

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

AFLUNOV injektionsvätska, suspension i förfylld spruta.
Zoonotiskt influensavaccin (H5N1) (ytantigen, inaktiverat, adjuvanterat).

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ytantigener av influensavirus (hemagglutinin och neuraminidas)* från stammen:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-liknande stam (NIBRG-23) (klad 2.2.1) 7,5 mikrogram**
per 0,5 ml dos

* förökat i befruktade hönsägg från friska hönsbesättningar

** uttryckt i mikrogram hemagglutinin.

Adjuvanset MF59C.1 innehåller:

Skvalen	9,75 milligram per 0,5 ml
polysorbat 80	1,175 milligram per 0,5 ml
sorbitantrioleat	1,175 milligram per 0,5 ml
natriumcitrat	0,66 milligram per 0,5 ml
citronsyra	0,04 milligram per 0,5 ml

Hjälpämne(n) med känd effekt

Vaccinet innehåller 1,899 milligram natrium och 0,081 milligram kalium per 0,5 ml dos.

AFLUNOV kan innehålla spårrester av ägg och kycklingprotein, ovalbumin, kanamycin, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrokortison och cetyltrimetylammoniumbromid som används under tillverkningsprocessen (se avsnitt 4.3).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, suspension, i förfylld spruta.
Mjölkvit vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Denna indikation baseras på immunogenitetsdata från friska individer från 18 år och äldre efter administrering av två doser vaccin framställt av A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-liknande stam (se avsnitt 4.4 och 5.1).

AFLUNOV skall användas i enlighet med officiella riktlinjer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre (18 år och äldre):

En dos om 0,5 ml vid utsatt datum.

En andra dos om 0,5 ml bör ges efter ett intervall på minst tre veckor.

AFLUNOV har utvärderats hos friska vuxna (18-60 år) och friska äldre (över 60 år) efter ett 1, 22 dagars schema med primär vaccination och boostervaccination (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Erfarenheten från äldre över 70 år är begränsad (se avsnitt 5.1).

I händelse av en officiellt deklarerad influensapandemi orsakad av A/H5N1-virus kan personer som tidigare vaccinerats med en eller två doser AFLUNOV som innehöll hemagglutinin (HA)-antigen med ursprung från en annan klad av samma influensasubtyp som influensapandemistammen ges en enkel dos AFLUNOV i stället för två doser som erfordras för tidigare ovaccinerade individer (se avsnitt 5.1).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för AFLUNOV hos personer under 18 år har ännu inte fastställts.

Tillgängliga data från personer i åldrarna 6 månader till 18 år beskrivs i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Det finns inga data för barn yngre än 6 månader.

Administreringsätt

Vaccinet skall ges som en intramuskulär injektion i deltamuskeln.

4.3 Kontraindikationer

Tidigare anafylaktisk (dvs. livshotande) reaktion mot någon av de ingående komponenterna i vaccinet eller rests substanser (ägg och hönsprotein, ovalbumin, kanamycin, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrokortison och cetyltrimetylammoniumbromid).

I en pandemisk situation orsakad av den stam som detta vaccin innehåller kan det emellertid vara lämpligt att ändå ge vaccinet till individer med tidigare anafylaktisk reaktion enligt vad som definieras ovan, förutsatt att utrustning för återupplivning finns omedelbart tillgänglig om behov uppstår.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska det administrerade läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras tydligt i patientens journal.

Försiktighet krävs vid administrering av detta vaccin till personer med känd överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1 och mot rests substanser (ägg och hönsprotein, ovalbumin, kanamycin, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrokortison och cetyltrimetylammoniumbromid).

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

Immunisering bör skjutas upp hos patienter med febersjukdom tills febern har försvunnit.

Vaccinet skall under inga omständigheter ges intravaskulärt eller intradermalt.

Det finns inga data för subkutan administrering av AFLUNOV. Sjukvårdspersonal måste därför väga nyttan mot de potentiella riskerna vid administrering av vaccinet till individer med trombocytopeni eller andra blödningsrubbningar som skulle kontraindicera intramuskulär injektion såvida inte den potentiella nyttan överväger risken för blödningar.

Skydd mot influensa

Det finns inget immunkorrelat för skydd fastställt mot influensa A (H5N1).

Baserat på humoralt immunsvar mot vaccinstammen A/turkey/Turkey/1/2005 efter två doser av AFLUNOV kanske ett skyddande immunsvar ej framkallas hos alla vaccinnottagare. Dessutom kan antikroppssvaren vara otillräckliga för att ge skydd hos patienter med endogen eller iatrogen immunsuppression.

Viss grad av korsreaktiv immunitet har observerats mot H5N1-virus av klad som avviker från den hos vaccinstammen. Graden av skydd som kan framkallas mot H5N1-stammar av annan klad är dock okänd (se avsnitt 5.1).

Eftersom en andra dos rekommenderas, bör man vara medveten om att det inte finns några säkerhets-, immunogenitets- eller effektivitetsdata som stödjer utbytbarhet mellan AFLUNOV och andra H5N1-monovalenta vacciner.

Synkope (svimning) kan uppträda efter, eller till och med innan, all vaccination som en psykogen reaktion på nålsticket. Detta kan åtföljas av flera neurologiska symptom som övergående synrubbnig, parestesi och rörelser av tonisk-klonisk typ i extremiteterna under återhämtning. Det är viktigt att det finns rutiner på plats för att undvika skador vid svimning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

AFLUNOV kan administreras samtidigt med icke-adjuvanterade vacciner och immunisering ska utföras på separata extremiteter.

