

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AFLUNOV-suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.  
Zoönotisch influenzavaccin (H5N1) (oppervlakteantigenen, geïnactiveerd, met adjuvans).

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Oppervlakteantigenen (hemagglutinine en neuraminidase)\* van influenzavirus van de volgende stam:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-achtige stam (NIBRG-23) (clade 2.2.1) 7,5 microgram\*\*  
per dosis van 0,5 ml

\* gekweekt in bevruchte kippeneieren van gezonde tomen kippen

\*\* uitgedrukt in microgram hemagglutinine.

Adjuvans MF59C.1 bevat:

squaleen	9,75 milligram per 0,5 ml
polysorbaat 80	1,175 milligram per 0,5 ml
sorbitaantrioleaat	1,175 milligram per 0,5 ml
natriumcitraat	0,66 milligram per 0,5 ml
citroenzuur	0,04 milligram per 0,5 ml

### Hulpstof(fen) met bekend effect

Het vaccin bevat 1,899 milligram natrium en 0,081 milligram kalium per dosis van 0,5 ml.

AFLUNOV kan sporen bevatten van eieren en kippeneiwitten, ovalbumine, kanamycine, neomycinesulfaat, formaldehyde, hydrocortison en cetyltrimethylammoniumbromide, die worden gebruikt tijdens het productieproces (zie rubriek 4.3).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie, in voorgevulde spuit.  
Melkwitte vloeistof.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Actieve immunisatie tegen het H5N1-subtype van het influenza A-virus.

Deze indicatie is gebaseerd op gegevens over de immunogeniciteit bij gezonde patiënten vanaf 18 jaar na toediening van twee doses van het vaccin dat de A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-achtige stam bevat (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

AFLUNOV moet worden gebruikt in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Volwassenen en ouderen (18 jaar en ouder):

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

Na een tussenperiode van ten minste 3 weken moet een tweede dosis van 0,5 ml worden gegeven.

AFLUNOV is geëvalueerd bij gezonde volwassenen (18-60 jaar) en gezonde ouderen (ouder dan 60 jaar) na een eerste vaccinatieschema van 1, 22 dagen en een boostervaccinatie (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Er is beperkte ervaring bij ouderen die ouder dan 70 jaar zijn (zie rubriek 5.1).

In een officieel aangekondigde pandemietoestand als gevolg van het A/H5N1-virus, kunnen personen die eerder met één of twee doses AFLUNOV met hemagglutinine (HA)-antigenen zijn gevaccineerd die afkomstig waren van een verschillende clade van hetzelfde influenzasubtype als de pandemische influenzastam één dosis AFLUNOV krijgen in plaats van de twee doses die vereist zijn bij personen die niet eerder zijn gevaccineerd (zie rubriek 5.1).

#### *Pediatrie patiënten*

De veiligheid en doeltreffendheid van AFLUNOV bij personen onder de 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

De huidige beschikbare gegevens bij personen tussen de 6 maanden en 18 jaar worden beschreven in rubriek 5.1 maar er kunnen nog geen aanbevelingen worden gedaan voor wat betreft de dosering. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 6 maanden.

#### Wijze van toediening

De immunisatie dient te worden uitgevoerd via intramusculaire injectie in de musculus deltoideus.

### **4.3 Contra-indicaties**

Eerder opgetreden anafylactische (d.w.z. levensbedreigende) reactie op een van de bestanddelen of op sporehoeveelheden (eieren en kippeneiwitten, ovalbumine, kanamycine, neomycinesulfaat, formaldehyde, hydrocortison en cetyltrimethylammoniumbromide) die in dit vaccin aanwezig zijn.

Het kan in een pandemische situatie die door de stam in dit vaccin is veroorzaakt echter toch juist zijn om het vaccin toe te dienen bij personen met een eerder opgetreden anafylaxie, zoals hierboven gedefinieerd, onder voorwaarde dat er in noodgevallen direct reanimatieapparatuur beschikbaar is.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, moeten de naam en het partijnummer van het toegediende product duidelijk worden genoteerd.

Voorzichtigheid is geboden als u dit vaccin toedient aan personen met een bekende overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen en residuen (eieren en kippeneiwitten, ovalbumine, kanamycine, neomycinesulfaat, formaldehyde, hydrocortison en cetyltrimethylammoniumbromide).

Zoals voor alle injecteerbare vaccins geldt, moeten passende medische behandeling en toezicht altijd direct beschikbaar zijn in het geval van een zeldzame anafylactische reactie na toediening van het vaccin.

Immunisatie dient te worden uitgesteld bij patiënten met een febrile ziekte tot de koorts weg is.

Het vaccin mag in geen enkele omstandigheid intravasculair of intradermaal worden toegediend.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over toediening van AFLUNOV via de subcutane toedieningsweg. Daarom dient een behandelend arts de voordelen en de mogelijke risico's af te wegen van toediening aan personen met trombocytopenie of een bloedingsziekte die een contra-indicatie is voor intramusculaire toediening.

#### Bescherming tegen influenza

Er is geen immuuncorrelaat van bescherming vastgesteld voor influenza A (H5N1).

Op basis van humorale immuunresponsen op de vaccinstam A/turkey/Turkey/1/2005 na twee doses AFLUNOV, wordt er mogelijk geen immuunrespons veroorzaakt in alle gevaccineerden. Bovendien kan de antilichaamrespons bij patiënten met endogene of iatrogene immuunsuppressie onvoldoende zijn om bescherming te bieden.

Een bepaalde mate van kruisreactieve immuniteit werd waargenomen tegen H5N1-virussen van clades die verschilden van die van de vaccinstam. De mate van bescherming die door H5H1-stammen van andere clades wordt veroorzaakt, is echter onbekend (zie rubriek 5.1).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over veiligheid, immunogeniciteit en werkzaamheid die de uitwisseling van AFLUNOV met andere H5N1 monovalente vaccins ondersteunen.

Syncope (flauwvallen) kan optreden na, of zelfs voor, ongeacht welke vaccinatie dan ook, als psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan gepaard gaan met verscheidene neurologische verschijnselen, zoals voorbijgaande verstoring van het gezichtsvermogen, paresthesie en tonisch-klonische bewegingen van de ledematen tijdens het bijkomen. Het is belangrijk dat er maatregelen kunnen worden genomen om letsel door flauwvallen te vermijden.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

AFLUNOV mag gelijktijdig worden toegediend met seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans en immunisatie moet worden uitgevoerd bij verschillende ledematen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdige toediening van AFLUNOV met andere vaccins dan seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans. Als gelijktijdige toediening van een ander vaccin wordt overwogen dan dienen de vaccins in verschillende ledematen te worden gegeven. Men dient erop te letten dat de bijwerkingen dan sterker kunnen zijn.

De immuunrespons kan verlaagd zijn als de patiënt een immuunsuppressiebehandeling ondergaat.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er werden beperkte gegevens verzameld bij vrouwen die zwanger werden in de loop van de klinische onderzoeken met AFLUNOV of vergelijkbare pandemische H1N1v-vaccins met MF59C.1 als adjuvans.

Er wordt echter geschat dat tijdens de H1N1-pandemie van 2009 meer dan 90.000 vrouwen tijdens hun zwangerschap met Focetria (een pandemisch H1N1-vaccin vergelijkbaar met AFLUNOV) werden gevaccineerd. Dit vaccin bevat dezelfde hoeveelheid MF59C.1-adjuvans als AFLUNOV.

