

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

HUMENZA suspension och emulsion till injektionsvätska, emulsion
Pandemiskt influensavaccin (H1N1) (spjälkat virus, inaktiverat, med adjuvans)

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

HUMENZA består av två injektionsflaskor: en injektionsflaska innehållande antigen (suspension) och en injektionsflaska innehållande adjuvans (emulsion), vilka blandas före administrering.

Efter blandning innehåller en dos (0,5 ml):

Inaktiverat spjälkat influensavirus* innehållande antigen motsvarande:

A/California/7/2009 (H1N1)-liknande stam (NYMC X-179A).....3,8 mikrogram**

* odlat i ägg

** uttryckt i mikrogram hemagglutinin.

Detta vaccin uppfyller WHO:s rekommendationer och EU:s beslut för pandemin.

AF03 adjuvans bestående av skvalen (12,4 milligram), sorbitanoleat (1,9 milligram), polyoxyetylencetostearyleter (2,4 milligram) och mannitol (2,3 milligram).

När suspensionen och emulsionen blandas erhålls ett flerdosvaccin i en injektionsflaska. Se avsnitt 6.5 för antalet doser per injektionsflaska.

Hjälpämnen:

Vaccinet innehåller 11,3 mikrogram tiomersal.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSform

Suspension och emulsion till injektionsvätska, emulsion
Antigenet är en färglös, klar till opaliserande suspension.
Adjuvanset är en vit, ogenomskinlig emulsion.

4. Kliniska uppgifter

4.1 Terapeutiska indikationer

Influensaprophylax vid en officiellt deklarerad pandemisituation (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Vaccin mot pandemisk influensa skall användas i enlighet med officiella riktlinjer

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

I de olika åldersgrupperna finns begränsade data (vuxna 18 till 60 år), mycket begränsade data (vuxna över 61 års ålder, barn mellan 6 månader och 17 år) eller inga data (barn yngre än 6 månader) för HUMENZA, vilket beskrivs i avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1.

Barn från 3 års ålder, ungdomar och vuxna upp till 60 års ålder :

En dos på 0,5 ml ges på ett utsatt datum.

Immungenitetsdata tre veckor efter administrering av Humenza i kliniska studier tyder på att en enkeldos kan vara tillräcklig.
Om en andra dos ges ska den första och den andra dosen ges med åtminstone 3 veckors intervall.

Äldre (äldre än 60 år):

En dos på 0,5 ml ges på ett utsatt datum.
En andra vaccindos skall ges efter ett intervall på åtminstone tre veckor.

Barn från 6 månaders ålder till yngre än 3 års ålder:

En halv dos på 0,25 ml ges på ett utsatt datum.
Immungenitetsdata från ett begränsat antal barn i 6 till 35 månaders ålder visar ytterligare immunsvaret på en andra halvdos om 0,25 ml som ges med tre veckors intervall.
Om en andra vaccindos används bör informationen som ges i avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1 beaktas.

Barn yngre än 6 månader:

Vaccination rekommenderas för närvarande inte för denna åldersgrupp.

För ytterligare information, se avsnitt 5.1.

Det rekommenderas att personer som får en första dos HUMENZA fullföljer vaccinationsprogrammet med HUMENZA (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Vaccinationen ges som intramuskulär injektion (i.m.), företrädesvis i deltamuskeln eller anterolaterala delen av låret (beroende på muskelmassan).

För anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Tidigare anafylaktisk (dvs. livshotande) reaktion mot någon av vaccinets beståndsdelar eller rests substanser (ovalbumin, ägg- och kycklingprotein, neomycin, oktoxinol-9, formaldehyd). Om vaccinering bedöms vara nödvändig ska utrustning för återupplivning finnas omedelbart tillgänglig om behov skulle uppstå.

Se avsnitt 4.4 angående varningar och försiktighet.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet krävs vid administrering av detta vaccin till personer med känd överkänslighet (annan än anafylaktisk reaktion) mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne, mot tiomersal och mot rests substanser (ovalbumin, ägg- och kycklingprotein, neomycin, oktoxinol-9, formaldehyd).

