

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

AFLUNOV injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte.
Vaksine mot zoonotisk influensa (H5N1) (inaktivert, overflateantigen, med adjuvans).

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Overflateantigen fra influensavirus (hemagglutinin og neuraminidase)* av stammen:

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

* dyrket i befruktete egg fra friske høner

** uttrykt i mikrogram hemagglutinin.

Adjuvans MF59C.1 inneholder:

skvalen	9,75 milligram pr 0,5 ml
polysorbat 80	1,175 milligram pr 0,5 ml
sorbitantrioleat	1,175 milligram pr 0,5 ml
natriumsitrat	0,66 milligram pr 0,5 ml
sitronsyre	0,04 milligram pr 0,5 ml

Hjelpestoffer med kjent effekt

Vaksinen inneholder 1,899 milligram natrium og 0,081 milligram kalium per dose på 0,5 ml.

AFLUNOV kan inneholde rester av egg og kyllingproteiner, ovalbumin, kanamycin, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrokortison og cetyltrimetylammoniumbromid som brukes i produksjonsprosessen (se pkt. 4.3).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte
Melkehvit væske

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Aktiv immunisering mot influensa A-virus av H5N1-undergruppen.

Denne indikasjonen er basert på immunogenitetsdata fra friske personer i alderen 18 år og oppover etter administrasjon av to doser av vaksine som inneholder A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)- lignende stamme (se pkt. 4.4 og 5.1).

AFLUNOV skal brukes i overensstemmelse med offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og eldre (over 18 år):

En dose på 0,5 ml på en fastsatt dato.

En andre dose på 0,5 ml bør gis etter et intervall på minst 3 uker.

AFLUNOV er vurdert hos friske voksne (18-60 år) og friske eldre (over 60 år) etter et 1, 22. dag primært vaksinasjonsprogram og en boostervaksinasjon (se pkt. 4.8 og 5.1).

Det er begrenset erfaring hos eldre over 70 år (se pkt 5.1).

Dersom det inntreffer en offisielt erklært influensapandemi som skyldes et A/H5N1-virus, kan personer som tidligere er vaksinert med en eller to doser AFLUNOV som inneholdt hemagglutinin (HA)-antigen fra en annen gren av den samme influensasubtypen som den influensastammen som forårsaker pandemien, få en enkelt dose AFLUNOV i stedet for de to dosene som kreves for tidligere uvaksinerte individer (se pkt. 5.1).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av AFLUNOV hos barn under 18 år er ennå ikke fastslått.

For tiden tilgjengelige data hos barn i alderen 6 måneder til 18 år er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Det finnes ingen tilgjengelige data hos barn under 6 måneder.

Administrasjonsmåte

Immunisering bør utføres ved intramuskulær injeksjon i deltoidmuskelen.

4.3 Kontraindikasjoner

Tidligere anafylaktisk (dvs. livstruende) reaksjon på noen av innholdstoffene eller sporstoffene (egg og kyllingproteiner, ovalbumin, kanamycin, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrokortison og cetyltrimetylammoniumbromid) i denne vaksinen.

I en pandemisituasjon forårsaket av stammen som er inkludert i denne vaksinen, kan det imidlertid være hensiktsmessig å gi denne vaksinen til personer med en anamnese med anafylaksi som definert ovenfor, forutsatt at gjenopplivingsutstyr er umiddelbart tilgjengelig om det trengs.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å bedre sporbarheten av biologiske legemidler, skal navnet og batchnummeret til det administrerte legemidlet registreres tydelig.

Vis forsiktighet når denne vaksinen gis til personer med kjent overfølsomhet mot virkestoffet, noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller sporstoffene (egg og kyllingproteiner, ovalbumin, kanamycin, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrokortison og cetyltrimetylammoniumbromid).

Som med alle vaksiner til injeksjon bør adekvat medisinsk behandling og overvåkning alltid være lett tilgjengelig i tilfelle av en sjelden anafylaktisk reaksjon etter administrasjon av vaksinen.

Vaksinasjon bør utsettes hos pasienter med febersykdom til feberen er borte.

Vaksinen skal ikke under noen omstendigheter settes intravaskulært eller intradermalt.

Det finnes ingen data for bruk av AFLUNOV gitt via subkutan administrasjon. Derfor må helsepersonell vurdere fordeler og potensiell risiko ved å sette vaksinen hos individer med trombocytopeni eller noen blødningforstyrrelse som gjør at intramuskulær injeksjon er kontraindisert, med mindre potensiell fordel er større enn risikoen for blødninger.

Beskyttelse mot influensa

Det er ikke etablert noe immunkorrelat for beskyttelse mot influensa A (H5N1).

Basert på humoral immunrespons overfor vaksinstammen A/turkey/Turkey/1/2005 etter to doser med AFLUNOV, er det ikke sikkert at alle vaksinemottakere får en beskyttende immunrespons. I tillegg kan pasienter med iatrogen eller endogen immunrespons ha utilstrekkelig antistoffrespons for å oppnå beskyttelse.

Noe kryssreaktiv immunrespons ble observert mot H5N1-virus som tilhører andre clader enn vaksinstammen. Imidlertid er graden av beskyttelse som kan oppnås med H5N1-stammer fra andre clader ukjent (se pkt. 5.1).

Siden det anbefales en andre dose, bør det bemerkes at det ikke finnes noen sikkerhets-, immunogenitets- eller effektdata som støtter at AFLUNOV kan byttes ut med andre H5N1 monovalente vaksiner.

Synkope (besvimelse) kan inntreffe etter, eller til og med før, enhver vaksinasjon som en psykogen reaksjon på en injeksjon. Dette kan ledsages av en rekke nevrologiske symptomer, for eksempel forbigående synsforstyrrelser, parestesi og toniske/kloniske bevegelser i armer og ben under restitusjon. Det er viktig at det foreligger prosedyrer for å forhindre skade ved besvimelser.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

AFLUNOV kan gis samtidig med sesonginfluensavaksine uten adjuvans, og immunisering bør utføres i separate ekstremiteter.

Det finnes ingen data når det gjelder administrasjon av AFLUNOV samtidig med andre vaksiner enn sesonginfluensavaksine uten adjuvans.

Dersom det vurderes å sette en annen vaksine samtidig, bør denne settes i den andre armen. Det bør bemerkes at bivirkningene kan bli forverret.

Den immunologiske responsen kan bli redusert dersom pasienten får immunsuppressiv behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrensede data fra kvinner som ble gravide under kliniske studier med AFLUNOV eller lignende pandemiske H1N1v-vaksiner med MF59C.1.