Spontaan gemelde bijwerkingen tijdens postmarketing en een interventiestudie duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten van blootstelling aan Focetria op de zwangerschap.

Daarnaast lieten twee grote observationele onderzoeken, opgezet om de veiligheid van blootstelling aan Focetria bij zwangerschap te beoordelen, vergeleken met ongevaccineerde controlepersonen geen toename zien in de percentages voor zwangerschapsdiabetes, pre-eclampsie, abortussen, doodgeboorte, laag geboortegewicht, vroeggeboorte, neonatale sterfgevallen en congenitale afwijkingen onder bijna 10.000 gevaccineerde zwangere vrouwen en hun nakomelingen.

Aangezien niet wordt verwacht dat AFLUNOV in een noodsituatie zal worden gebruikt, kan de toediening tijdens de zwangerschap worden uitgesteld als voorzorgsmaatregel.

Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg dienen de voor- en nadelen van toediening van het vaccin aan zwangere vrouwen af te wegen, daarbij rekening houdend met de officiële aanbevelingen.

#### Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over het gebruik van AFLUNOV tijdens de borstvoeding. De mogelijke voordelen voor de moeder en de risico's voor het kind moeten worden overwogen voordat AFLUNOV wordt toegediend tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid bij de mens. Een studie in konijnen wees niet op reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit van AFLUNOV (zie rubriek 5.3).

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

Een aantal van de ongewenste effecten vermeld in rubriek 4,8 “Bijwerkingen” kan van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

Overzicht van het veiligheidsprofiel

De incidentie van bijwerkingen is bij gezonde patiënten geëvalueerd in zeven klinische onderzoeken met meer dan 4300 volwassenen en ouderen die AFLUNOV kregen toegediend (ten minste 7,5 µg HA, met adjuvans). Er waren 3872 patiënten tussen 18 en 60 jaar, 365 patiënten tussen 61 en 70 jaar en 89 patiënten ouder dan 70 jaar. Het veiligheidsprofiel bij de klinische onderzoeken met AFLUNOV dat de A/turkey/Turkey/1/2005- of de A/Vietnam/1194/2004-stam bevat, is vergelijkbaar.

In overeenstemming met de geobserveerde gegevens in een onderzoek waarin naar de reacties werd gevraagd, werd een algemene trend vastgesteld van minder meldingen van lokale reacties na de tweede vaccinatie in vergelijking met de eerste injectie. Ongeacht de antigenendosis, werden bijna alle systemische reacties gemeld op de dag van de vaccinatie zelf (dag 1) of in de 3 dagen onmiddellijk na de injectie.

De gegevens over de veiligheid van een booster dosis van AFLUNOV zijn beperkt tot drie trials (V87P1, V87P2 en V87P1E1) waaraan 116 volwassenen (18-60 jaar) en 56 oudere patiënten (≥ 61 jaar) deelnamen. Er is geen toename van de reacties gemeld wanneer een booster dosis werd toegediend tussen de 6 maanden en 18 maanden na de eerste dosisreeks. Er werd een lichte toename van de reacties gemeld in volwassenen wanneer een booster dosis 18 maanden na de aanvankelijke dosis werd toegediend. Bij ouderen namen de gemelde reacties alleen toe na de derde booster dosis in vergelijking met de tweede booster dosis.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De gemelde frequenties van de bijwerkingen na een vaccinatiedosis (de 1<sup>e</sup>, 2<sup>e</sup> of booster) waren vergelijkbaar en zijn naar de MedDRA-frequentieconventie en -systeem/orgaanklasse ingedeeld:

Zeer vaak (≥ 1/10); Vaak (≥ 1/100, < 1/10); Soms (≥ 1/1.000, < 1/100); Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); Zeer zelden (< 1/10.000).

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn		
Maagdarmstelselaandoeningen		Nausea	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Zweten	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie	Artralgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zwelling van de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, verharding van de injectieplaats, roodheid van de injectieplaats, vermoeidheid, malaise, rillingen	Ecchymose op de injectieplaats, koorts	Anafylaxie

De meeste van deze bijwerkingen verdwijnen doorgaans zonder behandeling binnen 1-2 dagen.

Klinische onderzoeken bij speciale patiënten

Bijwerkingen bij speciale patiënten zijn geëvalueerd in twee klinische onderzoeken, V87\_25 en V87\_26, met volwassen (18-60 jaar) en oudere (≥ 61 jaar) patiënten die gezond waren of die onderliggende medische aandoeningen of immunosuppressieve aandoeningen hadden.

	Onderzoek V87_25				Onderzoek V87_26			
	Medische aandoeningen		Gezond		Verzwakte immuniteit		Gezond	
	Volwassen en (20-60 jaar)*	Ouderen (61-84 jaar)*	Volwassen en (19-60 jaar)*	Ouderen (61-79 jaar)*	Volwassen en (20-60 jaar)*	Ouderen (61-84 jaar)*	Volwassen en (18-59 jaar)*	Ouderen (61-91 jaar)*
Aantal patiënten	N=145	N=149	N=59	N=58	N=147	N=148	N=58	N=62

\*werkelijk leeftijdsbereik van patiënten in onderzoek

In de studies V87\_25 en V87\_26 was de veiligheid van AFLUNOV bij gezonde volwassen en oudere patiënten in overeenstemming met bestaande veiligheidsgegevens uit eerdere klinische onderzoeken. Bij patiënten met een verzwakte immuniteit van 18 tot en met 60 jaar werden echter iets hogere percentages voor nausea (13,0%) gemeld. Daarnaast werden hogere percentages voor artralgie (tot 23,3%) gemeld bij zowel volwassen als oudere patiënten met een zwakke immuniteit of met onderliggende medische aandoeningen.

De volgende bij navraag gemelde bijwerkingen werden aanvullend verzameld in deze twee studies en met de volgende frequenties gemeld bij alle patiënten in de studies die AFLUNOV kregen, ongeacht hun leeftijd of gezondheidstoestand: diarree (tot 11,9%), gebrek aan eetlust (tot 10,9%) en braken (tot 1,7%). In beide studies werden door patiënten met onderliggende medische en immunosuppressieve aandoeningen hogere frequenties van diarree, gebrek aan eetlust en braken gemeld vergeleken met gezonde patiënten (ongeacht de leeftijd).

#### Postmarketingsurveillance

Er zijn geen gegevens uit postmarketingsurveillance beschikbaar na de toediening van AFLUNOV.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.

