

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AFLUNOV injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte.
Zoonotisk influenzavaccine (H5N1) (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret).

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Influenzavirus-overfladeantigener (hæmagglutinin og neuraminidase)* fra stammen:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-lignende stamme (NIBRG-23) (clade 2.2.1) 7,5 mikrogram**
pr. 0,5 ml dosis

* formeret i befrugtede hønseæg fra sunde hønsehølder

** udtrykt som mikrogram hæmagglutinin.

Adjuvans MF59C.1 indeholdende:

squalen	9,75 milligram pr. 0,5 ml
polysorbat 80	1,175 milligram pr. 0,5 ml
sorbitantrioleat	1,175 milligram pr. 0,5 ml
natriumcitrat	0,66 milligram pr. 0,5 ml
citronsyre	0,04 milligram pr. 0,5 ml

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Vaccinen indeholder 1,899 mg natrium og 0,081 mg kalium pr. 0,5 ml dosis.

AFLUNOV kan indeholde spor af ægge- og hønseprotein, ovalbumin, kanamycin, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrocortison og cetyltrimethylammoniumbromid, som anvendes i fremstillingsprocessen (se pkt. 4.3).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte.
Mælkehvid væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Aktiv immunisering mod H5N1-undertypen af influenza A-virus.

Denne indikation er baseret på immunogenicitetsdata fra raske forsøgspersoner fra 18 år og opefter efter administration af to doser af vaccinen indeholdende A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-lignende stamme (se pkt. 4.4 og 5.1).

AFLUNOV skal anvendes i overensstemmelse med de officielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne og ældre (18 år og derover):

En dosis på 0,5 ml på en udvalgt dato.

Der bør gives endnu en dosis på 0,5 ml efter et interval på mindst 3 uger.

AFLUNOV er blevet evalueret hos raske voksne (18-60 år) og raske ældre (over 60 år) efter et dag 1 - dag 22 primært vaccinationsprogram samt boostervaccination (se pkt. 4.8 og 5.1).

Erfaringerne hos ældre over 70 år er begrænsede (se pkt. 5.1).

I tilfælde af en officielt erklæret influenzapandemi forårsaget af A/H5N1-virus kan personer, der tidligere er vaccineret med en eller to doser AFLUNOV indeholdende hæmagglutinin (HA-) antigen udvundet af en anden clade af den samme influenza-undertype som influenzapandemi-stammen, få en enkelt dosis AFLUNOV i stedet for de to doser, der kræves til hidtil uvaccinerede personer (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

AFLUNOVs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt.

De foreliggende data for børn mellem 6 måneder og 18 år er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Der foreligger ingen data for børn under 6 måneder.

Administration

Immunisering skal udføres ved intramuskulær injektion i m. deltoideus.

4.3 Kontraindikationer

Anamnese med anafylaktisk (dvs. livstruende) reaktion på et eller flere af indholdsstofferne eller sporstoffer (ægge- og kyllingeproteiner, ovalbumin, kanamycin, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrocortison og cetyltrimethylammoniumbromid) i denne vaccine.

I en pandemisk situation forårsaget af den stamme, der indgår i denne vaccine, kan det dog være hensigtsmæssigt at give denne vaccine til personer med anafylaksi i anamnesen som defineret ovenfor, forudsat at der kan skaffes øjeblikkelig adgang til genoplivningsudstyr, hvis behovet skulle opstå.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

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

Der skal udvises forsigtighed ved administration af denne vaccine til personer med kendt overfølsomhed over for det aktive stof, et eller flere af hjælpestofferne anført under pkt. 6.1 eller over for sporrester (ægge- og kyllingeprotein, ovalbumin, kanamycin, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrocortison og cetyltrimethylammoniumbromid).

Som med alle injicerbare vacciner skal relevant medicinsk behandling og mulighed for overvågning altid være let tilgængelig i tilfælde af en sjælden anafylaktisk reaktion efter indgift af vaccinen.

Immunisering skal udskydes hos patienter med febril sygdom, indtil feberen har fortaget sig.

Vaccinen må under ingen omstændigheder administreres intravaskulært eller intradermalt.

Der foreligger ingen data for subkutan administration af AFLUNOV. Sundhedspersonalet må derfor afveje fordele og potentielle risici ved administration af vaccinen til personer med trombocytopeni eller enhver blødningsforstyrrelse, der ville kontraindicere intramuskulær injektion, medmindre den potentielle fordel opvejer risikoen for blødning.

Beskyttelse mod influenza

Der er ikke fastlagt noget immunkorrelat for beskyttelse mod influenza A (H5N1).

På baggrund af humorale immunresponser på vaccinstammen A/turkey/Turkey/1/2005 efter to doser AFLUNOV er det muligt, at der ikke fremkaldes et beskyttende immunrespons hos alle vaccinerede. Endvidere kan patienter med endogen eller iatrogen immunsuppression have et utilstrækkeligt antistofrespons til tilvejebringelse af beskyttelse.

Der er observeret en vis grad af krydsreaktiv immunitet mod H5N1-vira af andre clader end vaccinstammen. Graden af beskyttelse, der muligvis fremkaldes mod H5N1-stammer af andre clader, er dog ukendt. (se pkt. 5.1).

Da 2 doser anbefales, skal det bemærkes, at der ikke foreligger data om sikkerhed, immunogenicitet og virkning, der understøtter muligheden for at erstatte AFLUNOV med andre monovalente H5N1-vacciner.

Synkope (besvimelse) kan forekomme inden eller efter alle vaccinationer som en psykogen reaktion på injektionen og kan være ledsaget af adskillige neurologiske symptomer, såsom forbigående synsforstyrrelser, paræstesier og toniske-kloniske kramper under opvågningen. Det er vigtigt at træffe sikkerhedsforanstaltninger for at undgå kvæstelser ved besvimelse.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

AFLUNOV kan administreres samtidig med ikke-adjuverede sæsoninfluenzavacciner, og immunisering skal udføres på forskellige ekstremiteter.

Der er ingen data vedrørende samtidig administration af AFLUNOV og andre vacciner end ikke-adjuverede sæsoninfluenzavacciner.

Hvis samtidig administration af andre vacciner overvejes, skal immunisering foretages i forskellige ekstremiteter. Det skal bemærkes, at bivirkningerne kan intensiveres.

Det immunologiske respons kan blive nedsat, hvis patienten er i immunsuppressiv behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er opnået begrænsede data fra kvinder, der blev gravide under kliniske studier med AFLUNOV eller tilsvarende pandemiske H1N1v-vacciner adjuveret med MF59C.1.

Det anslås imidlertid, at mere end 90.000 kvinder under 2009-H1N1-pandemien blev vaccineret under graviditet med Focetria (en H1N1-pandemivaccine tilsvarende AFLUNOV), som indeholder samme mængde adjuvans MF59C.1 som AFLUNOV.

