

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

HUMENZA suspensio ja emulsio injektionestettä varten, emulsio
Pandemiainfluenssarokote (H1N1) (virusfragmentti, inaktivoitu, adjuvanttia sisältävä rokote)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

HUMENZA koostuu kahdesta injektiopullosta: toinen injektiopullo sisältää antigeenia (suspensio) ja toinen sisältää adjuvanttia (emulsio). Antigeeni- ja adjuvanttipullot sekoitetaan ennen antoa.

Käyttöön sekoittamisen jälkeen 1 annos (0,5 ml) sisältää:

Inaktivoitua influenssavirusfragmenttia*, joka sisältää antigeenia seuraavasta viruskannasta:
A/Kalifornia/7/2009 (H1N1) -kaltaisen kanta (NYMC X-179A).....3,8 mikrogrammaa**

* tuotettu kananmunissa

** ilmoitettu mikrogrammoina hemagglutiniinia

Tämä rokote on WHO:n antaman suosituksen ja EU:n pandemiatilanteesta antaman päätöksen mukainen.

AF03-adjuvanttia, joka sisältää skvaleenia (12,4 milligrammaa), sorbitaanioliaa (1,9 milligrammaa), polyoksietyleenisetostearyylietteriä (2,4 milligrammaa) ja mannitolia (2,3 milligrammaa).

Käyttöön sekoittamisen jälkeen suspensio ja emulsio muodostavat rokotteen, joka on moniannosinjektiopullossa. Katso injektiopullossa olevien annosten lukumäärä kohdasta 6.5.

Apuaineet:

Rokote sisältää 11,3 mikrogrammaa tiomersaalia.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Suspensio ja emulsio injektionestettä varten, emulsio.
Antigeeni on väritön, kirkas tai opalisoiva suspensio.
Adjuvantti on valkoinen, läpinäkymätön emulsio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Influenssan ennaltaehkäisy virallisesti todetussa pandemiatilanteessa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Pandemiainfluenssarokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

HUMENZA:n annostuksesta on rajoitetusti tietoa 18–60-vuotiailla, hyvin rajoitetusti tietoa 61-vuotiailla ja sitä vanhemmilla ja 6 kuukauden – 17 vuoden ikäisillä lapsilla, eikä lainkaan tietoa alle 6 kuukauden ikäisillä lapsilla, kuten tarkemmin kuvattu kohdissa 4.4, 4.8. ja 5.1.

Yli 3-vuotiaat lapset, nuoret ja alle 60-vuotiaat aikuiset:

Yksi 0,5 ml:n annos valittuna päivänä.

Immunogeenisyystulokset kliinisistä tutkimuksista 3 viikon kuluttua yhden Humenza-annoksen jälkeen viittaavat siihen, että kerta-annos saattaa olla riittävä.

Jos toinen annos halutaan antaa, ensimmäisen ja toisen annoksen välillä on oltava vähintään kolme viikkoa.

Yli 60-vuotiaat iäkkäät:

Yksi 0,5 ml:n annos valittuna päivänä.

Toinen annos rokotetta tulee antaa aikaisintaan kolmen viikon kuluttua.

6 kuukauden – alle 3 vuoden ikäiset lapset:

Yksi 0,25 ml:n puolikas annos valittuna päivänä.

Immunogeenisyystulokset rajatulla joukolla 6–35 kuukauden ikäisiä lapsia osoittavat, että kolmen viikon kuluttua annettu toinen puolikas 0,25 ml rokoteannos lisää immuunivastetta.

Toisen puolikkaan annoksen antamisessa pitää huomioida tiedot kohdista 4.4, 4.8 ja 5.1

Alle 6 kuukauden ikäiset lapset:

Rokotteen antamista ei tällä hetkellä suositella tässä ikäryhmässä.

Katso lisätietoja kohdasta 5.1.

On suositeltavaa, että henkilöillä, jotka saavat ensimmäisenä annoksena HUMENZAA, rokotosuohjelma suoritetaan loppuun HUMENZALLA (katso kohta 4.4).

Antotapa

Rokote annetaan injektiona lihakseen (im), mieluiten hartialihakseen tai reisilihakseen anterolateraalisesti (riippuen lihasmassasta).

Katso käyttöön valmistusohjeet kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Aikaisempi anafylaktinen (hengenvaarallinen) reaktio jollekin rokotteen aineosalle tai rokotteen sisältämille erittäin pienille jäämille (ovalbumiinille, kananmuna- ja kanaproteiineille, neomysiinille, oktaksinoli-9:lle tai formaldehydille). Jos rokottaminen kuitenkin katsotaan välttämättömäksi, elvyttämisen on tarvittaessa heti oltava mahdollista.

Katso varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet kohdasta 4.4.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa tätä rokotetta henkilöille, joilla on tunnettu yliherkkyys (muu kuin anafylaktinen reaktio) vaikuttavalle aineelle, jollekin apuaineelle, tiomersaalille ja jäämille (ovalbumiini, kananmuna- ja kanaproteiinit, neomysiini, oktaksinoli-9 ja formaldehydi).

