

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

HUMENZA, suspensie en emulsie voor injectie
Pandemisch influenzavaccin (H1N1) (gesplitst virion, geïnactiveerd, met adjuvans)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

HUMENZA bestaat uit twee flacons: één flacon bevat het antigeen (suspensie) en één flacon bevat het adjuvans (emulsie); beide worden gemengd vóór toediening.

Na het mengen bevat 1 dosis (0,5 ml):

Gesplitst influenzavirus*, geïnactiveerd, met antigeen equivalent aan:
A/California/7/2009 (H1N1)-analoge stam (NYMC X-179A).....3,8 microgram**

* gekweekt in eieren

** uitgedrukt in microgram hemagglutinine

Dit vaccin voldoet aan de WGO-aanbevelingen en aan het EU-besluit voor de pandemie.

AF03-adjuvans bestaand uit squaleen (12,4 milligram), sorbitanoleaat (1,9 milligram), polyoxyethyleen-cetostearylether (2,4 milligram) en mannitol (2,3 milligram)

De suspensie en emulsie vormen, na menging, een vaccin van meerdere doses in een flacon. Zie rubriek 6.5 voor het aantal doses per flacon.

Hulpstoffen:

Het vaccin bevat 11,3 microgram thiomersal.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie en emulsie voor injectie.

Het antigeen is een kleurloze, heldere tot opaalachtige suspensie.

Het adjuvans is een witte, ondoorzichtige emulsie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van influenza in een officieel afgekondigde pandemische situatie (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Pandemische influenzavaccins moeten in overeenstemming met de officiële richtlijnen worden gebruikt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

In de verschillende leeftijdsgroepen zijn er voor Humenza, zoals weergegeven in rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1, beperkte gegevens (volwassenen van 18 tot en met 60 jaar oud), zeer beperkte gegevens (volwassenen van 61 jaar en ouder, kinderen van 6 maanden tot en met 17 jaar oud) en geen gegevens (kinderen jonger dan 6 maanden oud).

Kinderen vanaf 3 jaar, adolescenten en volwassenen tot en met 60 jaar:

Eén dosis van 0,5 ml op een gekozen datum.

Immunogeniteitsgegevens bekomen drie weken na de toediening van Humenza in klinische onderzoeken, geven aan dat één enkele dosis voldoende kan zijn.

Indien een tweede dosis wordt toegediend, moet er een tussenperiode van ten minste drie weken zijn tussen de eerste en de tweede dosis.

Ouderen boven de 60 jaar:

Eén dosis van 0,5 ml op een gekozen datum.

Een tweede dosis van het vaccin moet worden gegeven met een interval van ten minste drie weken.

Kinderen vanaf 6 maanden tot 3 jaar:

Een halve dosis van 0,25 ml op een gekozen datum.

Immunogeniteitsgegevens bekomen in een beperkt aantal kinderen tussen 6 en 35 maanden oud, duiden op een bijkomende immuunrespons bij een tweede halve dosis van 0.25 ml toegediend na een interval van 3 weken.

Indien een tweede halve dosis gegeven wordt dient er rekening gehouden te worden met de informatie vermeld in rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1.

Kinderen jonger dan 6 maanden:

Vaccinatie is momenteel niet aanbevolen voor deze leeftijdsgroep.

Zie rubriek 5.1 voor verdere informatie.

Het is aanbevolen dat personen die een eerste dosis van HUMENZA krijgen, het vaccinatieschema voltooien met HUMENZA (zie rubriek 4.4)

Wijze van toediening

De immunisatie moet worden uitgevoerd via intramusculaire injectie (IM), bij voorkeur in de deltoïdspier of in de anterolaterale dij (afhankelijk van de spiermassa).

Voor instructies over de bereiding, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Voorgeschiedenis van een anafylactische (d.w.z. levensbedreigende) reactie op één van de bestanddelen of restsporen (ovalbumine, eiwitten uit eieren en kip, neomycine, octoxinol-9 en formaldehyde). Indien vaccinatie noodzakelijk wordt geacht, moet reanimatieapparatuur voor noodgevallen direct beschikbaar zijn.

Zie rubriek 4.4. voor Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van dit vaccin aan personen met bekende overgevoeligheid (anders dan anafylactische reactie) voor het werkzame bestanddeel, voor enige van de hulpstoffen, voor thiomersal en voor de reststoffen (ovalbumine, eiwitten van eieren en kip, neomycine, octoxinol-9 en formaldehyde).