Imidlertid er det beregnet at under H1N1-pandemien i 2009 ble mer enn 90 000 kvinner vaksinert under svangerskap med Focetria (en pandemisk vaksine mot H1N1 som ligner på AFLUNOV) som inneholder samme mengde MF59C.1-adjuvans som AFLUNOV.

Etter markedsføring antydte spontant rapportert bivirkninger og en intervensjonsstudie ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på graviditet som resultat av eksponering for Focetria.

I tillegg til dette viste to store observasjonsstudier designet for å evaluere sikkerheten av eksponering for Focetria under graviditet ingen økning i ratene for graviditetsdiabetes, preeklampsi, abort, dødfødsel, lav fødselsvekt, for tidlig fødsel, nyfødtdødelighet og medfødte malformasjoner blant nesten 10 000 vaksinerte gravide kvinner og deres avkom, sammenlignet med uvaksinerte kontrollpersoner.

Siden AFLUNOV ikke forventes brukt i en akutsituasjon, kan man utsette administrasjon under svangerskap som et forsiktighetstiltak.

Helsepersonellet må vurdere fordeler og potensiell risiko før vaksinen gis til gravide kvinner, og vurdere de offisielle anbefalingene.

Amming

Det finnes ingen data for bruk av AFLUNOV under amming. Den potensielle fordelene for moren og risiko for barnet må vurderes før AFLUNOV gis under amming.

Fertilitet

Det foreligger ingen data om fertilitet hos mennesker. En studie hos kaniner har ikke vist reproduksjons- eller utviklingstoksiske effekter av AFLUNOV (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Noen av bivirkningene som er nevnt under pkt. 4.8 kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Insidensen av bivirkninger er vurdert i syv kliniske studier av friske forsøkspersoner som omfattet flere enn 4300 voksne og eldre som fikk AFLUNOV (minst 7,5 µg HA, med adjuvans). Det var 3872 personer i alderen 18-60 år, 365 personer i alderen 61-70 år og 89 personer over 70 år. Sikkerhetsprofilen på tvers av kliniske studier som benyttet AFLUNOV som inneholdt enten stammen A/turkey/Turkey/1/2005 eller stammen A/Vietnam/1194/2004 er sammenlignbare.

I samsvar med data som er observert i undersøkelser for utløste reaksjoner var det en generell trend mot færre rapporter om lokale reaksjoner etter den andre vaksinerings sammenlignet med den første injeksjonen. Uansett antingdose ble nesten alle systemiske reaksjoner rapportert på vaksinedagen (dag 1) eller i løpet av de 3 påfølgende dager.

Data vedrørende sikkerheten ved en boosterdose av AFLUNOV er begrenset til tre studier (V87P1, V87P2 og V87P1E1) som inkluderte 116 voksne (18-60 år) og 56 eldre forsøkspersoner (≥ 61 år). Ingen økning i reaksjoner ble rapportert når en boosterdose ble gitt 6-18 måneder senere, etter den opprinnelige doseserien. En svak økning i reaksjoner hos voksne ble rapportert når en boosterdose ble gitt 18 måneder etter den opprinnelige doseserien. Hos eldre økte rapporterte reaksjoner med den tredje booster dosen bare når den ble sammenlignet med den andre dosen.

Tabulert liste over bivirkninger

Bivirkningsfrekvensen rapportert etter hvilken som helst vaksinedose (dvs. 1, 2. eller booster) var lik og listes opp etter følgende MedDRA frekvenskonvensjon og organklassesystem:

Svært vanlige ($\geq 1/10$); Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

MedDRA Organklasser	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)
Nevrologiske sykdommer	Hodepine		
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme	
Hud- og underhudssykdommer		Svette	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi	Artralgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Hevelse på injeksjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet, indurasjon på injeksjonsstedet, rødhet på injeksjonsstedet, tretthet, sykdomsfølelse, frysninger	Ekkimose på injeksjonsstedet, feber	Anafylaksi

De fleste av disse bivirkningene går vanligvis over i løpet av 1-2 dager uten behandling.

Kliniske studier av spesielle populasjoner

Bivirkninger har blitt evaluert i to kliniske studier, V87_25 og V87_26, med voksne (18-60 år) og eldre (≥ 61 år) personer som var enten friske eller hadde underliggende medisinske tilstander.

	Studie V87_25				Studie V87_26			
	Medisinske tilstander		Friske		Immunkompromiterte		Friske	
	Voksne (20-60 år)*	Eldre (61-84 år)*	Voksne (19-60 år)*	Eldre (61-79 år)*	Voksne (20-60 år)*	Eldre (61-84 år)*	Voksne (18-59 år)*	Eldre (61-91 år)*
Antall forsøkspersoner	N=145	N=149	N=59	N=58	N=147	N=148	N=58	N=62

*faktisk aldersområde for rekruttert populasjon

I studie V87_25 og V87_26 sammenfalt sikkerheten til AFLUNOV hos friske voksne og eldre forsøkspersoner med eksisterende sikkerhetsdata fra tidligere kliniske studier. Imidlertid ble det rapportert noe høyere forekomst av kvalme (13,0 %) hos immunkompromiterte personer i alderen 18 til 60 år. I tillegg ble det rapportert høyere forekomst av artralgi (opptil 23,3 %) hos både voksne og eldre forsøkspersoner som var immunkompromiterte eller hadde underliggende medisinske tilstander.

Av bivirkninger forsøkspersonene ble spurt om ble følgende samlet inn i disse to studiene og rapportert med følgende frekvenser på tvers av alle forsøkspersoner som mottok AFLUNOV, uavhengig av alder eller helsestatus: diaré (opptil 11,9 %), manglende appetitt (opptil 10,9 %) og oppkast (opptil 1,7 %). I begge studiene rapporterte personer med underliggende medisinske og immunsuppressive tilstander en høyere frekvens av diaré, manglende appetitt og oppkast, sammenlignet med friske personer (uavhengig av alder).