Liksom för alla vacciner för injektion skall lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas omedelbart tillgänglig i händelse av en sällsynt anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Om pandemisituationen tillåter skall vaccineringen skjutas upp hos patienter med svår febersjukdom eller akut infektion.

HUMENZA får under inga omständigheter administreras intravaskulärt.

Data avseende subkutan administrering av HUMENZA saknas. Vårdpersonal ska därför väga nyttan mot möjliga risker med administrering av vaccinet till personer med trombocytopeni eller någon blödningsrubbning som kontraindicerar intramuskulär injektion såvida inte den möjliga nyttan överväger risken för blödning.

Det saknas data gällande administrering av vacciner med AF03-adjuvans före eller efter andra typer av influensavaccin avsedda för prepandemisk eller pandemisk användning.

Antikroppssvaret kan vara otillräckligt hos patienter med endogen eller iatrogen immunsuppression.

Ett skyddande immunsvar uppnås eventuellt inte hos alla vaccinerade (se avsnitt 5.1).

Mycket begränsande data från barn i åldern 6 till 35 månader (N=96) som fick två doser med 0,25 ml (halva vuxendosen) med 3 veckors intervall mellan doserna tyder på en ökning av frekvensen av reaktioner vid injektionsstället och allmänna symtom (se avsnitt 4.8). I synnerhet kan frekvensen av feber ($\geq 38^\circ\text{C}$ i armhålan) öka avsevärt efter den andra dosen. Monitorering av kroppstemperaturen och åtgärder för att sänka febern (t.ex. febernedsättande medel utefter kliniskt behov) rekommenderas därför hos små barn (t.ex. upp till cirka 8 års ålder) efter varje vaccination.

Det finns mycket begränsade säkerhets- och immungenitetsdata från kliniska prövningar med Humenza hos vuxna äldre än 60 år.

Det saknas säkerhets-, immungenitets- och effektdata som stöd till utbytbarhet mellan HUMENZA och andra H1N1-pandemivaccin.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Data saknas avseende samtidig administrering av HUMENZA med andra vacciner. Om samtidig administrering med ett annat vaccin ändå övervägs, skall vaccination ges i olika extremiteter. Observera att biverkningar kan intensifieras.

Ett minskat immunsvar kan förekomma i de fall då patienten genomgår immunsuppressiv behandling.

Efter vaccination mot influensa kan falskt positiva resultat observeras vid serologiska undersökningar med ELISA-metoden för detektion av antikroppar mot humant immunbristvirus (HIV-1), hepatit C och, särskilt, HTLV-1. I dessa fall ger Western blot-teknik negativa resultat. De övergående falskt positiva resultaten kan bero på IgM-produktion som en reaktion på vaccinet.

4.6 Graviditet och amning

Data saknas avseende administrering av vaccinet HUMENZA eller annat vaccin innehållande adjuvans AF03 till gravida eller ammande kvinnor.

En toxicitetsstudie av reproduktion och utveckling som genomförts på kanin med HUMENZA visade ingen effekt på embryo-fetal utveckling.

Användning av HUMENZA kan övervägas under graviditet och amning om det anses nödvändigt och i enlighet med officiella rekommendationer.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vissa av de biverkningar som nämns i avsnitt 4.8 ”Biverkningar” kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

- Kliniska prövningar

Vuxna och äldre

I en öppen klinisk prövning har två doser (0,5 ml) HUMENZA administrerats med ett 3-veckorsintervall till 153 patienter (99 vuxna och 54 äldre).

Lokala och systemiska reaktioner inträffade inom 7 dagar efter administrering av vaccin. Dessa reaktioner försvann vanligtvis av sig själva inom 1 till 3 dagar efter debut. Allvarlighetsgraden hos dessa reaktioner var mellan grad 1 (lindriga) och grad 2 (måttliga). Andelen reaktioner av grad 3 (svåra) var generellt låg ($\leq 2\%$).

Den vanligaste reaktionen var smärta vid injektionsstället.

Generellt sett var reaktioner vanligare hos vuxna än hos äldre och mindre vanliga efter den andra dosen i båda åldersgrupperna.