De volgende bijwerkingen werden gemeld in postmarketingsurveillance met Focetria (een pandemisch H1N1-vaccin vergelijkbaar met AFLUNOV) dat dezelfde hoeveelheid MF59C.1-adjuvans bevat als AFLUNOV, goedgekeurd voor gebruik bij kinderen van 6 maanden en ouder, volwassenen en ouderen:

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Lymfadenopathie

#### Immuunsysteemaandoeningen

Allergische reacties, anafylaxie waaronder dyspneu, bronchospasme, larynxoedeem, in zeldzame gevallen leidend tot shock

#### Zenuwstelselaandoeningen

Hoofdpijn, duizeligheid, somnolentie, syncope. Neurologische aandoeningen, zoals neuralgie, paresthesie, convulsies en neuritis

#### Hartaandoeningen

Hartkloppingen, tachycardie

#### Ademhalingsstelselaandoeningen

Hoesten

#### Maagdarmstelselaandoeningen

Aandoeningen van het maagdarmstelsel zoals nausea, braken, abdominale pijn en diarree

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Gegeneraliseerde huidreacties, waaronder pruritus, urticaria of niet-specifieke huiduitslag, angio-oedeem

#### Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen

Spierzwakte, pijn in extremiteiten

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Asthenie

De volgende aanvullende bijwerkingen werden gemeld in postmarketingsurveillance met trivalente seizoensvaccins zonder adjuvans bij alle leeftijdsgroepen en met een seizoensgebonden trivalente subeenheid van influenzavaccin met MF59-adjuvans dat door oudere patiënten van 65 jaar en ouder mag worden gebruikt:

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Trombocytopenie (in enkele gevallen reversibel aantal bloedplaatjes van minder dan 5000/mm<sup>3</sup>)

#### Zenuwstelselaandoeningen

Neurologische aandoeningen, zoals encefalomyelitis en Guillain-Barré-syndroom

## Bloedvataandoeningen

Vasculitis die gepaard kan gaan met voorbijgaande nieraandoeningen

## Huid- en onderhuidaandoeningen

Erythema multiforme

## Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Uitgebreide zwelling van geïnjecteerde ledemaat die meer dan één week aanhoudt, cellulitis-achtige reactie op de injectieplaats (enkele gevallen van zwelling, pijn en roodheid die groter zijn dan 10 cm en langer dan 1 week aanhouden)

Pediatrie patiënten.

De incidentie van bijwerkingen van AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) is geëvalueerd in één klinisch onderzoek (V87P6) bij kinderen (van 6 maanden tot 17 jaar). Ongeacht de leeftijd, was de reactogeniciteit hoger na de eerste dosis dan na de tweede vaccinatie. De reactogeniciteit na de derde dosis die 12 maanden na de eerste dosis werd toegediend, was hoger dan na de eerste of de tweede dosis. De percentages van patiënten die lokale reacties meldden waren hoger in de oudere leeftijdsgroep, vooral als gevolg van meer pijnmeldingen. Bij peuters bleken desgevraagd erytheem en gevoeligheid de meest gemelde lokale reacties; prikkelbaarheid en ongewoon huilen waren bij navraag de meest gemelde systemische reacties. Bij kinderen en adolescenten was pijn de meest gemelde lokale reactie wanneer hiernaar werd gevraagd en waren vermoeidheid en hoofdpijn bij navraag de meest gemelde systemische reacties. In alle leeftijdsgroepen meldde een klein percentage van patiënten koorts.

	<b>Injectie 1</b>	<b>Injectie 2</b>	<b>Injectie 3</b>
	<b>AFLUNOV</b>	<b>AFLUNOV</b>	<b>AFLUNOV</b>
<b>Peuters (6-&lt; 36 maand)</b>	<b>N=145</b>	<b>N=138</b>	<b>N=124</b>
Enige	76%	68%	80%
Lokaal	47%	46%	60%
Systemisch	59%	51%	54%
Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )	0%	0%	0%
Andere bijwerking	54%	49%	35%
<b>Kinderen (3-&lt; 9 jaar)</b>	<b>N=96</b>	<b>N=93</b>	<b>N=85</b>
Enige	72%	68%	79%
Lokaal	66%	58%	74%
Systemisch	32%	33%	45%
Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )	4%	2%	6%
Andere bijwerking	36%	31%	19%
<b>Adolescenten (9-&lt; 18 jaar)</b>	<b>N=93</b>	<b>N=91</b>	<b>N=83</b>
Enige	91%	82%	89%
Lokaal	81%	70%	81%
Systemisch	69%	52%	69%
Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )	0%	1%	2%
Andere bijwerking	30%	27%	22%

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.



## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Influenzavaccin, ATC-code J07BB02.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn klinische onderzoeken met AFLUNOV uitgevoerd met ofwel de voormalige A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (clade 1) of de huidige A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) vaccinstam (clade 2.2.1).

#### Immuunrespons op AFLUNOV A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) en A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)

##### Volwassenen (18-60 jaar)

Er werd een klinisch fase II-onderzoek (V87P1) uitgevoerd met AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) bij 312 gezonde volwassenen. Tweemaal, met een interval van drie weken, werd een dosis AFLUNOV toegediend bij 156 gezonde volwassenen. De immunogeniciteit werd beoordeeld bij 149 patiënten. In een klinische fase III-studie (V87P13) werden 2693 volwassen patiënten opgenomen en werd tweemaal, met een interval van drie weken, een dosis AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) toegediend aan 2566 patiënten. De immunogeniciteit werd beoordeeld bij een subset (N=197) van de patiënten. In een derde klinisch onderzoek (V87P11) werden 194 volwassenen opgenomen; ze kregen twee doses AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) toegediend, met een interval van drie weken. De immunogeniciteit werd beoordeeld bij 182 patiënten.

De serumprotectie\*, serumconversie\*\* en de serumconversiefactor\*\*\* voor anti-HA antistoffen tegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en tegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 bij de volwassenen gemeten door een SRH--assay waren als volgt:

Anti-HA antistof	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 4 21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis N=149	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 4 21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis N=197	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 5 21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis N=182
Seroprotectiepercentage (95% CI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Seroconversiepercentage (95% CI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Seroconversiefactor (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 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis N=69	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis N=128	-
Serostatus op baseline	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>	-
Seroprotectiepercentage (95% CI)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Seroconversiepercentage (95% CI)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Seroconversiefactor (95% CI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

\* Seroprotectie: SRH-gebied ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* Seroconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied ≥ 25 mm<sup>2</sup> voor patiënten die bij baseline seronegatief waren (dag 1 SRH-gebied ≤ 4 mm<sup>2</sup>) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor patiënten die bij baseline seropositief waren (dag 1 SRH-gebied > 4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* geometrisch gemiddelde verhoudingen (GMR's) van SRH

De resultaten van Micro-neutralisation (MN) tegen homoloog A/Vietnam/1194/2004 geven respectievelijk een seroprotectie en seroconversie tussen 67% (60-74) en 85% (78-90) en 65% (58-72) tot 83% (77-89) aan. De immuunrespons op vaccinatie die met een MN-assay is geëvalueerd, is in overeenstemming met de resultaten van SRH.

In studie V87P11 geven de MN-resultaten tegen homoloog A/turkey/Turkey/1/2005 respectievelijk een seroprotectie- en seroconversiepercentage van 85% (79-90) en 93% (89-96).

De immuunrespons op vaccinatie die met een MN-assay is geëvalueerd, is in overeenstemming met de resultaten van SRH.

De persistentie van antistoffen na de eerste vaccinatie werd in deze populatie geëvalueerd met hemagglutination inhibition (HI)-, SRH- en MN-assays. In vergelijking met de antistoffenniveaus op dag 43 na afronding van de primaire schema's, waren de antistoffen op dag 202 met 1/5 gedaald tot 1/2 van hun prioriteitsniveau.