Overvåkning etter markedsføring

Det er ingen data tilgjengelige fra overvåkning etter markedsføring etter administrasjon av AFLUNOV.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapportert fra overvåkning etter markedsføring av Focetria (en pandemisk vaksine mot H1N1 som ligner på AFLUNOV) som inneholder samme mengde MF59C.1 som AFLUNOV og er godkjent for bruk på barn på 6 måneder eller eldre, voksne og eldre:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Lymfadenopati

Forstyrrelser i immunsystemet

Allergiske reaksjoner, anafylaksi, inkludert dyspné, bronkospasme, larynksødem, som i sjeldne tilfeller fører til sjokk

Nevrologiske sykdommer

Hodepine, svimmelhet, søvnighet, synkope. Nevrologiske sykdommer som neuralgi, parestesi, kramper og nevritt

Hjertesykdommer

Palpitasjon, takykardi

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Hoste

Gastrointestinale sykdommer

Gastrointestinale plager som kvalme, oppkast, magesmerter og diaré

Hud- og underhudssykdommer

Generaliserte hudreaksjoner, inklusive pruritus, urtikaria eller ikke-spesifikt utslett, angioødem

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Muskelsvakhet, smerter i ekstremitetene

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Asteni

Følgende bivirkninger ble i tillegg rapportert fra overvåkning etter markedsføring med trivalent vaksiner uten adjuvans mot sesonginfluensa for alle aldersgrupper og en trivalent sesonginfluensavaksine med subenheter med MF59-adjuvans som er godkjent for bruk hos eldre pasienter på 65 år og oppover:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Trombocytopeni (i enkelte tilfeller kan blodplattetall reversibelt være under 5000/mm³)

Nevrologiske sykdommer

Nevrologiske sykdommer som encefalomyelitt og Guillain Barré-syndrom

Karsykdommer

Vaskulitt som kan være forbundet med forbigående påvirkning på nyrene

Hud- og underhudssykdommer

Erythema multiforme

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Utbredt hevelse som varer i over én uke i ekstremiteten der vaksinen ble injisert, cellulitt-aktig reaksjon på administrasjonsstedet (noen tilfeller av hevelse, smerte og rødhet som brer seg lenger utover enn 10 cm og varer i over en uke)

Pediatrik populasjon

Forekomsten av bivirkninger fra AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) er evaluert i én klinisk studie (V87P6) av barn (i alderen 6 måneder til 17 år). Uansett alder var det hyppigere reaksjoner etter den første dosen enn etter den andre vaksineringsdosen. Forekomsten av reaksjoner etter den tredje dosen, administrert 12 måneder etter første dose, var høyere enn etter både første og andre doser.

Prosentandelen av personer som rapporterte lokale reaksjoner var høyere i de eldre aldersgruppene, noe som for det meste skyldtes flere rapporter om smerte. Hos småbarn var rødhet og ømhet de hyppigst rapporterte lokale reaksjonene, og irritabilitet og uvanlig gråting var de vanligste systemiske reaksjonene. Hos barn og ungdom var smerter den hyppigst rapporterte systemiske reaksjonen, og tretthet og hodepine var de vanligste systemiske reaksjonene. I alle aldersgrupper var det en lav prosentandel som rapporterte feber.

	Injeksjon 1	Injeksjon 2	Injeksjon 3
	AFLUNOV	AFLUNOV	AFLUNOV
Småbarn (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 %
Alle andre bivirkninger	54 %	49 %	35 %
Barn (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 %
Alle andre bivirkninger	36 %	31 %	19 %
Ungdom (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 %
Alle andre bivirkninger	30 %	27 %	22 %

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V.**

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Influensavaksine, ATC-kode: J07BB02.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kliniske studier med AFLUNOV har blitt utført med enten den tidligere stammen A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (clade 1) eller gjeldende stamme A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (clade 2.21).

Immunrespons mot AFLUNOV A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) og A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)

Voksne (18-60 år)

En fase II klinisk studie (V87P1) ble utført med en AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) hos 312 friske voksne. To doser AFLUNOV ble gitt med tre ukers mellomrom til 156 friske voksne. Immunogenitet ble vurdert hos 149 personer. I en fase III klinisk studie (V87P13) ble det rekruttert 2693 voksne personer og 2566 fikk to doser AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004), gitt med tre ukers mellomrom. Immunogenitet ble vurdert hos en undergruppe (N=197) av personer. I en tredje klinisk studie (V87P11) ble 194 voksne personer inkludert og mottok to doser AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) som ble administrert med tre ukers mellomrom. Immunogenitet ble vurdert hos 182 personer.

Seroproteksjonsraten*, serokonversjonsraten** og serokonversjonsfaktoren*** for anti-HA antistoff mot H5N1 A/Vietnam/1194/2004 og H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos de voksne målt ved SRH-analyse var som følger:

Anti-HA antistoff (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter 2. dose N=149	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter 2. dose N=197	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dager etter 2. dose N=182
Seroproteksjonsrate (95 % CI)*	85 % (79-91)	91 % (87-95)	91 % (85-94)
Serokonversjonsrate (95 % CI)**	85 % (78-90)	78 % (72-84)	85 % (79-90)
Serokonversjonsfaktor (95 % CI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anti-HA antistoff (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter 2. dose N=69	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter 2. dose N=128	-
Baseline serostatus	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Seroproteksjonsrate (95 % CI)*	87 % (77-94)	94 % (88-97)	-
Serokonversjonsrate (95 % CI)**	87 % (77-94)	73 % (65-81)	-
Serokonversjonsfaktor (95 % CI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

* Seroproteksjon: SRH-areal ≥ 25 mm²

** Serokonversjon ble definert som et SRH-areal ≥ 25 mm² for forsøkspersoner som var seronegative ved baseline (Dag 1 SRH-areal ≤ 4 mm²) eller en signifikant (minst 50 %) økning i SRH-areal for forsøkspersoner som var seropositive ved baseline (Dag 1 SRH-areal > 4 mm²)

*** geometrisk gjennomsnittsratio (GMR) for SRH

Resultater fra mikronøytralisering (MN) mot homolog A/Vietnam/1194/2004 indikerer en seroproteksjon og serokonversjonsrate i området fra henholdsvis 67 % (60-74) til 85 % (78-90) og 65 % (58-72) til 83 % (77-89). Immunrespons på vaksinerings vurdert ved MN-analyse er på linje med resultatene som er oppnådd med SRH-analyser.

I studie V87P11 indikerer MN-resultater mot homolog A/turkey/Turkey/1/2005 en seroproteksjons- og en serokonversjonsrate på henholdsvis 85 % (79-90) og 93 % (89-96). Immunrespons ved vaksinasjon vurdert ved MN-analyse, er i tråd med resultatene oppnådd med SRH.

Opprettholdelse av antistoffnivå etter primærvaksinasjon i denne populasjonen ble undersøkt med hemagglutinasjonshemming (HI), SRH- og MN-analyser. Sammenlignet med antistoffnivå målt på

dag 43 etter fullført primærvaksinering, ble antistoffnivå på dag 202 funnet å være redusert med 1/5 til 1/2 i forhold til tidligere nivå.