Zoals voor alle injecteerbare vaccins, dient er altijd een geschikte medische behandeling en toezicht beschikbaar te zijn, mocht zich een zeldzame anafylactische reactie na de toediening van het vaccin voordoen.

Vaccinatie zal worden uitgesteld bij patiënten met hevige koorts of acute infecties, mits de pandemische situatie dit toelaat.

HUMENZA nooit intravasculair toedienen.

Er zijn geen gegevens bekend over het subcutaan toedienen van Humenza. Daarom moeten artsen en medische beroepsbeoefenaars de voordelen en mogelijke risico's afwegen van het toedienen van het vaccin bij individuen met trombocytopenie of enige andere bloedingsstoornis die een intramusculaire injectie contra-indiceert, tenzij de mogelijke voordelen zwaarder wegen dan het risico van bloedingen.

Er zijn geen gegevens bekend over de toediening van AF03-adjuvans vaccins vóór of na andere typen influenzavaccins die zijn bedoeld voor pre-pandemisch of pandemisch gebruik.

De vorming van antistoffen bij patiënten met endogene of iatrogene immunosuppressie kan ontoereikend zijn.

Het is mogelijk dat niet bij alle gevaccineerde personen een beschermende immuunrespons opgewekt wordt (zie rubriek 5.1).

Uit zeer beperkte gegevens bij kinderen van 6 tot en met 35 maanden oud (N=96), die met een tussenperiode van 3 weken twee doses kregen van 0,25 ml (de helft van de dosis voor volwassenen), blijkt dat er een stijging is in de frequentie van bijwerkingen op de injectieplaats en van algemene symptomen (zie rubriek 4.8). Met name de frequentie van koorts (axillaire temperatuur $\geq 38^\circ\text{C}$) kan aanzienlijk toenemen na de tweede dosis. Daarom is het bij jonge kinderen (bijv. tot ongeveer 8 jaar) aanbevolen om na elke vaccinatie de temperatuur op te volgen en maatregelen te nemen om de koorts te verlagen (zoals koortswerende geneesmiddelen indien klinisch noodzakelijk geacht).

Er zijn zeer beperkte veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens beschikbaar uit klinische onderzoeken van HUMENZA bij volwassenen ouder dan 60 jaar.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over veiligheid, immunogeniteit of werkzaamheid die de uitwisselbaarheid van HUMENZA met andere H1N1 pandemische vaccins ondersteunen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de gelijktijdige toediening van HUMENZA met andere vaccins. Als gelijktijdige toediening van een ander vaccin echter overwogen wordt, dient de immunisatie in verschillende ledematen te worden gegeven. Bijwerkingen kunnen heviger zijn.

De immunologische respons kan verminderd zijn als de patiënt een immunosuppressieve behandeling ondergaat.

Na griepvaccinatie kunnen er vals-positieve serologische testresultaten worden waargenomen via de ELISA-methode voor antilichamen op humane immunodeficiëntievirus-1 (HIV-1), hepatitis C-virus en vooral HTLV-1. In dergelijke gevallen is de Western blot-methode negatief. Deze voorbijgaande vals-positieve resultaten kunnen worden veroorzaakt door de IgM-productie als reactie op het vaccin.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn nog geen gegevens gegenereerd over het HUMANZA-vaccin, of enig ander vaccin met AF03 als adjuvans, bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven.

Een onderzoek naar de toxiciteit op de reproductiviteit en op de ontwikkeling uitgevoerd bij konijnen met HUMENZA toonde geen effecten aan op de embryofetale ontwikkeling.

Het gebruik van HUMENZA kan worden overwogen tijdens de zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding als dit noodzakelijk geacht wordt, waarbij de officiële aanbevelingen in acht dienen genomen te worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sommige van de effecten vermeld in rubriek 4.8 “Bijwerkingen” kunnen een invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

- Klinische onderzoeken

Volwassenen en ouderen:

In een open-label klinische studie werden twee doses (0,5 ml) HUMENZA toegediend met een interval van 3 weken bij 153 personen (99 volwassenen en 54 ouderen).

Lokale en systemische reacties traden op binnen 7 dagen na toediening van een vaccin. Deze reacties verdwenen doorgaans spontaan binnen 1 tot 3 dagen na het ontstaan. De ernst van deze reacties varieerde van graad 1 (mild) tot graad 2 (matig). Het percentage graad 3 (ernstig) reacties lag algeheel laag ($\leq 2\%$).