Det finns inga data om samtidig administrering av AFLUNOV med andra vacciner än icke-adjuvanterade vacciner mot säsongsbunden influensa. Om samtidig administrering med ett annat vaccin övervägs, bör vaccinationerna ges i olika extremiteter. Det bör noteras att biverkningarna kan intensifieras.

Immunsvaret kan minskas om patienten genomgår immunsuppressiv behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Begränsade data erhöles från kvinnor som blev gravida under loppet av kliniska prövningar med AFLUNOV eller liknande pandemiska H1N1v-vacciner adjuvanterade med MF59C.1.

Under H1N1-pandemin 2009 uppskattas dock att mer än 90 000 kvinnor vaccinerades under graviditeten med Focetria (ett H1N1-pandemiskt vaccin som liknar AFLUNOV) innehåller samma mängd adjuvans MF59C.1 som AFLUNOV.

Spontan rapporterade biverkningar efter marknadsintroduktion och en interventionsstudie tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter av exponering för Focetria på graviditet.

Dessutom visade två stora observationsstudier utformade för att bedöma säkerheten för exponering av Focetria under graviditet ingen ökning av frekvenserna av graviditetsdiabetes, preeklampsi, missfall, dödfödsel, låg födelsevikt, för tidig födsel, neonatala dödsfall och missbildningar bland nästan 10 000 vaccinerade gravida kvinnor och deras barn jämfört med ovaccinerade kontroller.

Eftersom AFLUNOV inte förväntas användas i en nödsituation, kan administreringen eventuellt uppskjutas som en försiktighetsåtgärd.

Sjukvårdspersonal skall väga nyttan mot de potentiella riskerna med administrering av vaccinet till gravida kvinnor och beakta officiella rekommendationer.

Amning

Det finns inga data från användning av AFLUNOV under amning. Den eventuella nyttan för modern och riskerna för barnet bör beaktas före administrering av AFLUNOV under amning.

Fertilitet

Det saknas data avseende fertilitet hos människa. En studie på kaniner tydde inte på några reproduktions- eller utvecklingstoxiska effekter av AFLUNOV (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Förekomsten av biverkningar har utvärderats i sju kliniska prövningar på friska försökspersoner omfattande över 4 300 vuxna och äldre som gavs AFLUNOV (minst 7,5 µg HA, adjuvanterat). Det var 3 872 försökspersoner i åldern 18–60 år, 365 försökspersoner i åldern 61–70 år och 89 försökspersoner äldre än 70 år. Säkerhetsprofilen i kliniska studier med AFLUNOV som innehöll antingen stammar från A/turkey/Turkey/1/2005 eller A/Vietnam/1194/2004 är jämförbar.

I överensstämmelse med data som observerats i studie för förväntade reaktioner var det en allmän tendens mot färre rapporter om lokala reaktioner efter den andra vaccinationen jämfört med den första injektionen. Oberoende av antigendos rapporterades nästan alla systemiska reaktioner på vaccinationsdagen (dag 1) eller under de tre omedelbart följande dagarna.

Säkerhetsdata beträffande en boosterdos av AFLUNOV är begränsade till tre prövningar (V87P1, V87P2 och V87P1E1) som omfattade 116 vuxna (18–60 år) och 56 äldre försökspersoner (≥ 61 år). Ingen ökning av biverkningar rapporterades när en boosterdos administrerades 6 månader–18 månader senare, efter den initiala dosserien. En liten ökning av biverkningar hos vuxna rapporterades när en boosterdos administrerades 18 månader efter den initiala dosserien. Hos äldre ökade de rapporterade biverkningarna endast med den tredje booster dosen jämfört med den andra dosen.

Tabell över biverkningar

De rapporterade biverkningsfrekvenserna efter någon av vaccinationsdoserna (dvs. 1:a, 2:a eller booster) var liknande och listas enligt MedDRA:s frekvenskonvention och klassificering av organsystem:

Mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000).

MedDRA klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk		
Magtarmkanalen		Illamående	
Hud och subkutan vävnad		Svettning	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	Artralgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Svullnad vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, induration vid injektionsstället, rodnad vid injektionsstället, trötthet, allmän sjukdomskänsla, frossa	Ekkymos vid injektionsstället, feber	Anafylaxi

De flesta av dessa biverkningar försvinner vanligen inom 1–2 dagar utan behandling.

Kliniska prövningar på särskilda populationer

Biverkningar hos särskilda populationer har utvärderats i två kliniska prövningar, V87_25 och V87_26, och omfattar vuxna (18–60 år) och äldre (≥ 61 år) försökspersoner som antingen var friska eller hade underliggande medicinska tillstånd eller immunsuppressiva tillstånd.