Biverkningar som rapporterats efter vaccination listas nedan enligt följande frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Centrala och perifera nervsystemet

- Mycket vanliga: huvudvärk

Muskuloskeletal systemet och bindväv

- Mycket vanliga: myalgi

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

- Mycket vanliga: smärta vid injektionsstället
- Vanliga: sjukdomskänsla, frossa, feber, reaktioner vid injektionsstället såsom induration, erytem, svullnad, ekkymos.

Barn och ungdomar (i åldern 3 till 17 år):

I en öppen klinisk prövning har två doser (0,5 ml) HUMENZA administrerats med ett 3-veckorsintervall till 50 barn i åldern 3 till 8 år och 49 ungdomar i åldern 9 till 17 år. Säkerhet har utvärderats efter varje administrering.

Generellt sett var reaktioner vanligare hos barn och ungdomar än hos vuxna och äldre.

Lokala och systemiska reaktioner inträffade inom 7 dagar efter administrering av vaccin. Dessa reaktioner försvann vanligtvis av sig själva inom 1 till 3 dagar efter debut.

Allvarlighetsgraden hos lokala och systemiska reaktioner var huvudsakligen mellan grad 1 (lindriga) och grad 2 (måttliga). Andelen reaktioner av grad 3 (svåra) var generellt låg (från 2 till 14% hos barn i åldern 3 till 8 år och 2 till 8,2% hos ungdomar från 9 till 17 års ålder).

Hos barn i åldern 3 till 8 år var de vanligaste reaktionerna smärta vid injektionsstället och erytem vid injektionsstället. Generellt rapporterades fler reaktioner vid injektionsstället samt feber i denna åldersgrupp jämfört med hos ungdomar. Dessutom rapporterades fler fall av feber och huvudvärk efter den andra dosen än efter den första.

Hos ungdomar i åldersgruppen 9 till 17 år var de vanligaste reaktionerna smärta vid injektionsstället och huvudvärk. Förekomsten av huvudvärk var högre i denna åldersgrupp än hos barn, vuxna och äldre.

Andel (i procent) individer som rapporterat följande biverkningar efter varje dos visas enligt åldersgrupp i nedanstående tabell:

	Barn (N=50) 3 till 8 år		Ungdomar (N=49) 9 till 17 år	
	Dos 1	Dos 2	Dos 1	Dos 2
Smärta vid injektionsstället	80,0 %	74,0 %	79,6 %	67,3 %
Erytem vid injektionsstället	36,0 %	38,0 %	22,4 %	22,4 %
Svullnad vid injektionsstället	20,0 %	18,0 %	12,2 %	12,2 %
Induration vid injektionsstället	18,0 %	10,0 %	10,2 %	12,2 %
Ekkymos vid injektionsstället	18,0 %	12,0 %	4,1 %	2,0 %
Feber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	4,0 %	20,0 %	6,1 %	6,1 %
Huvudvärk	20,0 %	32,0 %	57,1 %	42,9 %
Sjukdomskänsla	20,0 %	36,0 %	36,7 %	32,7 %
Myalgi	32,0 %	24,0 %	36,7 %	32,7 %
Frossa	16,0 %	18,0 %	26,5 %	26,5 %

Angående spontana reaktioner efter vaccination rapporterades värme vid injektionsstället (4 %) hos barn från 3 till 8 års ålder och orofaryngeal smärta (6,1 %) hos ungdomar från 9 till 17 år.

Barn i åldern 6 till 35 månader:

I en öppen klinisk prövning har två halva doser (0,25 ml) HUMENZA administrerats med ett 3-veckorsintervall till 48 barn från 6 till 11 månaders ålder och till 48 barn från 12 till 35 månaders ålder.

Lokala och systemiska reaktioner inträffade inom 7 dagar efter administrering av vaccin. Dessa reaktioner försvann vanligtvis av sig själva inom 1 till 3 dagar efter debut.

Allvarlighetsgraden hos lokala och systemiska reaktioner var huvudsakligen mellan grad 1 (lindriga) och grad 2 (måttliga). Andelen reaktioner av grad 3 (svåra) var generellt låg (från 6,5 till 8,3% hos barn från 6 till 11 månaders ålder och 8,3 till 12,5% hos barn från 12 till 35 månaders ålder).