Spontant rapporterede utilsigtede hændelser efter markedsføring og et interventionsstudie tyder ikke på direkte eller indirekte skadelige virkninger af Focetria-eksposering på graviditet.

Endvidere viste to store observationsstudier, der var rettet mod vurdering af sikkerheden af Focetria-eksposering under graviditet, ingen stigning i forekomsten af gestationel diabetes, præeklampsi, aborter, dødfødsler, lav fødselsvægt, præmaturitet, neonatal død og medfødte misdannelser blandt næsten 10.000 vaccinerede gravide kvinder og deres børn sammenlignet med ikke-vaccinerede kontroller.

Da AFLUNOV ikke forventes anvendt i akutte situationer, kan administrationen af vaccinen under graviditet eventuelt udskydes af forsigtighedshensyn.

Sundhedspersonalet må vurdere fordele og potentielle risici ved administration af vaccinen til gravide kvinder under hensyntagen til de officielle anbefalinger.

Amning

Der foreligger ingen data vedrørende brug af AFLUNOV under amning. De potentielle fordele for moderen og risici for barnet skal overvejes, før AFLUNOV administreres under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende human fertilitet. Et studie med kaniner viste ingen reproduktions- eller udviklingstoksicitet for AFLUNOV (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Nogle af de uønskede virkninger, der er nævnt under pkt. 4.8, kan muligvis påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Forekomsten af bivirkninger er blevet evalueret i syv kliniske studier hos raske forsøgspersoner omfattende over 4.300 voksne og ældre, der fik AFLUNOV (mindst 7,5 µg HA, adjuveret). Der var 3.872 forsøgspersoner i alderen 18-60 år, 365 forsøgspersoner i alderen 61-70 år og 89 forsøgspersoner over 70 år. Sikkerhedsprofilen i kliniske studier, der har anvendt AFLUNOV, som enten indeholdt A/turkey/Turkey/1/2005- eller A/Vietnam/1194/2004-stammen, er sammenlignelige.

I overensstemmelse med data fra studier for at observere bestemte reaktioner var der en generel tendens til, at antallet af rapporter om lokale reaktioner efter den anden vaccination var mindre end efter den første vaccination. Uanset antigendosis blev næsten alle systemiske reaktioner indberettet på vaccinationsdagen (dag 1) eller i løbet af de efterfølgende 3 dage.

Data for sikkerhed i forbindelse med en booster-dosis af AFLUNOV er begrænset til tre studier (V87P1, V87P2 og V87P1E1), som inkluderede 116 voksne (18-60 år) og 56 ældre forsøgspersoner (≥ 61 år). Der blev ikke rapporteret hyppigere bivirkninger, når en booster-dosis blev administreret 6-18 måneder efter den første dosis-serie. En let øget bivirkningsfrekvens hos voksne blev indberettet, når en booster-dosis blev administreret 18 måneder efter den første dosis-serie. Hos ældre var de indberettede bivirkninger ved den tredje booster-dosis kun hyppigere ved sammenligning med den anden dosis.

Liste over bivirkninger i tabelform

Forekomster af bivirkninger, der blev indberettet efter en hvilken som helst vaccinationsdosis (dvs. 1., 2. eller booster-), var sammenlignelige og er anført efter følgende hyppighed i henhold til MedDRA-konventionen og systemorganklasse:

Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse i henhold til MedDRA	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Nervesystemet	Hovedpine		
Mave-tarm-kanalen		Kvalme	
Hud og subkutane væv		Svedtendens	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi	Artralgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Hævelse på injektionsstedet , smerter på injektionsstedet , induration på injektionsstedet , rødme på injektionsstedet , træthed, utilpashed, kuldegysninger	Ekkymose på injektionsstedet , feber	Anafylaksi

Hovedparten af disse bivirkninger forsvinder som regel inden for 1-2 dage uden behandling.

Kliniske studier i specielle populationer

Bivirkninger i specielle populationer er blevet evalueret i to kliniske studier, V87_25 og V87_26, der inddrog voksne (18-60 år) og ældre (≥ 61 år) forsøgspersoner, som enten var raske eller havde underliggende medicinske tilstande eller immunsuppressive tilstande.

	Studie V87_25				Studie V87_26			
	Medicinske tilstande		Raske		Immunsvækkede		Raske	
	Voksne (20-60 år)*	Ældre (61-84 år)*	Voksne (19-60 år)*	Ældre (61-79 år)*	Voksne (20-60 år)*	Ældre (61-84 år)*	Voksne (18-59 år)*	Ældre (61-91 år)*
Antal personer	N=145	N=149	N=59	N=58	N=147	N=148	N=58	N=62

*faktisk aldersinterval for inkluderet population

I studierne V87_25 and V87_26 var sikkerheden for AFLUNOV hos raske voksne og ældre forsøgspersoner i overensstemmelse med eksisterende sikkerhedsdata fra tidligere kliniske studier. Hos immunsvækkede forsøgspersoner i alderen 18 til 60 år blev der imidlertid rapporteret lidt højere forekomst af kvalme (13,0 %). Endvidere blev der rapporteret højere forekomst af artralgi (op til 23,3 %) hos både voksne og ældre forsøgspersoner, der var immunsvækkede eller havde underliggende medicinske tilstande.

Følgende forespurgte bivirkninger blev endvidere indsamlet i disse to studier og rapporteret med følgende hyppigheder hos forsøgspersoner, der fik AFLUNOV, uanset alder og helbredsstatus: diarré (op til 11,9 %), appetitløshed (op til 10,9 %) og opkastning (op til 1,7 %). I begge studier rapporterede forsøgspersoner med underliggende medicinske og immunsuppressive tilstande højere hyppigheder af diarré, appetitløshed og opkastning sammenlignet med raske forsøgspersoner (uanset alder).

Bivirkningsovervågning efter markedsføring

Der foreligger ingen data fra overvågning efter markedsføring efter administration af AFLUNOV.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Følgende utilsigtede hændelser er indberettet fra overvågning efter markedsføring af Focetria (en H1N1-pandemivaccine tilsvarende AFLUNOV), som indeholder den samme mængde adjuvans MF59C.1 som AFLUNOV, der er godkendt til brug hos børn på 6 måneder og derover, voksne og ældre:

Blod og lymfesystem

Lymfadenopati

Immunsystemet

Allergiske reaktioner, anafylaksi inklusive dyspnø, bronkospasme, larynxødem, som i sjældne tilfælde fører til shock

Nervesystemet

Hovedpine, svimmelhed, somnolens, synkope. Neurologiske lidelser, såsom neuralgi, paræstesi, kramper og neuritis

Hjerte

Palpitation, takykardi

Luftveje

Hoste

Mave-tarm-kanalen

Mave-tarmlidelser, såsom kvalme, opkastning, mavesmerter og diarré

Hud og subkutane væv

Generaliserede hudreaktioner, inklusive pruritus, urticaria eller uspecifikt udslæt, angioødem

Knogler, led, muskler og bindevæv

Muskelsvaghed, smerter i ekstremiteter

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Asteni

Følgende yderligere bivirkninger er indberettet fra overvågning efter markedsføring med ikke-adjuverede trivalente sæsonvacciner i alle aldersgrupper og en trivalent MF59-adjuveret subunit-influenzasæsonvaccine, som er godkendt til brug hos ældre forsøgspersoner på 65 år og derover.