#### Ouderen ( $\geq 61$ jaar)

De seroprotectie\*, seroconversie\*\* en de seroconversiefactor\*\*\* voor anti-HA antistoffen tegen H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 en tegen A/turkey/Turkey/1/2005) bij patiënten van 61 jaar en ouder (een beperkt aantal patiënten was ouder dan 70; N=123) gemeten door een SRH-assay in 3 klinische studies waren als volgt:

Anti-HA antistof (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 4 21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis N=84 <sup>a</sup>	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 4 21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis N=210 <sup>b</sup>	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 5 21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis N=132 <sup>c</sup>
Seroprotectiepercentage (95% CI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Seroconversiepercentage (95% CI)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Seroconversiefactor (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 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis N=66	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis N=143
Serostatus op baseline	< 4 mm <sup>2</sup>	$\geq 4$ mm <sup>2</sup>
Seroprotectiepercentage (95% CI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Seroconversiepercentage (95% CI)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Seroconversiefactor (95% CI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

<sup>a</sup> Leeftijd 62-88 jaar; <sup>b</sup> leeftijd 61-68 jaar; <sup>c</sup> leeftijd 61-89 jaar

\* Seroprotectie: SRH-gebied  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

\*\* Seroconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied  $\geq 25$  mm<sup>2</sup> voor patiënten die bij baseline seronegatief waren (dag 1 SRH-gebied  $\leq 4$  mm<sup>2</sup>) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor patiënten die bij baseline seropositief waren (dag 1 SRH-gebied  $> 4$  mm<sup>2</sup>)

\*\*\* GMR's van SRH

De MN-resultaten tegen homoloog A/Vietnam/1194/2004 geven respectievelijk een seroprotectie en seroconversie tussen 57% (50-64) en 79% (68-87) en 55% (48-62) tot 58% (47-69) aan.

De MN-resultaten toonden net als de SRH-resultaten een sterke immuunrespons na de 'priming'-vaccinatierreeks in een populatie van oudere patiënten.

In studie V87P11 geven de MN-resultaten tegen homologe A/turkey/Turkey/1/2005 respectievelijk een seroprotectie- en seroconversiepercentage van 68% (59-75) en 81% (74-87). De immunrespons op vaccinatie die met een MN-assay is geëvalueerd, is in overeenstemming met de resultaten van SRH.

Op basis van de gegevens afkomstig uit studie V87P1, V87P11 en V87\_13 werd in HI-, SRH- en MN-tests aangetoond dat persistentie van antistoffen na de eerste vaccinatie bij oudere patiënten op dag 202 was gedaald van 1/2 tot 1/5e van hun post-vaccinatie niveau in vergelijking met dag 43 na de afronding van de primaire schema's. Tot 50% (N=33) van de oudere patiënten van 62 tot 88 jaar die in studie V87P1 met AFLUNOV werden geïmmuniseerd, had na zes maanden seroprotectie verkregen.

Een derde (booster) dosis AFLUNOV werd 6 maanden later na de eerste vaccinatie toegediend. De resultaten van de SRH-tests zijn hieronder aangegeven.

Het seroprotectiepercentage\*, seroconversiepercentage\*\* en de seroconversiefactor\*\*\* voor anti-HA antistoffen tegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 gemeten door SRH-assays waren als volgt:

	Studie V87P1 Volwassenen booster na 2 <sup>e</sup> dosis	Studie V87P2 Volwassenen booster na 2 <sup>e</sup> dosis	Studie V87P1 Ouderen booster na 2 <sup>e</sup> dosis
SRH	N=71	N=13	N=38
Seroprotectiepercentage (95% CI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Seroconversiepercentage (95% CI)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Seroconversiefactor (95% CI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

\* Seroprotectie: SRH-gebied  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Seroconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied  $\geq 25 \text{ mm}^2$  voor patiënten die bij baseline seronegatief waren (dag 1 SRH-gebied  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor patiënten die bij baseline seropositief waren (dag 1 SRH-gebied  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* GMR's van SRH

#### Gegevens over kruisreactiviteit bij volwassenen

*Kruisreactieve immunrespons veroorzaakt door A/Vietnam/1194/2004 tegen A/turkey/Turkey/1/2005 en A/Indonesia/5/2005*

Er werd een zeker heterologe immunrespons tegen A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; clade 2.2.1) en A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) gedetecteerd na de tweede en derde vaccinatie. Dit wijst op kruisreactiviteit van het clade 1 vaccin tegen clade 2-stammen.

Het seroprotectiepercentage\*, seroconversiepercentage\*\* en de seroconversiefactor\*\*\* voor anti-HA-antistoffen tegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 na de 2<sup>e</sup> dosis bij volwassenen van 18 tot 60 jaar, gemeten door SRH- en HI-assays waren de volgende:

	Anti-HA-antistof	Studie V87P12 21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis N=60	Studie V87P3 21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis N=30	Studie V87P13 21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis N=197
SRH	Seroprotectiepercentage (95% CI)*	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Seroconversiepercentage (95% CI)**	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)

	Seroconversiefactor (95% CI) <sup>***</sup>	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	Seroprotectiepercentage (95% CI) <sup>°</sup>	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Seroconversiepercentage (95% CI) <sup>°</sup>	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Seroconversiefactor (95% CI) <sup>°°</sup>	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

\* Seroprotectie: SRH-gebied  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

\*\* Seroconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied  $\geq 25$  mm<sup>2</sup> voor patiënten die bij baseline seronegatief waren (dag 1 SRH-gebied  $\leq 4$  mm<sup>2</sup>) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor patiënten die bij baseline seropositief waren (dag 1 SRH-gebied  $> 4$  mm<sup>2</sup>)

\*\*\* GMR's van SRH

° gemeten met HI-assay  $\geq 40$

°° GMR's van HI

De MN-resultaten voor de drie klinische onderzoeken in de tabel hierboven geven respectievelijk een seroprotectiepercentage en seroconversiepercentage tegen A/turkey/Turkey/2005 van 10% (2-27) tot 39% (32-46) en 10% (2-27) tot 36% (29-43) aan. De MN-resultaten gaven een GMR tegen A/turkey/Turkey/2005 van 1,59 tot 2,95 aan.

*Kruisreactieve immuunrespons veroorzaakt door A/turkey/Turkey/1/2005 tegen A/Indonesia/5/2005 en A/Vietnam/1194/2004*

Er werd een zeker heterologe immuunrespons tegen A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) in studie V87P11 gedetecteerd na de tweede vaccinatie. Dit wijst op kruisreactiviteit van het clade 2.2.1 vaccin tegen clade 2.1-stammen.

Het seroprotectiepercentage\*, seroconversiepercentage\*\* en de seroconversiefactor\*\*\* voor anti-HA-antistoffen tegen H5N1 A/Indonesia/5/2005 en A/Vietnam/1194/2004 na de 2<sup>e</sup> dosis bij volwassenen (van 18 tot 60 jaar) en ouderen ( $\geq 61$  jaar), gemeten door SRH- en HI-assays waren de volgende:

Anti-HA-antistof		V87P11 Volwassenen (18-60 jaar) N=182		V87P11 Ouderen (61-89 jaar) <sup>a</sup> N=132	
		A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004	A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004
SRH	Seroprotectiepercentage (95% CI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Seroconversiepercentage (95% CI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Seroconversiefactor (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	Seroprotectiepercentage (95% CI) <sup>°</sup>	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Seroconversiepercentage (95% CI) <sup>°</sup>	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Seroconversiefactor (95% CI) <sup>°°</sup>	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

<sup>a</sup> werkelijk leeftijdsbereik van patiënten in onderzoek

\* Seroprotectie: SRH-gebied  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

- \*\* Seroconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied  $\geq 25 \text{ mm}^2$  voor patiënten die bij baseline seronegatief waren (dag 1 SRH-gebied  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor patiënten die bij baseline seropositief waren (dag 1 SRH-gebied  $> 4 \text{ mm}^2$ )
- \*\*\* geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH
  - o gemeten met HI-assay  $\geq 40$
  - oo geometrische gemiddelde verhoudingen van HI

De MN-resultaten voor A/Indonesia/5/2005 gaven een seroprotectiepercentage van 38% (31-45) bij volwassenen (18-60 jaar) en 14% (8-20) bij ouderen ( $\geq 61$  jaar) aan; een seroconversiepercentage van 58% (50-65) bij volwassenen en 30% (23-38) bij ouderen en tot slot een GMR van 4,67 (3,95-5,56) bij volwassenen en 2,19 (1,86-2,58) bij ouderen.