Generellt iaktogs färre lokala och systemiska reaktioner hos barn från 6 till 35 månaders ålder än hos barn i åldrarna 3 till 8 år, utom vad gäller feber som iaktogs oftare hos 6 till 23 månader gamla barn. Generellt rapporterades systemiska reaktioner oftare hos 6 till 11 månader gamla barn än hos 12 till 23 månader gamla barn.

Andel (i procent) individer som rapporterat följande biverkningar efter varje dos visas per åldergrupp i nedanstående tabell:

	Barn (N=48) 6 till 11 månader		Barn (N=48) 12 till 35 månader			
	Dos 1	Dos 2	Dos 1		Dos 2	
Smärta/ömhet vid injektionsstället	18,8 %	28,3 %	50,0 %		29,2 %	
Erytem vid injektionsstället	10,4 %	19,6 %	14,6 %		33,3 %	
Svullnad vid injektionsstället	8,3 %	6,5 %	2,1 %		12,5 %	
Induration vid injektionsstället	8,3 %	21,7 %	12,5 %		12,5 %	
Ekkymos vid injektionsstället	2,1 %	4,3 %	6,3 %		6,3 %	
			12 till 23 månader		24 till 35 månader	
			Dos 1	Dos 2	Dos 1	Dos 2
Feber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	8,3 %	32,6 %	28,6 %	7,1 %	0,0 %	11,8 %
Huvudvärk					2,9 %	5,9 %
Sjukdomskänsla					17,6 %	17,6 %
Myalgi					11,8 %	17,6 %
Frossa					5,9 %	17,6 %
Kräkning	25,0 %	23,9 %	7,1 %	0,0 %		
Onormalt gråt	39,6 %	37,0 %	14,3 %	14,3 %		
Slöhet	22,9 %	30,4 %	14,3 %	28,6 %		
Aptitförlust	33,3 %	30,4 %	42,9 %	21,4 %		
Irritabilitet	45,8 %	50,0 %	28,6 %	28,6 %		

Angående spontana reaktioner efter vaccination rapporterades diarré (4,3 %) hos barn från 6 till 11 månader och hosta (4,2 %) hos barn från 12 till 35 månaders ålder.

- Uppföljning efter godkännande för försäljning

Vid uppföljning av trivalenta interpandemivaccin efter godkännande för försäljning har rapporter om följande mycket sällsynta biverkningar inkommit, även om en exakt frekvens inte går att beräkna.

Blodet och lymfsystemet:

Övergående trombocytopeni, övergående lymfadenopati

Immunsystemet:

Allergiska reaktioner som i sällsynta fall leder till chock, angioödem

Centrala och perifera nervsystemet:

Neuralgi, parestesi, feberkramper, neurologiska sjukdomar såsom encefalomyelit, neurit och Guillain-Barrés syndrom

Blodkärlet:

Vaskulit, i mycket sällsynta fall associerad med övergående njurpåverkan

Hud och subkutan vävnad:

Generaliserade hudreaktioner inklusive pruritus, urtikaria och icke-specifika utslag

Detta läkemedel innehåller tiomersal (en organisk kvicksilverförening) som konserveringsmedel och det är därmed möjligt att överkänslighetsreaktioner kan inträffa (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vaccin mot influensa, ATC-kod: J07BB02

Detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”villkorat godkännande”. Detta innebär att ytterligare erfarenhet om detta läkemedel förväntas. Europeiska läkemedelsmyndigheten kommer att granska all ny information om denna medicin och uppdatera denna SPC om det är nödvändigt.

I detta avsnitt beskrivs den kliniska erfarenheten av HUMENZA efter administrering av en eller två vaccindoser (0,5 ml eller 0,25 ml) med ett 3-veckorsintervall.

Immungeniteten 21 dagar efter varje dos har utvärderats och presenteras nedan för varje åldersgrupp enligt den seroprotektionsfrekvens, serokonversionsfrekvens och serokonversionsfaktor med hemagglutinationsinhibitionsmetoden (HI).

Seroprotektionsfrekvensen motsvarar andelen personer som hade en titer efter vaccination $\geq 1:40$.