Blod og lymfesystem

Trombocytopeni (i visse tilfælde med reversibelt fald i trombocytital til under 5.000/mm³)

Nervesystemet

Neurologiske forstyrrelser, såsom encefalomyelitis og Guillain-Barrés syndrom

Vaskulære sygdomme

Vasculitis, som kan være forbundet med forbigående nyrepåvirkning

Hud og subkutane væv

Erythema multifforme

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Kraftig hævelse af injiceret ekstremitet, som varer i mere end 1 uge, cellulitislignende reaktion på injektionsstedet (nogle tilfælde af hævelse, smerter og rødme, der dækker mere end 10 cm og varer mere end 1 uge).

Pædiatrisk population

Forekomsten af bivirkninger med AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) er blevet evalueret i et klinisk studie (V87P6) hos børn (6 måneder til 17 år gamle). Uanset alder var reaktogeniciteten højere efter den første dosis end efter den anden vaccination. Reaktogeniciteten efter den tredje dosis administreret 12 måneder efter den første dosis var højere end efter både første og anden dosis. Procentdelen af forsøgspersoner, der rapporterede om lokale reaktioner, var højere i de ældste aldersgrupper, hovedsagelig pga. flere rapporter om smerte. Hos småbørn var rødme og ømhed de mest almindeligt rapporterede forventelige lokale reaktioner, mens irritabilitet og usædvanlig gråd var de mest almindeligt rapporterede forventelige systemiske reaktioner. Hos børn og unge var smerte den hyppigst rapporterede forventelige lokale reaktion, og træthed og hovedpine var de mest almindeligt rapporterede forventelige systemiske reaktioner. Uanset alder var procentdelen af forsøgspersoner, der indberettede feber, lav.

	Injektion 1	Injektion 2	Injektion 3
	AFLUNOV	AFLUNOV	AFLUNOV
Småbørn (6-< 36 måneder)	N=145	N=138	N=124
Alle	76 %	68 %	80 %
Lokale	47 %	46 %	60 %
Systemiske	59 %	51 %	54 %
Feber ≥ 38 °C (≥ 40 °C)	0 %	0 %	0 %
Enhver anden utilsigtet hændelse	54 %	49 %	35 %
Børn (3-< 9 år)	N=96	N=93	N=85
Alle	72 %	68 %	79 %
Lokale	66 %	58 %	74 %
Systemiske	32 %	33 %	45 %
Feber ≥ 38 °C (≥ 40 °C)	4 %	2 %	6 %
Enhver anden utilsigtet hændelse	36 %	31 %	19 %
Unge (9-< 18 år)	N=93	N=91	N=83
Alle	91 %	82 %	89 %
Lokale	81 %	70 %	81 %
Systemiske	69 %	52 %	69 %
Feber ≥ 38 °C (≥ 40 °C)	0 %	1 %	2 %
Enhver anden utilsigtet hændelse	30 %	27 %	22 %

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Influenzavaccine, ATC-kode J07BB02.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der er udført kliniske studier med AFLUNOV med enten den tidligere A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (clade 1) eller den aktuelle A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-vaccinestamme (clade 2.2.1).

Immunespons på AFLUNOV A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) og A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)

Voksne (18-60 år)

Der blev udført et fase II-klinisk studie (V87P1) med AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) hos 312 raske voksne. To doser AFLUNOV blev administreret med tre ugers mellemrum til 156 raske voksne. Immunogeniciteten blev vurderet hos 149 forsøgspersoner. I et fase III-klinisk studie (V87P13) blev der indrulleret 2693 voksne forsøgspersoner, og 2566 fik to doser AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) med tre ugers mellemrum. Immunogeniciteten blev vurderet hos en subgruppe (N=197) af forsøgspopulationen. I et tredje klinisk studie (V87P11) blev der indrulleret 194 voksne forsøgspersoner, som fik to doser AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) med tre ugers mellemrum. Immunogeniciteten blev vurderet hos 182 forsøgspersoner.

Seroprotektionsrate*, serokonverteringsrate** og serokonverteringsfaktor*** for anti-HA antistof mod H5N1 A/Vietnam/1194/2004 og mod H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos de voksne målt ved SRH-analyse var som følger:

Anti-HA antistof (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 4 21 dage efter 2. dosis N=149	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 4 21 dage efter 2. dosis N=197	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 5 21 dage efter 2. dosis N=182
Serumbeskyttelsesrate (95 % CI)*	85 % (79-91)	91 % (87-95)	91 % (85-94)
Serokonverteringsrate (95 % CI)**	85 % (78-90)	78 % (72-84)	85 % (79-90)
Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anti-HA antistof (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=69	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=128	-
Baseline-serostatus	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Seroprotektionsrate (95 % CI)*	87 % (77-94)	94 % (88-97)	-
Serokonverteringsrate (95 % CI)**	87 % (77-94)	73 % (65-81)	-
Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

* Seroprotektion: SRH-areal ≥ 25 mm²

** Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal ≥ 25 mm² for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal ≤ 4 mm²) eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal > 4 mm²)

*** Geometriske middelværdier (GMR'er) af SRH

Mikroneutraliserings (MN)-resultater mod homolog A/Vietnam/1194/2004 tyder på en seroprotektions- og serokonverteringsrate i området fra henholdsvis 67 % (60-74) til 85 % (78-90) og 65 % (58-72) til 83 % (77-89). Immunespons på vaccination målt ved MN-analyse er på linje med resultater opnået med SRH.

I Studie V87P11 tyder MN-resultater mod homolog A/turkey/Turkey/1/2005 på en seroprotektions- og serokonverteringsrate på henholdsvis 85 % (79-90) og 93 % (89-96). Immunrespons på vaccination målt ved MN-analyse er på linje med resultater opnået med SRH.

Persistens af antistoffer efter primær vaccination i denne population blev vurderet med hæmagglutinationsinhiberings (HI)-, SRH- og MN-analyser. I sammenligning med antistofniveauer dag 43 efter gennemførelse af det primære vaccinationsprogram var antistofniveauerne ved dag 202 reduceret med 1/5 til 1/2 i forhold til de tidligere niveauer.

