

 13. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Avaxim Junior, injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte**

**0. D.SP.NR.**

09623

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Avaxim Junior

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En 0,5 ml dosis indeholder

Hepatitis A-virus, GBM-stamme (inaktiveret) 1, 2 .........80 ELISA-enheder3

1 dyrket på humane diploide (MRC-5) celler

2 adsorberet på aluminiumhydroxid, hydreret (0,15 mg Al3+)

3 ELISA-enhed. Da der ikke findes en international standardiseret reference, udtrykkes antigenindholdet ved hjælp af en intern reference.

Reststoffer af klinisk relevans

Vaccinen kan indeholde spor af neomycin, som anvendes i fremstillingsprocessen (se pkt. 4.3).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på (se pkt. 4.4)

Phenylalanin…………………………………………….10 mikrogram

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte

Hepatitis A-vaccine (inaktiveret, adsorberet) er en uklar og hvidlig suspension.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Aktiv immunisering mod infektion forårsaget af hepatitis A-virus hos børn i alderen fra 1 år og til og med 15 år.

Avaxim Junior skal anvendes i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Primærvaccination består af én dosis på 0,5 ml. Indledende beskyttelse nås inden for 2 uger efter administration.

For at opnå langtidsbeskyttelse anbefales en anden dosis (booster) af vaccinen gives. Denne booster-dosis bør indgives 6 måneder til 10 år efter første dosis (se pkt. 5.1).

I overensstemmelse med WHO’s anbefalinger kan der i børnevaccinationsprogrammet i tilfælde af overgang fra høj til intermediær endemisk tilstand enten anvendes en enkeltdosis eller to doser (primær vaccination og booster).

Vaccinen kan anvendes som booster-vaccine hos personer, som tidligere er blevet vaccineret med en anden inaktiveret hepatitis A-vaccine.

Administration

Avaxim Junior bør administreres ved intramuskulært i deltoidregionen hos større børn og unge, og i det anterolaterale område af låret hos mindre børn.

Avaxim Junior må ikke indgives intradermalt eller intravaskulært. Det skal sikres, at kanylen ikke penetrerer en blodåre.

Undtagelsesvis (f.eks. hos patienter med trombocytopeni eller hos patienter med blødningsrisiko), kan vaccinen injiceres subkutant.

Vaccinen bør ikke administreres i sædemusklen på grund af den varierende mængde fedtvæv i dette område, som kan bidrage til varierende effekt af vaccinen.

*Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet*

For instruktioner om klargøring af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for neomycin, som kan være til stede i vaccinen i spormængder.
* Overfølsomhed efter en tidligere injektion af denne vaccine.
* Vaccination bør udsættes hos personer med akut, svær febril sygdom.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Anafylaktisk reaktion

Som ved enhver vaccine skal fornødne behandlingsfaciliteter og medicin være let tilgængelige til øjeblikkelig anvendelse i tilfælde af, at en sjælden anafylaktisk reaktion skulle forekomme efter vaccination. Avaxim Junior bør kun gives af en læge eller af sundhedspersonale, som er uddannet i administration af vacciner.

Angstrelaterede reaktioner

Synkope (besvimelse) kan opstå efter, eller endda før, en vaccination, især hos unge som en psykogen reaktion på injektionen med kanylen. Dette kan være ledsaget af flere neurologiske tegn og symptomer som f.eks. forbigående synsforstyrrelse, paræstesi og tonisk-kloniske bevægelser med arme og ben under bedringen. Det er vigtigt, at der findes procedurer til stede til at undgå skader som følge af besvimelse.

Nedsat immunitet

Avaxim Junior er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat immunitet. Immunresponset på vaccinen kan svækkes af immunsuppressiv behandling eller af immuninsufficiens. I sådanne tilfælde anbefales det at måle antistofresponset for at være sikker på beskyttelse og - om muligt - at vente med at vaccinere, til immunsuppressiv behandling er afsluttet. Uanset om antistofresponset er begrænset, anbefales vaccination af personer med kronisk immuninsufficiens som f.eks. HIV-infektion.

Vaccination i inkubationsperioden

På grund af hepatitis A's inkubationsperiode kan infektion være til stede på tidspunktet for vaccination, uden at dette kan observeres klinisk. Effekten af Avaxim Junior hos personer sent i hepatitis A-inkubationsperioden er ikke blevet dokumenteret. I sådanne tilfælde vil en vaccination muligvis ikke ændre infektionsforløbet.

