen er en hvid, uigennemsigtig emulsion.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Influenzaprofylakse i en officielt erklæret pandemisk situation (se afsnit 4.2 og 5.1).

Pandemisk influenzavaccine skal anvendes i henhold til officielle retningslinjer.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

I de forskellige aldersgrupper foreligger der, begrænsede data (voksne mellem 18-60 år), meget begrænsede data (voksne på 61 år og ældre, børn mellem 6 måneder og 17 år) eller ingen data (børn under 6 måneder) vedrørende HUMENZA, beskrevet i pkt. 4.4, 4.8 og 5.1.

Børn fra 3 år, unge og voksne op til 60 år:

En dosis på 0,5 ml gives på en bestemt dato.

Immunogenicitetsdata indsamlet tre uger efter indgivelse af Humenza i kliniske undersøgelser, tyder på, at en enkelt dosis kan være tilstrækkelig.

Gives yderligere en dosis, skal der være et interval på mindst 3 uger mellem første og anden dosis.

Ældre over 60 år:

En dosis på 0,5 ml gives på en bestemt dato.

En anden dosis af vaccinen bør gives mindst tre uger efter den første dosis.

Børn fra 6 måneder til under 3 år:

En halv dosis på 0,25 ml gives på en bestemt dato.

Immunogenicitetsdata indsamlet fra kliniske undersøgelser, hos et begrænset antal børn i alderen 6-35 måneder viser, at der er en yderligere immunrespons efter injektion med endnu en halv dosis på 0,25 ml, givet mindst 3 uger efter den første dosis,

Informationerne i pkt. 4.4, 4.8 og 5.1. skal tages i betragtning ved indgivelse af en endnu en halv dosis.

Børn under 6 måneder:

På nuværende tidspunkt anbefales det ikke at vaccinere denne aldersgruppe.

For yderligere information, se pkt. 5.1.

Det anbefales, at personer, som får den første dosis af HUMENZA, fuldfører vaccinationsprogrammet med HUMENZA (se pkt. 4.4).

Indgivelsesmåde

Vaccinen skal gives som intramuskulær injektion (i.m.). Det foretrukne injektionssted er i musculus deltoideus eller i det øvre anterolaterale område på låret (afhængig af muskelmasse).

For instruktioner vedrørende forberedelse af vaccinen, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Anamnese med en anafylaktisk (dvs. livstruende) reaktion over for et eller flere af indholdsstofferne eller reststoffer (ovalbumin, ægge- og kyllingeproteiner, neomycin, octoxinol-9, formaldehyd). Hvis vaccination skønnes nødvendig, skal genoplivningsudstyr være umiddelbart inden for rækkevidde, i tilfælde af, at behovet skulle opstå.

Se afsnit 4.4 for 'Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen'.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der skal udvises forsigtighed ved indgivelse af vaccinen til personer med kendt overfølsomhed (andet end anafylaktisk reaktion) over for det aktive stof, over for et eller flere af hjælpestofferne, over for thiomersal og over for reststoffer (ovalbumin, ægge- og kyllingeproteiner, neomycin, octoxinol-9, formaldehyd).

Som med alle vacciner til injektion skal passende medicinsk behandling og overvågning altid være umiddelbart tilgængeligt i tilfælde af en sjælden anafylaktisk reaktion efter indgivelse af vaccinen.

Hvis den pandemiske situation giver mulighed for det, skal vaccinering udskydes hos patienter med høj feber eller akut infektion.

HUMENZA må under ingen omstændigheder indgives intravaskulært.

Der findes ingen data for subkutan administration af HUMENZA. Sundhedspersonalet skal derfor overveje fordele og potentielle risici ved administration af vaccinen til personer med trombocytopeni eller andre koagulationsforstyrrelser, hvor intramuskulær injektion er kontraindiceret, medmindre den potentielle fordel er større end risikoen for blødning.

Der findes ingen data for administration af AF03-adjuverede vacciner før eller efter andre typer af prepandemiske eller pandemiske influenzavacciner.

Antistofrespons hos patienter med endogen eller iatrogen immunosuppression kan være utilstrækkelig.