Ældre (≥ 61 år)

Seroprotektionsrate*, serokonverteringsrate** og serokonverteringsfaktor*** for anti-HA antistof mod H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 og mod H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005) (V87P11) hos forsøgspersoner i alderen 61 år og derover (et begrænset antal forsøgspersoner var over 70 år, N=123) målt ved SRH-analyse vurderet i to kliniske studier var som følger:

Anti-HA antistof (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=84 ^a	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=210 ^b	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dage efter 2. dosis N=132 ^c
Seroprotektionsrate (95 % CI) *	80 % (70-88)	82 % (76-87)	82 % (74-88)
Serokonverteringsrate (95 % CI)**	70 % (59-80)	63 % (56-69)	70 % (61-77)
Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anti-HA antistof (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=66	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=143
Baseline-serostatus	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Seroprotektionsrate (95 % CI)*	82 % (70-90)	82 % (75-88)
Serokonverteringsrate (95 % CI)**	82 % (70-90)	54 % (45-62)
Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

^a 62-88 år, ^b 61-68 år, ^c 61-89 år

* Seroprotektion: SRH-areal ≥ 25 mm²

** Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal ≥ 25 mm² for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal ≤ 4 mm²), eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal > 4 mm²)

*** GMR'er af SRH

MN-resultater mod homolog A/Vietnam/1194/2004 tyder på en seroprotektions- og serokonverteringsrate i området fra henholdsvis 57 % (50-64) til 79 % (68-87) og 55 % (48-62) til 58 % (47-69). MN-resultater viste i lighed med SRH-resultater et stærkt immunrespons efter gennemførelse af priming-vaccinationsserien hos en population af ældre forsøgspersoner.

I Studie V87P11 tyder MN-resultater mod homolog A/turkey/Turkey/1/2005 på en seroprotektions- og serokonverteringsrate på henholdsvis 68 % (59-75) og 81 % (74-87). Immunrespons på vaccination målt ved MN-analyse er lig resultater opnået med SRH.

Baseret på data opnået fra studierne V87P1, V87P11 and V87_13 var persistens af antistoffer efter primær vaccination hos ældre forsøgspersoner målt ved HI-, SRH- og MN-test reduceret til 1/2 til 1/5 i forhold til post-vaccinationsniveauet ved dag 202 sammenlignet med dag 43 efter gennemførelse af de primære vaccinationsprogrammer. Op til 50 % (N=33) af de ældre forsøgspersoner i alderen 62 til 88 år, der blev immuniseret med AFLUNOV i studie V87P1, udviste seroprotektion ved 6 måneder.

En tredje (booster-) dosis AFLUNOV blev administreret 6 måneder og derefter efter den primære vaccination. Resultaterne er vist ved SRH.

Seroprotektionsrate*, serokonverteringsrate** og serokonverteringsfaktor*** for anti-HA antistof mod H5N1 A/Vietnam/1194/2004 målt ved SRH-analyser var som følger:

	Studie V87P1 Voksne booster efter 2. dosis	Studie V87P2 Voksne booster efter 2. dosis	Studie V87P1 Ældre booster efter 2. dosis
SRH	N=71	N=13	N=38
Seroprotektionsrate (95 % CI)*	89 % (79-95)	85 % (55-98)	84 % (69-94)
Serokonverteringsrate (95 % CI)**	83 % (72-91)	69 % (39-91)	63 % (46-78)
Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Seroprotektion: SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal $\leq 4 \text{ mm}^2$), eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR'er af SRH

Krydsreaktivitetsdata for voksne

Krydsreaktivt immunrespons fremkaldt af A/Vietnam/1194/2004 mod A/turkey/Turkey/1/2005 og A/Indonesia/5/2005

Der kunne detekteres et vist heterologt immunrespons mod A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; clade 2.2.1) og A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) efter både anden og tredje vaccination, hvilket tyder på, at clade 1-vaccine udviser krydsreaktivitet mod clade 2-stammer.

Seroprotektionsrate*, serokonverteringsrate** og serokonverteringsfaktor*** for anti-HA antistoffer mod H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 efter den 2. dosis hos voksne på 18-60 år målt ved SRH-analyse og HI-analyse var som følger:

	Anti-HA-antistof	Studie V87P12 21 dage efter 2. dosis N=60	Studie V87P3 21 dage efter 2 dosis N=30	Studie V87P13 21 dage efter 2. dosis N=197
SRH	Seroprotektionsrate (95 % CI)*	65 % (52-77)	90 % (73-98)	59 % (52-66)
	Serokonverteringsrate (95 % CI)**	65 % (52-77)	86 % (68-96)	49 % (42-56)
	Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=60	N=30	N=197
HI	Seroprotektionsrate (95 % CI) ^o	28 % (17-41)	24 % (10-44)	23 % (18-30)
	Serokonverteringsrate (95 % CI) ^o	28 % (17-41)	21 % (8-40)	19 % (14-25)
	serokonverteringsfaktor (95 % CI) ^{oo}	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Seroprotektion: SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal $\leq 4 \text{ mm}^2$), eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal $> 4 \text{ mm}^2$)

- *** GMR'er af SRH
- målt ved HI-analyse ≥ 40
- GMR'er af HI

MN-resultater for de tre kliniske studier i ovenstående tabel viste en seroprotektionsrate og en serokonverteringsrate mod A/turkey/Turkey/2005 i området fra henholdsvis 10 % (2-27) til 39 % (32-46) og 10 % (2-27) til 36 % (29-43). MN-resultaterne gav en GMR mod A/turkey/Turkey/2005 i området fra 1,59 til 2,95.

Krydsreaktivt immunrespons fremkaldt af A/turkey/Turkey/1/2005 mod A/Indonesia/5/2005 og A/Vietnam/1194/2004

Heterologt immunrespons mod A/ Indonesia/5/2005 (clade 2.1) kunne måles i Studie V87P11 efter den anden vaccination, hvilket tyder på krydsreaktivitet for clade 2.2.1 vaccinen mod clade 2.1 stammerne.

Seroprotektionsrate*, serokonverteringsrate** og serokonverteringsfaktor*** for anti-HA-antistof mod H5N1 A/Indonesia/5/2005 og A/Vietnam/1194/2004 efter den 2. dosis hos voksne (18-60 år) og ældre (≥ 61 år), målt ved SRH- og HI-analyser var som følger:

Anti-HA- antistof		V87P11 Voksne (18-60 år) N=182		V87P11 Ældre (61- 89 år) ^a N=132	
		A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Seroprotektionsrate (95 % CI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 52-69	45 (37-54)
	Serokonverteringsrate (95 % CI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
		N=194		N=148	
HI	Seroprotektionsrate (95 % CI) [◦]	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Serokonverteringsrate (95 % CI) [◦]	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	serokonverteringsfaktor (95 % CI) ^{◦◦}	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

^a faktisk aldersinterval for inkluderet population

* Seroprotektion: SRH-areal ≥ 25 mm²

** Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal ≥ 25 mm² for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal ≤ 4 mm²), eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal > 4 mm²)

*** geometriske middelværdier af SRH

◦ målt ved HI-analyse ≥ 40

◦◦ geometriske middelværdier af HI

MN-resultater for A/Indonesia/5/2005 viste en seroprotektionsrate på 38 % (31-45) hos voksne (18-60 år) og 14 % (8-20) hos ældre (≥ 61 år); en serokonverteringsrate på 58 % (50-65) hos voksne og 30 % (23-38) hos ældre samt en GMR på 4,67 (3,95-5,56) hos voksne og 2,19 (1,86-2,58) hos ældre.