De meest voorkomende reactie was pijn op de injectieplaats.

Over het algemeen kwamen de reacties vaker voor bij volwassenen dan bij ouderen en kwamen ze minder vaak voor na de tweede dosis in beide leeftijdsgroepen.

De bijwerkingen die werden gemeld na enige vaccinatie worden hieronder opgesomd aan de hand van de volgende frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Zenuwstelselaandoeningen

- Zeer vaak: hoofdpijn

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

- Zeer vaak: myalgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

- Zeer vaak: pijn op injectieplaats
- Vaak: malaise, rillingen, koorts, reacties op injectieplaats zoals induratie, erytheem, zwelling, ecchymosis.

Kinderen en adolescenten (van 3 tot en met 17 jaar oud):

In een open-label klinische studie werden twee doses (0,5 ml) HUMENZA toegediend met een interval van 3 weken bij 50 kinderen van 3 tot en met 8 jaar oud en bij 49 adolescenten van 9 tot en met 17 jaar oud. De veiligheid werd beoordeeld na elke toediening.

Over het algemeen waren de reacties frequenter bij kinderen en adolescenten dan bij volwassenen en ouderen.

Lokale en systemische reacties traden op binnen 7 dagen na toediening van een vaccin. Deze reacties verdwenen doorgaans spontaan binnen 1 tot 3 dagen na het ontstaan.

De ernst van de lokale en de systemische reacties was hoofdzakelijk van graad 1 (licht) tot graad 2 (matig). Het percentage reacties van graad 3 (ernstig) lag over het algemeen laag (van 2 tot 14% bij kinderen van 3 tot en met 8 jaar oud en van 2 tot 8,2% bij adolescenten van 9 tot en met 17 jaar oud).

Bij kinderen van 3 tot en met 8 jaar oud waren de meest voorkomende reacties pijn op de injectieplaats en erytheem op de injectieplaats. Over het algemeen werd er een hogere frequentie van reacties op de injectieplaats en koorts gemeld bij deze leeftijdsgroep dan bij adolescenten. Er werd bovendien een hogere frequentie van koorts en hoofdpijn gemeld na de tweede dosis dan na de eerste dosis.

Bij adolescenten van 9 tot en met 17 jaar oud, waren de meest voorkomende reacties pijn op de injectieplaats en hoofdpijn. Een hogere frequentie hoofdpijn werd gemeld bij deze leeftijdsgroep dan bij de groepen met kinderen, volwassenen en ouderen.

Het percentage personen dat de volgende bijwerkingen meldde na elke dosis wordt in de tabel hieronder weergegeven per leeftijdsgroep:

	Kinderen (N=50)		Adolescenten (N=49)	
	Van 3 tot en met 8 jaar oud		Van 9 tot en met 17 jaar oud	
	1 ^e dosis	2 ^e dosis	1 ^e dosis	2 ^e dosis
Pijn op de injectieplaats	80,0%	74,0%	79,6%	67,3%
Erytheem op de injectieplaats	36,0%	38,0%	22,4%	22,4%
Zwelling op de injectieplaats	20,0%	18,0%	12,2%	12,2%
Verharding op de injectieplaats	18,0%	10,0%	10,2%	12,2%
Bloeding op de injectieplaats	18,0%	12,0%	4,1%	2,0%
Koorts ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	4,0%	20,0%	6,1%	6,1%
Hoofdpijn	20,0%	32,0%	57,1%	42,9%
Malaise	20,0%	36,0%	36,7%	32,7%
Myalgie	32,0%	24,0%	36,7%	32,7%
Rillingen	16,0%	18,0%	26,5%	26,5%

Betreffende ongevraagde reacties na eender welke vaccinatie, werd warmte op de injectieplaats (4%) gemeld bij kinderen van 3 tot en met 8 jaar oud en orofaryngeale pijn (6,1%) bij adolescenten van 9 tot en met 17 jaar oud.

Kinderen van 6 tot en met 35 maanden oud:

In een open-label klinisch onderzoek zijn twee halve doses (0,25 ml) HUMENZA toegediend met een interval van 3 weken aan 48 kinderen van 6 tot en met 11 maanden oud en aan 48 kinderen van 12 tot en met 35 maanden oud.

Lokale en systemische reacties traden op binnen 7 dagen na toediening van een vaccin. Deze reacties verdwenen meestal vanzelf binnen 1 tot 3 dagen na het ontstaan.