Eldre (≥ 61 år)

Seroproteksjonsraten*, serokonversjonsraten** og serokonversjonsfaktoren*** for anti-HA antistoff mot H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 og mot A/turkey/Turkey/1/2005) hos personer på 61 år og oppover (et begrenset antall forsøkspersoner var over 70 år; N=123) målt ved SRH-analyse vurdert i tre kliniske studier var som følger:

Anti-HA antistoff (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter 2. dose N=84	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter 2. dose N=210	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dager etter 2. dose N=132
Seroproteksjonsrate (95 % CI)*	80 % (70-88)	82 % (76-87)	82 % (74-88)
Serokonversjonsrate (95 % CI)**	70 % (59-80)	63 % (56-69)	70 % (61-77)
Serokonversjonsfaktor (95 % CI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anti-HA antistoff (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter 2. dose N=66	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter 2. dose N=143
Baseline serostatus	$< 4 \text{ mm}^2$	$\geq 4 \text{ mm}^2$
Seroproteksjonsrate (95 % CI)*	82 % (70-90)	82 % (75-88)
Serokonversjonsrate (95 % CI)**	82 % (70-90)	54 % (45-62)
Serokonversjonsfaktor (95 % CI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

^a Alder 62-88 år; ^b alder 61-68 år; ^c alder 61-89 år

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

** Serokonversjon ble definert som et SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ for forsøkspersoner som var seronegative ved baseline (Dag 1 SRH-areal $\leq 4 \text{ mm}^2$) eller en signifikant (minst 50 %) økning i SRH-areal for forsøkspersoner som var seropositive ved baseline (Dag 1 SRH-areal $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR for SRH

MN-resultater mot homolog A/Vietnam/1194/2004 indikerer en seroproteksjon og serokonversjonsrate i området fra henholdsvis 57 % (50-64) til 79 % (68-87) og 55 % (48-62) til 58 % (47-69).

MN-resultater, på samme måte som SRH-resultater viste en sterk immunrespons etter fullført primærvaksinasjon i en populasjon av eldre personer.

I studie V87P11 indikerer MN-resultater mot homolog A/turkey/Turkey/1/2005 en seroproteksjons- og en serokonversjonsrate på henholdsvis 68 % (59-75) og 81 % (74-87). Immunrespons ved vaksinasjon vurdert ved MN-analyse, er i tråd med resultatene oppnådd med SRH.

Basert på data fra studiene V87P1, V87P11 og V87_13 var opprettholdelse av antistoffnivå etter primær vaksinasjon hos eldre forsøkspersoner, vurdert med HI-, SRH- og MN-tester, redusert med 1/2 til 1/5 fra post-vaksinasjonsnivå på dag 202 sammenlignet med dag 43 etter fullført primærvaksinasjonsprogram. Opptil 50 % (N=33) av eldre personer i alderen 62 til 88 år vaksinert med AFLUNOV i studien V87P1 var serobeskyttet etter seks måneder.

En tredje (booster)dose med AFLUNOV ble administrert fra 6 måneder etter primærvaksinasjonen. Resultatene er vist ved SRH.

Seroproteksjonsraten*, serokonversjonsraten** og serokonversjonsfaktoren*** for anti-HA antistoff mot H5N1 A/Vietnam/1194/2004 målt ved SRH-analyse var som følger:

	Studie V87P1 voksne booster etter 2. dose	Studie V87P2 voksne booster etter 2. dose	Studie V87P1 eldre booster etter 2. dose
SRH	N=71	N=13	N=38
Seroproteksjonsrate (95 % CI)*	89 % (79-95)	85 % (55-98)	84 % (69-94)
Serokonversjonsrate (95 % CI)**	83 % (72-91)	69 % (39-91)	63 % (46-78)
Serokonversjonsfaktor (95 % CI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

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

** Serokonversjon ble definert som et SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ for forsøkspersoner som var seronegative ved baseline (Dag 1 SRH-areal $\leq 4 \text{ mm}^2$) eller en signifikant (minst 50 %) økning i SRH-areal for forsøkspersoner som var seropositive ved baseline (Dag 1 SRH-areal $> 4 \text{ mm}^2$)***

*** GMR for SRH

Kryssreaktivitetsdata for voksne

Kryssreaktiv immunrespons induisert med A/Vietnam/1194/2004 mot A/turkey/Turkey/1/2005 og H5N1 A/Indonesia/5/2005

En viss heterolog immunrespons mot A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23, gren 2.2) og A/Indonesia/5/2005 (gren 2.1) ble påvist både etter den andre og tredje vaksinasjon, noe som indikerer kryssreaktivitet mellom klade-1-vaksine og klade-2-stammer.

Seroproteksjonsrate*, serokonversjonsrate** og serokonversjonsfaktor*** for anti-HA-antistoffer mot H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 etter 2. dose til voksne 18-60 år, målt ved SRH- og HI-analyser var som følger:

	Anti-HA-antistoff	Studie V87P12 21 dager etter 2. dose N=60	Studie V87P3 21 dager etter 2. dose N=30	Studie V87P13 21 dager etter 2. dose N=197
SRH	Seroproteksjonsrate (95 % CI)*	65 % (52-77)	90 % (73-98)	59 % (52-66)
	Serokonversjonsrate (95 % CI)**	65 % (52-77)	86 % (68-96)	49 % (42-56)
	Serokonversjonsfaktor (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	Seroproteksjonsrate (95 % CI)	28 % (17-41)	24 % (10-44)	23 % (18-30)
	Serokonversjonsrate (95 % CI)	28 % (17-41)	21 % (8-40)	19 % (14-25)
	Serokonversjonsfaktor (95 % CI)	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

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

** Serokonversjon ble definert som et SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ for forsøkspersoner som var seronegative ved baseline (Dag 1 SRH-areal $\leq 4 \text{ mm}^2$) eller en signifikant (minst 50 %) økning i SRH-areal for forsøkspersoner som var seropositive ved baseline (Dag 1 SRH-areal $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR for SRH

o målt ved HI-analyse ≥ 40

oo GMR for HI

MN-resultater for de tre kliniske studiene i tabellen ovenfor viste en seroproteksjonsrate og serokonversjonsrate mot A/turkey/Turkey/2005 fra henholdsvis 10 % (2-27) til 39 % (32-46) og 10 % (2-27) til 36 % (29-43). MN-resultater viste en GMR mot A/turkey/Turkey/2005 fra 1,59 til 2,95.

Kryssreaktiv immunrespons induisert med H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 mot H5N1 A/Indonesia/5/2005 og H5N1 A/Vietnam/1194/2004

Heterolog immunrespons mot A/Indonesia/5/2005 (gren 2.1) ble påvist i studie V87P11 etter andre vaksinasjon, noe som indikerer kryssreaktivitet av klade-2.2.1-vaksine mot klade-2.1-stammer.