MN-resultater for A/Vietnam/1194/2004 viste en seroprotektionsrate på 10 % (6-16) hos voksne (18-60 år) og 6 % (3-11) hos ældre (≥ 61 år); en serokonverteringsrate på 19 % (13-25) hos voksne og 7 % (4-13) hos ældre samt en GMR på 1,86 (1,63-2,12) hos voksne og 1,33 (1,17-1,51) hos ældre.

Langsigtet booster-immunhukommelse:

En enkelt vaccination med AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) fremkaldte et højt og hurtigt serologisk respons hos forsøgspersoner, der var blevet primet 6-8 år tidligere med to doser af en anden H5N-surrogatvaccine med samme formulering som AFLUNOV men ved anvendelse af stammen H5N3.

I et fase I-klinisk studie (V87P3) fik voksne forsøgspersoner i alderen 18-65 år, der var primet 6-8 år tidligere med 2 doser MF59-adjuveret H5N3-vaccine/A/Duck/Singapore/97, administreret 2 booster-doser af AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004). SRH-resultater efter den første dosis, som efterligner præpandemisk priming plus en enkelt heterolog booster-dosis, viste seroprotektions- og serokonverteringsrater på 100 % (74-100) og en 18 gange stigning i SRH-areal (GMR).

Alternative vaccinationsprogrammer:

I et klinisk studie, hvor 4 forskellige vaccinationsprogrammer blev evalueret hos 240 forsøgspersoner i alderen 18 til 60 år, og hvor den anden dosis blev givet enten 1, 2, 3 eller 6 uger efter den første AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) dosis, opnåede alle vaccinationsprogramgrupper fra 3 uger efter den 2. vaccination høje niveauer af antistoffer evalueret med SRH. SRH-seroprotektionsrater lå i intervallet fra 86 % til 98 %, serokonverteringsrater fra 64 % til 90 %, og GMR lå i intervallet fra 2,92 til 4,57. Immunresponsen var lavere i gruppen, der fik den 2. dosis efter 1 uge og højere i grupper med længere intervaller i programmet.

Forsøgspersoner med underliggende medicinske eller immunsuppressive tilstande:

Immunogeniciteten af AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) hos voksne (18 til 60 år) og ældre (≥ 61 år) forsøgspersoner med underliggende medicinske tilstande (studie V87_25) eller immunsuppressive tilstande (overvejende HIV-inficerede personer) (studie V87_26) sammenlignet med raske voksne (18 til 60 år) og ældre (≥ 61 år) blev evalueret i to randomiserede, kontrollerede fase III-kliniske studier (med en trivalent inaktiveret MF59-adjuveret subunit influenzasæsonvaccine godkendt til brug hos ældre personer i alderen 65 år og derover som komparator). I studie V87_25 og V87_26 var henholdsvis 96 og 67 forsøgspersoner over 70 år. I begge studier blev immunogeniciteten af AFLUNOV vist ved hjælp af HI-, SRH- og MN-analyser efter både den første og anden dosis.

Geometrisk middelfareal*, seroprotektionsrate*, serokonverteringsrate* og serokonverteringsfaktor** for anti-HA-antistof mod H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 målt ved hjælp af SRH-analyse 21 dage efter den 2. dosis var som følger:

Studie V87_25				
	Voksne (20-60 år) ^a	Voksne (19-60 år) ^a	Ældre (61-84 år) ^a	Ældre (61-79 år) ^a
Anti-HA-antistof (SRH)	Medicinske tilstande N = 140	Raske N = 57	Medicinske tilstande N = 143	Raske N = 57
Geometrisk middelfareal (95 % CI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Seroprotektionsrate (95 % CI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Serokonverterings- rate (95 % CI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Serokonverterings- faktor (95 % CI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Studie V87_26				
	Voksne (20-60 år) ^a	Voksne (18-59 år) ^a	Ældre (61-84 år) ^a	Ældre (61-91 år) ^a

Anti-HA-antistof (SRH)	Immun-svækkede N = 143	Raske N = 57	Immun-svækkede N = 139	Raske N = 62
Geometrisk middelfareal (95 % CI)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Seroprotektionsrate (95 % CI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Serokonverteringsrate (95 % CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serokonverteringsfaktor (95 % CI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

^a faktisk aldersinterval for inkluderet population

* målt ved SRH-analyse - seroprotektion: SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$, serokonvertering: SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ for forsøgspersoner med et baseline-SRH-areal $\leq 4 \text{ mm}^2$ eller en mindst 50 % stigning i SRH-areal for forsøgspersoner med $> 4 \text{ mm}^2$.

** geometriske middelfarealer af SRH

HI-resultater for de to kliniske studier viste lavere værdier end de, der er rapporteret i tidligere studier. Serokonverteringsrater mod homolog A/turkey/Turkey/1/2005 lå i henholdsvis intervallet fra 37,50 % til 43,10 % hos raske voksne og i intervallet fra 19,18 % til 26,47 % hos voksne med immunsuppressive eller underliggende medicinske tilstande. Serokonverteringsrater lå i intervallet fra 21,43 % til 30,65 % hos raske ældre forsøgspersoner og fra 24,49 % til 27,86 % hos ældre forsøgspersoner med immunsuppressive eller underliggende medicinske tilstande. Der blev observeret tilsvarende tendenser for seroprotektionsrater i begge studier.

MN-resultater mod homolog A/turkey/Turkey/1/2005 tyder på en serokonverteringsrate på henholdsvis 66,67 % hos raske voksne og i intervallet fra 33,57 % til 54,14 % hos voksne med immunsuppressive eller underliggende medicinske tilstande. Serokonverteringsrater lå i intervallet fra 24,39 % til 29,03 % hos raske ældre forsøgspersoner og fra 31,65 % til 39,42 % hos ældre forsøgspersoner med immunsuppressive eller underliggende medicinske tilstande. Der blev observeret tilsvarende tendenser for seroprotektionsrater i begge studier.