De ernst van de lokale en systemische reacties was hoofdzakelijk graad 1 (licht) tot graad 2 (matig). Het percentage van reacties van graad 3 (ernstig) lag over het algemeen laag (van 6,5 tot 8,3% bij kinderen van 6 tot en met 11 maanden oud en van 8,3 tot 12,5% bij kinderen van 12 tot en met 35 maanden oud).

Over het algemeen werden er minder lokale en systemische reacties waargenomen bij kinderen van 6 tot en met 35 maanden oud dan bij kinderen in de leeftijd van 3 tot en met 8 jaar, behalve koorts, wat vaker voorkwam bij kinderen van 6 tot en met 23 maanden oud. Over het algemeen werden er meer systemische reacties gemeld bij kinderen van 6 tot en met 11 maanden oud dan bij kinderen van 12 tot en met 23 maanden oud.

Het percentage personen dat de volgende bijwerkingen meldde na elke dosis wordt in de tabel hieronder weergegeven per leeftijdsgroep:

	Kinderen (N=48) van 6 tot en met 11 maanden oud		Kinderen (N=48) van 12 tot en met 35 maanden oud			
	1 ^e dosis	2 ^e dosis	1 ^e dosis	2 ^e dosis		
Pijn/gevoeligheid op de injectieplaats	18,8%	28,3%	50,0%		29,2%	
Erytheem op de injectieplaats	10,4%	19,6%	14,6%		33,3%	
Zwelling op de injectieplaats	8,3%	6,5%	2,1%		12,5%	
Verharding op de injectieplaats	8,3%	21,7%	12,5%		12,5%	
Bloeding op de injectieplaats	2,1%	4,3%	6,3%		6,3%	
			12 tot en met 23 maanden oud		24 tot en met 35 maanden oud	
			1 ^e dosis	2 ^e dosis	1 ^e dosis	2 ^e dosis
Koorts ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	8,3%	32,6%	28,6%	7,1%	0,0%	11,8%
Hoofdpijn					2,9%	5,9%
Malaise					17,6%	17,6%
Myalgie					11,8%	17,6%
Rillingen					5,9%	17,6%
Braken	25,0%	23,9%	7,1%	0,0%		
Abnormaal huilen	39,6%	37,0%	14,3%	14,3%		
Slaperigheid	22,9%	30,4%	14,3%	28,6%		
Verlies van eetlust	33,3%	30,4%	42,9%	21,4%		
Geïrriteerdheid	45,8%	50,0%	28,6%	28,6%		

Betreffende ongevraagde reacties na eender welke vaccinatie, werd diarree (4,3%) gemeld bij kinderen van 6 tot en met 11 maanden oud en hoesten (4,2%) bij kinderen van 12 tot en met 35 maanden oud.

- Postmarketing surveillance:

Uit postmarketing surveillance van interpandemische trivalente vaccins zijn de volgende bijwerkingen zeer zelden gemeld, zelfs indien het exacte incidentiecijfer niet nauwkeurig kan worden berekend:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Voorbijgaande trombocytopenie, voorbijgaande lymfadenopathie

Immuunsysteemaandoeningen:

Allergische reacties, in zeldzame gevallen leidend tot shock, angio-oedeem

Zenuwstelselaandoeningen:

Neuralgie, paresthesie, koortsstuipen, neurologische aandoeningen, zoals encefalomyelitis, neuritis en syndroom van Guillain-Barré

Bloedvataandoeningen:

Vasculitis, in zeer zeldzame gevallen geassocieerd met tijdelijke aantasting van de nieren

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Gegeneraliseerde huidreacties, inclusief jeuk, netelroos of specifieke huiduitslag

Dit geneesmiddel bevat thiomersal (een organokwikverbinding) als bewaarmiddel en daarom is het mogelijk dat overgevoeligheidsreacties kunnen optreden (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Influenzavaccins, ATC-code J07BB02.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder zogenaamde “voorwaardelijke toelating”.

Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) zal alle nieuwe informatie over dit geneesmiddel beoordelen en zonodig zal de samenvatting van de productkenmerken worden aangepast.

Deze sectie beschrijft de klinische ervaring met HUMENZA na toediening van één of twee vaccin doses (0,5 ml of 0,25 ml) met een tussenperiode van 3 weken.