De MN-resultaten voor A/Vietnam/1194/2004 gaven een seroprotectiepercentage van 10% (6-16) bij volwassenen (18-60 jaar) en 6% (3-11) bij ouderen ( $\geq 61$  jaar) aan; een seroconversiepercentage van 19% (13-25) bij volwassenen en 7% (4-13) bij ouderen en tot slot een GMR van 1,86 (1,63-2,12) bij volwassenen en 1,33 (1,17-1,51) bij ouderen.

#### Stimulatie van het immunologisch geheugen met een booster op lange termijn:

Eén vaccinatie met AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) leidde tot een sterke en snelle serologische respons bij patiënten die 6-8 jaar eerder twee doses van een andere H5N-surrogaatvaccin met dezelfde formule als AFLUNOV maar met de H5N3-stam hadden gekregen.

In een klinisch onderzoek van fase 1 (studie V87P3) kregen volwassen patiënten tussen 18 en 65 jaar aan wie 6-8 jaar eerder 2 doses van het H5N3-vaccin /A/Duck/Singapore/97 met MF59-adjuvans werden toegediend 2 booster-doses AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004). De SRH-resultaten na de eerste dosis, die een pre-pandemische 'priming' plus een enkele heterologe booster-dosis simuleerden, lieten seroprotectie en seroconversiepercentages van 100% (74-100) zien en een 18-voudige toename van het SRH-gebied (GMR).

#### Andere vaccinatieschema's:

In een klinisch onderzoek dat 4 verschillende vaccinatieschema's evalueerde bij 240 patiënten tussen 18 en 60 jaar en die de tweede dosis na 1, 2, 3 of 6 weken na de eerste dosis AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) kregen, werd bij alle vaccinschemagroepen 3 weken na de 2<sup>e</sup> vaccinatie een hoge concentratie antilichamen bereikt, zoals met SRH werd geëvalueerd. De SRH-seroprotectiepercentages varieerden van 86% tot 98%, de seroconversiepercentages van 64% tot 90% en de GMR varieerde van 2,92 tot 4,57. De omvang van de immunorespons was lager in de groep die de 2<sup>e</sup> dosis 1 week later kreeg en hoger bij de groepen die schema's hadden met langere intervallen.

#### Patiënten met onderliggende medische en immunosuppressieve aandoeningen:

De immunogeniciteit van AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) bij volwassen (18-60 jaar) en oudere patiënten ( $\geq 61$  jaar) met onderliggende medische aandoeningen (studie V87\_25) of immunosuppressieve aandoeningen (vooral met HIV geïnfecteerde patiënten) (studie V87\_26) vergeleken met gezonde volwassenen (18-60 jaar) en ouderen ( $\geq 61$  jaar) werd geëvalueerd in twee gerandomiseerde, gecontroleerde klinische fase III-onderzoeken (met een seizoensgebonden trivalente geïnactiveerde subeenheid van influenzavaccin met MF59-adjuvans die als vergelijkingsmiddel was goedgekeurd voor gebruik bij oudere patiënten van 65 jaar en ouder). In studie V87\_25 en V87\_26 waren respectievelijk 96 en 67 patiënten ouder dan 70 jaar. In beide onderzoeken werd de immunogeniciteit van AFLUNOV na zowel de eerste als de tweede dosis aangetoond door HI-, SRH- en MN-assays.

Het geometrisch gemiddelde gebied\*, seroprotectiepercentage\*, seroconversiepercentage\* en de seroconversiefactor\*\* voor anti-HA-antistoffen tegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, gemeten door een SRH-assay 21 dagen na de 2e dosis, waren als volgt:

Studie V87_25				
	Volwassenen (20-60 jaar) <sup>a</sup>	Volwassenen (19-60 jaar) <sup>a</sup>	Ouderen (61-84 jaar) <sup>a</sup>	Ouderen (61-79 jaar) <sup>a</sup>
Anti-HA-antistof (SRH)	Medische aandoeningen N=140	Gezond N=57	Medische aandoeningen N=143	Gezond N=57
Geometrisch gemiddeld gebied (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)
Seroprotectieperce ntage (95% CI)*	65,00 (56,5-72,9)	8 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Seroconversieperce ntage (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)
Seroconversiefactor (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				
	Volwassenen (20-60 jaar) <sup>a</sup>	Volwassenen (18-59 jaar) <sup>a</sup>	Ouderen (61-84 jaar) <sup>a</sup>	Ouderen (61-91 jaar) <sup>a</sup>
Anti-HA-antistof (SRH)	Verzwakte immunititeit N=143	Gezond N=57	Verzwakte immunititeit N=139	Gezond N=62
Geometrisch gemiddeld gebied (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)
Seroprotectieperce ntage (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)
Seroconversieperce ntage (95% CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Seroconversiefactor (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)

<sup>a</sup> werkelijk leeftijdsbereik van patiënten in onderzoek

\*gemeten met SRH-assay voor seroprotectie: SRH-gebied  $\geq 25 \text{ mm}^2$ , seroconversie: SRH-gebied  $\geq 25 \text{ mm}^2$  voor patiënten met een SRH-gebied van  $\leq 4 \text{ mm}^2$  bij baseline of een toename van minimaal 50% in SRH-gebied voor patiënten met  $> 4 \text{ mm}^2$ .

\*\*geometrische gemiddelde verhoudingen van SRH

De HI-resultaten voor de twee klinische onderzoeken lieten lagere waarden zien dan bij vorige onderzoeken werden gemeld. De seroconversiepercentages tegen homologe A/turkey/Turkey/1/2005 varieerden van respectievelijk 37,50% tot 43,10% bij gezonde volwassenen en van 19,18% tot 26,47% bij volwassenen met immunosuppressieve of onderliggende medische aandoeningen; de seroconversiepercentages varieerden van 21,43% tot 30,65% bij gezonde oudere patiënten en van 24,49% tot 27,86% bij oudere patiënten met immunosuppressieve of onderliggende medische aandoeningen. Vergelijkbare trends werden waargenomen voor de seroprotectiepercentages in beide onderzoeken.

De MN-resultaten tegen homologe A/turkey/Turkey/1/2005 duiden op een seroconversiepercentage van respectievelijk 66,67% bij gezonde volwassenen en varieerden van 33,57% tot 54,14% bij volwassenen met immunosuppressieve of onderliggende medische aandoeningen; seroconversiepercentages varieerden van 24,39% tot 29,03% bij gezonde oudere patiënten en van 31,65% tot 39,42% bij oudere patiënten met immunosuppressieve of onderliggende medische aandoeningen. Vergelijkbare trends werden waargenomen voor seroprotectiepercentages in beide onderzoeken.