I begge studierne V87_25 og V87_26 tyder de lavere niveauer af antistoffer (målt ved hjælp af HI-, SRH- og MN-analyser) og reducerede seroprotektionsrater hos voksne og ældre (≥ 61 år) forsøgspersoner med underliggende medicinske eller immunsuppressive tilstande på, at AFLUNOV muligvis ikke fremkalder det samme niveau af beskyttelse mod A/H5N1-stammen sammenlignet med raske voksne (se pkt. 4.4). Disse studier tilvejebragte begrænsede immunogenicitetsdata for forsøgspersoner med visse underliggende medicinske (især nedsat nyrefunktion og perifer kardiovaskulær sygdom) og immunsuppressive tilstande (især transplantatmodtagere og patienter i cancerbehandling). I disse studier blev der også målt lavere niveauer af antistoffer og reducerede seroprotektionsrater mod homolog H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos raske ældre forsøgspersoner sammenlignet med raske voksne, selvom tidligere studier har vist induktion af tilstrækkeligt immunogene responser mod H5N1-stammer (se ovenfor vedrørende information om ældre).

Foreliggende data fra pædiatrisk population

Der er udført et klinisk studie (V87P6) med AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) til 471 børn i alderen 6 måneder til 17 år. Der blev administreret to doser AFLUNOV med tre ugers mellemrum samt en tredje dosis 12 måneder efter den første dosis. Tre uger efter den 2. vaccination (dag 43) havde alle aldersgrupper (dvs. 6-35 måneder, 3-8 år og 9-17 år) opnået høje antistofniveauer mod (A/Vietnam/1194/2004) evalueret med SRH- og HI-analyser, som vist i nedenstående tabel. Der sås ingen vaccinerelaterede SAE'er (alvorlige bivirkninger) i dette studie.

		Småbørn (6-< 36 måneder)	Børn (3-< 9 år)	Unge (9-< 18 år)
		N=134	N=91	N=89
HI	% SP (95 % CI) dag 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	GMR dag 43 til dag 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
	% SC (95 % CI) dag 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
		N=133	N=91	N=90
SRH	% SP (95 % CI) Dag 43	100 % (97-100)	100 % (96-100)	100 % (96-100)
	GMR (95 % CI) dag 43 til dag 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)
	% SC (95 % CI) dag 43	98 % (95-100)	100 % (96-100)	99 % (94-100)

SP = seroprotektion

SC = serokonvertering

MN-resultater mod en A/Vietnam/1194/2004 tyder på en seroprotektionsrate på 99 % (95 % CI: 94-100), en serokonverteringsrate i området 97 % (95 % CI: 91-99) til 99 % (95 % CI: 96-100) og en GMR i området fra 29 (95 % CI: 25-35) til 50 (95 % CI: 44-58).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med AFLUNOV i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til aktiv immunisering mod influenza A-H5N1-virus. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

Oplysninger fra prækliniske studier

Virkning mod challenge med vira, der er homologe og heterologe med virusstammer, blev evalueret i frittemodellen. AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) og en AFLUNOV-lignende H5N1-vaccine (A/turkey/Turkey/2005-lignende) blev testet. Dyrene fik én eller to doser vaccine indeholdende 3,75 eller 7,5 mikrogram antigen, efterfulgt af challenge med en letal dosis A/Vietnam/1203/04-virus.

Alle dyr, der fik 2 doser AFLUNOV, var beskyttet, og 94 % af de dyr, der fik en enkelt dosis AFLUNOV, var beskyttet. 87 % af de dyr, der blev inficeret med en virus, der var heterolog til vaccinstammen, var beskyttet efter 2 doser vaccine og en enkelt dosis heterolog vaccine beskyttede 56 % af dyrene.

I et lignende studie blev intranasal challenge udsendt til ca. 4 måneder efter administration af den anden dosis vaccine. I dette studie var 100 % af dyrene beskyttet mod homolog challenge, og 81 % af dyrene var beskyttet mod heterolog challenge. Vaccination beskyttede dyrene mod letal challenge, selv når HI-antistofniveauerne var lave eller ikke kunne detekteres.

Virkning mod challenge med det heterologe virus A/Indonesia/5/2005 blev også testet. Fritter fik én eller to doser vaccine (A/Vietnam/1194/2004). To doser vaccine beskyttede 92 % af dyrene, og en enkelt dosis vaccine beskyttede 50 % af dyrene mod challenge med A/Indonesia/5/2005-virusen. Lungeskader var mindre hos de vaccinerede grupper. Viral shedding og virustiter i lungerne var også mindre, hvilket tyder på, at vaccination kan mindske risikoen for virusoverførsel.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data opnået med AFLUNOV og med sæsoninfluenzavaccine indeholdende MF59C.1-adjuvans viser ingen særlig risiko for mennesker ud fra konventionelle undersøgelser af toksicitet efter gentagne doser, lokal tolerance, kvindelig fertilitet og reproduktionstoksicitet og udvikling (til og med slutningen af amningsperioden).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Kaliumchlorid (E508)
Kaliumdihydrogenphosphat (E340)
Dinatriumphosphatdihydrat (E339)
Magnesiumchloridhexahydrat (E511)
Calciumchloriddihydrat (E509)
Vand til injektionsvæsker

Se pkt. 2 vedrørende adjuvanset

6.2 Uforlideligheder

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

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,5 ml i fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med stempelprop (brombutylgummi).

Pakninger med 1 eller 10 fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Omrystes forsigtigt før brug.

Efter omrystning er det normale udseende af AFLUNOV en mælkevid suspension.

Inspicér suspensionen visuelt inden administration. I tilfælde af eventuelle partikler og/eller abnormt udseende skal vaccinen kasseres.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italien.

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/658/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 29. november 2010
Dato for seneste fornyelse: 17. juli 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road, Speke, Liverpool
L24 9GR
Storbritannien

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105BJ Amsterdam
Holland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EC foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indsendelse af periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter (PSUR'er), når AFLUNOV anvendes under en influenzapandemi:

I en pandemisk situation er den årlige hyppighed af indsendelse af PSUR'er muligvis ikke tilstrækkelig til sikkerhedsovervågning af en pandemisk vaccine, for hvilken der forventes høje eksponeringsniveauer inden for et kort tidsrum. En sådan situation kræver hurtig indberetning af sikkerhedsoplysninger, der i høj grad kan påvirke balancen mellem fordele og risici under en pandemi. Eksponeringsomfanget taget i betragtning er hurtig analyse af de samlede sikkerhedsoplysninger afgørende for lovmæssige beslutninger og beskyttelse af befolkningen, som skal vaccineres.

Derfor skal indehaveren af markedsføringstilladelsen, så snart pandemien erklæres, og den zoonotiske vaccine anvendes, indsende hyppigere, forenkede PSUR'er efter den tidsplan, der er defineret i risikostyringsplanen (RMP).