De immunogeniciteit die 21 dagen na elke dosis onderzocht werd volgens de hemagglutinatie-inhibitie (HI)-methode, is hieronder vermeld voor elke leeftijdsgroep en per seroprotectiepercentage, seroconversiepercentage en de seroconversiefactor.

Het seroprotectiepercentage komt overeen met de proportie personen met een titer na vaccinatie van $\geq 1:40$.

Het seroconversiepercentage komt overeen met de proportie personen met titer vóór vaccinatie van $< 1:10$, een titer na vaccinatie van $\geq 1:40$, of de proportie personen met een $\geq$ viervoudige toename van de titer na vaccinatie in vergelijking met deze vóór vaccinatie.

De seroconversiefactor komt overeen met het geometrische gemiddelde van de individuele ratio's (post-/pre-vaccinatie titers).

Voor alle leeftijdsgroepen:

- De immunogeniciteitsresultaten behaald met de seroneutralisatie (SN)-methode zijn gelijkaardig aan deze behaald met de HI-methode.
- Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over de persistentie van de antilichamen.

Volwassenen (18 tot en met 60 jaar oud):

In een klinisch onderzoek is de immunogeniciteit 21 dagen na elke injectie met HUMENZA, toegediend met een interval van 21 dagen, beoordeeld bij 99 volwassenen.

De seroprotectiegraad, de seroconversiegraad en de seroconversiefactor, waarbij werd gebruikgemaakt van de hemagglutinatie-inhibitie (HI)-methode, waren als volgt:

	Volwassenen (18 tot en met 60 jaar oud)	
	Totaal geïnccludeerde personen N= 99	Seronegatieve personen vóór vaccinatie N= 55
21 dagen na 1^e dosis		
Seroprotectiepercentage* % [95% BI]	97,0% [91,4; 99,4]	94,5% [84,9; 98,9]
Seroconversiepercentage** % [95% BI]	93,9% [87,3; 97,7]	94,5% [84,9; 98,9]
Seroconversiefactor*** [95% BI]	76,0 [56,6; 102]	94,0 [64,5; 137]
21 dagen na 2^e dosis		
Seroprotectiepercentage* % [95% BI]	100% [96,3; 100]	100% [96,3; 100]
Seroconversiepercentage** % [95% BI]	99,0% [94,4; 100]	100% [96,3; 100]
Seroconversiefactor*** [95% BI]	115 [89,1; 147]	178 [134; 235]

* Proportie van personen met een titer na vaccinatie van $1:\geq 40$

** Voor personen met een titer vóór vaccinatie van $<1:10$, proportie van personen met een titer na vaccinatie van $\geq 1:40$ en voor personen met een titer vóór vaccinatie van $\geq 1:10$, proportie van personen met een $\geq$ viervoudige toename in titer na vaccinatie in vergelijking met deze vóór vaccinatie

*** Geometrisch gemiddelde van individuele ratio's (post-/pre-vaccinatietiters)

Ouderen (>60 jaar):

In een klinisch onderzoek is de immunogeniciteit 21 dagen na elke injectie met HUMENZA, toegediend met een interval van 21 dagen, beoordeeld bij 54 ouderen (29 ouderen van 61 tot en met 70 jaar oud, 18 ouderen van 71 tot en met 80 jaar oud en 7 ouderen van 81 jaar en ouder).

Het seroprotectiepercentage, het seroconversiepercentage en de seroconversiefactor, met de HI-methode, waren als volgt:

	Ouderen 61 tot en met 70 jaar oud		Ouderen 71 tot en met 80 jaar oud		Ouderen 81 jaar en ouder	
	Totaal geïnccludee rde personen N= 29	Seronegatieve personen vóór vaccinatie N= 14	Totaal geïnccludee rde personen N= 18	Seronegatieve personen vóór vaccinatie N= 7	Totaal geïnccludee rde personen N= 7	Seronegatieve personen vóór vaccinatie N= 1
21 dagen na 1^e dosis						
Seroprotectie- percentage* % [95% BI]	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% Niet berekend
Seroconversie- percentage** % [95% BI]	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% Niet berekend
Seroconversie- factor*** [95% BI]	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 Niet berekend
21 dagen na 2^e dosis						
Seroprotectie- percentage* % [95% BI]	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% Niet berekend
Seroconversie- percentage** % [95% BI]	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% Niet berekend
Seroconversie- factor*** [95% BI]	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 Niet berekend