Vaccination af allerede immuniserede personer

Personer, som er opvokset i hepatitis A højendemiske områder og/eller med gulsot i anamnesen, kan være immune over for hepatitis A, og hos disse personer er vaccination unødvendigt. I sådanne tilfælde bør det overvejes at teste for antistoffer mod hepatitis A forud for eventuel vaccination. Seropositivitet over for hepatitis A er dog ingen kontraindikation, hvis der ikke testes.

Beskyttelse

Avaxim Junior giver ikke beskyttelse mod infektioner som skyldes hepatitis B-virus, hepatitis C-virus, hepatitis E-virus eller andre leverpatogener.

Som ved alle vacciner er der ikke sikkerhed for, at der opnås et beskyttende immunrespons hos alle vaccinerede personer.

Avaxim Junior indeholder phenylalanin, ethanol, kalium og natrium

* Avaxim Junior indeholder 10 mikrogram phenylalanin i hver 0,5 ml dosis, svarende til 0,17 mikrogram/kg hos en person, der vejer 60 kg. Phenylalanin kan være skadeligt for personer, der har phenylketonuri (PKU, Føllings sygdom), en sjælden genetisk lidelse, hvor phenylalanin ophobes, fordi kroppen ikke kan fjerne det ordentligt.
* Avaxim Junior indeholder 2 mg alkohol (ethanol) i hver 0,5 ml dosis. Den mindre mængde alkohol i dette lægemiddel vil ikke have nogen nævneværdig effekt.
* Avaxim Junior indeholder mindre end 1 mmol kalium (39 mg) og natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige kaliumfrit og natriumfrit.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der skal anvendes separate injektionssteder og kanyler ved samtidig administration af andre lægemidler.

Avaxim Junior kan anvendes samtidigt med vacciner, der indeholder en eller flere af følgende valenser: difteri, tetanus, pertussis (acellulær eller helcellet), *Haemophilus influenzae* type b, inaktiveret eller oral poliomyelitis, mæslinger, fåresyge og røde hunde.

Samtidig administration af immunoglobulin og Avaxim (svarende til 160 E-enheder) er blevet undersøgt hos voksne, men samtidig administration af Avaxim Junior og immunoglobulin er ikke undersøgt hos børn. Resultaterne fra Avaxim hos voksne tyder på, at immunoglobulin og Avaxim Junior kan administreres samtidigt på forskellige injektionssteder. Andelen af serokonverterede påvirkes ikke, men antistoftitre kan være lavere end efter vaccination udelukkende med Avaxim Junior.

Ingen interaktion med andre lægemidler kendes for nuværende.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Data for anvendelse af Avaxim vacciner til gravide er begrænsede. Der er ikke udført reproduktionsstudier blandt dyr. Der kan ikke drages konklusioner om, hvorvidt Avaxim Junior er sikker at anvende under graviditet.

Avaxim Junior bør ikke anvendes under graviditet, medmindre de potentielle fordelene for moderen opvejer de potentielle risici, herunder de potentielle risici for fosteret.

Amning

Avaxim Junior kan anvendes under amning.

Fertilitet

Avaxim Junior er ikke undersøgt for reduktion af mandlig eller kvindelig fertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Dette sammendrag af sikkerhedsprofilen er baseret på samlede analyser, som integrerede data fra 5.458 børn i alderen 12 måneder til og med 15 år, som fik mindst en injektion med Avaxim Junior i kliniske studier.

Størstedelen af bivirkningerne var begrænset til de første par dage efter vaccination med spontan bedring. Indberetninger om bivirkninger var sjældnere efter booster-dosis end efter den første dosis. Avaxim Junior tolereredes lige godt af personer, der var seropositive over for hepatitis A-virus som af seronegative personer.