Muiden injektiona annettavien rokotteiden tavoin, asianmukaisen hoidon ja valvonnan on oltava helposti saatavilla rokotteiden antamista seuraavan harvinaisen anafylaktisen tapahtuman varalta.

Pandemiatilanteen salliessa rokotteiden antamista on lykättävä potilailla, joilla on vaikea kuumetauti tai akuutti infektio.

HUMENZA -rokotetta ei saa missään tapauksessa antaa suoneen.

HUMENZA:n antamisesta ihonalaisesti ei ole tietoja. Terveystieteiden ammattilaisten pitää sen vuoksi arvioida rokotteiden antamisesta saatavat hyödyt ja mahdolliset riskit, kun Humenzaa annetaan henkilölle, joilla on trombosytopenia tai mikä tahansa muu lihaksensisäiselle injektiolle vasta-aiheinen hyytymishäiriö, ellei mahdollinen hyöty ole verenvuotoriskiä suurempi.

AF03-adjuvanttia sisältävien rokotteiden antamisesta ennen tai jälkeen muun tyyppisten prepaandemisten tai pandemisten influenssa-rokotteiden antamista ei ole tietoa.

Vasta-aineiden muodostuminen saattaa olla riittämätöntä potilailla, jotka kärsivät endogeenisestä tai iatrogeenisestä immuunivasteen heikentymisestä.

Kaikille rokotetuille ei välttämättä kehity suojaavaa immuunivastetta (ks. kohta 5.1).

6-35 kuukauden ikäisillä lapsilla saatu hyvin rajoitettu tieto (N = 96) viittaa injektio-kohtaan todettavien haittojen ja yleisoireiden lisääntymiseen (ks. kohta 4.8), kun lapsille annettiin kaksi 0,25 ml:n annosta (puolet aikuisten annoksesta) 3 viikon välein. Erityisesti kuumetta (kainalosta mitattuna $\geq 38^{\circ}\text{C}$) saattaa esiintyä huomattavasti enemmän toisen annoksen jälkeen. Tästä syystä lämmön seurantaa ja toimenpiteitä kuumeen alentamiseen (kuten kuumelääkitystä, jos lääkitys näyttää kliinisesti välttämättömältä) suositellaan pikkulapsilla (esim. noin 8 ikävuoteen asti) jokaisen rokotuksen jälkeen.

Yli 60-vuotiaista aikuisista on hyvin rajoitetusti turvallisuus- ja immunogeenisyystietoja HUMENZA (H1N1) -rokotteella tehdyistä kliinisistä tutkimuksista.

HUMENZA-valmisteen vaihdettavuutta muihin H1N1-pandemiarokotteisiin ei ole tutkittu turvallisuuden, immunogeenisyyden tai tehon osalta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

HUMENZA-valmisteen samanaikaisesta antamisesta muiden rokotteiden kanssa ei ole tietoa. Kuitenkin jos jonkin toisen rokotteiden samanaikaista antamista harkitaan, rokotteet on annettava eri raajoihin. On huomattava, että haittavaikutukset saattavat voimistua.

Immunosuppressiivista hoitoa saavilla potilailla immunologinen vaste voi jäädä heikommaksi.

Influenssarokotuksen jälkeen saatetaan havaita vääriä positiivisia tuloksia serologisissa testeissä, joissa on käytetty ELISA-menetelmää ihmisen immuunikatovirus-1 (HIV-1)-, hepatiitti C -virus- ja erityisesti HTLV-1-vasta-aineiden havaitsemiseksi. Tällaisissa tapauksissa Western blot -menetelmä on negatiivinen. Nämä ohimenevät väärät positiiviset tulokset saattavat johtua IgM-muodostuksesta vasteena rokotteelle.

4.6 Fertiliteetti, raskaus ja imetys

HUMENZA-valmisteen tai minkään muun adjuvanttia AF03 sisältävän rokotteiden käytöstä raskaana olevilla tai imettävillä naisilla ei ole tietoa.

Kaniineilla tehty lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskeva tutkimus ei osoittanut, että HUMENZALLA olisi vaikutusta alkion tai sikiön kehitykseen.

HUMENZAN käyttöä voidaan harkita raskauden ja imetyksen aikana, jos tämä katsotaan välttämättömäksi. Viralliset suositukset on otettava huomioon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Joillakin kohdassa 4.8 ”Haittavaikutukset” mainituista vaikutuksista saattaa olla vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

- Kliiniset tutkimukset

Aikuiset ja iäkkäät:

Avoimessa kliinisessä tutkimuksessa annettiin kaksi HUMENZA-annosta (0,5 ml) 3 viikon väliajoin 153 tutkimushenkilölle (99 aikuiselle ja 54 iäkkäälle henkilölle).

7 päivän kuluessa rokotteen antamisesta ilmeni paikallisia ja systeemisiä reaktioita. Nämä reaktiot menivät yleensä ohi itsestään 1 - 3 päivän kuluessa alkamisestaan. Reaktiot olivat voimakkuudeltaan luokasta 1 (lieviä) luokkaan 2 (kohtalaisia). Luokan 3 (vakavien) reaktioiden osuus oli kaiken kaikkiaan pieni ($\leq 2\%$).