Det er ikke sikkert, at der opnås en beskyttende immunrespons hos alle vaccinerede personer (se pkt. 5.1).

Meget begrænsede data for børn mellem 6 og 35 måneder (N=96), som fik to doser af 0,25 ml (halvdelen af den voksne dosis) med 3 ugers mellemrum, antyder en forøgelse af hyppigheden af reaktioner på injektionsstedet og almene symptomer (se pkt. 4.8.). Hyppigheden af feber (aksil temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) kan især være betydeligt øget efter den anden dosis. Monitorering af kropstemperatur og temperaturnedsættende foranstaltninger (såsom feberstillende midler efter behov) anbefales hos små børn (f.eks. op til en alder af cirka 8 år) efter hver vaccination.

Der er meget begrænsede data vedrørende sikkerhed og immunogenicitet fra kliniske forsøg med HUMENZA til voksne over 60 år.

Der findes ingen data vedrørende sikkerhed, immunogenicitet, eller effekt, der kan understøtte HUMENZAs udskiftelighed med andre H1N1 pandemiske vacciner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ingen data vedr. samtidig indgivelse af HUMENZA med andre vacciner. Hvis samtidig indgivelse med en anden vaccine overvejes, skal immunisering foretages på forskellige ekstremiteter. Det skal bemærkes, at bivirkningerne kan forværres.

Den immunologiske respons kan være mindsket, hvis patienten gennemgår immunosupprimerende behandling.

Efter en influenzavaccination kan der forekomme falske positive resultater m.h.t. antistoffer mod HIV-1, hepatitis C-virus og specielt HTLV-1 i serum undersøgt med ELISA-metoden. I disse tilfælde vil den efterfølgende Western Blot-analyse give negative resultater. De forbigående falsk positive resultater kan skyldes vaccineinduceret produktion af IgM.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der foreligger ingen data for anvendelse af vaccinen HUMENZA eller nogen anden vaccine, som indeholder adjuvans AF03.

En toksicitetsundersøgelse af forplantning og udvikling, som blev foretaget med HUMENZA hos kaniner, viste ingen indvirkning på embryo-føtal udvikling.

Anvendelsen af HUMENZA kan overvejes under graviditet og amning, hvis det vurderes som nødvendigt, idet de officielle anbefalinger tages i betragtning.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Nogle af de bivirkninger, der er nævnt i pkt. 4.8, kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

- Kliniske undersøgelser

Voksne og ældre:

To doser (0,5 ml) HUMENZA blev indgivet med tre ugers mellemrum til 153 personer (99 voksne og 54 ældre) i en åben klinisk undersøgelse.

Lokale og systemiske reaktioner forekom i løbet af 7 dage efter indgivelse af enhver vaccine. De fleste reaktioner forsvandt spontant i løbet af 1 til 3 dage. Reaktionernes sværhedsgrad var fra grad 1 (mild) til grad 2 (moderat). Hyppigheden af grad 3 (svære) reaktioner var generelt lav ($\leq 2\%$).

Den mest almindelige reaktion var smerter på injektionsstedet.

Generelt forekom reaktioner hyppigere hos voksne end hos ældre og mindre hyppigt efter den anden dosis hos begge aldersgrupper.

De rapporterede bivirkninger efter enhver vaccination er opført nedenfor ud fra følgende hyppighed:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

Nervesystemet

- Meget almindelig: hovedpine

Knogler, led, muskler og bindevæv

- Meget almindelig: Myalgi

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

- Meget almindelig: smerter på injektionsstedet
- Almindelig: utilpashed, kulderystelser, feber, reaktioner på injektionsstedet såsom induration, rødmen, hævelse, ekkymose.

Børn og unge (mellem 3 og 17 år):

To doser (0,5 ml) HUMENZA blev indgivet til 50 børn mellem 3 og 8 år og til 49 unge mellem 9 og 17 år med tre ugers mellemrum i en åben klinisk undersøgelse. Sikkerhed blev vurderet efter hver indgivelse.

Generelt set forekom bivirkningerne hyppigere hos børn og unge, end hos voksne og ældre.