Serokonversionsfrekvensen motsvarar andelen personer som hade en titer före vaccination $<1:10$ som fick en titer efter vaccination $\geq 1:40$ eller andelen personer med en $\geq$ fyrfaldig ökning av titer från före till efter vaccination.

Serokonversionsfaktor motsvarar geometriskt medelvärde av individuella förhållanden (titer före/efter vaccination).

För alla åldersgrupper:

- Immungenitetsresultaten med serumeutraliseringsmetoden (SN) motsvarar de som erhöles med HI-metoden.
- Data avseende antikroppspersistens saknas för närvarande.

Vuxna (18 till 60 år):

I en klinisk prövning har immungenitet 21 dagar efter varje injektion med HUMENZA, som gavs med 21 dagars intervall, utvärderats hos 99 vuxna.

Seroprotektionsfrekvens, serokonversionsfrekvens och serokonversionsfaktor med hemagglutinationsinhibitionsmetoden (HI) var:

	Vuxna 18 till 60 år	
	Antal patienter, totalt n = 99	Serumnegativa patienter före vaccination n = 55
21 dagar efter första dos		
Seroprotektionsfrekvens* % [95% CI]	97,0 % [91,4; 99,4]	94,5 % [84,9; 98,9]
Serokonversionsfrekvens** % [95% CI]	93,9 % [87,3; 97,7]	94,5 % [84,9; 98,9]
Serokonversionsfaktor*** [95% CI]	76,0 [56,6; 102]	94,0 [64,5; 137]
21 dagar efter andra dos		
Seroprotektionsfrekvens* % [95% CI]	100 % [96,3; 100]	100 % [96,3; 100]
Serokonversionsfrekvens** % [95% CI]	99,0 % [94,4; 100]	100 % [96,3; 100]
Serokonversionsfaktor*** [95% CI]	115 [89,1; 147]	178 [134; 235]

* Andel patienter som erhåller en titer på $\geq 1:40$ efter vaccination

** För patienter med en titer på $< 1:10$ före vaccination, andel patienter med en titer på $\geq 1:40$) efter vaccination och för patienter med en titer på $\geq 1:10$ före vaccination, andel patienter med en ≥ 4 -faldig titerökning från före till efter vaccination

*** Geometriskt medelvärde för individuella förhållanden (titrar före/efter vaccination)

Äldre (>60 år):

I en klinisk prövning har immungeniteten 21 dagar efter varje injektion med HUMENZA, som gavs med 21 dagars intervall, utvärderats hos 54 äldre (29 äldre från 61 till 70 år, 18 äldre från 71 till 80 år och 7 äldre som var 81 år eller äldre).

Seroprotektionsfrekvens, serokonversionsfrekvens och serokonversionsfaktor med HI-metoden var:

	Äldre 61 till 70 år		Äldre 71 till 80 år		Äldre 81 år och däröver	
	Antal patienter, totalt n = 29	Serumnegativ a patienter före vaccination n = 14	Antal patienter, totalt n = 18	Serumnegativ a patienter före vaccination n = 7	Antal patienter, totalt n = 7	Serumnegativ a patienter före vaccination n = 1
21 dagar efter första dos						
Seroprotektion sfrekvens* % [95% CI]	86,2 % [68,3;96,1]	78,6 % [49,2; 95,3]	77,8 % [52,4;93,6]	42,9 % [9,9; 81,6]	85,7 % [42,1;99,6]	0,0 % Ej beräknat
Serokonversio nsfrekvens** % [95% CI]	82,8 % [64,2;94,2]	78,6 % [49,2; 95,3]	72,2 % [46,5;90,3]	42,9 % [9,9; 81,6]	42,9 % [9,9;81,6]	0,0 % Ej beräknat
Serokonversio nsfaktor*** [95% CI]	22,1 [12,4;39,3]	21,5 [9,42; 49,2]	14,5 [5,93;35,6]	4,20 [1,99; 8,90]	5,94 [1,12;31,6]	1,14 Ej beräknat
21 dagar efter andra dos						
Seroprotektion sfrekvens* % [95% CI]	100 % [88,1;100]	100 % [76,8; 100]	94,4 % [72,7;99,9]	85,7 % [42,1; 99,6]	85,7 % [42,1;99,6]	0,0 % Ej beräknat
Serokonversio nsfrekvens** % [95% CI]	96,6 % [82,2;99,9]	100 % [76,8; 100]	94,4 % [72,7;99,9]	85,7 % [42,1; 99,6]	57,1 % [18,4;90,1]	0,0 % Ej beräknat
Serokonversio nsfaktor*** [95% CI]	39,7 [25,3;62,2]	45,3 [23,1; 88,5]	21,0 [11,1;39,7]	14,5 [5,11; 41,1]	8,41 [1,93;36,7]	2,00 Ej beräknat