Yleisin reaktio oli kipu pistoskohdassa.

Kaikkiaan reaktioita ilmeni useammin aikuisilla kuin iäkkäillä, ja molemmissa ikäryhmissä reaktioita ilmeni vähemmän toisen annoksen jälkeen.

Alla on koottuna tiedot rokottamisen jälkeen ilmenneiden haittavaikutusten esiintymistiheydestä seuraavasti:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$)

Hermosto

- Hyvin yleiset: päänsärky

Luusto, lihakset ja sidekudos

- Hyvin yleiset: lihassärky

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

- Hyvin yleiset: kipu pistoskohdassa
- Yleiset: huonovointisuus, vilunväristykset, kuume, reaktiot pistoskohdassa kuten kovettumat, punoitus, turvotus ja mustelmat

Lapset ja nuoret (3–17-vuotiaat):

Avoimessa kliinisessä tutkimuksessa annettiin kaksi HUMENZA-annosta (0,5 ml) 3 viikon väliajoin 50:lle 3–8-vuotiaalle lapselle ja 49:lle 9–17-vuotiaalle nuorelle. Turvallisuus tutkittiin kummankin rokotteen annon jälkeen.

Kaiken kaikkiaan reaktioita ilmeni useammin lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla ja iäkkäillä.

7 päivän kuluessa rokotteen antamisesta ilmeni paikallisia ja systeemisiä reaktioita. Nämä reaktiot menivät yleensä ohi itsestään 1 - 3 päivän kuluessa alkamisestaan.

Paikalliset ja systeemiset reaktiot olivat pääasiallisesti voimakkuudeltaan luokasta 1 (lieviä) luokkaan 2 (kohtalaisia). Luokan 3 (vakavien) reaktioiden osuus oli kaiken kaikkiaan pieni (2-14 % 3-8-vuotiailla lapsilla ja 2-8,2 % 9-17-vuotiailla nuorilla).

3–8-vuotiailla lapsilla yleisimmät reaktiot olivat kipu pistoskohdassa ja pistoskohdan punoitus. Kaikkiaan tässä ikäryhmässä ilmeni murrosikäisiin verrattuna useammin reaktioita pistoskohdassa ja kuumetta. Lisäksi kuumetta ja päänsärkyä esiintyi yleisemmin toisen annoksen jälkeen kuin ensimmäisen annoksen jälkeen.

9–17-vuotiailla nuorilla yleisimpiä reaktioita olivat kipu pistoskohdassa ja päänsärky. Päänsärkyä ilmeni tässä ikäryhmässä useammin kuin lapsilla, aikuisilla tai iäkkäillä.

Alla olevassa taulukossa on esitetty ikäryhmien prosentuaaliset osuudet joka annoksen jälkeen raportoiduista haittavaikutuksista:

	Lapset (N=50) 3 - 8-vuotiaat		Nuoret (N=49) 9 - 17-vuotiaat	
	1.annos	2. annos	1. annos	2. annos
Kipu pistoskohdassa	80,0 %	74,0 %	79,6 %	67,3 %
Punoitus pistoskohdassa	36,0 %	38,0 %	22,4 %	22,4 %
Turvotus pistoskohdassa	20,0 %	18,0 %	12,2 %	12,2 %
Kovettuma pistoskohdassa	18,0 %	10,0 %	10,2 %	12,2 %
Mustelma pistoskohdassa	18,0 %	12,0 %	4,1 %	2,0 %
Kuume ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	4,0 %	20,0 %	6,1 %	6,1 %
Päänsärky	20,0 %	32,0 %	57,1 %	42,9 %
Pahoinvointi	20,0 %	36,0 %	36,7 %	32,7 %
Lihassärky	32,0 %	24,0 %	36,7 %	32,7 %
Vilunväristykset	16,0 %	18,0 %	26,5 %	26,5 %

Yksittäisinä reaktioina kumman tahansa rokotuksen jälkeen raportoituihin pistoskohdan kuumotusta (4 %) 3–8 vuoden ikäisillä lapsilla ja nielukipua (6,1 %) 9–17 vuoden ikäisillä nuorilla.

6–35 kuukauden ikäiset lapset:

Avoimessa kliinisessä tutkimuksessa annettiin kaksi puolikasta HUMENZA-annosta (0,25 ml) 3 viikon väliajoin 48:lle 6–11 kuukauden ikäiselle lapselle ja 48:lle 12–35 kuukauden ikäiselle lapselle.

7 päivän kuluessa kummankin rokotteen antamisesta ilmeni paikallisia ja systeemisiä reaktioita. Nämä reaktiot menivät yleensä ohi itsestään 1 - 3 päivän kuluessa alkamisestaan.