Lokale og systemiske reaktioner forekom i løbet af 7 dage efter indgivelse af enhver vaccine. De fleste reaktioner forsvandt spontant i løbet af 1 til 3 dage.

Sværhedsgraden af de lokale og systemiske reaktioner var hovedsagligt enten grad 1 (mild) eller grad 2 (moderat). Hyppigheden af grad 3 (svære) reaktioner var generelt lav (fra 2 til 14% hos børn mellem 3 til 8 år og fra 2 til 8,2% hos unge mellem 9 til 17 år).

De mest almindelige reaktioner hos børn mellem 3 og 8 år var smerter på injektionsstedet og erytem på injektionsstedet. Generelt blev reaktioner på injektionsstedet og feber rapporteret hyppigere for denne aldersgruppe end for ældre børn. Endvidere blev feber og hovedpine rapporteret hyppigere efter den anden dosis end efter den første dosis.

Hos unge mellem 9 og 17 år var de mest almindelige reaktioner smerter på injektionsstedet og hovedpine. Hovedpine blev rapporteret hyppigere for denne aldersgruppe sammenlignet med hos børn, voksne og ældre.

Procentdelen af personer, som rapporterede følgende bivirkninger efter hver dosis, er opført efter aldersgruppe i nedenstående tabel:

	Børn (N=50) mellem 3 og 8 år		Unge (N=49) mellem 9 og 17 år	
	1. dosis	2. dosis	1. dosis	2. dosis
Smerter på injektionsstedet	80,0 %	74,0%	79,6%	67,3%
Erytem på injektionsstedet	36,0 %	38,0%	22,4%	22,4%
Hævelse på injektionsstedet	20,0%	18,0%	12,2%	12,2%
Induration på injektionsstedet	18,0%	10,0%	10,2%	12,2%
Ekkymose på injektionsstedet	18,0%	12,0%	4,1%	2,0%
Feber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	4,0%	20,0%	6,1%	6,1%
Hovedpine	20,0%	32,0%	57,1%	42,9%
Utilpashed	20,0%	36,0%	36,7%	32,7%
Myalgi	32,0%	24,0%	36,7%	32,7%
Kulderystelser	16,0%	18,0%	26,5%	26,5%

Varme på injektionsstedet (4 %) blev rapporteret som spontan bivirkning efter enhver vaccination hos børn mellem 3 og 8 år. Orofaryngeale smerter (6,1 %) blev rapporteret som spontan bivirkning efter enhver vaccination hos unge mellem 9 og 17 år.

Børn mellem 6 og 35 måneder:

I en åben klinisk undersøgelse blev to halve doser (0,25 ml) HUMENZA indgivet med tre ugers mellemrum til 48 børn mellem 6 og 11 måneder og til 48 børn mellem 12 og 35 måneder.

Lokale og systemiske reaktioner forekom inden for 7 dage efter indgivelse af enhver vaccine. De fleste reaktioner forsvandt spontant i løbet af 1 til 3 dage.

Sværhedsgraden af de lokale og systemiske reaktioner var hovedsagligt enten grad 1 (mild) eller grad 2 (moderat). Hyppigheden af grad 3 (svære) reaktioner var generelt lav (fra 6,5 til 8,3% hos børn mellem 6 og 11 måneder og fra 8,3 til 12,5% hos børn mellem 12 og 35 måneder).

Generelt blev lokale og systemiske reaktioner observeret mindre hyppigt hos børn mellem 6 og 35 måneder end hos børn mellem 3 og 8 år, med undtagelse af feber, som blev observeret mere hyppigt hos børn fra 6 til 23 måneder. Generelt blev systemiske reaktioner rapporteret mere hyppigt hos børn fra 6 til 11 måneder sammenlignet med hos børn fra 12 til 23 måneder.