Seroproteksjonsrate*, serokonversjonsrate** og serokonversjonsfaktor*** for anti-HA antistoffer til H5N1 A/Indonesia/5/2005 og A/Vietnam/1194/2004 etter 2. dose for voksne (18-60 år) og eldre (> 61 år), målt ved SRH- og HI-analyser var som følger:

Anti-HA antistoff		V87P11 voksne (18-60 år) N=182		V87P11 eldre 61-89 år) ^a N=132	
		A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Seroproteksjonsrate (95 % CI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 52-69	45 (37-54)
	Serokonversjonsrate (95 % CI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Serokonversjonsfaktor (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	Seroproteksjonsrate (95 % CI) ^o	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Serokonversjonsrate (95 % CI) ^o	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Serokonversjonsfaktor (95 % CI) ^{oo}	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 aldersområde for rekruttert populasjon

* målt ved SRH-analyse $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonversjon ble definert som et SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ for forsøkspersoner som var seronegative ved baseline (Dag 1 SRH-areal $\leq 4 \text{ mm}^2$) eller en signifikant (minst 50 %) økning i SRH-areal for forsøkspersoner som var seropositive ved baseline (Dag 1 SRH-areal $> 4 \text{ mm}^2$)

*** geometriske gjennomsnittsratioer for SRH

^o målt ved HI-analyse ≥ 40

^{oo} geometriske gjennomsnittsratioer for HI

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

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

Booster immunminne på lang sikt:

En enkel vaksinerings med AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) induiserte en høy og rask serologisk respons hos personer som 6-8 år tidligere hadde fått to doser av en annen surrogat H5N-vaksine, som har samme formulering som AFLUNOV, men bruker stammen H5N3.

I en fase I klinisk studie (V87P3) fikk voksne forsøkspersoner (18-65 år) som 6-8 år tidligere hadde fått 2 doser H5N3-vaksine /A/Duck/Singapore/97 med MF59-adjuvans, 2 booster-doser med AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004). SRH-resultatene etter første dose, som tilsvarer pre-pandemisk

priming pluss en enkel heterolog boosterdose, viste seroproteksjons- og serokonversjonsrater på 100 % (74-100) og en 18 gangers økning i SRH-areal (GMR).

Alternative vaksineprogrammer:

I en klinisk studie som evaluerte 4 forskjellige vaksineprogrammer hos 240 personer i alderen 18 til 60 år, hvor andre dose ble gitt etter enten 1, 2, 3 eller 6 uker etter første dose AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004), oppnådde alle vaksineprogrammene 3 uker etter 2. vaksinasjon høye antistoffnivåer, som evaluert ved SRH. SRH-seroproteksjonsrater lå mellom 86 % og 98 %, serokonversjonsrater lå mellom 64 % og 90 %, og GMR lå mellom 2,92 og 4,57. Størrelsen på immunresponsen var lavere i gruppen som fikk 2. dose 1 uke senere og høyere i gruppene med lengre intervaller.

Forsøkspersoner med underliggende medisinske eller immunsuppressive tilstander:

Immunogenitet overfor AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) hos voksne (18 til 60 år) og eldre (≥ 61 år) forsøkspersoner med underliggende medisinske tilstander (V87_25) eller immunsuppressive tilstander (hovedsakelig HIV-smittede personer) (V87_26) sammenlignet med friske voksne (18-60 år) og eldre (≥ 61 år), ble evaluert i to randomiserte, fase III, kontrollerte kliniske studier (med en sesongmessig trivalent inaktivert influensavaksine med subenheter med MF59-adjuvans, godkjent for bruk hos forsøkspersoner på 65 år og oppover, som komparativ vaksine). I studiene V87-25 og V87_26 var henholdsvis 96 og 67 forsøkspersoner over 70 år. I begge studiene ble immunogenitet overfor AFLUNOV vist ved HI-, SRH- og MN-analyser etter både første og andre dose. Geometrisk gjennomsnittareal*, seroproteksjonsrate*, serokonversjonsrate* og serokonversjonsfaktoren** for anti-HA-antistoff overfor H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 målt ved SRH-analyser 21 dager etter administrering av andre dose var som følger:

Studie V87_25				
	Voksne (20-60 år) ^a	Voksne (19-60 år) ^a	Eldre (61-84 år) ^a	Eldre (61-79 år) ^a
Anti-HA-antistoff (SRH)	Medisinske tilstander N=140	Friske N=57	Medisinske tilstander N=143	Friske N=57
Geometrisk gjennomsnittareal (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)
Seroproteksjonsrate (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)
Serokonversjonsrate (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)
Serokonversjonsfaktor (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 (19-60 år) ^a	Eldre (61-84 år) ^a	Eldre (61-79 år) ^a
Anti-HA-antistoff (SRH)	Immun- kompromiterte N=143	Friske N=57	Immun- kompromiterte N=139	Friske N=62
Geometrisk gjennomsnittareal (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)
Seroproteksjonsrate (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)
Serokonversjonsrate (95 % CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)

Serokonversjonsfaktor (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 aldersområde for rekruttert populasjon

* målt ved SRH-analyse seroproteksjon: SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ serokonversjon: SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ for forsøkspersoner med baseline SRH-areal $\leq 4 \text{ mm}^2$ eller en økning på minst 50 % i SRH-areal for forsøkspersoner med $> 4 \text{ mm}^2$.

** geometriske gjennomsnittsratioer for SRH

HI-resultater for de to kliniske studiene viste lavere verdier enn de som ble rapportert i tidligere studier. Serokonversjonsrater overfor homolog A/turkey/Turkey/1/2005 lå mellom 37,50 % og 43,10 % hos friske voksne, og mellom 19,18 % og 26,47 % hos voksne med henholdsvis immunsuppressive eller underliggende medisinske tilstander; serokonversjonsrater lå mellom 21,43 % og 30,65 % hos friske eldre, og mellom 24,49 % og 27,86 % hos eldre med immunsuppressive eller underliggende medisinske tilstander. Lignende trender ble observert for seroproteksjonsrater i begge studiene.

MN-resultater overfor homolog A/turkey/Turkey/1/2005 indikerer en serokonversjonsrate på 66,67 % hos friske voksne, og lå mellom 33,57 % og 54,14 % hos voksne med henholdsvis immunsuppressive eller underliggende medisinske tilstander; serokonversjonsrater lå mellom 24,39 % og 29,03 % hos friske eldre, og mellom 31,65 % og 39,42 % hos eldre med immunsuppressive eller underliggende medisinske tilstander. Lignende trender ble observert for seroproteksjonsrater i begge studiene.