In de beide onderzoeken V87\_25 en V87\_26 suggereren de lagere antistoffenniveaus (zoals gemeten middels HI-, SRH- en MN-assays) en de afgenomen seroprotectiepercentages bij volwassenen en

oudere ( $\geq 61$  jaar) patiënten met onderliggende medische of immunosuppressieve aandoeningen dat AFLUNOV niet hetzelfde niveau van bescherming tegen A/H5N1-stammen biedt vergeleken met gezonde volwassenen (zie rubriek 4.4). Deze onderzoeken bevatten beperkte gegevens over immunogeniciteit bij patiënten met bepaalde onderliggende medische (met name nierinsufficiëntie en perifere cardiovasculaire ziekte) en immunosuppressieve aandoeningen (met name ontvangers van een transplantaat en patiënten die behandeld worden voor kanker). De lagere niveaus van antistoffen en afgenomen seroprotectiepercentages tegen homologe H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 werden, vergeleken met gezonde volwassenen, ook gemeten bij gezonde oudere patiënten, hoewel uit eerdere onderzoeken inductie bleek van voldoende immunogene reacties tegen H5N1-stammen (zie hierboven voor informatie over ouderen).

#### Gegevens bij pediatrie patiënten

Er werd een klinisch onderzoek (V87P6) uitgevoerd met AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) bij 471 kinderen van 6 maanden tot 17 jaar oud. Er werden twee doses AFLUNOV toegediend met een interval van drie weken en een derde dosis 12 maanden na de eerste dosis. 3 weken na de 2<sup>e</sup> vaccinatie (dag 43) hadden alle leeftijdsgroepen (6-35 maanden, 3-8 jaar en 9-17 jaar) hoge antistoffenniveaus tegen (A/Vietnam/1194/2004) in een evaluatie met SRH- en HI-assays, zoals in de tabel hieronder is weergegeven\*. In dit onderzoek werden geen ernstige bijwerkingen van het vaccin vastgesteld.

		<b>Peuters (6-&lt; 36 maand)</b>	<b>Kinderen (3-&lt; 9 jaar)</b>	<b>Adolescenten (9-&lt; 18 jaar)</b>
		<b>N=134</b>	<b>N=91</b>	<b>N=89</b>
HI	% SP (95% CI) dag 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	GMR dag 43 tot 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)
SRH		<b>N=133</b>	<b>N=91</b>	<b>N=90</b>
	% SP (95% CI) dag 43	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	GMR (95% CI) dag 43 tot 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= seroprotectie

SC= seroconversie

De MN-resultaten tegen A/Vietnam/1194/2004 geven een seroprotectie van 99% aan (95% CI: 94-100), een seroconversie van 97% (95% CI: 91-99) tot 99% (95% CI: 96-100) en een GMR van 29 (95% CI: 25-35) tot 50 (95% CI: 44-58).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met AFLUNOV in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten met betrekking tot actieve immunisatie tegen het H5N1-subtype van het influenza A-virus (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

#### Informatie uit niet-klinische studies

De doeltreffendheid tegen een challenge met een virus dat homogeen en een virus dat heterogeen is ten opzichte van de vaccinstammen werd in een testmodel met fretten geëvalueerd. AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) en een AFLUNOV-achtig H5N1-vaccin (A/turkey/Turkey/1/2005-achtig) werden getest. Dieren kregen één of twee doses van het vaccin met 3,75 of 7,5 microgram antigenen, gevolgd door een challenge met een dodelijke dosis van het A/Vietnam/1203/04-virus.

Alle dieren die 2 doses AFLUNOV kregen, waren beschermd, en 94% van de dieren die één dosis AFLUNOV kregen, waren beschermd. 87% van de dieren die een virus dat heterogeen aan de

vaccinstam kregen toegediend, waren beschermd na 2 doses van het vaccin en één dosis van het heterologe vaccin beschermd 56% van de dieren.

In een vergelijkbare studie werd de intranasale challenge uitgesteld tot ongeveer 4 maanden nadat de tweede dosis van het vaccin was toegediend. In deze studie was 100% van de dieren beschermd tegen de homologe challenge en 81% tegen de heterologe challenge. Vaccinatie beschermde de dieren tegen een dodelijke challenge, zelfs wanneer de HI-antistoffentiters laag en niet waarneembaar waren.

De doeltreffendheid tegen een challenge met het heterologe virus A/Indonesia/5/2005 werd ook getest. Fretten kregen één of twee doses (A/Vietnam/1194/2004). Twee doses van het vaccin beschermden 92% van de dieren en één dosis beschermde 50% van de dieren tegen een challenge met het virus A/Indonesia/5/2005. Minder longschade trad op bij de gevaccineerde groepen. Ook de virale verspreiding en virale titers in de longen waren lager. Dit suggereert dat vaccinatie mogelijk het risico op overdracht van het virus verlaagt.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Niet van toepassing.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens, verkregen met AFLUNOV en met het seizoensgriepvaccin dat MF59C.1-adjuvans bevat, duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, lokale tolerantie, vruchtbaarheid van de vrouw en reproductieve en ontwikkelingstoxiciteit (tot aan het einde van de borstvoedingsperiode).

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Kaliumchloride (E508)  
Kaliumdiwaterstoffosfaat (E340)  
Dinatriumfosfaat-dihydraat (E339)  
Magnesiumchloride-hexahydraat (E511)  
Calciumchloride-dihydraat (E509)  
Water voor injecties

Zie voor het adjuvans rubriek 2.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.



## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

0,5 ml in voorgevulde spuit (type I-glas) met zuiger-stop (broombutylrubber).

Verpakkingen van 1 of 10 voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Voorzichtig schudden voor gebruik.

Na het schudden, is het normale uiterlijk van AFLUNOV een melkwitte suspensie.

Onderwerp de suspensie aan een visuele inspectie voordat u ze toedient. Wanneer er deeltjes in het vaccin zitten of het vaccin er abnormaal uitziet, moet het worden verwijderd.

Al het ongebruikte vaccin of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/10/658/001-002

## **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 november 2010

Datum van laatste verlenging: 17 juli 2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

Seqirus Vaccines Ltd  
Gaskill Road, Speke, Liverpool  
L24 9GR  
Verenigd Koninkrijk

### Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een laboratorium van de staat of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

### Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

Indiening van PSUR's wanneer AFLUNOV wordt gebruikt tijdens een influenzapandemie:

Tijdens een pandemische situatie volstaat de jaarlijkse frequentie van het voorleggen van PSUR's mogelijk niet voor het opvolgen van de veiligheid van een pandemisch vaccin waarvoor hoge blootstellingsgehalten worden verwacht binnen een korte tijdsperiode. Een dergelijke situatie vereist een snelle aangifte van veiligheidsinformatie die de grootste implicatie kan hebben voor de baten/risicoverhouding bij een pandemie. Een snelle analyse van aanvullende veiligheidsinformatie, met het oog op de mate van blootstelling, is cruciaal voor regelgevende beslissingen en bescherming van de bevolking die zal worden gevaccineerd.

Bijgevolg zal, zodra de pandemie is aangekondigd en het zoönotisch vaccin wordt gebruikt, de vergunninghouder vaker vereenvoudigde PSUR's voorleggen met een periodiciteit die wordt gedefinieerd in het Risk Management Plan (RMP).

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

## GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

### KARTONNEN DOOS

#### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AFLUNOV-suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.  
Zoönotisch influenzavaccin (H5N1) (oppervlakteantigenen, geïnactiveerd, met adjuvans).