Procentdelen af forsøgspersoner, som rapporterede følgende bivirkninger efter hver dosis, er opført efter aldersgruppe i nedenstående tabel:

	Børn (N=48) mellem 6 og 11 måneder		Børn (N=48) mellem 12 og 35 måneder			
	1. dosis	2. dosis	1. dosis	2. dosis		
Smerter/ømhed på injektionsstedet	18,8%	28,3%	50,0%		29,2%	
Erytem på injektionsstedet	10,4%	19,6%	14,6%		33,3%	
Hævelse på injektionsstedet	8,3%	6,5%	2,1%		12,5%	
Induration på injektionsstedet	8,3%	21,7%	12,5%		12,5%	
Ekkymose på injektionsstedet	2,1%	4,3%	6,3%		6,3%	
			12 til 23 måneder		24 til 35 måneder	
			1. dosis	2. dosis	1. dosis	2. dosis
Feber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	8,3%	32,6%	28,6%	7,1%	0,0%	11,8%
Hovedpine	-	-	-	-	2,9%	5,9%
Utilpashed	-	-	-	-	17,6%	17,6%
Myalgi	-	-	-	-	11,8%	17,6%
Kulderystelser	-	-	-	-	5,9%	17,6%
Opkastning	25,0%	23,9%	7,1%	0,0%	-	-
Anormal gråd	39,6%	37,0%	14,3%	14,3%	-	-
Døsighed	22,9%	30,4%	14,3%	28,6%	-	-
Appetitløshed	33,3%	30,4%	42,9%	21,4%	-	-
Irritabilitet	45,8%	50,0%	28,6%	28,6%	-	-

Diaré (4,3 %) blev rapporteret som spontan reaktion efter enhver vaccination hos børn mellem 6 og 11 måneder. Hoste (4,2 %) blev rapporteret som spontan reaktioner efter enhver vaccination hos børn mellem 12 og 35 måneder.

- Overvågning efter markedsføringen

Under overvågningen efter markedsføring er følgende bivirkninger i meget sjældne tilfælde blevet rapporteret i forbindelse med anvendelse af interpandemiske trivalente vacciner, omend en præcis incidensrate ikke kan beregnes nøjagtigt:

Blod og lymfesystem:

Transitorisk trombocytopeni, transitorisk lymfadenopati.

Immunsystemet:

Allergiske reaktioner, som i sjældne tilfælde fører til shock, angioødem.

Nervesystemet:

Neuralgi, paræstesi, feberkramper, neurologiske sygdomme, såsom encephalomyelitis, nervebetændelse og Guillain-Barré syndrom.

Vaskulære sygdomme:

Vaskulitis, i meget sjældne tilfælde forbundet med transitorisk nyrepåvirkning.

Hud og subkutane væv:

Almene hudreaktioner inklusive pruritus, urticaria eller uspecificeret udslæt.

Dette lægemiddel indeholder thiomersal (en organisk kviksølvforbindelse) som et konserveringsmiddel, og det er derfor muligt, at der kan forekomme overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Influenzavacciner, ATC kode: J07BB02.

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der stadig afventes yderligere evidens for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vurderer alle nye oplysninger vedrørende produktet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive opdateret.

Dette afsnit omhandler de kliniske erfaringer med HUMENZA, efter indgivelse af en eller to vaccinedoser (0,5 ml eller 0,25 ml) med 3 ugers mellemrum.

Immunogeniciteten blev vurderet 21 dage efter indgivelse af hver dosis og er beskrevet nedenfor for hver aldersgruppe i henhold til seroprotektionsrate, serokonversionsrate og serokonversionsfaktor, baseret på hæmagglutinationshæmningsmetoden.

Seroprotektionsraten tilsvarende andelen af personer, som opnåede en titer efter vaccination $> 1:40$.

Serokonversionsraten tilsvarende andelen af personer med en titer inden vaccination $< 1:10$ og som opnår en titer efter vaccination $\geq 1:40$, eller andelen af personer med en $\geq$ firedobbelte stigning af titer fra før og efter vaccination.

Serokonversionsfaktoren svarer til det geometriske gennemsnit af individuelle forhold (titre før vaccination / efter vaccination).

For alle aldersgrupper:

- Ved anvendelse af seroneutraliseringsmetoden (SN) blev der observeret de samme immunogenicitetsresultater som beskrevet ved anvendelse af HI-metoden.
- Der foreligger på nuværende tidspunkt ingen data vedrørende antistofpersistens.