I begge studiene, V87_25 og V87_26, antyder de lavere antistoffnivåene (målt ved HI-, SRH- og MN-analyser) og reduserte seroproteksjonsratene hos voksne og eldre (≥ 61 år) forsøkspersoner med underliggende medisinske eller immunsuppressive tilstander, at AFLUNOV muligvis ikke gir det samme beskyttelsesnivået mot A/H5N1-stammen sammenlignet med friske voksne (se pkt. 4.4). Disse studiene ga begrensede data om immunogenitet hos forsøkspersoner med underliggende medisinske (spesielt nedsatt nyrefunksjon og perifer kardiovaskulær sykdom) og immunsuppressive tilstander (spesielt transplantatmottakere og pasienter som undergår kreftbehandling). I disse studiene ble det også målt lavere antistoffnivåer og reduserte seroproteksjonsrater overfor homolog H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos friske eldre, sammenlignet med friske voksne, til tross for at tidligere studier viste induksjon av tilstrekkelig immunogenitetsrespons overfor H5N1-stammer (se over for informasjon vedrørende eldre).

Tilgjengelige data hos pediatriske populasjoner

En klinisk studie (V87P6) ble utført med AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) hos 471 barn fra 6 måneder til 17 år. To doser AFLUNOV ble gitt med tre ukers mellomrom og en tredje dose 12 måneder etter første dose. 3 uker etter 2. vaksinasjon (dag 43) oppnådde alle aldersgrupper (dvs. 6-35 måneder, 3-8 år og 9-17 år) høye nivåer av antistoffer (A/Vietnam/1194/2004) evaluert med

SRH- og HI-analyser som presentert i tabellen under*. I denne studien ble det ikke observert noen alvorlige vaksinerelaterte bivirkninger.

		Småbarn (6 - < 36 måneder)	Barn (3 - < 9 år)	Ungdom (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 = seroproteksjon

SC = serokonversjon

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

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med AFLUNOV i en eller flere undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved aktiv immunisering mot H5N1 undergruppe av influensa A virus (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatriisk bruk).

Informasjon fra prekliniske studier

Effekt mot smitte av virus som var homologe og heterologe med vaksinstammene ble vurdert i en ildermmodell. AFLUNOV A/Vietnam/1194/2004 og AFLUNOV-lignende H5N1-vaksine (A/turkey/Turkey/1/2005-lignende) ble testet. Dyrene fikk en eller to doser vaksine som inneholdt 3,75 eller 7,5 mikrogram antigen, etterfulgt av eksponering overfor en letal dose av A/Vietnam/1203/04-virus.

Alle av dyrene som fikk to doser AFLUNOV var beskyttet og 94 % av dyrene som fikk en enkeltdose AFLUNOV var beskyttet. 87 % av dyrene som ble eksponert med virus som var heterologe i forhold til vaksinstammen var beskyttet etter 2 vaksinedoser, og en enkeltdose heterolog vaksine beskyttet 56 % av dyrene.

I en lignende studie ble intranasal eksponering utsatt til omtrent 4 måneder etter andre vaksinedose var gitt. I denne studien var 100 % av dyrene beskyttet mot homolog eksponering, og 81 % av dyrene var beskyttet mot heterolog eksponering. Vaksinen beskyttet dyrene mot dødelig eksponering selv om HI antistofftiter var lavt eller ikke påvisbart.

Effekt mot eksponering for det heterologe viruset A/Indonesia/5/2005 ble også testet. Ildere fikk en eller to doser vaksine (A/Vietnam/1194/2004). To doser vaksine beskyttet 92 % av dyrene og en enkeltdose vaksine beskyttet 50 % av dyrene mot eksponering overfor A/Indonesia/5/2005-virus. Lungeskade ble redusert i de vaksinerte gruppene. Virusutskillelse og virustiter i lungene var også redusert, noe som tyder på at vaksinerings kan redusere risikoen for overføring av virus.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data funnet med AFLUNOV og sesonginfluensavaksine som inneholder MF59C.1-adjuvans viser ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, lokal toleranse, kvinnelig fertilitet og reproduksjons- og utviklingstoksitet (fram til slutten av ammeperioden).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Kaliumklorid (E508)
Kaliumdihydrogenfosfat (E340)
Dinatriumfosfatdihydrat (E339)
Magnesiumkloridheksahydrat (E511)
Kalsiumkloriddihydrat (E509)

Vann til injeksjonsvæsker

For adjuvans, se pkt. 2

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C)
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,5 ml i en ferdigfylt sprøyte (type I glass) med stempelpropp (brombutylgummi).

Pakker på 1 eller 10 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rist forsiktig før bruk.

Etter risting skal AFLUNOV se ut som en melkehvit suspensjon.

Inspiser suspensjonen visuelt før administrasjon. Dersom det finnes partikler og/eller den har unormalt utseende, skal vaksinen kasseres.

Ikke anvendt vaksine samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/658/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. november 2010

Dato for siste fornyelse: 17. juli 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER(E)
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG
BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

PSUR-innsending når AFLUNOV benyttes under en influensapandemi:

I en pandemisituasjon vil den årlige tidsplanen for oversendelse av PSUR-er ikke nødvendigvis være tilstrekkelig for sikkerhetsovervåking av en pandemivaksine som det forventes høye eksponeringsnivåer for i løpet av en kort periode. En slik situasjon krever rask formidling av sikkerhetsinformasjon som kan ha svært store følger for nytte/risiko-forholdet ved en pandemi. Omgående analyse av samlet sikkerhetsinformasjon, i betraktning av eksponeringsgraden, vil være avgjørende for forskriftsmessige bestemmelser og beskyttelse av populasjonen som skal vaksineres.