* Andel patienter som erhåller en titer på $\geq 1:40$ efter vaccination

** För patienter med en titer på $< 1:10$ före vaccination, andel patienter med en titer på $\geq 1:40$ efter vaccination och för patienter med en titer på $\geq 1:10$ före vaccination, andel patienter med en ≥ 4 -faldig titerökning från före till efter vaccination

*** Geometriskt medelvärde för individuella förhållanden (titrar före/efter vaccination)

Barn och ungdomar (i åldern 3 till 17 år):

I en klinisk prövning har immungeniteten 21 dagar efter varje injektion med HUMENZA, som gavs med 21 dagars intervall, utvärderats hos 50 barn i åldern 3 till 8 år och 49 ungdomar i åldern 9 till 17 år.

Seroprotektionsfrekvens, serokonversionsfrekvens och serokonversionsfaktor med HI-metoden var:

	Barn 3 till 8 år	Ungdomar 9 till 17 år	
	Antal patienter, totalt n = 50	Antal patienter, totalt n = 49	Serumnegativa patienter före vaccination n = 37
21 dagar efter första dos			
Seroprotektionsfrekvens* % [95% CI]	100% [92,9; 100]	100% [92,6; 100]	100 % [90,5; 100,0]
Serokonversionsfrekvens** % [95% CI]	100% [92,9; 100]	100% [92,6; 100]	100 % [90,5; 100]
Serokonversionsfaktor*** [95% CI]	124 [99,6; 156]	177 [130; 241]	203 [149; 276]
21 dagar efter andra dos			
Seroprotektionsfrekvens* % [95% CI]	100 % [92,7; 100]	100 % [92,7; 100]	100 % [90,5; 100]
Serokonversionsfrekvens** % [95% CI]	100 % [92,7; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100]
Serokonversionsfaktor*** [95% CI]	883 [745; 1046]	527 [393; 706]	745 [620; 895]

* Andel patienter som erhöll en titer på $\geq 1:40$ efter vaccination

** För patienter med en titer på $< 1:10$ före vaccination, andel patienter med en titer på $\geq 1:40$ efter vaccination och för patienter med en titer på $\geq 1:10$ före vaccination, andel patienter med en ≥ 4 -faldig titerökning från före till efter vaccination

*** Geometriskt medelvärde för individuella förhållanden (titrar före/efter vaccination)

Alla barn i åldrarna 3 till 8 år var serumnegativa före vaccination.

Barn (från 6 till 35 månaders ålder):

I en öppen klinisk studie administrerades två halva doser (0,25 ml) HUMENZA med ett 3-veckorsintervall till 48 barn från 6 till 11 månaders ålder och till 48 barn från 12 till 35 månaders ålder.

Immuniteten 21 dagar efter varje halv dos (0,25 ml) HUMENZA med avseende på seroprotektionsfrekvensen, serokonversionsfrekvensen och serokonversionsfaktorn med HI-metoden var:

	Barn (6 till 11 månaders ålder)	Barn (12 till 35 månaders ålder)
	Antal patienter, totalt n = 48	Antal patienter, totalt n = 48
21 dagar efter första dos		
Seroprotektionsfrekvens* % [95% CI]	95.7 % [85.5; 99.5]	97.8 % [88.5; 99.9]
Serokonversionsfrekvens** % [95% CI]	95.7 % [85.5; 99.5]	97.8 % [88.5; 99.9]
Serokonversionsfaktor*** [95% CI]	39.9 [30.8; 51.7]	50.7 [38.1; 67.4]
21 dagar efter andra dos		
Seroprotektionsfrekvens* % [95% CI]	100 % [91.8; 100]	100 % [92.5; 100]
Serokonversionsfrekvens** % [95% CI]	100 % [91.8; 100]	100.0 % [92.5; 100]
Serokonversionsfaktor*** [95% CI]	602 [495; 731]	543 [441; 670]