Voksne (mellem 18 og 60 år):

Immunogeniciteten 21 dage efter hver indgivelse af HUMENZA, givet med 21 dages mellemrum, blev undersøgt i en klinisk undersøgelse med 99 voksne.

Seroprotektionsraten, serokonversionsraten og serokonversionsfaktoren ved brug af hæmagglutinationshæmningsmetoden (HI) var som følger:

	Voksne mellem 18 og 60 år	
	Inkluderede forsøgspersoner i alt N= 99	Seronegative forsøgspersoner før vaccination N= 55
21 dage efter 1. dosis		
Seroprotektionsrate* % [95 % KI]	97,0 % [91,4; 99,4]	94,5 % [84,9; 98,9]
Serokonversionsrate** % [95 % KI]	93,9 % [87,3; 97,7]	94,5 % [84,9; 98,9]
Serokonversionsfaktor*** % [95 % KI]	76,0 [56,6; 102]	94,0 [64,5; 137]
21 dage efter 2. dosis		
Seroprotektionsrate* % [95 % KI]	100 % [96,3; 100]	100,0 % [96,3; 100]
Serokonversionsrate** % [95 % KI]	99,0 % [94,4; 100]	100 % [96,3; 100]
Serokonversionsfaktor*** % [95 % KI]	115 [89,1; 147]	178 [134; 235]

* Andel af forsøgspersoner, som opnåede en titer efter vaccination $\geq 1:40$.

** Andel af forsøgspersoner med en titer inden vaccination $< 1:10$, som havde en titer efter vaccination $\geq 1:40$, og andel af forsøgspersoner med en titer inden vaccination $\geq 1:10$, som havde en $\geq$ firedobbelt stigning af titer fra før til efter vaccination

*** Geometrisk gennemsnit af individuelle ratio (titre før/efter vaccination)

Ældre (> 60 år):

I en klinisk undersøgelse blev immunogeniciteten 21 dage efter hver indgivelse af HUMENZA med 21 dages mellemrum, vurderet hos 54 ældre (29 ældre mellem 61 og 70 år, 18 ældre mellem 71 og 80 år og 7 ældre på 81 år eller ældre).

Seroprotektionsraten, serokonversionsraten og serokonversionsfaktoren ved brug af HI-metoden var som følger:

	Ældre mellem 61 og 70 år		Ældre mellem 71 og 80 år		Ældre på 81 år og derover	
	Inkludere de forsøgspersoner i alt N= 29	Seronegative forsøgspersoner før vaccination N= 14	Inkludere de forsøgspersoner i alt N= 18	Seronegative forsøgspersoner før vaccination N= 7	Inkludere de forsøgspersoner i alt N= 7	Seronegative forsøgspersoner før vaccination N= 1
21 dage efter 1. dosis						
Seroprotektion srate* % [95 % KI]	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 % Ikke beregnet
Serokonversionsrate** % [95 % KI]	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 % Ikke beregnet
Serokonversionsfaktor*** % [95 % KI]	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 Ikke beregnet
21 dage efter 2. dosis						
Seroprotektion srate* % [95 % KI]	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 % Ikke beregnet
Serokonversionsrate** % [95 % KI]	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 % Ikke beregnet
Serokonversionsfaktor*** % [95 % KI]	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 Ikke beregnet

* Andel af forsøgspersoner, som opnåede en titer efter vaccination $\geq 1:40$

** Andel af forsøgspersoner med en titer inden vaccination $< 1:10$, som havde en titer efter vaccination $\geq 1:40$, og andel af forsøgspersoner med en titer inden vaccination ≥ 10 , som havde en $\geq$ firedobbelt stigning af titer fra før til efter vaccination

*** Geometrisk gennemsnit af individuelle forhold (titre før og efter vaccination)

Børn og unge (mellem 3 og 17 år):

Immunogeniciteten 21 dage efter hver indgivelse af HUMENZA med 21 dage mellemrum blev undersøgt i en klinisk undersøgelse med 50 børn mellem 3 og 8 år og 49 unge mellem 9 og 17 år.