Paikalliset ja systeemiset reaktiot olivat pääasiallisesti voimakkuudeltaan luokasta 1 (lieviä) luokkaan 2 (kohtalaisia). Luokan 3 (vakavien) reaktioiden osuus oli kaiken kaikkiaan pieni (6,5–8,3 % 6–11 kuukauden ikäisillä lapsilla ja 8,3–12,5 % 12–35 kuukauden ikäisillä lapsilla).

Kaikkiaan paikallisia ja systeemisiä reaktioita havaittiin vähemmän alle 6–35 kuukauden ikäisillä lapsilla kuin 3–8-vuotiailla lapsilla. Kaikkiaan systeemisiä reaktioita havaittiin enemmän 6-11 kuukauden ikäisillä lapsilla kuin 12–23 kuukauden ikäisillä lapsilla.

Alla olevassa taulukossa on esitetty ikäryhmien prosentuaaliset osuudet joka annoksen antamisen jälkeen raportoiduista haittavaikutuksista:

	Lapset (N=48) 6–11 kk		Lapset 12–35 kk (N=48)			
	1. annos	2. annos	1. Annos		2. annos	
Kipu/arkuus pistoskohdassa	18,8 %	28,3 %	50,0 %		29,2 %	
Punoitus pistoskohdassa	10,4 %	19,6 %	14,6 %		33,3 %	
Turvotus pistoskohdassa	8,3 %	6,5 %	2,1 %		12,5 %	
Kovettuma pistoskohdassa	8,3 %	21,7 %	12,5 %		12,5 %	
Mustelma pistoskohdassa	2,1 %	4,3 %	6,3 %		6,3 %	
			12–23 kk		24–35 kk	
			1. Annos		2. annos	
Kuume ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	8,3 %	32,6 %	28,6 %	7,1 %	0,0 %	11,8 %
Päänsärky	-	-	-	-	2,9 %	5,9 %
Huonovointisuus	-	-	-	-	17,6 %	17,6 %
Lihaskipu	-	-	-	-	11,8 %	17,6 %
Vilunväristykset	-	-	-	-	5,9 %	17,6 %
Oksentelu	25,0 %	23,9 %	7,1 %	0,0 %	-	-
Epänormaali itku	39,6 %	37,0 %	14,3 %	14,3 %	-	-
Uneliaisuus	22,9 %	30,4 %	14,3 %	28,6 %	-	-
Vähentynyt ruokahalu	33,3 %	30,4 %	42,9 %	21,4 %	-	-
Ärtyneisyys	45,8 %	50,0 %	28,6 %	28,6 %	-	-

Yksittäisinä reaktioina kumman tahansa rokotuksen jälkeen raportoituihin ripulia (4,3 %) 6–11 kuukauden ikäisillä lapsilla ja yskää (4,2 %) 12–35 kuukauden ikäisillä lapsilla.

- Markkinoille tulon jälkeinen seuranta

Interpandemisten kolmivalenttisten rokotteiden markkinoille tulon jälkeisen seurannan aikana on raportoitu seuraavia hyvin harvinaisia haittavaikutuksia, joiden tarkkaa esiintymistiheyttä ei kuitenkaan voida laskea luotettavasti:

Veri ja imukudos:

Ohimenevä trombositopenia, ohimenevä lymfadenopatia

Immuunijärjestelmä:

Allergiset reaktiot, jotka johtavat harvinaisissa tapauksissa sokkiin, angioedeema

Hermosto:

Hermosärky, harhatuntemukset, kuumeikouristukset, neurologiset häiriöt, kuten esimerkiksi aivo-selkäydintulehdus, hermotulehdus ja Guillain-Barrén oireyhtymä

Verisuonisto:

Verisuonitulehdus, johon liittyy hyvin harvinaisissa tapauksissa ohimeneviä munuaisoireita

Iho ja ihonalainen kudos:

Yleistyneet ihoreaktiot, mukaan luettuna kutina, nokkosihottuma tai yleinen ihottuma

Tämä lääkevalmiste sisältää säilöntäaineena tiomersaalia (orgaaninen elohopeayhdiste). Tästä syystä herkistymisreaktioita saattaa esiintyä (ks. kohta 4.4).

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: influenssarokotteet, ATC-koodi: J07BB02.

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan Lääkevirasto arvioi kaikki mahdollisesti saataville tulevat uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

Tässä kohdassa kuvataan kliininen kokemus, joka on saatu annettaessa HUMENZA-rokotetta yksi annos tai kaksi annosta annosta (0,5 ml tai 0,25 ml) kolmen viikon välein.

Immunogeenisyys on tutkittu 21 päivää jokaisen annoksen jälkeen hemagglutinaation inhibitio (HI) -menetelmällä ja esitetään seuraavassa ikäryhmittäin, serosuoja-asteen, serokonversioasteen, serokonversiokertoimen mukaan.

Serosuoja-aste on niiden henkilöiden suhteellinen osuus, jotka saavuttivat rokotuksen jälkeen tiitterin $\geq 1:40$.