	Studie V87_25				Studie V87_26			
	Medicinska tillstånd		Friska		Immunkomprimerade		Friska	
	Vuxna (20–60 år)*	Äldre (61–84 år)*	Vuxna (19–60 år)*	Äldre (61–79 år)*	Vuxna (20–60 år)*	Äldre (61–84 år)*	Vuxna (18–59 år)*	Äldre (61–91 år)*
Antal försökspersoner	N=145	N=149	N=59	N=58	N=147	N=148	N=58	N=62

*faktiskt åldersintervall hos rekryterad population

I studierna V87_25 and V87_26 överensstämde säkerheten för AFLUNOV hos friska vuxna och äldre försökspersoner med befintliga säkerhetsdata från tidigare kliniska prövningar. Hos immunsupprimerade försökspersoner mellan 18 och 60 års ålder rapporterades dock något högre frekvenser av illamående (13,0 %). Dessutom rapporterades högre frekvenser av artralgi (upp till 23,3 %) hos både vuxna och äldre försökspersoner som var immunsupprimerade eller hade underliggande medicinska tillstånd.

Följande förväntade biverkningar samlades också in i dessa två studier och rapporterades med följande frekvenser för försökspersoner som fick AFLUNOV oavsett ålder eller hälsostatus: diarré (upp till 11,9 %), nedsatt aptit (upp till 10,9 %) och kräkningar (upp till 1,7 %). I båda studierna rapporterade försökspersoner med underliggande medicinska och immunsuppressiva tillstånd högre frekvenser av diarré, nedsatt aptit och kräkningar jämfört med friska försökspersoner.

Uppföljning efter marknadsintroduktion

Inga uppföljningsdata av administrering av AFLUNOV efter marknadsintroduktion finns tillgängliga,

Beskrivning av valda biverkningar

Följande biverkningar rapporterades från uppföljning efter marknadsintroduktion för Focetria (ett H1N1-pandemiskt vaccin som liknar AFLUNOV) som innehåller samma mängd av adjuvant MF59C.1 som AFLUNOV, godkänt för användning på barn 6 månader och äldre, vuxna och äldre:

Blodet och lymfsystemet

Lymfadenopati

Immunsystemet

Allergiska reaktioner, anafylaxi inklusive dyspné, bronkospasm, laryngalt ödem, som i sällsynta fall ledde till chock

Centrala och perifera nervsystemet

Huvudvärk, yrsel, sömnhighet, synkope. Neurologiska sjukdomar som neuralgi, parestesi, konvulsioner och neurit

Hjärtat

Hjärtklappning, takykardi

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Hosta

Magtarmkanalen

Rubbningar i magtarmkanalen som illamående, kräkningar, buksmärter och diarré

Hud och subkutan vävnad

Generaliserade hudreaktioner i form av pruritus, urtikaria eller icke-specifika utslag; angioödem

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Muskelsvaghet, smärter i extremiteter

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Asteni

Därutöver rapporterades följande biverkningar från uppföljning efter marknadsintroduktion av säsongsbundna icke-adjuvanterade trivalenta vacciner i alla åldersgrupper och en säsongsbunden trivalent MF59-adjuvanterad subenhet av influensavaccin godkänd för användning till äldre patienter 65 år och äldre:

Blodet och lymfsystemet

Trombocytopeni (vissa fall övergående blodplättsantal understigande 5 000/mm³)

Centrala och perifera nervsystemet

Neurologiska sjukdomar som encefalomyelit och Guillain-Barrés syndrom

Blodkärl

Vaskulit som kan vara förenad med övergående njurpåverkan

Hud och subkutan vävnad

Erythema multiforme

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Omfattande svullnad i den injicerade extremiteten som varar mer än en vecka, cellulitliknande reaktioner vid injektionsstället (vissa fall av svullnad, smärta och rodnad som är större än 10 cm och varar i mer än 1 vecka)

Pediatrik population

Förekomsten av biverkningar AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) har utvärderats i en klinisk prövning (V87P6) på barn (i åldrarna 6 månader till 17 år). Oavsett ålder var reaktogeniciteten högre efter den första dosen än efter den andra vaccinationen. Reaktogeniciteten efter den tredje dosen som administrerades 12 månader efter den första dosen var högre än efter både första och andra dosen. Procentandelen försökspersoner som rapporterade lokala reaktioner var högre i de äldre åldersgrupperna, huvudsakligen på grund av fler rapporter om smärta. Hos småbarn var hudrodnad och ömhet de vanligast rapporterade förväntade lokala reaktionerna; irritabilitet och onormalt gråtande var de vanligast rapporterade förväntade systemiska reaktionerna. Hos barn och ungdomar var smärta den oftast rapporterade förväntade lokala reaktionen, och trötthet och huvudvärk var de vanligast rapporterade förväntade systemiska reaktionerna. I alla åldrar var det en låg andel försökspersoner som rapporterade feber.

	Injektion 1	Injektion 2	Injektion 3
	AFLUNOV	AFLUNOV	AFLUNOV
Småbarn (6-< 36 månader)	N=145	N=138	N=124
Någon	76%	68%	80%
Lokala	47%	46%	60%
Systemiska	59%	51%	54%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	0%	0%	0%
Andra biverkningar	54%	49%	35%
Barn (3-9 år)	N=96	N=93	N=85
Någon	72%	68%	79%
Lokala	66%	58%	74%
Systemiska	32%	33%	45%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	4%	2%	6%
Andra biverkningar	36%	31%	19%
Barn och ungdomar (9-< 18 år)	N=93	N=91	N=83
Någon	91%	82%	89%
Lokala	81%	70%	81%
Systemiska	69%	52%	69%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	0%	1%	2%
Andra biverkningar	30%	27%	22%

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Inget fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Influensavaccin, ATC-kod J07BB02.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska prövningar med AFLUNOV har utförts med antingen den tidigare vaccinstammen A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (klad 1) eller den aktuella vaccinstammen A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (klad 2.2.1).