* Proportie van personen met een titer na vaccinatie van ≥ 40

** Voor personen met een titer vóór vaccinatie van < 10 , proportie van personen met een titer na vaccinatie van ≥ 40 en voor personen met een titer vóór vaccinatie van ≥ 10 , proportie van personen met een $\geq$ viervoudige toename in titer na vaccinatie in vergelijking met die vóór vaccinatie

*** Geometrisch gemiddelde van individuele ratio's (post-/pre-vaccinatietiters)

Kinderen en adolescenten (van 3 tot en met 17 jaar oud):

In een klinisch onderzoek is de immunogeniciteit 21 dagen na elke injectie met HUMENZA, toegediend met een interval van 21 dagen, beoordeeld bij 50 kinderen van 3 tot en met 8 jaar oud en 49 adolescenten van 9 tot en met 17 jaar oud.

De seroprotectiegraad, de seroconversiegraad en de seroconversiefactor, met de HI-methode, waren als volgt:

	Kinderen (3 tot en met 8 jaar oud)	Adolescenten (9 tot en met 17 jaar oud)	
	Totaal geïncludeerde personen N=50	Totaal geïncludeerde personen N=49	Totaal geïncludeerde personen N=37
21 dagen na 1^e dosis			
Seroprotectiepercentage* % [95% BI]	100% [92,9; 100]	100% [92,6; 100]	100% [90,5; 100]
Seroconversiepercentage** % [95% BI]	100% [92,9; 100]	100% [92,6; 100]	100% [90,5; 100]
Seroconversiefactor*** % [95% BI]	124 [99,6; 156]	177 [130; 241]	203 [149; 276]
21 dagen na 2^e dosis			
Seroprotectiepercentage* % [95% BI]	100% [92,7; 100]	100% [92,7; 100]	100% [90,5; 100]
Seroconversiepercentage** % [95% BI]	100% [92,7; 100]	100% [92,6; 100]	100% [90,5; 100]
Seroconversiefactor*** % [95% BI]	883 [745; 1046]	527 [393; 706]	745 [620; 895]

* Proportie van personen met een titer na vaccinatie van $\geq 1:40$

** Voor personen met een titer vóór vaccinatie van $< 1:10$, proportie van personen met een titer na vaccinatie van $\geq 1:40$ en voor personen met een titer vóór vaccinatie van $\geq 1:10$, proportie van personen met een $\geq$ viervoudige toename in titer na vaccinatie in vergelijking met deze vóór vaccinatie

*** Geometrisch gemiddelde van individuele ratio's (post-/pre-vaccinatietiters)

Alle kinderen in de leeftijd van 3 tot en met 8 jaar waren seronegatief vóór vaccinatie.

Kinderen (6 tot en met 35 maanden oud):

In een open-label klinisch onderzoek zijn twee halve doses (0,25 ml) HUMENZA toegediend met een interval van 3 weken aan 48 kinderen van 6 tot en met 11 maanden oud en aan 48 kinderen van 12 tot en met 35 maanden oud.

De immunogeniciteit 21 dagen na elke halve dosis (0,25 ml) HUMENZA wat betreft het seroprotectiepercentage, het seroconversiepercentage en de seroconversiefactor met de HI-methode was als volgt:

	Kinderen (6 tot en met 11 maanden oud)	Kinderen (12 tot en met 35 maanden oud)
	Totaal geïncubeerde personen N=48	Totaal geïncubeerde personen N=48
21 dagen na 1^e dosis		
Seroprotectiepercentage* % [95% BI]	95,7% [85,5; 99,5]	97,8% [88,5; 99,9]
Seroconversiepercentage** % [95% BI]	95,7% [85,5; 99,5]	97,8% [88,5; 99,9]
Seroconversiefactor*** [95% BI]	39,9 [30,8; 51,7]	50,7 [38,1; 67,4]
21 dagen na 2^e dosis		
Seroprotectiepercentage* % [95% BI]	100% [91,8; 100]	100% [92,5; 100]
Seroconversiepercentage** % [95% BI]	100% [91,8; 100]	100% [92,5; 100]
Seroconversiefactor*** [95% BI]	602 [495; 731]	543 [441; 670]

* Proportie van personen met een titer na vaccinatie van $\geq 1:40$

** Voor personen met een titer vóór vaccinatie van $< 1:10$, proportie van personen met een titer na vaccinatie van $\geq 1:40$ en voor personen met een titer vóór vaccinatie van $\geq 1:10$, proportie van personen met een $\geq$ viervoudige toename in titer na vaccinatie in vergelijking met deze vóór vaccinatie

*** Geometrisch gemiddelde van individuele ratio's (post-/pre-vaccinatietiters)

Alle kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden waren seronegatief vóór vaccinatie.