Tabel over bivirkninger

Data vedrørende bivirkninger stammer fra kliniske studier og erfaringer efter markedsføringen over hele verden. Inden for hver enkelt systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter, hvor hyppige de er. Der er anvendt følgende CIOMS-hyppighedsklassificering:

* Meget almindelig ≥10 %;
* Almindelig ≥ 1 og <10 %;
* Ikke almindelig ≥0,1 og <1 %;
* Sjælden ≥0,01 og < 0,1 %;
* Meget kendt < 0,01 %;
* Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Bivirkning** | **Hyppighed uanset dosis** |
| --- | --- |
| ***Immunsystemet*** |
| Anafylaktisk reaktion | Ikke kendt |
| ***Metabolisme og ernæring***  |
| Nedsat appetit | Almindelig |
| ***Psykiske forstyrrelser*** |
| Unormal gråd | Meget almindelig |
| Irritabilitet | Almindelig |
| Insomni | Almindelig |
| ***Nervesystemet*** |
| Hovedpine | Meget almindelig |
| Vasovagal synkope som reaktion på injektion | Ikke kendt |
| Krampeanfald med eller uden feber | Ikke kendt |
| ***Mave-tarm-kanalen*** |
| Abdominalsmerter | Almindelig |
| Diarré | Almindelig |
| Kvalme  | Almindelig |
| Opkastning | Almindelig |
| ***Hud og subkutane væv*** |  |
| Udslæt | Ikke almindelig |
| Urticaria | Ikke almindelig |
| ***Knogler, led, muskler og bindevæv*** |  |
| Artralgi | Almindelig |
| Myalgi | Almindelig |
| ***Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*** |  |
| Smerter ved injektionsstedet | Meget almindelig |
| Utilpashed | Meget almindelig |
| Pyreksi | Almindelig |
| Erythem på injektionsstedet | Almindelig |
| Asteni eller døsighed | Almindelig |
| Induration eller ødem på injektionsstedet  | Almindelig |
| Hæmatom på injektionsstedet | Almindelig |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er rapporteret om administration af doser af Avaxim Junior, der var højere end de anbefalede doser. De bivirkninger, der blev rapporteret efter overdosering, var de samme som de bivirkninger, der er rapporteret i forbindelse med normal administration af vaccinen.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Viral vaccine, ATC-kode: J 07 BC 02.

Avaxim Junior giver immunitet mod hepatitis A-virus (HAV) ved at inducere anti-HAV antistoftitre, som er længerevarende og større end dem, som opnås efter passiv immunisering med immunoglobulin.

Immunrespons efter første dosis og efter booster-dosis

Det er vist, at vaccinen frembringer beskyttende anti-HAV antistoftitre (≥ 20 mIE/ml) inden for to uger efter den første injektion hos over 95 % af alle personer og hos nær ved alle personer inden booster-dosis gives 6 måneder efter den første dosis.

Der blev udført en poolet immunogenicitetsanalyse af 5 kliniske studier (ved brug af samme titreringsmetode), der omfattede mere end 1.800 forsøgspersoner i alderen 1 år til og med 15 år. Analyse pr. aldersgruppe viste, at 2-4 uger efter den første injektion blev beskyttende anti-HAV antistoftitre opnået hos 99,1 % af forsøgspersonerne i alderen 12-23 måneder, hos 97,9 % af forsøgspersonerne i alderen 2-11 år og hos 95,3 % af forsøgspersonerne i alderen 12-15 år.

Anti-HAV titre blev forstærket efter en booster-dosis. I den samme poolede analyse var geometriske middeltitre (GMT’er) 210 mIE/ml (95 % KI: 193; 227) før og 6.560 mIE/ml (95 % KI: 6.210; 6.929) efter booster-injektionen, som blev administreret 6 måneder efter den første injektion, hvilket svarer til en GMT-ratio på 30,5 (95 % KI: 28,5; 32,7).

Responset efter 2 doser vaccine var højest i de yngste grupper af forsøgspersoner, dvs. 6805 mIE/ml (95 % KI: 6263; 7394) i alderen 12-23 måneder, 6903 mIE/ml (95 % KI: 6393; 7453) i alderen 2-11 år *versus* 4651 mIE/ml (95 % KI: 3848; 5620) i alderen 12-15 år.

Varighed af immunrespons

Der blev udført to studier i Argentina (et middelendemisk område for hepatitis A) med det formål at undersøge varigheden af hepatitis A-antistof.