Immunsvaret mot AFLUNOVA/Vietnam/1194/2004 (H5N1) och A/turkey/Turkey/1/05 (H5N1)

Vuxna (18–60 år)

En klinisk fas II-prövning (V87P1) utfördes med AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) hos 312 friska vuxna. Två doser AFLUNOV administrerades med tre veckors mellanrum till 156 friska vuxna. Immunogenitet bedömdes hos 149 försökspersoner. I den kliniska fas III-prövningen (V87P13) rekryterades 2 693 vuxna försökspersoner och 2 566 gavs två doser av AFLUNOV H5N1 (A/Vietnam/1194/2004), administrerat med tre veckors mellanrum. Immunogenitetsresultat uppmättes i en undergrupp (N=197) försökspersoner i studien. I en tredje klinisk prövning (V87P11) deltog 194 vuxna försökspersoner som fick två doser AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) administrerat med 3 veckors mellanrum. Immunogenitet uppmättes hos 182 försökspersoner.

Seroprotektionsfrekvensen*, serokonversionsfrekvensen** och serokonversionsfaktorn*** för anti-HA-antikropp mot H5N1 A/Vietnam/1194/2004 och mot H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos de vuxna, mätta med SRH-analys, var följande:

Anti-HA-antikropp (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=149	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=197	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dagar efter 2:a dosen N=182
Seroprotektionsfrekvens (95%KI)*	85% (79–91)	91% (87–95)	91% (85–94)
Serokonversionsfrekvens (95%KI)**	85% (78–90)	78% (72–84)	85% (79–90)
Serokonversionsfaktor (95%KI)***	7,74 (6,6–9,07)	4,03 (3,54–4,59)	6 (5,2–6,93)

Anti-HA-antikropp (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=69	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=128	-
Serostatus vid baslinjen	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Seroprotektionsfrekvens (95%KI)*	87% (77–94)	94% (88–97)	-
Serokonversionsfrekvens (95%KI)**	87% (77–94)	73% (65–81)	-
Serokonversionsfaktor***	8,87 (7,09–11)	2,71 (2,38–3,08)	-

* seroprotektion: SRH-are ≥ 25 mm²

** serokonversion definierades som en SRH-area på ≥ 25 mm² för försökspersoner som var seronegativa vid baseline (dag 1 SRH-area ≤ 4 mm²) eller en signifikant (minst 50 %) ökning av SRH-area för försökspersoner som var seropositiva vid baseline (dag 1 SRH-area > 4 mm²)

*** geometrisk genomsnittskvot (GMR) för SRH

Mikroneutraliserings (MN)-resultat mot homologt A/Vietnam/1194/2004 tyder på en seroprotektions- och serokonversionsfrekvens mellan 67% (60–74) och 85% (78–90) respektive 65% (58–72) och 83% (77–89). Immunsvaret på vaccination mätt med MN-analys ligger i linje med resultat erhållna med SRH-analys.

I studie V87P11 tyder MN-resultaten mot homologt A/turkey/Turkey/1/2005 på en seroprotektions- och serokonversionsfrekvens på 85% (79–90) respektive 93% (89–96).

Immunsvaret på vaccination uppmätt med MN-analys ligger i linje med resultat erhållna med SRH-analys.

Persistens av antikroppar efter primär vaccination i denna population mättes med hemagglutinationsinhibition (HI)-, SRH- och MN-analyser. Jämfört med antikropps nivåerna som erhöles dag 43 efter fullgörande av primära vaccinationsprogram reducerades antikropps nivåerna dag 202 med 1/5 till 1/2 av sina tidigare nivåer.

Äldre (≥ 61 år)

Seroprotektionsfrekvens*, serokonversionsfrekvens** och serokonversionsfaktor*** för anti-HA-antikropp mot H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 och mot A/turkey/Turkey/1/2005) hos försökspersoner 61 år och äldre (ett begränsat antal försökspersoner var över 70 år, N=123), mätta med SRH-analys i tre kliniska studier, var följande:

Anti-HA-antikropp (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=84 ^a	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=210 ^b	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dagar efter 2:a dosen N=132 ^c
Seroprotektionsfrekvens (95%KI)*	80% (70–88)	82% (76–87)	82% (74–88)
Serokonversionsfrekvens (95%KI)**	70% (59–80)	63% (56–69)	70% (61–77)
Serokonversionsfaktor (95%KI)***	4,96 (3,87–6,37)	2,9 (2,53–3,31)	3,97 (3,36–4,69)

Anti-HA-antikropp (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=66	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=143
Serostatus vid baslinjen	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Seroprotektionsfrekvens (95%KI)*	82% (70–90)	82% (75–88)
Serokonversionsfrekvens (95%KI)**	82% (70–90)	54% (45–62)
Serokonversionsfaktor (95%KI)***	8,58 (6,57–11)	1,91 (1,72–2,12)

^a Ålder 62–88 år; ^b Ålder 61–68 år; ^c Ålder 61–89 år

* seroprotektion: uppmätt via SRH-area ≥ 25 mm²

** serokonversion definierades som en SRH-area på ≥ 25 mm² för försökspersoner som var seronegativa vid baseline (dag 1 SRH-area ≤ 4 mm²) eller en signifikant (minst 50%) ökning av SRH-area för försökspersoner som var seropositiva vid baseline (dag 1 SRH-area > 4 mm²)

*** GMR för SRH

MN-resultat mot homologt A/Vietnam/1194/2004 tyder på en seroprotektions- och serokonversionsfrekvens mellan 57% (50–64) och 79% (68–87) respektive 55% (48–62) och 58% (47–69). MN-resultat som liknade SRH-resultaten visade ett starkt immunsvaret efter fullgörande av primärvaccinationsserier i en population av äldre försökspersoner.