Derfor skal innehaveren av markedsføringstillatelsen (MT), så snart en pandemi er erklært, og zoonotisk vaksine er brukt, sende hyppigere forenklede PSUR-er med en frekvens definert i risikohåndteringsplanen (RMP).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

AFLUNOV injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte.
Zoonotisk vaksine mot influensa (H5N1) (inaktivert, overflateantigen, med adjuvans)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

En dose på 0,5 ml inneholder: Overflateantigen fra influensavirus (hemagglutinin og neuraminidase), dyrket i befruktete egg fra friske høner, av stammen:

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

Adjuvans: MF59C.1 emulsjon med olje i vann som inneholder skvalen, som oljefase, stabilisert med polysorbat 80, sorbitantrioleat, natriumsitrat og sitronsyre.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid
Kaliumklorid (E508)
Kaliumdihydrogenfosfat (E340)
Dinatriumfosfatdihydrat (E339)
Magnesiumkloridheksahydrat (E511)
Kalsiumkloriddihydrat (E509)
Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, suspensjon

1 ferdigfylt sprøyte (0,5 ml)
10 ferdigfylte sprøyter (0,5 ml)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Skal gis intramuskulært i deltoïdmuskelen.
Advarsel: Skal ikke gis intravaskulært eller intradermalt.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Rist forsiktig før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ AV INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/10/658/001 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/10/658/002 10 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

MERKING FOR SPRØYTEN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

AFLUNOV injeksjonsvæske
H5N1 zoonotisk influensavaksine
IM

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 ml

6. ANNET

Oppbevares i kjøleskap.
Seqirus S.r.l. – Italy

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

AFLUNOV injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte

Zoonotisk vaksine mot influensa (H5N1) (inaktivert, overflateantigen, med adjuvans)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller sykepleier.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva AFLUNOV er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får AFLUNOV
3. Hvordan AFLUNOV gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer AFLUNOV
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva AFLUNOV er og hva det brukes mot

AFLUNOV er en vaksine til bruk hos voksne fra 18 år og oppover, ment å bli gitt i forbindelse med utbrudd av zoonotisk influensavirus (som stammer fra fugler) med pandemisk potensiale for å forebygge influensa forårsaket av H5N1-virus som ligner vaksinstammen rapportert i avsnitt 6.

Det hender at zoonotiske influensavirus smitter mennesker, og kan forårsake sykdom som strekker seg fra milde infeksjoner i øvre luftveier (feber og hoste) til rask utvikling mot alvorlig lungebetennelse, sjokklunge (ARDS), sjokk og til og med død. Infeksjoner hos mennesker forårsakes vanligvis av kontakt med et smittet dyr, men spres ikke lett fra person til person.

AFLUNOV er også ment for å bli gitt når man forventer en mulig pandemi grunnet den samme eller en lignende stamme.

Når en person får vaksinen, vil immunsystemet (kroppens naturlige forsvarsmekanisme) produsere sin egen beskyttelse (antistoffer) mot sykdommen. Ingen av innholdsstoffene i vaksinen kan forårsake influensa.

Som med alle vaksiner kan det hende at AFLUNOV ikke gir fullstendig beskyttelse til alle vaksinerte personer.

2. Hva du må vite før du får AFLUNOV

Du bør ikke få AFLUNOV

- hvis du tidligere har hatt en plutselig, livstruende allergisk reaksjon på noen av innholdsstoffene i AFLUNOV (listet opp i avsnitt 6) eller på noen av stoffene som kan være til stede i spormengder som følger: egg og kyllingprotein, ovalbumin, formaldehyd, kanamycin og neomycinsulfat (antibiotika), hydrokortison eller cetyltrimetylammoniumbromid (CTAB). Tegn på allergisk reaksjon kan omfatte kløende utslett i huden, tungpustethet og hevelse i ansiktet eller tungen. I en pandemisituasjon kan det imidlertid være aktuelt for deg å bli vaksinert med AFLUNOV, forutsatt at hensiktsmessig medisinsk behandling er umiddelbart tilgjengelig i tilfelle en allergisk reaksjon.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du får denne vaksinen

- hvis du tidligere har hatt en allergisk reaksjon på noen av innholdsstoffene i vaksinen, mot egg, kyllingprotein, ovalbumin, formaldehyd, kanamycin og neomycinsulfat (antibiotika), hydrokortison eller cetyltrimetylammoniumbromid (CTAB) (se pkt. 6. Ytterligere informasjon).
- hvis du har en alvorlig infeksjon med feber ($> 38^{\circ}\text{C}$). Dersom dette gjelder deg, vil vaksinen vanligvis utsettes til du føler deg bedre. En mindre infeksjon som en forkjølelse bør ikke være et problem, men din lege eller sykepleier bør gi deg råd om hvorvidt du bør vaksineres med AFLUNOV.
- hvis du tar en blodprøve for å se etter tegn til infeksjon med visse typer virus. I de første ukene etter vaksinerings med AFLUNOV kan resultatene av slike tester bli feilaktige. Si fra til din lege som rekvirerer disse testene at du nylig har fått AFLUNOV.
- ved svekket immunforsvar kan AFLUNOV gis, men det kan hende at en beskyttende immunrespons ikke utløses.

Si fra til din lege eller sykepleier dersom du har en blødningsforstyrrelse eller lett får blåmerker.

Besvimelse kan forekomme etter, eller til og med før, enhver injeksjon med nål. Du må derfor si fra til legen eller sykepleieren dersom du tidligere har besvimt i forbindelse med en injeksjon.

Det kan hende at AFLUNOV ikke vil gi fullstendig beskyttelse til alle som vaksineres, spesielt når det gjelder eldre personer og personer med nedsatt immunforsvar, som HIV-pasienter, eller personer med underliggende langvarige medisinske problemer, som f.eks. diabetes, lungesykdom eller hjerteproblemer. Si ifra til legen din hvis du har nedsatt immunforsvar eller et underliggende langvarig medisinsk problem.

I alle disse tilfellene, SI FRA TIL LEGEN ELLER SYKEPLEIEREN, da vaksinerings kanskje frarådes eller det kan hende den bør utsettes.

Andre legemidler og AFLUNOV

Rådfør deg med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler, eller om du nylig har fått andre vaksiner.

Data fra voksne viste at AFLUNOV kan gis samtidig med vaksiner mot sesonginfluensa uten adjuvans. Det foreligger ingen informasjon om administrasjon av AFLUNOV sammen med vaksiner som ikke er knyttet til influensa. Hvis det ikke er mulig å unngå administrasjon av AFLUNOV sammen med andre vaksiner, bør vaksinerne injiseres i hver sin arm. I slike tilfeller bør du være klar over at bivirkningene kan bli mer plagsomme.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du får denne vaksinen dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Din lege må vurdere fordeler og potensiell risiko ved å gi deg vaksine.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen virkninger nevnt under avsnitt 4 "Mulige bivirkninger" kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

AFLUNOV inneholder natrium og kalium

AFLUNOV inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) og mindre enn 1 mmol kalium (39 mg) pr 0,5 ml dose, dvs. så godt som “natriumfritt” og “kaliumfritt”.

3. Hvordan AFLUNOV gis

Din lege eller sykepleier vil gi vaksinen i overensstemmelse med offisielle anbefalinger. Vaksinen vil bli satt i muskelen i overarmen (deltoidmuskelen). Vaksinen skal ikke settes i en vene.