#### 2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Eén dosis van 0,5 ml bevat: Oppervlakteantigenen van influenzavirus (hemagglutinine en neuraminidase), gekweekt in bevruchte kippeneieren van gezonde tomen kippen, van de volgende stam:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-achtige stam (NIBRG-23) (clade 2.2.1) 7,5 microgram  
hemagglutinine

**Adjuvans:** MF59C.1-olie-in-wateremulsie met daarin squaleen, als de oliefase, gestabiliseerd met polysorbaat 80, sorbitaantrioleaat, natriumcitraat en citroenzuur.

#### 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride  
Kaliumchloride (E508)  
Kaliumdiwaterstoffosfaat (E340)  
Dinatriumfosfaat-dihydraat (E339)  
Magnesiumchloride-hexahydraat (E511)  
Calciumchloride-dihydraat (E509)  
Water voor injecties

#### 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie.

1 voorgevulde spuit (0,5 ml)  
10 voorgevulde spuiten (0,5 ml)

#### 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Moet intramusculair worden toegediend in de musculus deltoideus.  
Waarschuwing: Niet intravasculair of intradermaal injecteren.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voorzichtig schudden voor gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Afvoeren in overeenstemming met de plaatselijke vereisten.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/10/658/001 1 voorgevulde spuit  
EU/1/10/658/002 10 voorgevulde spuiten

**13. BATCHNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**



**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**LABEL VOOR SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG**

AFLUNOV-injectie  
Zoönotisch H5N1-influenzavaccin  
I.m.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Charge

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,5 ml

**6. OVERIGE**

Bewaren in de koelkast.  
Seqirus S.r.l. – Italië

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **AFLUNOV-suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit**

Zoönotisch influenzavaccin (H5N1) (oppervlakteantigenen, geïnactiveerd, met adjuvans)

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin ontvangt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. Zie rubriek 4.

#### **Inhoud van deze bijsluiter:**

1. Wat is AFLUNOV en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u AFLUNOV niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt AFLUNOV toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u AFLUNOV?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is AFLUNOV en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

AFLUNOV is een vaccin voor volwassenen vanaf 18 jaar en bedoeld om te worden gegeven in de context van een uitbraak van zoönotische influenzavirussen (afkomstig van vogels) die zich kan ontwikkelen tot een pandemie, ter voorkoming van griep door H5N1-virussen die vergelijkbaar zijn met de vaccinstam die in rubriek 6 wordt vermeld.

Zoönotische influenzavirussen kunnen af en toe mensen infecteren en ziekten veroorzaken van lichte infectie van de bovenste luchtwegen (koorts en hoesten) tot snel verergerende longontsteking, 'acute respiratory distress syndrome' (ARDS), shock en zelfs overlijden. Infecties bij de mens worden voornamelijk veroorzaakt door contact met geïnfecteerde dieren, maar verspreiden zich niet gemakkelijk tussen mensen.

AFLUNOV is ook bedoeld om te worden toegediend als er een mogelijke pandemie wordt verwacht als gevolg van dezelfde of een vergelijkbare stam.

Wanneer iemand het vaccin krijgt, produceert het immuunsysteem (het natuurlijke verdedigingssysteem van het lichaam) een eigen bescherming (antilichamen) tegen de ziekte. Geen enkel bestanddeel van het vaccin kan griep veroorzaken.

Zoals bij alle vaccins, beschermt AFLUNOV mogelijk niet alle personen die ermee worden gevaccineerd volledig.

#### **2. Wanneer mag u AFLUNOV niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- Als u in het verleden een plotselinge levensbedreigende allergische reactie op een bestanddeel van AFLUNOV hebt gehad (vermeld in rubriek 6) of op een van de volgende stoffen waarvan het vaccin sporen kan bevatten: eieren en kippeneiwitten, ovalbumine, formaldehyde, kanamycine en neomycinesulfaat (antibiotica), hydrocortison of cetyltrimethylammoniumbromide (CTAB). De tekenen van een allergische reactie kunnen jeukende huiduitslag, kortademigheid en zwelling van het gelaat of de tong zijn. Het kan in een

pandemische situatie echter toch juist zijn voor u om met AFLUNOV te worden gevaccineerd, op voorwaarde dat er bij een allergische reactie direct medische behandeling beschikbaar is.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit vaccin gebruikt

- Als u al een allergische reactie hebt gehad op een bestanddeel in het vaccin, op eieren en kippeneiwitten, ovalbumine, formaldehyde, kanamycine en neomycinesulfaat (antibiotica), hydrocortison of cetyltrimethylammoniumbromide (CTAB) (zie rubriek 6. Aanvullende informatie).
- Als u een ernstige infectie met koorts (hoger dan 38°C) hebt. Als dit op u van toepassing is, dan wordt uw vaccinatie gewoonlijk uitgesteld tot u zich beter voelt. Een lichte infectie zoals een verkoudheid zou geen probleem mogen opleveren, maar uw arts of verpleegkundige moet u adviseren of u nog met AFLUNOV mag worden gevaccineerd.
- Als u een bloedtest ondergaat die controleert op tekenen van een infectie met bepaalde virussen. In de eerste weken na de vaccinatie met AFLUNOV kunnen de resultaten van deze tests mogelijk onjuist zijn. Vertel de arts die deze tests aanvraagt dat u onlangs met AFLUNOV bent gevaccineerd.
- Bij een verzwakt immuunsysteem mag AFLUNOV worden toegediend, maar veroorzaakt het vaccin mogelijk geen beschermende immunerespons.

Breng uw arts of verpleegkundige op de hoogte als u een bloedingsprobleem hebt of gemakkelijk blauwe plekken krijgt.

Het kan voorkomen dat u voor of na injectie flauwvalt. Laat het daarom de arts of verpleegkundige weten als u eerder bij een injectie bent flauwgevallen.

AFLUNOV beschermt mogelijk niet iedereen die is gevaccineerd volledig, vooral oudere patiënten en personen met een verzwakt immuunsysteem, zoals HIV-patiënten of personen met onderliggende langdurige medische problemen zoals diabetes, longziekte of hartproblemen. Vertel het uw arts als u een zwak immuunsysteem of een onderliggende langdurige medische aandoening hebt.

Als een van deze situaties voor u geldt, VERTEL HET DAN UW ARTS OF VERPLEEGKUNDIGE, omdat vaccinatie in zo'n geval mogelijk wordt afgeraden of moet worden uitgesteld.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Neemt u naast AFLUNOV nog andere geneesmiddelen in, of hebt u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift hebt verkregen of indien u een ander vaccin toegediend hebt gekregen.

Gegevens bij volwassenen hebben aangetoond dat AFLUNOV op hetzelfde moment mag worden toegediend als seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans. Er zijn geen gegevens bekend over toediening in combinatie met andere vaccins dan influenzavaccins. Als toediening in combinatie met andere vaccins onvermijdelijk is, moeten de vaccins in verschillende ledematen worden geïnjecteerd. In zulke gevallen moet u er rekening mee houden dat de bijwerkingen sterker kunnen zijn.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit vaccin krijgt. Uw arts moet de voor- en nadelen van toediening van het vaccin afwegen.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Een aantal van de effecten vermeld in rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen' kan van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

## **AFLUNOV bevat natrium en kalium**

AFLUNOV bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) en minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis van 0,5 ml. Dit betekent dat het eigenlijk natrium- en kaliumvrij is.