* Andel patienter som erhöll en titer på $\geq 1:40$ efter vaccination

** För patienter med en titer på $< 1:10$ före vaccination, andel patienter med en titer på $\geq 1:40$ efter vaccination och för patienter med en titer på $\geq 1:10$ före vaccination, andel patienter med en ≥ 4 -faldig titerökning från före till efter vaccination

*** Geometriskt medelvärde för individuella förhållanden (titrar före/efter vaccination)

Alla barn i åldrarna 6 till 35 månader var serumnegativa före vaccination.

Information från icke-kliniska prövningar

En belastningsstudie på iller visade vaccinliknande skydd efter en eller två humandoser baserat på makroskopisk undersökning av lunga, minskad kroppsvikt (som indikator på sjukdom efter belastning) och mängden virus i lunga och övre luftvägar.

Förmågan hos en eller två administreringar av HUMENZA att skydda iller mot infektion i lungorna utvärderades. Grupper om 7 illrar immuniserades intramuskulärt (i.m.) med en humandos HUMENZA (3,8 µg HA och en hel dos AF03) (vid D21) eller 2-dosadministrering av en humandos med 3-veckorsintervall (vid D0 och D21) och jämfördes med en kontrollgrupp (AF03 adjuvans utspädd i PBS). Fyra veckor efter den sista vaccinadministreringen, utsattes illrarna för en vild variant av en homolog stam A/H1N1/Netherlands/602/2009.

En enstaka administrering av en humandos HUMENZA framkallade HI-titrar ≥ 80 och MN- (mikroneutralisering) -titrar ≥ 160 specifika för vaccinstammen i 100 % av de vaccinerade djuren och med en tvådosregim ökade HI- och MN-antikroppstitrarna markant (en minst femfaldig ökning). En viktörlust på i genomsnitt 20 % noterades för kontrollgruppen 4 dagar efter infektion. Denna viktörlust reducerades till ≤ 8 % för djur som fick 1 eller 2 doser HUMENZA. Fyra dagar efter belastningen var, i kontrollgruppen, 34 % av lungorna påverkade och uppvisade lunglesjoner förknippade med höga nivåer av virusreplikation i lungvävnad ($\geq 4,7$ TCID₅₀/g vävnad).

Hos illrar som fått en eller två doser HUMENZA, uppnåddes en signifikant reduktion av lungskador (4 % respektive 1 % påverkad lunga) och av mängden virus i lungorna (en reduktion med mer än 4 log₁₀), resulterande i 86 % (6 av 7 illrar) respektive 100 % av illrarna utan påvisbart virus i lungorna. Skyddet mot infektion i lungorna förknippades med vaccininducerade HI-titrar ≥ 40 , en titer som hos människa förknippas med skydd mot säsongsinfluensa. Virusutsöndring bedömdes genom att man mätte virusreplikationen i både nasala och hals-avstryk och resultaten visade att HUMENZA konsekvent kunde reducera mängden virus i de övre luftvägarna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Tillgängliga icke-kliniska data från HUMENZA-vaccinet eller med samma vaccin men med en annan stam (A/H5N1) visade inte på några särskilda risker för människa på grundval av konventionella studier avseende allmäntoxicitet, toxicitet på reproduktion och utveckling eller lungpatologi.

Upprepade injektioner med vaccinet framkallade måttlig lokal inflammation hos kanin och ingen försämring av lunginflammation efter exponering av det parentala vildtypsviruset i apa. Kanin som gavs vaccin, eller enbart AF03-adjuvans, visade en liten ökning av apoptos/nekros i tårkörtelvävnad vid doser högre än humandosen. Kaninhonor som doserades med vaccinet före parning och under dräktighet visade ingen effekt på embryo-fetal utveckling.