Serokonversioaste on niiden henkilöiden suhteellinen osuus, joiden rokotusta edeltävä tiitteri oli $< 1:10$ ja jotka saavuttivat rokotteen jälkeisen tiitterin $\geq 1:40$, tai niiden henkilöiden osuus, joilla oli $\geq$ nelinkertainen nousu rokotusta edeltävästä tiitteristä rokotuksen jälkeiseen tiitteriin.

Serokonversiokerroin on yksilöllisten suhteiden geometrinen keskiarvo (rokotusta edeltävä / rokotuksen jälkeinen tiitteri).

Kaikki ikäryhmät:

- Seroneutralisaatiomenetelmällä havaittiin samanlaiset trendit kuin HI-menetelmällä.
- Vasta-aineiden pysyvyydestä ei ole tällä hetkellä saatavissa tietoja.

Aikuiset (18–60-vuotiaat):

Kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin immunogeenisyyttä 21 päivää jokaisen HUMENZA-injektion antamisen jälkeen 99 aikuisella.

Serosuoja-aste, serokonversioaste ja serokonversiokerroin olivat hemagglutinaation inhibitio (HI) -menetelmää käytettäessä seuraavat:

	Aikuiset 18–60-vuotiaat	
	Tutkittavien henkilöiden kokonaismäärä N= 99	Seronegatiivisten henkilöiden määrä ennen rokotusta N= 55
21 päivää 1. annoksen jälkeen		
Serosuoja-aste* % [95 %:n luottamusväli]	97,0 % [91,4; 99,4]	94,5 % [84,9; 98,9]
Serokonversioaste** % [95 %:n luottamusväli]	93,9 % [87,3; 97,7]	94,5 % [84,9; 98,9]
Serokonversiokerroin*** [95 %:n luottamusväli]	76,0 [56,6; 102]	94,0 [64,5; 137]
21 päivää 2. annoksen jälkeen		
Serosuoja-aste* % [95 %:n luottamusväli]	100 % [96,3; 100]	100,0 % [96,3; 100]
Serokonversioaste** % [95 %:n luottamusväli]	99,0 % [94,4; 100]	100 % [96,3; 100]
Serokonversiokerroin*** [95 %:n luottamusväli]	115 [89,1; 147]	178 [134; 235]

* Niiden henkilöiden osuus, jotka saavuttivat rokotuksen jälkeisen tiitterin $\geq 1:40$

** Henkilöistä, joiden rokotusta edeltävä tiitteri $< 1:10$, niiden henkilöiden osuus, jotka saavuttivat rokotteen jälkeisen tiitterin $\geq 1:40$, ja henkilöistä, joiden rokotusta edeltävän tiitteri $\geq 1:10$, niiden henkilöiden osuus, joilla oli $\geq$ nelinkertainen nousu rokotusta edeltävästä tiitteristä rokotuksen jälkeiseen tiitteriin

*** Yksilöllisten suhteiden geometrinen keskiarvo (rokotusta edeltävä / rokotuksen jälkeinen tiitteri)

Iäkkäät (>60-vuotiaat):

Kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin immunogeenisyyttä 21 päivää jokaisen HUMENZA-injektion antamisen jälkeen 54 iäkkäällä henkilöllä (29:llä 61–70-vuotiaalla, 18:lla 71–80-vuotiaalla ja 7:llä 81-vuotiaalla ja sitä vanhemmalla iäkkäällä henkilöllä).

Serosuoja-aste, serokonversioaste ja serokonversiokerroin olivat hemagglutinaation inhibitio (HI) -menetelmää käytettäessä seuraavat:

	Iäkkäät 61–70-vuotiaat		Iäkkäät 71–80-vuotiaat		Iäkkäät 81-vuotiaat ja sitä vanhemmat	
	Tutkitta- vien henkilöi- den kokonais- määrä N= 29	Sero- negatiivisten henkilöiden määrä ennen rokotusta N= 14	Tutkitta- vien henkilöi- den kokonais- määrä N= 18	Sero- negatiivisten henkilöiden määrä ennen rokotusta N= 7	Tutkitta- vien henkilöi- den kokonais- määrä N= 7	Sero- negatiivisten henkilöiden määrä ennen rokotusta N= 1
21 päivää 1.annoksen jälkeen						
Serosuoja- aste* % [95 %-n luottamusväli]	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 % Ei laskettu
Serokonversio -aste** % [95 %-n :n luottamusväli]	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 % Ei laskettu
Serokonversio -kerroin*** [95 %-n :n luottamusväli]	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 Ei laskettu
21 päivää 2.annoksen jälkeen						
Serosuoja- aste* % [95 %-n luottamusväli]	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 % Ei laskettu
Serokonversio -aste** % [95 %-n luottamusväli]	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 % Ei laskettu
Serokonversio -kerroin*** [95 %-n luottamusväli]	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 Ei laskettu

* Niiden henkilöiden osuus, jotka saavuttivat rokotuksen jälkeisen tiitterin $\geq 1:40$

** Henkilöistä, joiden rokotusta edeltävä tiitteri $< 1:10$, niiden henkilöiden osuus, jotka saavuttivat rokotteen jälkeisen tiitterin $\geq 1:40$, ja henkilöistä, joiden rokotusta edeltävä tiitteri $\geq 1:10$, niiden henkilöiden osuus, joilla oli $\geq$ nelinkertainen nousu rokotusta edeltävästä tiitteristä rokotuksen jälkeiseen tiitteriin

*** Yksilöllisten suhteiden geometrinen keskiarvo (rokotusta edeltävä / rokotuksen jälkeinen tiitteri)

Lapset ja nuoret (3–17-vuotiaat):

Kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin immunogeenisyyttä 21 päivää jokaisen HUMENZA-injektion antamisen jälkeen 50:llä 3–8-vuotiaalla lapsella ja 49:llä 9–17-vuotiaalla nuorella.