Seroprotektionsraten, serokonversionsraten og serokonversionsfaktoren ved anvendelse af HI metoden var som følger:

	Børn mellem 3 og 8 år	Ældre børn mellem 9 og 17 år	
	Inkludere forsøgspersoner i alt N= 50	Inkluderede forsøgspersoner i alt N= 49	Seronegative forsøgspersoner før vaccination N= 37
21 dage efter 1. dosis			
Seroprotektionsrate* % [95 % KI]	100% [92,9; 100]	100% [92,6; 100]	100 % [90,5; 100,0]
Serokonversionsrate** % [95 % KI]	100% [92,9; 100]	100% [92,6; 100]	100 % [90,5; 100]
Serokonversionsfaktor*** % [95 % KI]	124 [99,6; 156]	177 [130; 241]	203 [149; 276]
21 dage efter 2. dosis			
Seroprotektionsrate* % [95 % KI]	100 % [92,7; 100]	100 % [92,7; 100]	100 % [90,5; 100]
Serokonversionsrate** % [95 % KI]	100 % [92,7; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100]
Serokonversionsfaktor*** % [95 % KI]	883 [745; 1046]	527 [393; 706]	745 [620; 895]

* Andel af forsøgspersoner, som opnåede en titer efter vaccination $\geq 1:40$

** Andel af forsøgspersoner med en titer inden vaccination $< 1:10$, som havde en titer efter vaccination $\geq 1:40$, og andel af forsøgspersoner med en titer inden vaccination $\geq 1:10$, som havde en $\geq$ firedobbelt stigning af titer fra før til efter vaccination

*** Geometrisk gennemsnit af individuelle forhold (titre før og efter vaccination)

Alle børn mellem 3 og 8 år var seronegative inden vaccination.

Børn mellem 6 og 35 måneder:

I en åben klinisk undersøgelse blev to halve doser (0,25 ml) HUMENZA indgivet med tre ugers mellemrum til 48 børn mellem 6 og 11 måneder og til 48 børn mellem 12 og 35 måneder.

Immunogeniciteten 21 dage efter hver halve dosis (0,25 ml) HUMENZA var som følger mht. seroprotektionsraten, serokonversionsraten og serokonversionsfaktoren ved anvendelse af HI-metoden:

	Børn (mellem 6 og 11 måneder)	Børn (mellem 12 og 35 måneder)
	Inkluderede forsøgspersoner i alt N= 48	Inkluderede forsøgspersoner i alt N= 48
21. dage efter 1. dosis		
Seroprotektionsrate* % [95 % KI]	95,7 % [85,5; 99,5]	97,8 % [88,5; 99,9]
Serokonversionsrate** % [95 % KI]	95,7 % [85,5; 99,5]	97,8 % [88,5; 99,9]
Serokonversionsfaktor*** % [95 % KI]	39,9 [30,8; 51,7]	50,7 [38,1; 67,4]
21. dage efter 2. dosis		
Seroprotektionsrate* % [95 % KI]	100 % [91,8; 100]	100 % [92,5; 100]
Serokonversionsrate** % [95 % KI]	100 % [91,8; 100]	100,0 % [92,5; 100]
Serokonversionsfaktor*** % [95 % KI]	602 [495; 731]	543 [441; 670]

* Andel af forsøgspersoner, som opnåede en titer efter vaccination $\geq 1:40$

** Andel af forsøgspersoner med en titer inden vaccination $< 1:10$, som havde en titer efter vaccination $\geq 1:40$, og andel af forsøgspersoner med en titer inden vaccination $\geq 1:10$, som havde en $\geq$ firedobbelt stigning af titer fra før til efter vaccination

*** Geometrisk gennemsnit af individuelle forhold (titre før og efter vaccination)

For anti-HA-antistof hos børn målt vha. SN-metoden

**** Andel af forsøgspersoner med en $\geq$ firedobbelt stigning af titer fra før til efter vaccination

Alle børn mellem 6 og 35 måneder var seronegative inden vaccination.