I studie V87P11 tyder MN-resultaten mot homologt A/turkey/Turkey/1/2005 på en seroprotektions- och serokonversionsfrekvens på 68% (59–75) respektive 81% (74–87). Immunsvaret på vaccination uppmätt med MN-analys liknar SRH-resultaten.

Baserat på data erhållna i prövningarna V87P1, V87P11 och V87_13 minskade persistens av antikroppar efter primär vaccination hos äldre försökspersoner, uppmätt med HI-, SRH- och MN-tester, minskade från 1/2 till 1/5 av sin postvaccinationsnivå dag 202 jämfört med dag 43 efter fullgörande av primära vaccinationsprogram. Upp till 50% (n=33) av de äldre försökspersonerna i åldern 62 till 88 år som immuniserats med AFLUNOV i prövning V87P1 var seroprotekterade vid sex månader.

En tredje (booster-) dos av AFLUNOV administrerades 6 månader och framåt efter primär-vaccinationen. Resultaten visas mätta med SRH.

Seroprotektionsfrekvensen*, serokonversionsfrekvensen** och serokonversionsfaktorn*** för anti-HA-antikropp mot H5N1 A/Vietnam/1194/2004, mätta med SRH-analys, var följande:

	Studie V87P1 vuxna booster efter 2:a dosen	Studie V87P2 vuxna booster efter 2:a dosen	Studie V87P1 äldre booster efter 2:a dosen
SRH	N=71	N=13	N=38
Seroprotektionsfrekvens (95%KI)*	89% (79–95)	85% (55–98)	84% (69–94)
Serokonversionsfrekvens (95%KI)**	83% (72–91)	69% (39–91)	63% (46–78)
Serokonversionsfaktor (95%KI)***	5,96 (4,72–7,53)	2,49 (1,56–3,98)	5,15 (3,46–7,66)

* seroprotektion: SRH-area $\geq 25 \text{ mm}^2$

** serokonversion definierades som en SRH-area på $\geq 25 \text{ mm}^2$ för försökspersoner som var seronegativa vid baseline (dag 1 SRH-area $\leq 4 \text{ mm}^2$) eller en signifikant (minst 50%) ökning av SRH-area för försökspersoner som var seropositiva vid baseline (dag 1 SRH-area $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR för SRH

Korsreaktivitetsdata hos vuxna

Korsreaktivt immunsvar framkallat av A/Vietnam/1194/2004 mot A/turkey/Turkey/1/2005 och A/Indonesia/5/2005

Visst heterologt immunsvar mot A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; klad 2.2) och A/Indonesia/5/2005 (klad 2.1) kunde upptäckas både efter andra och tredje vaccinationerna, vilket tyder på korsreaktivitet mellan klad 1-vaccinet och klad 2-stammar.

Seroprotektionsfrekvens*, serokonversionsfrekvens** och serokonversionsfaktor*** för anti-HA-antikroppar mot H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 efter den 2:a dosen hos vuxna i åldrarna 18-60 år, uppmätta med SRH- och HI-analys, var följande:

	Anti-HA antikropp	Studie V87P12 21 dagar efter 2:a dosen N=60	Studie V87P3 21 dagar efter 2:a dosen N=30	Studie V87P13 21 dagar efter 2:a dosen N=197
SRH	Seroprotektionsfrekvens (95%KI)*	65% (52–77)	90% (73–98)	59% (52–66)
	Serokonversionsfrekvens (95%KI)**	65% (52–77)	86% (68–96)	49% (42–56)
	Serokonversionsfaktor (95%KI)***	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	Seroprotektionsfrekvens (95%KI) ^o	28% (17–41)	24% (10–44)	23% (18–30)
	Serokonversionsfrekvens (95%KI) ^o	28% (17–41)	21% (8–40)	19% (14–25)
	Serokonversionsfaktor (95%KI) ^{oo}	2,3 (1,67–3,16)	1,98 (1,22–3,21)	1,92 (1,64–2,25)

* seroprotektion: SRH-area $\geq 25 \text{ mm}^2$

** serokonversion definierades som en SRH-area på $\geq 25 \text{ mm}^2$ för försökspersoner som var seronegativa vid baseline (dag 1 SRH-area $\leq 4 \text{ mm}^2$) eller en signifikant (minst 50%) ökning av SRH-area för försökspersoner som var seropositiva vid baseline (dag 1 SRH-area $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR för SRH

^o uppmätt via HI-analys ≥ 40

^{oo} GMR för HI

MN-resultat för de tre kliniska studierna i ovanstående tabell visade en seroprotektionsfrekvens och serokonversionsfrekvens mot A/turkey/Turkey/2005 i spannet från 10% (2–27) till 39% (32–46) respektive från 10% (2–27) till 36% (29–43). MN-resultaten visade GMR mot A/turkey/Turkey/2005 i spannet från 1,59 till 2,95.