Serosuoja-aste, serokonversioaste ja serokonversiokerroin olivat hemagglutinaation inhibitio (HI) -menetelmää käytettäessä seuraavat:

	Lapset 3–8-vuotiaat	Nuoret 9–17-vuotiaat	
	Tutkittavien henkilöiden kokonaismäärä N= 50	Tutkittavien henkilöiden kokonaismäärä N= 49	Seronegatiivisten henkilöiden määrä ennen rokotusta N= 37
21 päivää 1. annoksen jälkeen			
Serosuoja-aste* % [95 %:n luottamusväli]	100 % [92,9; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100,0]
Serokonversioaste** % [95 %:n luottamusväli]	100 % [92,9; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100]
Serokonversiokerroin*** [95 %:n luottamusväli]	124 [99,6; 156]	177 [130; 241]	203 [149; 276]
21 päivää 2. annoksen jälkeen			
Serosuoja-aste* % [95 %:n luottamusväli]	100 % [92,7; 100]	100 % [92,7; 100]	100 % [90,5; 100]
Serokonversioaste** % [95 %:n luottamusväli]	100 % [92,7; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100]
Serokonversiokerroin*** [95 %:n luottamusväli]	883 [745; 1046]	527 [393; 706]	745 [620; 895]

* Niiden henkilöiden osuus, jotka saavuttivat rokotteen jälkeisen tiitterin $\geq 1:40$

** Henkilöistä, joiden rokotusta edeltävän tiitteri $< 1:10$, niiden henkilöiden osuus, jotka saavuttivat rokotuksen jälkeisen tiitterin $\geq 1:40$, ja henkilöistä, joiden rokotusta edeltävän tiitteri $\geq 1:10$, niiden henkilöiden osuus, joilla oli $\geq$ nelinkertainen nousu rokotusta edeltävästä tiitteristä rokotuksen jälkeiseen tiitteriin

*** Yksilöllisten suhteiden geometrinen keskiarvo (rokotusta edeltävä/rokotuksen jälkeinen tiitteri)

Kaikki 3–8-vuotiaat lapset olivat seronegatiivisia ennen rokotusta.

6–35 kuukauden ikäiset lapset

Avoimessa kliinisessä tutkimuksessa annettiin kaksi puolikasta HUMENZA-annosta (0,25 ml) 3 viikon väliajoin 48:lle 6–11 kuukauden ikäiselle lapselle ja 48:lle 12–35 kuukauden ikäiselle lapselle.

Immunogeenisyys oli 21 päivää kummankin puolikkaan HUMENZA-annoksen (0,25 ml) jälkeen serosuoja-asteen, serokonversioasteen ja serokonversiokerroimen suhteen hemagglutinaation inhibitio (HI) -menetelmää käytettäessä seuraava:

	Lapset (6–11 kuukautta)	Lapset (12–35 kuukautta)
	Tutkittavien henkilöiden kokonaismäärä N= 48	Tutkittavien henkilöiden kokonaismäärä N= 48
21 päivää 1. annoksen jälkeen		
Serosuoja-aste* % [95 %:n luottamusväli]	95,7 % [85,5; 99,5]	97,8 % [88,5; 99,9]
Serokonversioaste** % [95 %:n luottamusväli]	95,7 % [85,5; 99,5]	97,8 % [88,5; 99,9]
Serokonversiokerroin*** [95 %:n luottamusväli]	39,9 [30,8; 51,7]	50,7 [38,1; 67,4]
21 päivää 2. annoksen jälkeen		
Serosuoja-aste* % [95 %:n luottamusväli]	100 % [91,8; 100]	100 % [92,5; 100]
Serokonversioaste** % [95 %:n luottamusväli]	100 % [91,8; 100]	100,0 % [92,5; 100]
Serokonversiokerroin*** [95 %:n luottamusväli]	602 [495; 731]	543 [441; 670]

* Niiden henkilöiden osuus, jotka saavuttivat rokotteen jälkeisen tiitterin $\geq 1:40$

** Henkilöistä, joiden rokotusta edeltävä tiitteri $< 1:10$, niiden henkilöiden osuus, jotka saavuttivat rokotuksen jälkeisen tiitterin $\geq 1:40$, ja henkilöistä, joiden rokotusta edeltävä tiitteri $\geq 1:10$, niiden henkilöiden osuus, joilla oli $\geq$ nelinkertainen nousu rokotusta edeltävästä tiitteristä rokotuksen jälkeiseen tiitteriin

*** Yksilöllisten suhteiden geometrinen keskiarvo (rokotusta edeltävä/rokotuksen jälkeinen tiitteri)

Kaikki 6–35 kuukauden ikäiset lapset olivat seronegatiivisia ennen rokotusta.