Informatie uit niet-klinische onderzoeken

Een challenge-onderzoek met fretten toonde een vergelijkbare bescherming van het vaccin aan na één of twee humane doses en dit op basis van macroscopisch onderzoek van de longen, verlies van lichaamsgewicht (als indicator van ziekte na challenge) en virale belasting in de longen en de bovenste luchtwegen.

Het vermogen van één of twee toedieningen van HUMENZA om de fretten te beschermen tegen infectie in de longen is beoordeeld. Groepen van 7 fretten werden intramusculair (IM) geïmmuniseerd met één humane dosis HUMENZA (3,8 µg HA en een volledige dosis AF03) (op D21) of 2 doses van een humane dosis met 3-wekelijkse intervallen (op D0 en D21) en vergeleken met een controlegroep (AF03 adjuvans verdund in PBS). Vier weken na de laatste toediening van het vaccin, werden de fretten besmet met de wild-type homologe stam A/H1N1/Netherlands/602/2009.

Eén enkele toediening van een humane dosis HUMENZA veroorzaakte HI-titers ≥ 80 en MN (Microneutralizatie) titers ≥ 160 specifiek voor de vaccinstam bij 100% van de gevaccineerde dieren en behandeling met twee doses verhoogde duidelijk (ten minste een 5-voudige toename) de HI- en MN-antilichaamtiters. Een gemiddelde afname van lichaamsgewicht van 20% werd 4 dagen na infectie vastgesteld in de controlegroep. Deze afname in lichaamsgewicht werd gereduceerd tot $\leq 8\%$ bij de dieren die 1 of 2 doses HUMENZA kregen. Vier dagen na de besmetting was, in de controlegroep, 34% van de longen aangetast en vertoonde longlaesies geassocieerd met hoge waarden van virusreproductie in het longweefsel ($\geq 4,7$ TCID₅₀/g weefsel).

Bij fretten die één of twee doses HUMENZA kregen, werd een significante afname van longschade (respectievelijk 4% of 1% van de aangetaste long) en van virale belasting van de longen (meer dan 4 log₁₀ afname) bereikt, wat resulteert in respectievelijk 86% (6 van de 7 fretten) of 100% van de fretten zonder waarneembaar virus in de longen. De bescherming tegen infectie in de longen was geassocieerd met door het vaccin geïnduceerde HI-titers ≥ 40 , een titer beschreven bij mensen als geassocieerd met bescherming tegen seizoensgriep. Virale shedding werd beoordeeld door het meten van de virale replicatie in zowel neus- als keeluitstrijkjes en de resultaten toonden aan dat HUMENZA de viral load in de bovense luchtwegen consistent kon verlagen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Beschikbare niet-klinische gegevens verkregen met HUMENZA-vaccin of met hetzelfde vaccin maar met een andere stam (A/H5N1) hebben geen speciale gevaren voor mensen aangetoond op basis van conventionele onderzoeken naar de toxiciteit na herhaalde doses, onderzoeken naar de toxiciteit op de reproductie en de ontwikkeling en pneumopathologisch onderzoek van de longen.

Herhaalde injecties van het vaccin hebben geleid tot matige, lokale inflammatie bij konijnen en hebben niet geleid tot verergering van de longontsteking na blootstelling aan het parentale wild-type-virus bij apen. Konijnen behandeld met een vaccin, of enkel met adjuvans AF03, toonden een lichte toename van apoptose/necrose in de lacrimale weefsels bij doses hoger dan de dosis voor mensen. Vrouwelijke konijnen behandeld met het vaccin vóór de paring en tijdens de zwangerschap toonden geen effecten op de embryofetale ontwikkeling.

Het adjuvans, AF03, was niet mutageen of clastogeen en leidde in onderzoeken naar de toxiciteit na herhaalde doses (bij ratten en konijnen) tot voorbijgaande, inflammatoire veranderingen. De onderzoeken naar de toxiciteit bij de reproductie en de ontwikkeling uitgevoerd bij ratten en konijnen met AF03 toonden bij de vrouwtjes geen effecten op de vruchtbaarheid, de zwangerschap, de embryofetale ontwikkeling of de vroegtijdige postnatale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Flacon met antigeen:

Thiomersal

Natriumchloride

Kaliumchloride

Dinatriumfosfaatdihydraat

Kaliumdiwaterstoffosfaat

Water voor injecties

Flacon met adjuvans:

Natriumchloride

Kaliumchloride

Dinatriumfosfaatdihydraat

Kaliumdiwaterstoffosfaat

Water voor injecties

Zie rubriek 2 voor adjuvans.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

6 maanden.