Det ene studie (HAF83) blev udført med børn (N=54) i alderen 12 til og med 47 måneder, som var blevet vaccineret med 2 doser af vaccinen med 6 måneders mellemrum. Resultaterne viste, at antistofferne efter en periode på op til 14-15 år endnu lå på et niveau, som anses for beskyttende, og at der ikke var tegn på, at endnu en administration af vaccinen var nødvendig.

En statistisk model, der anvendte de tilgængelige data fra dette studie indtil 14-15 år efter administration af de 2 vaccinedoser, forudsiger, at de beskyttende anti-HAV antistoffer vedvarer i mindst 30 år hos 87,5 % af disse børn (estimeret forudsigelse inden for 95 % konfidensinterval KI [74,1; 94,8]).

Et andet ikke-interventionsstudie (HAF82) blev udført med børn i alderen 11-23 måneder på tidspunktet for inklusion. Alle børn havde modtaget rutinevaccination med 1 dosis (gruppe 1: N = 436) eller 2 doser (gruppe 2: N = 108) hepatitis A-vaccine. Efter 10 år med opfølgning viste samtlige tilbageværende forsøgspersoner serobeskyttende niveau (anti-HAV antistofkoncentration ≥3 mIE/ml med elektrokemiluminescens-immunoassay (ECLIA)) i begge grupper. Statistisk modellering på baggrund af HAF82-resultaterne, inklusive en naturlig booster-effekt, forudså en lignende vedvarende beskyttelse med anti-HAV antistoftitre i op til 30 år, efter administration af 1 eller 2 doser hos over 89 % med 95 % KI [80; 96] til 85 % med 95 % KI [70; 95] af forsøgspersonerne.

Massevaccinations indvirken på sygdomsforekomst

Der blev udført et studie i Minsk i Hviderusland med det formål at undersøge virkningen af hepatitis A vaccination. I løbet af en 4-årig vaccinationskampagne fik en kohorte på 66.795 voksne og børn 2 doser af enten Avaxim 160E eller Avaxim Junior (95 %) eller en anden hepatitis A-vaccine (5 %). I det tidsrum var forekomsten af hepatitis A hos de 63.900 vaccinerede børn i alderen 1-14 år 20 gange lavere end forekomsten hos ikke-vaccinerede børn (0,3 tilfælde/10.000 *versus* 5,98/10.000; odds ratio = 0,05, 95 % KI: 0,012-0,202), hvilket påviste en vaccinationseffekt på 95 %. I den samme periode faldt forekomsten betydeligt i alle aldersgrupper, inklusive hos de ikke-vaccinerede, hvilket tyder på flokimmunitet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Ikke relevant.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af akut toksicitet, toksicitet efter gentagne doser, lokal tolerance og overfølsomhed.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

2-phenoxyethanol

Ethanol, vandfri

Formaldehyd

Medium 199 Hanks\*

Vand til injektionsvæsker

Polysorbat 80

Saltsyre til pH-justering

Natriumhydroxid til pH-justering

\* Medium 199 Hanks (uden phenol rød) er en kompleks blanding af aminosyrer (herunder phenylalanin), mineralsalte (herunder kalium), vitaminer og andre komponenter.

For adsorbans, se pkt. 2.

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Må ikke nedfryses. Har vaccinen været frosset, skal den kasseres.

Opbevares i original emballage for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

* 0,5 ml suspension i fyldt injektionssprøjte (type I glas) med stempelprop (chlorobutyl) med påsat kanyle og beskyttelseshætte til kanylen (polyisopren).
* 0,5 ml suspension i fyldt injektionssprøjte (type I glas) med stempelprop (chlorobutyl) uden kanyle.
* 0,5 ml suspension i fyldt injektionssprøjte (type I glas) med stempelprop (chlorobutyl) med 2 separate kanyler.

Pakningsstørrelser: 1 og 10 injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

På injektionssprøjter uden kanyle skal kanylen påsættes ved at trykke den fast på enden af injektionssprøjten og dreje den 90 grader.

Omrystes før injektion for at opnå en homogen suspension. Vaccinen skal inspiceres visuelt før indgivelse for eventuelle fremmede partikler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie

82 Avenue Raspail

94250 Gentilly

Frankrig

**Repræsentant**

Sanofi A/S

Lyngbyvej 2

2100 København Ø

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

63661

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. marts 1997 (Avaxim, injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

13. januar 2025