Tiedot prekliinisistä tutkimuksista

Freteillä tehty altistustutkimus osoitti rokotteen antaman samanlaisen suojan sekä yhden että kahden ihmiselle annettavan annoksen jälkeen keuhkojen makroskooppisessa tutkimuksessa, kehon painon vähenemisessä (taudin indikaationa altistuksen jälkeen) sekä keuhkojen ja ylempien hengitysteiden viruskuormituksessa.

Tutkimuksessa arvioitiin yhden tai kahden HUMENZA-annoksen kykyä suojata frettejä keuhkoinfektiota vastaan. Seitsemän fretin ryhmät immunisoitiin antamalla niille lihakseen (IM) yksi ihmisille tarkoitettu HUMENZA-annos (3,8 µg HA:ta ja kokonainen annos AF03:a) (päivänä 21) tai 2 kokonaista humaaniannosta 3 viikon välein (päivänä 0 ja päivänä 21) ja ryhmiä verrattiin verrokkiryhmään (AF03-adjuvantti PBS-puskuriin laimennettuna). Neljä viikkoa viimeisen rokotteen annon jälkeen fretit altistettiin villityyppisellä homologisella A/H1N1/Hollanti/602/2009 -kannalla. Humaanikerta-annos HUMENZAA tuotti 100 %:ssa rokotettuja eläimiä rokotekannalle spesifiset HI-tiitterit ≥ 80 sekä MN- (mikroneutraalisaatio) -tiitterit ≥ 160 . Kahden annoksen anto lisäsi HI- ja MN-vasta-ainetiittereitä merkitsevästi (vähintään 5-kertainen lisäys). Verrokkiryhmässä havaittiin 20 prosentin keskimääräinen ruumiinpainon pieneminen 4 päivää infektion jälkeen. Tämä ruumiinpainon pieneminen väheni ≤ 8 %:iin eläimillä, jotka saivat yksi tai kaksi HUMENZA-annosta. Neljä päivää altistamisen jälkeen verrokkiryhmässä 34 %:lla esiintyi tautia keuhkoissa ja niissä oli keuhkoleesioita, jotka liittyivät virusreplikaation suuriin määriin keuhkokudoksessa ($\geq 4,7$ TCID₅₀ / g kudosta).

Freteillä, jotka saivat yhden tai kaksi HUMENZA-annosta, keuhkovaurioita oli merkitsevästi vähemmän (4 % tai 1 % keuhkoista vaurioitunut) samoin kuin keuhkojen viruskuormitusta

(väheneminen yli 4 log10), lopputuloksena, että 86 %:lla (6 fretillä 7:stä) tai 100 %:lla freteistä ei ollut havaittavissa viruksia keuhkoissa. Keuhkojen infektoitumiselta suojaamiseen liittyi rokotteella aikaansaadut HI-tiitterit ≥ 40 , jollaisten on ihmisillä kuvattu suojaavan kausi-influenssaa vastaan. Virusten erittämistä tutkittiin mittaamalla virusreplikaatio sekä nenä- että nielunäytteistä. Tulokset osoittivat, että HUMENZA pystyi yhdenmukaisesti vähentämään viruskuormitusta ylemmissä hengitysteissä.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

HUMENZA-rokotteesta tai samasta rokotteesta, joka sisältää toista viruskantaa (A/H5N1), saatavilla olevien pre-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmiselle. Päätelmät perustuvat tavanomaisiin toistuvan altistuksen toksisuustutkimuksiin, lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksiin sekä kokeellisiin keuhkopatologiatutkimuksiin.

Toistuvat injektiot rokotteella aiheuttivat keskivaikeita paikallisia tulehduksia kaniineilla, mutta eivät keuhkokuumeen pahenemista apinoilla villille virukselle parenteraalisen altistumisen jälkeen. Rokotteella tai pelkästään AF03-adjuvantilla injisoiduilla kaniineilla havaittiin lievää apoptoosin / nekroosin lisääntymistä kyynelrahasissa humaaniannoksia korkeammilla annoksilla. Naaraskaniinien altistus ennen parittelua ja tiineysaikana ei vaikuttanut alkion tai sikiön kehitykseen.

Adjuvantti AF03 ei ollut mutageeninen tai klastogeeninen ja aiheutti ohimeneviä inflammatorisia muutoksia toistuvan annostuksen toksisuustutkimuksissa (rotissa ja kaniineissa). Rotilla ja kaniineilla tehdyissä lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksissa AF03:lla ei ilmennyt vaikutusta naaraiden hedelmällisyyteen, tiineyteen, alkion tai sikiön kehitykseen tai varhaiseen postnataaliseen kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Antigeenia sisältävä injektiopullo:

Tiomersaali

Natriumkloridi

Kaliumkloridi

Dinatriumfosfaattidihydraatti

Kaliumdivetyfosfaatti

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Adjuvanttia sisältävä injektiopullo:

Natriumkloridi

Kaliumkloridi

Dinatriumfosfaattidihydraatti

Kaliumdivetyfosfaatti

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Katso adjuvantti kohdasta 2.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

6 kuukautta.