Information fra ikke-kliniske undersøgelser

En challenge-undersøgelse med fritter viste den samme vaccinebeskyttelse efter en eller to humane doser baseret på en makroskopisk lungeundersøgelse, vægttab (som sygdomsindikator efter eksponering) og viruskoncentrationer i lunger og de øvre luftveje.

HUMENZA's evne til at beskytte fritter mod infektion i lungerne efter administration af en eller to doser blev vurderet. Grupper på 7 fritter blev immuniseret intramuskulært (IM) med én human dosis HUMENZA (3,8 µg af HA og fuld dosis AF03) (på Dag 21) eller 2 doser indgivet med tre ugers mellemrum (på Dag 0 og Dag 21), og blev sammenlignet med en kontrolgruppe (AF03-adjuvans fortyndet i PBS). Fire uger efter administration af den sidste vaccine blev fritterne eksponeret for en vildtype homolog stamme A/H1N1/Netherlands/602/2009.

En enkelt administration af en human dosis HUMENZA frembragte HI-titre ≥ 80 og MN-titre (mikroneutralisering) ≥ 160 , som var specifikke for vaccinstammen i 100 % af de vaccinerede dyr. Dosering to gange forøgede endvidere markant (mindst 5-dobbelt) HI- og MN-antistoftitre. Et gennemsnitligt vægttab på 20 % blev registreret i kontrolgruppe 4 dage efter infektion. Vægttabet var reduceret til ≤ 8 % hos dyr, som fik 1 eller 2 doser HUMENZA. Fire dage efter viruseksponering var 34 % af lungerne i kontrolgruppen påvirkede og udviste lungelæsioner med høje niveauer af virusreplikation i lungevæv ($\geq 4,7$ TCID₅₀/g væv).

Hos fritter, som fik en eller to doser HUMENZA, sås en signifikant reduktion i lungeskader med blot hhv. 4 % og 1 % lungepåvirkning efter viruseksponering og en reduktion i viruskoncentrationer i lungerne på over 4 log₁₀, hvilket resulterede i, at hhv. 86 % (6 ud af 7 fritter) eller 100 % af fritterne ikke havde nogen påviselig virus i lungerne. Beskyttelsen mod infektion i lungerne var forbundet med vaccine-inducerede HI-titre ≥ 40 , en titer som hos mennesker forbindes med beskyttelse mod sæsonbetinget influenza. Virusudbredelse blev vurderet ved at måle virusreplikation vha. både næse- og halspodning. Resultaterne deraf viste, at HUMENZA var i stand til konsekvent at reducere viruskoncentrationen i de øvre luftveje.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Tilgængelige ikke-kliniske data indsamlet for HUMENZA eller med den samme vaccine, men med en anden stamme (A/H5N1), viste ikke nogen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af toksicitet efter gentagen dosering, toksicitetsundersøgelser af forplantning og udvikling, og en undersøgelse af luftvejspatologi.

Gentagne injektioner af vaccinen fremkaldte moderat lokal inflammation hos kaniner og ingen forværring af pneumoni efter eksponering for den parentale vildtype-virus hos aber. Kaniner, som blev givet doser af vaccine eller AF03 adjuvans alene, viste en lille forøgelse af apoptosis/nekrose i vævet omkring tårekanalerne ved doser højere end den humane dosis. Kaninmoderdyr, som blev givet doser af vaccine inden parring og under drægtighed, viste ingen indvirkning på embryo-føtal udvikling.

Adjuvansen, AF03, var ikke mutagen eller clastogen og inducerede forbigående inflammatoriske ændringer i toksicitetsundersøgelser med gentagne doser (hos rotter og kaniner). Reproduktions- og udviklingstoksikologiske undersøgelser, som blev foretaget med AF03 i rotter og kaniner, viste ingen indvirkning på hunnernes yngleevne, drægtighed, embryo-føtal udvikling og tidlig postnatal udvikling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Hætteglas med antigen:

Thiomersal

Natriumchlorid

Kaliumchlorid

Dinatriumphosphatdihydrat

Kaliumdihydrogenphosphat

Vand til injektionsvæsker

Hætteglas med adjuvans:

Natriumchlorid

Kaliumchlorid

Dinatriumfosfatdihydrat

Kaliumdihydrogenfosfat

Vand til injektioner

Se afsnit 2 for adjuvans.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater.