Na het mengen moet HUMENZA worden bewaard in de koelkast (2°C - 8°C) en binnen 24 uur worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Voor bewaring na opening, zie rubriek 6.3.

De flacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een verpakking bestaat uit:

- Een verpakking van 10 flacons (type I-glas) van 1,5 ml suspensie (antigeen) met stop (chlorobutyl).
- Een verpakking van 10 flacons (type I-glas) van 4,5 ml emulsie (adjuvans) met stop (chlorobutyl).

Aantal doses na vermenging van de inhoud van de flacon met antigeen met de inhoud van de flacon met adjuvans: 10 doses van 0,5 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

HUMENZA bestaat uit 2 afzonderlijke flacons:

- één flacon met het antigeen (suspensie)
- één flacon met het adjuvans (emulsie)

De twee bestanddelen moeten vóór gebruik worden vermengd.

Instructies voor menging van het vaccin:

1. Voordat beide flacons (antigeen en adjuvans) vóór gebruik worden gemengd, moeten ze op kamertemperatuur komen en moeten ze voorzichtig tussen de handen worden gedraaid en visueel worden gecontroleerd op enig vreemd partikelmateriaal en/of afwijkend fysiek beeld. In het geval één van deze punten voorkomt (waaronder rubberdeeltjes van de stop), moet het vaccin worden weggegooid.
2. Het vaccin wordt gemengd door de hele inhoud van de flacon met antigeen op te zuigen met een steriele spuit en naald en in de flacon met adjuvans te injecteren.
3. Na toevoeging van het antigeen aan het adjuvans, moet het mengsel voorzichtig worden geschud met ten minste 5 draaiende bewegingen. Na het mengen is het vaccin een witte opake emulsie.
4. Het volume van HUMENZA, na vermenging, is ten minste 6 ml en laat een afname toe van meerdere doses (flacon met meerdere doses). Zie de aanbevolen dosering in rubriek 4.2 voor de toe te dienen dosis.
5. Na vermenging dient HUMENZA in de koelkast (2°C - 8°C) te worden bewaard (plaats het nooit in de vriezer) en moet het binnen 24 uur worden gebruikt.
6. Om het traceren en tijdig weggooien van gedeeltelijk gebruikte flacons te vergemakkelijken, wordt aangeraden om duidelijk de datum en het uur van vermenging op het etiket van de flacon met adjuvans te schrijven.

Instructies voor de toediening van het vaccin:

1. Vóór injectie moet het vaccin op kamertemperatuur komen door de flacon voorzichtig tussen de handen te draaien (gedurende ten hoogste 5 minuten).
2. Vóór iedere toediening moet de flacon met meerdere doses voorzichtig worden geschud met ten minste 5 draaiende bewegingen.
3. De inhoud van de flacon met meerdere doses, evenals de inhoud van de spuit na opzuiging, moet visueel worden gecontroleerd. Het vaccin is een witte opake emulsie. Indien een afwijking wordt waargenomen van deze beschrijving en/of er enig vreemd partikelmateriaal wordt waargenomen (waaronder rubberdeeltjes van de stop), moet het vaccin worden weggegooid.
4. Iedere dosis van 0,5 ml of 0,25 ml (halve dosis) van het vaccin opzuigen met een nieuwe steriele spuit voor injectie en intramusculair toedienen.

Een gedeeltelijk gebruikte flacon met meerdere doses moet onmiddellijk worden weggegooid indien:

- niet de hele tijd is waargenomen dat de doses steriel zijn opgezogen;
- er een verdenking op besmetting is van de gedeeltelijk gebruikte flacon;
- er duidelijk bewijs van besmetting is, zoals een verandering in het beeld.

Om de traceerbaarheid te behouden van het product dat elke gevaccineerde persoon heeft gekregen, moeten de naam van het vaccin en het lotnummer worden genoteerd door gebruik te maken van de stickers die zijn geleverd in de verpakking met zowel de flacons met antigeen als adjuvans.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).