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

PAPÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AFLUNOV injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte.
Zoonotisk influenzavaccine (H5N1) (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En dosis på 0,5 ml indeholder: Influenzavirus-overfladeantigener (hæmagglutinin og neuraminidase) formeret i befrugtede hønseæg fra sunde hønsehold fra stammen:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-lignende stamme (NIBRG-23) (clade 2.2.1) 7,5 mikrogram
hæmagglutinin

Adjuvans: MF59C.1-olie-i-vand-emulsion, der indeholder squalen, som oliefasen stabiliseret med polysorbitat 80, sorbitantrioleat, natriumcitrat og citronsyre.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid
Kaliumchlorid (E508)
Kaliumdihydrogenphosphat (E340)
Dinatriumphosphatdihydrat (E339)
Magnesiumchloridhexahydrat (E511)
Calciumchloriddihydrat (E509)
Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension.

1 fyldt injektionssprøjte (0,5 ml)
10 fyldte injektionssprøjter (0,5 ml)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Administreres intramuskulært i deltamusklen.
Advarsel: Må ikke injiceres intravaskulært eller intradermalt.

Læs indlægssedlen inden brug.

Omrystes forsigtigt før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Bortskaffes i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italien.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/10/658/001 1 fyldt sprøjte

EU/1/10/658/002 10 fyldte sprøjter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

AFLUNOV injektionsvæske
H5N1 zoonotisk influenzavaccine
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,5 ml

6. ANDET

Opbevares i køleskab.
Seqirus S.r.l. – Italien

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: information til brugeren

AFLUNOV injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte Zoonotisk influenzavaccine (H5N1) (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får vaccinen, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se pkt. 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får AFLUNOV
3. Sådan får du AFLUNOV
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

AFLUNOV er en vaccine til brug til voksne fra 18 år og derover. Den er beregnet til at blive givet i forbindelse med udbrud af zoonotiske influenzavira (der kommer fra fugle) med pandemisk potentiale til forebyggelse af influenza forårsaget af H5N1-vira, der svarer til vaccinstammen, der er anført i punkt 6.

Zoonotiske influenzavira inficerer af og til mennesker og kan forårsage sygdom, der spænder fra en let infektion i de øvre luftveje (feber og hoste) til hurtig udvikling til kraftig lungebetændelse, akut respiratorisk distress syndrom, shock og endog dødsfald. Infektioner hos mennesker opstår primært ved kontakt med inficerede dyr og spredes ikke let mellem mennesker.

AFLUNOV er også beregnet til at blive givet, når der er forventning om en mulig pandemi som følge af den samme eller en tilsvarende stamme.

Når en person får vaccinen, vil immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) skabe sin egen beskyttelse (antistoffer) mod sygdommen. Ingen af ingredienserne i vaccinen kan give influenza.

Som med alle vacciner er det ikke sikkert, at AFLUNOV beskytter alle vaccinerede personer fuldstændigt.

2. Det skal du vide, før du får AFLUNOV

Få ikke AFLUNOV:

- hvis du tidligere har haft en pludselig, livstruende allergisk reaktion over for en af ingredienserne i AFLUNOV (angivet i pkt. 6) eller nogen af de stoffer, der kan være spor af i vaccinen: ægge- og kyllingeprotein, ovalbumin, formaldehyd, kanamycin og neomycinsulfat (antibiotika), hydrocortison eller cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB). Kendetegnene ved en allergisk reaktion kan være kløende hududslæt, åndenød og hævet ansigt eller tunge. I en pandemisk situation kan det dog være hensigtsmæssigt for dig at blive vaccineret med

AFLUNOV under forudsætning af, at der er adgang til passende, akut medicinsk behandling, hvis det skulle blive nødvendigt i tilfælde af en allergisk reaktion.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du får vaccinen

- hvis du har haft en allergisk reaktion over for en af de ingredienser, der findes i vaccinen, ægge- og kyllingeprotein, ovalbumin, formaldehyd, kanamycin og neomycinsulfat (antibiotika), hydrocortison eller cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) (se pkt. 6. Yderligere oplysninger)
- hvis du har en alvorlig infektion med feber (over 38 °C). Hvis dette gælder for dig, vil din vaccination som regel blive udsat, indtil du har det bedre. En mindre infektion, såsom en forkølelse, er normalt ikke nogen hindring, men din læge eller sygeplejerske afgør, om du alligevel kan vaccineres med AFLUNOV
- hvis du skal have taget en blodprøve for at afgøre, om du har bestemte virusinfektioner. Resultaterne af disse blodprøver vil muligvis ikke være korrekte i de første uger, efter at du er blevet vaccineret med AFLUNOV. Hvis lægen foreslår disse blodprøver, skal du fortælle ham eller hende, at du for nylig har fået AFLUNOV
- i tilfælde af immundefekter kan der gives AFLUNOV, men det er ikke sikkert, at der fremkaldes et beskyttende immunrespons.

Fortæl venligst din læge eller sundhedspersonalet, hvis du har blødningsproblemer eller nemt får blå mærker.

Besvimelse kan opstå efter, eller endda før, enhver injektion med en kanyle. De skal derfor fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis De tidligere er besvimet i forbindelse med en injektion.

AFLUNOV giver muligvis ikke fuld beskyttelse til alle, der vaccineres, især ældre personer, og personer med svækket immunforsvar, såsom HIV-patienter, eller personer med underliggende langvarige medicinske problemer, såsom diabetes, lungesygdom eller hjerteproblemer. Fortæl lægen, hvis du har et svagt immunforsvar eller et underliggende langvarigt medicinsk problem.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, **SKAL DU FORTÆLLE DET TIL LÆGEN ELLER SUNDHEDSPERSONALET**, da det kan være, at vaccination ikke anbefales, eller at den skal udskydes.

Brug af anden medicin sammen med AFLUNOV

Fortæl det altid til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Resultater fra forsøg med voksne viste, at AFLUNOV kan gives samtidig med ikke-adjuveret sæsoninfluenzavaccine. Der er ingen oplysninger om brug af AFLUNOV sammen med vacciner, som ikke er influenzavacciner. Hvis det ikke kan undgås at give AFLUNOV samtidig med andre vacciner, skal vaccinerne indsprøjtes i to forskellige lemmer. I sådanne tilfælde skal du være opmærksom på, at bivirkningerne kan være mere intense.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller sundhedspersonalet til råds, før du får vaccinen. Din læge må vurdere fordelene og de mulige risici ved at give dig vaccinen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle af de virkninger, som er nævnt under pkt. 4 ”Bivirkninger”, kan muligvis påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

AFLUNOV indeholder natrium og kalium

AFLUNOV indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) og mindre end 1 mmol kalium (39 mg) per 0,5 ml dosis, dvs. at det i det væsentlige er natrium- og kaliumfrit.