### **3. Hoe wordt AFLUNOV toegediend?**

Uw arts of verpleegkundige dient het vaccin toe in overeenstemming met de officiële aanbevelingen. Het vaccin wordt in de spieren van de bovenarm (musculus deltoideus) ingespoten. Het vaccin mag nooit in een ader worden ingespoten.

#### Volwassenen vanaf 18 jaar:

Eén dosis van 0,5 ml wordt toegediend. Na een tussenperiode van ten minste 3 weken moet een tweede dosis van 0,5 ml worden gegeven.

Er is beperkte ervaring bij ouderen die ouder dan 70 jaar zijn.

## **Gebruik bij kinderen**

Kinderen van 6 maanden tot 17 jaar

Er is beperkte ervaring bij kinderen tussen 6 maanden en 17 jaar oud. Voor deze leeftijdsgroep wordt vaccinatie momenteel niet aanbevolen.

Kinderen jonger dan 6 maanden

Voor deze leeftijdsgroep wordt vaccinatie momenteel niet aanbevolen.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook AFLUNOV bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Allergische reacties kunnen optreden na vaccinatie, in zeldzame gevallen kunnen deze leiden tot shock. Artsen zijn zich bewust van deze mogelijkheid en kunnen in zulke gevallen een spoedbehandeling geven.

De bijwerkingen hieronder zijn opgetreden in klinische onderzoeken met AFLUNOV bij volwassenen, waaronder ook ouderen:

#### Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Pijn op de plaats van de injectie
- Verharding van de huid op de plaats van de injectie
- Roodheid op de plaats van de injectie
- Zwelling van de injectieplaats
- Pijnlijke spieren
- Hoofdpijn
- Vermoeidheid

- Een algemeen onbehaaglijk gevoel
- Rillingen

Vaak (komen voor bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- Blauwe plekken op de huid bij de injectieplaats
- Pijnlijke gewrichten
- Koorts en misselijkheid
- Zweten

Zelden (komen voor bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers):

- Overgevoeligheidsreactie (ernstige allergische reacties)

Deze bijwerkingen verdwijnen doorgaans zonder behandeling binnen 1-2 dagen. RAADPLEEG UW ARTS als de verschijnselen aanhouden.

Bijwerkingen bij patiënten met onderliggende langdurige medische problemen zoals diabetes, longziekte of hartproblemen en een verzwakt immuunsysteem (immunodeficiëntie) zoals HIV-patiënten

Misselijkheid, pijnlijke gewrichten, diarree en gebrek aan eetlust werden vaak gemeld bij deze patiënten. Daarnaast werd overgeven vaak gemeld.

Bijwerkingen in klinische onderzoeken bij kinderen en jongeren (van 6 maanden tot 17 jaar)

De algemene bijwerkingen die zeer vaak gerapporteerd werden in de leeftijdsgroep tussen 6 en 35 maanden waren roodheid van de injectieplaats, spierpijn, prikkelbaarheid en ongewoon huilen. Zeer vaak gerapporteerde reacties in de leeftijdsgroep tussen 36 maanden en 17 jaar waren pijn, hoofdpijn en vermoeidheid.

Andere zeldzame bijwerkingen die zijn geobserveerd na routinegebruik:

De bijwerkingen hieronder zijn opgetreden in de dagen of weken na de vaccinatie met een ander vaccin, genaamd Focetria H1N1v, dat lijkt op AFLUNOV. Deze bijwerkingen kunnen optreden bij AFLUNOV.

- Generaliseerde huidreacties waaronder
  - Jeuk
  - Urticaria (netelroos)
  - Uitslag of zwelling van de huid en slijmvliezen
  - Angio-oedeem (abnormale zwelling van de huid, meestal rond de ogen, lippen, tong, handen of voeten, vanwege een allergische reactie)
- Verstoringen van het maag- en darmstelsel, zoals
  - Misselijkheid
  - Braken
  - Abdominale pijn
  - Diarree
- Hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, flauwvallen
- Neurologische aandoeningen zoals
  - ernstige stekende of kloppende pijn langs een of meerdere zenuwbanen
  - tintelingen
  - aanvallen
  - neuritis (ontsteking van zenuwen)
- Gezwollen lymfeklieren, hartkloppingen (onregelmatige of krachtige hartslag), tachycardie (snellere hartslag dan normaal), zwakte, pijn in de ledematen, hoesten en asthenie (ongewone zwakte).

- Allergische reacties met mogelijke kortademigheid, piepende ademhaling, zwelling van de keel of die leiden tot een gevaarlijke daling van de bloeddruk die in een shock kan resulteren als deze niet wordt behandeld. Artsen weten dat dit kan gebeuren en kunnen in zulke gevallen een spoedbehandeling geven.

Gegevens bij kinderen en adolescenten suggereren een lichte vermindering van de bijwerkingen na de tweede dosis van het vaccin en geen verhoging van de kans op koorts.

De bijwerkingen hieronder zijn daarnaast nog opgetreden in de dagen of weken na de vaccinatie met vaccins die elk jaar routinematig worden gegeven om seizoensgriep te voorkomen. Deze bijwerkingen kunnen optreden bij AFLUNOV.

- Weinig bloedplaatjes in het bloed, waardoor bloedingen of blauwe plekken kunnen ontstaan
- Vasculitis (ontsteking van de bloedvaten die huiduitslag, gewrichtspijn en nierstoornissen kan veroorzaken)
- Erythema multiforme (een soort allergische huidreactie die optreedt als reactie op geneesmiddelen, infecties of ziekte)
- Neurologische aandoeningen, zoals encefalomyelitis (ontsteking van het centrale zenuwstelsel) en een soort verlamming die guillain-barrésyndroom wordt genoemd
- Zwelling, pijn en roodheid op de injectieplaats die groter zijn dan 10 cm en langer dan één week aanhouden (cellulitis-achtige reactie op de injectieplaats)
- Uitgebreide zwelling van geïnjecteerde ledemaat die meer dan één week aanhoudt

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u AFLUNOV?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik AFLUNOV niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in AFLUNOV?**

- Werkzame stof:  
Oppervlakteantigenen van influenzavirus (hemagglutinine en neuraminidase)\* van de volgende stam:



A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-achtige stam (NIBRG-23) (clade 2.2.1) 7,5 microgram\*\*  
per dosis van 0,5 ml

\* gekweekt in bevruchte kippeneieren van gezonde tomen kippen

\*\* uitgedrukt in microgram hemagglutinine.

– Adjuvans MF59C.1:

Het vaccin bevat 9,75 mg squalen, 1,175 mg polysorbaat 80, 1,175 mg sorbitaantrioleaat, 0,66 mg natriumcitraat en 0,04 mg citroenzuur per 0,5 ml.

– Andere stoffen:

De andere stoffen zijn: natriumchloride, kaliumchloride, kaliumdiwaterstoffosfaat, dinatriumfosfaat-dihydraat, magnesiumchloride-hexahydraat, calciumchloride-dihydraat en water voor injecties.

**Hoe ziet AFLUNOV eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

AFLUNOV is een suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.

De suspensie is een melkwitte vloeistof.

Het wordt geleverd in een gebruiksklare voorgevulde spuit met een enkele dosis van 0,5 ml voor injectie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant:**

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italië.

**Fabrikant**

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Nederland

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.