Korsreaktivt immunsvar framkallat av A/turkey/Turkey/1/2005 mot A/Indonesia/5/2005 och A/Vietnam/1194/2004

Heterologt immunsvar mot A/Indonesia/5/2005 (klad 2.1) kunde upptäckas i studie V87P11 efter den andra vaccinationen, vilket tyder på korsreaktivitet för klad 2.2.1-vaccin mot klad 2.1-stammar.

Seroprotektionsfrekvens*, serokonversionsfrekvens** och serokonversionsfaktor*** för anti-HA-antikroppar mot H5N1 A/Indonesia/5/2005 och A/Vietnam/1194/2004 efter den 2:a dosen hos vuxna (18–60 år) och äldre (≥ 61 år), uppmätta med SRH- och HI-analys, var följande:

Anti-HA-antikropp		V87P11 Vuxna (18–60 år) N=182		V87P11 Äldre (61–89 år) ^a N=132	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Seroprotektions- frekvens (95%KI)*	83 (77–88)	62 (54–69)	61 52–69	45 (37–54)
	Serokonversions- frekvens (95%KI)**	79 (72–85)	60 (53–68)	64 (56–73)	44 (35–53)
	Serokonversions- faktor (95%KI)***	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	Seroprotektions- frekvens (95%KI) ^o	50 (43–57)	47 (40–55)	34 (26–42)	39 (31–48)
	Serokonversions- frekvens (95%KI) ^o	49 (42–56)	44 (37–51)	32 (25–41)	34 (26–42)
	Serokonversions- faktor (95%KI) ^{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. faktiskt åldersintervall hos rekryterad population

* uppmätt via SRH-analys $\geq 25 \text{ mm}^2$

** serokonversion definierades som en SRH-area på $\geq 25 \text{ mm}^2$ för försökspersoner som var seronegativa vid baseline (dag 1 SRH-area $\leq 4 \text{ mm}^2$) eller en signifikant (minst 50 %) ökning av SRH-area för försökspersoner som var seropositiva vid baseline (dag 1 SRH-area $> 4 \text{ mm}^2$)

*** geometrisk genomsnittskvot för SRH

^o uppmätt via HI-analys ≥ 40

^{oo} geometrisk genomsnittskvot för HI

MN-resultat för A/Indonesia/5/2005 visade en seroprotektionsfrekvens på 38 % (31–45) hos vuxna (18–60 år) och 14 % (8–20) hos äldre (≥ 61 år), en serokonversionsfrekvens på 58 % (50–65) hos vuxna och 30 % (23–38) hos äldre och slutligen GMR 4,67 (3,95–5,56) hos vuxna och 2,19 (1,86–2,58) hos äldre.

MN-resultat för A/Vietnam/1194/2004 visade en seroprotektionsfrekvens på 10 % (6–16) hos vuxna (18–60 år) och 6 % (3–11) hos äldre (≥ 61 år), en serokonversionsfrekvens på 19 % (13–25) hos vuxna och 7 % (4–13) hos äldre och slutligen GMR 1,86 (1,63–2,12) hos vuxna och 1,33 (1,17–1,51) hos äldre.

Immunologiskt långtidsminne vid booster:

En enkel vaccination med AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) inducerade ett högt och snabbt serologiskt svar hos försökspersoner som primärvaccinerats 6–8 år tidigare med två doser av ett annat surrogat-H5N-vaccin med samma formulering som AFLUNOV men med användning av stammen H5N3.

I en klinisk fas I-prövning (V87P3) fick försökspersoner i åldern 18-65 år som primärs 6-8 år tidigare med 2 doser av MF59-adjuvanterat H5N3-vaccin/A/Duck/Singapore/97 2 boosterdosor av AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004). SRH-resultat efter den första dosen, som efterliknar preandemisk priming plus en enkel heterolog boosterdosor, visade seroprotektions- och serokonversionsfrekvenser på 100% (74-100) och en 18-faldig ökning av SRH-area (GMR).

Alternativa vaccinationsscheman:

I en klinisk prövning som utvärderade 4 olika vaccinationsscheman på 240 försökspersoner i åldrarna 18 till 60 år uppkom efter antingen 1, 2, 3 eller 6 veckor efter den första AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004)-dosen, alla vaccinationsschemagrupperna efter 3 veckor från den 2:a vaccinationen uppnådde höga nivåer av antikroppar som utvärderats med SRH. SRH-seroprotektionsfrekvenser var mellan 86% och 98%, serokonversion var mellan 64% och 90% och GMR mellan 2,92 och 4.57. Immunsvarets magnitud var lägre i den grupp som fick den 2:a dosen en vecka senare och högre i grupperna med längre intervall.

Försökspersoner med underliggande medicinska eller immunsuppressiva tillstånd:

Immunogenitet för AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) hos vuxna (18 till 60 år) och äldre (≥ 61 år) försökspersoner med underliggande medicinska tillstånd (studie V87_25) eller immunsuppressiva tillstånd (i huvudsak HIV-infekterade försökspersoner) (studie V87_26) jämfört med friska vuxna (18-60 år) och äldre (≥ 61 år), utvärderades i två randomiserade, kontrollerade kliniska fas III-prövningar (med en säsongsbunden trivalent inaktiverad MF59-adjuvanterad subenhet av influensavaccin godkänd för användning hos äldre försökspersoner 65 år och äldre som en komparator). I prövning V87-25 och V87_26, var 96 respektive 67 försökspersoner över 70 år. I båda prövningarna påvisades immunogenitet för AFLUNOV med HI-, SRH- och MN-analys) efter både den första och andra dosen.