3. Sådan får du AFLUNOV

Lægen eller sygeplejersken vil give dig vaccinen i overensstemmelse med de officielle retningslinjer. Vaccinen vil blive sprøjtet ind i overarmsmusklen (deltamusklen). Vaccinen må aldrig gives i en blodåre.

Voksne fra 18 år og derover:

Der gives en dosis på 0,5 ml. Der bør gives endnu en dosis på 0,5 ml efter et interval på mindst 3 uger.

Erfaringerne hos ældre over 70 år er begrænsede.

Brug til børn

Børn fra 6 måneder til 17 år

Erfaringerne hos børn i alderen 6 måneder til 17 år er begrænsede. Vaccinering anbefales i øjeblikket ikke hos denne aldersgruppe.

Børn under 6 måneder

Vaccinering anbefales i øjeblikket ikke hos denne aldersgruppe.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

AFLUNOV kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Der kan opstå allergiske reaktioner efter vaccinationen, som i sjældne tilfælde kan medføre shock. Lægerne kender til denne risiko, og de har derfor udstyr til akut behandling til brug i disse tilfælde.

Bivirkningerne nedenfor er opstået under kliniske studier med AFLUNOV hos voksne, inklusive ældre:

Meget almindelig (forekommer hos 1 bruger ud af 10):

- Smerter på injektionsstedet
- Hårdhed på injektionsstedet
- Rødme på injektionsstedet
- Hævelse på injektionsstedet
- Muskelsmerter
- Hovedpine
- Træthed
- Generel utilpashed
- Kulderystelser

Almindelig (forekommer hos 1 til 10 brugere ud af 100):

- Blå mærker ved injektionsstedet
- Ledsmerter
- Feber og kvalme
- Svedtendens

Sjælden (forekommer hos 1 til 10 brugere ud af 10.000):

- Anafylaktisk shock (kraftig allergisk reaktion)

Disse bivirkninger forsvinder som regel inden for 1-2 dage uden behandling. SØG LÆGE, hvis bivirkningerne varer ved.

Bivirkninger hos patienter med underliggende langvarige medicinske problemer, såsom diabetes, lungesygdom eller hjerteproblemer, og svækket immunforsvar, såsom HIV-patienter

Kvalme, ledsmerter, diarré og appetitløshed er meget hyppigt rapporterede bivirkninger i denne population. Endvidere er opkastning hyppigt rapporteret.

Bivirkninger fra kliniske studier hos børn (6 måneder til 17 år)

Meget almindelige bivirkninger for aldersgruppen 6 til 35 måneder var rødme på injektionsstedet, muskelsmerter, irritabilitet og usædvanlig gråd. Meget almindelige bivirkninger i aldersgruppen 36 måneder til 17 år var smerter, hovedpine og træthed.

Andre sjældne bivirkninger, som er set efter rutinemæssig brug:

Nedenstående bivirkninger er forekommet i dagene og ugerne efter vaccination med Focetria H1N1v-vaccine, som er en anden vaccine, der ligner AFLUNOV. Disse bivirkninger kan måske også forekomme med AFLUNOV.

- Generelle hudreaktioner inklusive
 - Kløe
 - Nældefeber
 - Udslæt eller hævelse af hud og slimhinder
 - Angioødem (unormal hævelse af huden, sædvanligvis omkring øjne, af læber, tunge, hænder eller fødder, som følge af en allergisk reaktion)
- Mave-tarmlidelser såsom:
 - Kvalme
 - Opkastning
 - Mavesmerter
 - Diarré
- Hovedpine, svimmelhed, døsighed, besvimelse
- Neurologiske lidelser som
 - Stikkende eller pulserende smerte langs en eller flere nerver
 - Prikken
 - Krampe
 - Neuritis (nervebetændelse)
- Hævede lymfekirtler, hjertebanken (uregelmæssige eller kraftige hjerteslag), takykardi (hurtigere hjerteslag end normalt), svaghed, smerte i arme/ben og hoste, asteni (usædvanlig kraftsløshed)
- Allergiske reaktioner, muligvis med åndenød, hivende vejrtrækning, hævelse af svælget eller førende til et farligt fald i blodtrykket, som kan føre til shock, hvis det ikke behandles. Lægerne kender til denne risiko, og de har derfor udstyr til akut behandling til brug i disse tilfælde.

Data for børn og unge antyder et svagt fald i bivirkninger efter den anden dosis af vaccinen, uden øgning i forekomsten af feber.

Herudover er bivirkningerne i listen nedenfor set i dagene eller ugerne efter vaccination med vacciner, som gives rutinemæssigt hvert år for at forebygge sæsoninfluenza. Disse bivirkninger kan forekomme med AFLUNOV.

- Lavt blodpladeantal, som kan medføre blødning eller blå mærker
- Vaskulitis (betændelse i blodkarrene, hvilket kan forårsage hududslæt, ledsmerter og nyreproblemer)
- Erythema multiforme (en slags allergisk hudreaktion, der forekommer som respons på lægemidler, infektioner eller sygdomme)
- Neurologiske lidelser som encephalomyelitis (betændelse i centralnervesystemet) og en slags lammelse, som kaldes Guillain-Barrés syndrom
- Hævelse, smerter og rødme på injektionsstedet, der dækker mere end 10 cm og varer mere end én uge (cellulitislignende reaktion på injektionsstedet)
- Kraftig hævelse af armen eller benet, der er injiceret, som varer mere end én uge

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar denne vaccine utilgængeligt for børn.

Brug ikke AFLUNOV efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (efter Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

AFLUNOV indeholder

- Aktivt stof:

Influenzavirus-overfladeantigener (hæmagglutinin og neuraminidase)* fra stammen:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-lignende stamme (NIBRG-23) (clade 2.2.1) 7,5 mikrogram**
pr. 0,5 ml dosis

* formeret i befrugtede hønseæg fra sunde hønsehold

** udtrykt som mikrogram hæmagglutinin.

- Adjuvans MF59C.1:

Vaccinen indeholder pr. 0,5 ml 9,75 mg squalen, 1,175 mg polysorbat, 1,175 mg sorbitantrioleat, 0,66 mg natriumcitrat og 0,04 mg citronsyre.

- **Øvrige indholdsstoffer:**
Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, kaliumchlorid, kaliumdihydrogenphosphat, dinatriumphosphatdihydrat, magnesiumchloridhexahydrat, calciumchloriddihydrat og vand til injektioner.

Udseende og pakningsstørrelser

AFLUNOV er en injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte.

Suspensionen er en mælkehvid væske.

Den leveres i en injektionssprøjte klar til brug med en enkelt dosis på 0,5 ml til injektion.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller:

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italien.

Fremstiller

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Holland

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere information om AFLUNOV på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>