Adjuvanset, AF03, var varken mutagent eller klastogent och framkallade övergående inflammatoriska förändringar i allmäntoxicitet (råtta och kanin). Toxicitetsstudier på reproduktion och utveckling på råtta och kanin med AF03 visade ingen påverkan på honors fertilitet, dräktighet, embryo-fetal utveckling eller tidig postnatal utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Injektionsflaska med antigen:

Tiomersal
Natriumklorid
Kaliumklorid
Dinatriumfosfatdihydrat
Kaliumdivätefosfat
Vatten för injektionsvätskor

Injektionsflaska med adjuvans:

Natriumklorid
Kaliumklorid
Dinatriumfosfatdihydrat
Kaliumdivätefosfat
Vatten för injektionsvätskor

För adjuvans, se avsnitt 2.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

6 månader.

Efter blandning ska HUMENZA förvaras i kylskåp (2°C-8°C) och skall användas inom 24 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.

För förvaringsanvisningar efter öppnande, se avsnitt 6.3

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En förpackning innehåller:

- En förpackning med 10 injektionsflaskor (typ I-glas) med 1,5 ml suspension (antigen) med propp (klorbutyl).
- En förpackning med 10 injektionsflaskor (typ I-glas) med 4,5 ml emulsion (adjuvans) med propp (klorbutyl).

Antal doser när innehållet i injektionsflaskan med antigen har tillsatts injektionsflaskan med adjuvans: 10 doser om 0,5 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

HUMENZA består av 2 separata injektionsflaskor:

- En injektionsflaska innehållande antigen (suspension)
- En injektionsflaska innehållande adjuvans (emulsion)

De två komponenterna ska blandas före användning.

Anvisningar för beredning av vaccinet:

1. Före blandning skall de två injektionsflaskorna (antigen och adjuvans) få anta rumstemperatur och måste försiktigt rullas mellan händerna samt granskas visuellt med avseende på främmande partiklar och/eller onormalt fysikaliskt utseende. Om något av detta observeras (inklusive gummipartiklar från proppen), skall vaccinet kasseras.
2. Vaccinet blandas genom att man med steril spruta och nål drar upp hela innehållet i injektionsflaskan med antigen varpå det tillförs injektionsflaskan med adjuvans.
3. Efter att antigenet tillförts adjuvansen, skall blandningen skakas försiktigt med minst 5 roterande rörelser. Efter blandning är vaccinet en vit ogenomskinlig emulsion.
4. HUMENZA:s volym efter blandning är minst 6 ml och motsvarar flera doser (flerdosflaska). För vilken dos som ska administreras, se rekommenderad dosering i avsnitt 4.2.
5. Efter blandning skall HUMENZA förvaras i kylskåp (2°C-8°C) (får aldrig placeras i frys) och skall användas inom 24 timmar.
6. För att möjliggöra spårbarhet och att delvis använda injektionsflaskor kasseras i tid rekommenderas att datum och klockslag för beredning skrivs tydligt på etiketten till injektionsflaskan med adjuvans.

Anvisningar för administrering av vaccinet

1. Före injektion skall vaccinet få anta rumstemperatur genom att injektionsflaskan rullas försiktigt mellan händerna (inte mer än 5 minuter).
2. Före varje administrering skall flerdosflaskan skakas försiktigt med minst 5 roterande rörelser.
3. Innehållet i flerdosflaskan liksom innehållet i sprutan efter uppdragning, skall granskas visuellt. Vaccinet skall vara en vit, ogenomskinlig emulsion. Om det avviker från denna beskrivning och/eller om främmande partiklar observeras (inklusive gummipartiklar från proppen), skall vaccinet kasseras.
4. Varje vaccindos om 0,5 ml eller 0,25 ml (halv dos) dras upp med en ny steril injektionsspruta och administreras intramuskulärt.

En delvis använd flerdosflaska måste kasseras omedelbart om:

- steril teknik inte har används vid uppdragning av dos
- det finns misstanke om att den delvis använda injektionsflaskan har kontaminerats
- det finns synliga tecken på kontaminering, såsom förändrat utseende.

För att upprätthålla spårbarhet av produkten som varje vaccinerad person får skall namnet på vaccinet samt batchnumret registreras med användande av klisteretiketterna som medföljer förpackningen som innehåller både antigen och adjuvans.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida (<http://www.ema.europa.eu>).