Geometrisk medelarea*, seroprotektionsfrekvens*, serokonversionsfrekvens* och serokonversionsfaktor** för anti-HA-antikropp mot H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 mätt med SRH-analys 21 dagar efter den 2:a dosen var följande:

Studie V87_25				
	Vuxna (20-60 år) ^a	Vuxna (19-60 år) ^a	Äldre (61-84 år) ^a	Äldre (61-79 år) ^a
Anti-HA-antikropp (SRH)	Medicinska tillstånd N=140	Friska N=57	Medicinska tillstånd N=143	Friska N=57
Geometrisk medelarea (95%KI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Seroprotektions- frekvens (95%KI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Serokonversions- frekvens (95%KI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Serokonversions- faktor (95%KI)**	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				
	Vuxna (20-60 år) ^a	Vuxna (19-59 år) ^a	Äldre (61-84 år) ^a	Äldre (61-91 år) ^a

Anti-HA-antikropp (SRH)	Immun-supprimerade N=143	Friska N=57	Immun-supprimerade N=139	Friska N=62
Geometrisk medelarea (95%KI)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Seroprotektions-frekvens (95%KI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Serokonversions-frekvens (95%KI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serokonversions-faktor (95%KI)**	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 faktiskt åldersintervall hos rekryterad population

* mätt med SRH-analys seroprotektion: SRH-area $\geq 25 \text{ mm}^2$ serokonversion: SRH-area $\geq 25 \text{ mm}^2$ för försökspersoner med SRH-area $\leq 4 \text{ mm}^2$ vid baseline eller minst 50% ökning av SRH-area för försökspersoner med $> 4 \text{ mm}^2$.

** geometrisk genomsnittskvot för SRH

HI-resultat för två kliniska studier visade lägre värden än de som rapporterats i tidigare studier. Serokonversionsfrekvenser mot homologt A/turkey/Turkey/1/2005 var mellan 37,50% och 43,10% hos friska vuxna och mellan 19,18% och 26,47% hos vuxna med immunsuppressiva respektive underliggande medicinska tillstånd; serokonversionsfrekvenser var mellan 21,43% och 30,65% hos äldre friska försökspersoner och mellan 24,49% och 27,86% hos äldre försökspersoner med immunsuppressiva eller underliggande medicinska tillstånd. Liknande trender observerades för seroprotektionsfrekvenser i båda studierna.

MN-resultat mot homologt A/turkey/Turkey/1/2005 indikerar en serokonversionsfrekvens på 66,67% hos friska vuxna och mellan 33,57% och 54,14% hos vuxna med immunsuppressiva respektive underliggande medicinska tillstånd; serokonversionsfrekvenser var mellan 24,39% och 29,03% hos friska äldre försökspersoner och mellan 31,65% och 39,42% hos äldre försökspersoner med immunsuppressiva eller underliggande medicinska tillstånd. Liknande trender observerades för seroprotektionsfrekvenser i båda studierna.

I de båda studierna V87_25 och V87_26 tyder de lägre nivåerna av antikroppar (mätt med HI-, SRH- och MN-analys) och nedsatta seroprotektionsfrekvenser hos vuxna och äldre (≥ 61 års ålder) försökspersoner med underliggande medicinska eller immunsuppressiva tillstånd på att AFLUNOV kanske inte ger samma nivå av skydd mot A/H5N1-stammen jämfört med friska vuxna (se avsnitt 4.4). Dessa studier gav begränsade immunogenitetsdata hos försökspersoner med vissa underliggande medicinska (framför allt nedsatt njurfunktion och perifer kardiovaskulär sjukdom) och immunsuppressiva tillstånd (framför allt transplantatmottagare och patienter som genomgår cancerbehandling). I dessa prövningar uppmättes också lägre nivåer av antikroppar och nedsatta seroprotektionsfrekvenser mot homologt H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos friska äldre försökspersoner, jämfört med friska vuxna, även om tidigare studier visade induktion av tillräckliga immunogenetiska svar mot H5N1-stammar (se ovan för information om äldre).

Tillgängliga data för pediatrik population

En klinisk prövning (V87P6) utfördes med AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) på 471 barn i åldrarna 6 månader till 17 år. Två doser AFLUNOV administrerades med tre veckors intervall och en tredje dos 12 månader efter den första dosen. Efter tre veckor från den 2:a vaccinationen (dag 43) uppnådde alla åldersgrupper (dvs. 6–35 månader, 3–8 år och 9–17 år) höga nivåer av antikroppar mot (A/Vietnam/1194/2004), uppmätt med SRH- och HI-analys, såsom presenteras i nedanstående tabell*. I denna prövning observerades inga vaccinrelaterade allvarliga biverkningar (SAEs).