Voksne fra 18 år og oppover:

En dose på 0,5 ml vil bli gitt. En andre dose på 0,5 ml bør gis etter et intervall på minst 3 uker.

Det er begrenset erfaring hos eldre over 70 år.

Bruk av AFLUNOV hos barn

Barn i alderen 6 måneder til 17 år

Det er begrenset erfaring hos barn mellom 6 måneder og 17 år. Vaksinerings av denne aldersgruppen er foreløpig ikke anbefalt.

Barn yngre enn 6 måneder

Vaksinerings av denne aldersgruppen er foreløpig ikke anbefalt.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan AFLUNOV forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Allergiske reaksjoner kan forekomme etter vaksinerings og i sjeldne tilfeller føre til sjokk. Legen er klar over denne muligheten og har akuttbehandling tilgjengelig for bruk i slike tilfeller.

Bivirkningene som er presentert nedenfor har forekommet med AFLUNOV i kliniske undersøkelser hos voksne og eldre:

Svært vanlige (rammer flere enn 1 av 10 brukere):

- Smerter på injeksjonsstedet
- Hard hud på injeksjonsstedet
- Rødhet på injeksjonsstedet
- Hevelse på injeksjonsstedet
- Muskelsmerter
- Hodepine
- Trethet
- Sykdomsfølelse
- Skjelving

Vanlige (rammer 1 til 10 av 100 brukere):

- Blåmerker på injeksjonsstedet
- Leddsmerter
- Feber og kvalme
- Svetting

Sjeldne (rammer 1 til 10 av 10 000 brukere):

- Anafylaksi (alvorlige allergiske reaksjoner)

Disse bivirkningene går vanligvis over i løpet av 1-2 dager uten behandling. Hvis de vedvarer, KONTAKT DIN LEGE.

Uønskede effekter hos pasienter med underliggende langvarige medisinske problemer, som f.eks. diabetes, lungesykdom eller hjerteproblemer, og nedsatt immunforsvar (immunkompromitert), som f.eks. HIV-pasienter

Kvalme, leddsmerter, diaré og manglende appetitt ble rapportert som svært vanlige i denne befolkningsgruppen. I tillegg ble oppkast rapportert som vanlig

Bivirkninger fra kliniske studier hos barn og ungdommer (i alderen 6 måneder til 17 år).

Generelle bivirkninger som ofte er rapportert i aldersgruppen 6 til 35 måneder var rødhet på injeksjonsstedet, muskelsmerter, irritabilitet og uvanlig gråting. Svært vanlig rapporterte reaksjoner i aldersgruppen 35 måneder til 17 år var smerter, hodepine og tretthet.

Andre sjeldne bivirkninger som er rapportert etter rutinemessig bruk:

Bivirkningene som er listet opp under har forekommet i dagene og ukene etter vaksinasjon med en annen vaksine kalt Focetria H1N1v, som likner på AFLUNOV. Disse bivirkningene kan forekomme ved bruk av AFLUNOV.

- Generaliserte hudreaksjoner inkludert
 - Kløe
 - Urticaria (elveblest)
 - Utslett eller hevelse i huden eller slimhinnene
 - Angioødem (unormal hevelse i huden, vanligvis rundt øyne, lepper, tunge, hender eller føtter, som følge av en allergisk reaksjon)
- Mage- og tarmlager som:
 - Kvalme
 - Oppkast
 - Magesmerter
 - Diaré
- Hodepine, svimmelhet, søvnighet, besvimelse
- Nevrologiske sykdommer som
 - Kraftig stikkende eller bankende smerte langs en eller flere nerver
 - Prikking
 - Kramper
 - Nevritt (betennelse i nervene)
- Hovne lymfeknuter, hjertebank (ujevne eller kraftige hjerteslag), takykardi (raskere hjerteslag enn normalt), svakhet, smerter i ekstremitetene, hoste og asteni (uvanlig kraftløshet)
- Allergisk reaksjon, muligens med kortpustethet, piping i brystet, hevelse i strupen eller som kan føre til et farlig blodtrykksfall som dersom det ikke behandles kan føre til sjokk. Legen er klar over denne muligheten og har akuttbehandling tilgjengelig for bruk i slike tilfeller.

Data for barn og ungdom viser en liten nedgang i bivirkningene etter andre vaksinedose, og ingen økning i hyppigheten av feber.

I tillegg har bivirkningene som er listet opp under har forekommet i dagene og ukene etter vaksinasjoner som rutinemessig gis hvert år for å forebygge sesonginfluensa. Disse bivirkningene kan forekomme med AFLUNOV.

- Lavt antall blodplater kan føre til blødning eller blåmerker.
- Vaskulitt (betennelse i blodårene som kan føre til hudutslett, leddsmerter og nyreproblemer).
- Erythema multiforme (en type allergisk hudreaksjon som forekommer som respons på legemidler, infeksjoner eller sykdom)
- Nevrologiske sykdommer som encefalomyelitt (betennelse i sentralnervesystemet) og en type lammelse som er kjent som Guillain-Barré syndrom
- Hevelse, smerter og rødhet på injeksjonsstedet som brer seg mer enn 10 cm og varer i over én uke (cellulitt-aktig reaksjon på injeksjonsstedet)
- Utbredt hevelse som varer i over én uke i ekstremiteten der injeksjonen ble satt

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer AFLUNOV

Oppbevar denne vaksinen utilgjengelig for barn.

Bruk ikke AFLUNOV etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av AFLUNOV

Virkestoff:

Overflateantigen fra influensavirus (hemagglutinin og neuraminidase)* av stammen:

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

* dyrket i befruktete egg fra friske høner

** uttrykt i mikrogram hemagglutinin.

Adjuvans MF59C.1:

Vaksinen inneholder pr 0,5 ml 9,75 mg skvalen, 1,175 mg polysorbat 80 og 1,175 mg sorbitantrioleat, 0,66 mg natriumsitrat og 0,04 mg sitronsyre.

Andre innholdsstoffer:

natriumklorid, kaliumklorid, kaliumdihydrogenfosfat, dinatriumfosfatdihydrat, magnesiumkloridheksahydrat, kalsiumkloriddihydrat og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan AFLUNOV ser ut og innholdet i pakningen

AFLUNOV er en injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte.

Suspensjonen er en melkehvit væske.

Den leveres i en ferdigfylt sprøyte som er klar til bruk og inneholder en enkeltdose på 0,5 ml til injeksjon.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker:

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia.

Tilvirker

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Nederland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>