6.3 Opbevaringstid

6 måneder.

Efter sammenblanding skal HUMENZA opbevares i køleskab (2° C-8° C) og anvendes inden for 24 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.

Se afsnit 6.3 for opbevaringsforhold efter åbning.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

En pakke indeholder:

- En pakke med 10 hætteglas (type I-glas), hver indeholdende 1,5 ml suspension (antigen) med prop (chlorbutyl).
- En pakke med 10 hætteglas (type I-glas), hver indeholdende 4,5 ml emulsion (adjuvans) med prop (chlorbutyl).

Antal doser efter sammenblanding af indholdet af hætteglasset med antigen i hætteglasset med adjuvans: 10 doser af 0,5 ml

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

HUMENZA består af 2 forskellige hætteglas:

- Et hætteglas med antigen (suspension)
- Et hætteglas med adjuvans (emulsion)

De to komponenter skal sammenblandes inden brug.

Instruktioner i sammenblanding af vaccinen:

1. Inden spontan sammenblanding bør de to hætteglas (med antigen og adjuvans) have stuetemperatur, og de skal forsigtigt rulles mellem hænderne og inspiceres visuelt for fremmedpartikler og/eller ændringer i det fysiske udseende. I tilfælde af observation af et af de ovennævnte forhold (inklusive gummipartikler fra proppen), skal vaccinen kasseres.
2. Vaccinen blandes ved at trække hele indholdet af hætteglasset med antigen op vha. en steril injektionssprøjte og kanyler og tilsætte dette til hætteglasset med adjuvans.
3. Efter tilsætning af antigenet til adjuvansen skal blandingen omrystes forsigtigt ved at vende glasset mindst 5 gange. Den færdigblandede vaccine er en hvidlig, uigennemsigtig emulsion.
4. Efter sammenblanding af HUMENZA indeholder hætteglasset mindst 6 ml og muliggør udtrækning af flere doser (flerdosis hætteglas). For dosen, som skal indgives, se anbefalet dosering i afsnit 4.2.
5. Efter sammenblanding skal HUMENZA opbevares i køleskab (2° C-8° C) (må aldrig anbringes i en fryser) og bruges inden for 24 timer.
6. Det anbefales, at datoen og tidspunktet for sammenblanding skrives tydeligt på etiketten på hætteglasset med adjuvans for at lette sporing og rettidig kassering af delvist brugte hætteglas.

Instruktioner i administration af vaccinen:

1. Inden injektion bør vaccinen få lov at nå stuetemperatur ved forsigtigt at rulle hætteglasset mellem hænderne (i højst 5 minutter).

2. Inden hver indgivelse skal hætteglasset med flere doser forsigtigt omrystes ved at vende det mindst 5 gange.
3. Indholdet af hætteglasset med flere doser, og af injektionssprøjten efter udtagningen, skal inspiceres visuelt. Vaccinen er en hvidlig emulsion. Hvis vaccinen udseende afviger fra denne beskrivelse, og/eller hvis der observeres fremmedpartikler (inklusive gummipartikler fra proppen), skal vaccinen kasseres.
4. Hver enkel vaccinedosis på 0,5 ml eller 0,25 ml (halv dosis) udtrækkes med en ny steril injektionssprøjte og indgives intramuskulært.

Et delvist brugt hætteglas med flere doser skal kasseres øjeblikkeligt, hvis:

- Steril udtrækning af dosen ikke er blevet helt overholdt.
- Der er nogen mistanke om, at det delvist brugte hætteglas er blevet kontamineret.
- Der er synlige tegn på kontaminering, såsom en ændring af udseende.

Vaccinens navn og lotnummer skal registreres vha. mærkaterne leveret med pakken, som indeholder hætteglas med både antigen og adjuvans, for at sikre sporbarheden af det produkt den vaccinerede person har fået.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside (<http://www.ema.europa.eu>).