Käyttöön sekoittamisen jälkeen HUMENZA tulee säilyttää jääkaapissa (2–8 °C) ja käyttää 24 tunnin kuluessa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.

Katso avatun tuotteen säilytysohje kohdasta 6.3.

Säilytä injektiopullot alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Yksi pakkaus sisältää:

- Yhden pakkauksen, jossa on 10 injektiopulloa (tyypin I lasia), joissa on 1,5 ml suspensiota (antigeeni) ja korkki (klooributyyliä).
- Yhden pakkauksen, jossa on 10 injektiopulloa (tyypin I lasia), joissa on 4,5 ml emulsiota (adjuvantti) ja korkki (klooributyyliä).

Annosten lukumäärä, kun antigeeniä sisältävän injektiopullon sisältö on sekoitettu adjuvanttia sisältävän injektiopullon sisältöön: kymmenen 0,5 ml:n annosta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

HUMENZA -valmiste koostuu 2 erillisestä injektiopullosta:

- Antigeeniä (suspensio) sisältävä injektiopullo
- Adjuvanttia (emulsio) sisältävä injektiopullo

Ainesosat on sekoitettava keskenään ennen käyttöä.

Rokotteen käyttöön sekoittamista koskevat ohjeet:

1. Ennen käyttöön sekoittamista injektiopullojen (antigeeni ja adjuvantti) on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi ja niitä on pyöritettävä varovasti käsien välissä ja tarkistettava, ettei nähtävissä ole vierashiukkasia ja/tai fysikaalisia muutoksia. Jos tällaista havaitaan (korkista irronneet kumin palaset mukaan luettuina), rokote on hävitettävä.
2. Rokote sekoitetaan käyttöön vetämällä antigeeniä sisältävän injektiopullon koko sisältö steriiliin, neulalla varustettuun ruiskuun ja ruiskutettava adjuvanttia sisältävään injektiopulloon.
3. Kun antigeeni on lisätty adjuvanttiin, seos on ravistettava varovasti kääntämällä injektiopullo ylösalaisin vähintään viisi kertaa. Käyttöön sekoittamisen jälkeen rokote on valkoinen läpikuultamaton emulsio.
4. Käyttöön sekoitetun HUMENZAN määrästä, joka on vähintään 6 ml, saadaan useita annoksia (moniannospullo). Annettavan annoksen koko, katso suositeltu annostelu osasta 4.2.
5. Käyttöön sekoittamisen jälkeen HUMENZAA säilytetään jääkaapissa (2–8 °C) (ei koskaan pakastimessa) ja se tulee käyttää 24 tunnin kuluessa..
6. Osittain käytettyjen injektiopullojen seurannan ja oikea-aikaisen hävittämisen helpottamiseksi on suositeltavaa merkitä sekoituspäivä ja -ajankohta selkeästi adjuvanttia sisältävään injektiopulloon.

Rokotteen antamista koskevat ohjeet:

1. Ennen rokotteen antamista se on lämmitettävä huoneenlämpöiseksi pyörittämällä injektiopulloa varovasti käsien välissä (enintään 5 minuuttia).
2. Moniannosinjektiopulloa on ravistettava varovasti ennen jokaista käyttökertaa kääntämällä se ylösalaisin vähintään viisi kertaa.

3. Sekä moniannosinjektiopullon että ruiskun sisältö tulee tarkastaa silmämääräisesti ruiskuun vetämisen jälkeen. Rokote on olomuodoltaan valkoinen läpikuultamaton emulsio. Jos se on tästä poikkeavan näköistä ja tai siinä on nähtävissä vierashiukkasia (korkista irronneet kumin palaset mukaan luettuina), rokote on hävitettävä.
4. Jokainen 0,5 ml:n tai 0,25 ml:n (puolikas annos) rokoteannos on vedettävä uuteen steriiliin ruiskuun pistosta varten ja annettava lihakseen.

Osittain käytetty moniannosinjektiopullo on hävitettävä välittömästi, jos:

- annosta ei ole sekoitettu täysin steriilillä menetelmällä.
- on syytä epäillä, että osittain käytetty injektiopullo on kontaminoitunut.
- injektiopullon sisältö on silminnähtäen kontaminoitunut, esimerkiksi sen ulkonäkö on muuttunut.

Jotta kaikkien rokotettujen henkilöiden saamat tuotteet voitaisiin jäljittää, rokotteen nimi ja eränumero tulee kirjata käyttämällä tarroja, jotka ovat antigeeni- ja adjuvantti-injektiopullot sisältävässä pakkauksessa.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta (<http://www.ema.europa.eu>).