		Småbarn (6-< 36 månader)	Barn (3–9 år)	Barn och ungdomar (9-< 18 år)
		N=134	N=91	N=89
HI	% Seroprotektion (95%KI) dag 43	97% (92–99)	97% (91–99)	89% (80–94)
	GMR dag 43 till dag 1	129 (109–151)	117 (97–142)	67 (51–88)
	% Serokonversion (95%KI) dag 43	97% (92–99)	97% (91–99)	89% (80–94)
		N=133	N=91	N=90
SRH	% Seroprotektion (95%KI) dag 43	100% (97–100)	100% (96–100)	100% (96–100)
	GMR (95% KI) dag 43 till dag 1	16 (14–18)	15 (13–17)	14 (12–16)
	% Serokonversion (95%KI) dag 43	98% (95–100)	100% (96–100)	99% (94–100)

*

MN-resultat mot A/Vietnam/1194/2004 tyder på en seroprotektionsfrekvens om 99% (95%KI: 94–100), en serokonversionsfrekvens från 97% (95%KI: 91–99) till 99% (95%KI: 96–100) och en GMR från 29 (95%KI: 25–35) till 50 (95%KI: 44–58).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för AFLUNOV i en eller flera undergrupper av den pediatrika populationen för aktiv immunisering mot H5N1 subtypen av influensa A virus. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

Information från icke-kliniska studier

Effektivitet vid exponering för virus som var homologt respektive heterologt med vaccinstammar utvärderades i illermodellen. AFLUNOV från A/Vietnam/1194/2004 och ett AFLUNOV-liknande H5N1-vaccin A/turkey/Turkey/1/2005-liknande stam testades. Djur gavs en vaccindos eller två vaccindoser innehållande 3,75 eller 7,5 mikrogram antigen, följt av provokation med en letal dos av A/Vietnam/1203/04-virus.

Alla djur som fick 2 doser AFLUNOV var skyddade, och 94% av de djur som fick en enda dos AFLUNOV var skyddade. 87% av de djur som exponerades för virus som var heterologt till vaccinstammen efter 2 vaccindoser var skyddade, och en singeldos av heterologt vaccin skyddade 56% av djuren.

I en liknande studie uppsköts den intranasala exponeringen till cirka 4 månader efter det att den andra vaccindosen administrerades. I denna studie var 100% av djuren skyddade efter exponering för den homologa stammen, och 81% av djuren var skyddade efter exponering för den heterologa stammen. Vaccination skyddade djuren efter exponering för en letal dos, även när HI-antikroppstitrar var låga eller inte kunde upptäckas.

Effektivitet vid exponering för det heterologa viruset A/Indonesia/5/2005 testades också. Illrar vaccinerades med två doser (A/Vietnam/1194/2004). En letal exponeringsdos administrerades intratrakealt dag 49. Två vaccindoser skyddade 92% av djuren, och en enkel vaccindos skyddade 50% av djuren mot provokation med A/Indonesia/5/2005-viruset. Lungskadorna i vaccinerade grupper. Virusutsöndring och virustitrar i lungorna minskade också, vilket antyder att vaccination kan minska risken för virusöverföring.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data erhållna med AFLUNOV och med säsongsinfluensavaccin innehållande MF59C.1 adjuvans visar inga särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende toxicitet vid upprepad dos, lokal tolerans, kvinnlig fertilitet och reproduktions- och utvecklingstoxicitet (till slutet av amningsperioden).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Kaliumklorid (E508)
Kaliumdivätefosfat (E340)
Dinatriumfosfatdihydrat (E339)
Magnesiumkloridhexahydrat (E511)
Kalciumkloriddihydrat (E509)
Vatten för injektionsvätskor

För adjuvanset, se avsnitt 2.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,5 ml i förfylld spruta (typ 1-glas) med kolvpropp (brombutylgummi).

Förpackningar med 1 eller 10 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Skakas varsamt före användning.

Efter skakning är det normala utseendet på AFLUNOV en mjölkvit suspension.

Inspektera suspensionen visuellt före administrering. I händelse av förekomst av partiklar och/eller onormalt utseende skall vaccinet kasseras.

Ej använt vaccin och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/658/001-002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29 november 2010

Datum för den senaste förnyelsen: 17 juli 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

- **Officiellt frisläppande av tillverkningsatts**

Enligt artikel 114 i rådets direktiv 2001/83/EG, ska det officiella frisläppandet av tillverkningsatts föregås av en undersökning som görs av ett statligt laboratorium eller ett för ändamålet inrättat laboratorium.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Ingivande av periodiska säkerhetsrapporter när AFLUNOV används under en influensapandemi:

Under en pandemi är det årliga intervallet för ingivande av periodiska säkerhetsrapporter eventuellt inte adekvat för att övervaka säkerheten med ett pandemiskt vaccin för vilket höga exponeringsnivåer förväntas inom en kort tidsperiod. Sådana situationer kräver snabb rapportering av säkerhetsinformation som kan vara av största betydelse för nytta/risk-balansen i samband med en pandemi. Snabb analys av kumulativ säkerhetsinformation, mot bakgrund av exponeringens omfattning, kommer att vara av yttersta vikt för myndigheternas beslut och skyddet av den befolkning som skall vaccineras.

Som en följd därav skall innehavaren av godkännandet för försäljning så snart pandemin deklaras och det zoonotiska vaccinet används inlämna tätare förenklade periodiska säkerhetssammanställningar med en periodicitet som definieras i riskhanteringsplanen.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

AFLUNOV injektionsvätska, suspension i förfylld spruta.
Zoonotiskt influensavaccin (H5N1) (ytantigen, inaktiverat, adjuvanterat)

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En dos på 0,5 ml innehåller: Ytantigener av influensavirus (hemagglutinin och neuraminidas), förökat i befruktade hönsägg från friska hönsbesättningar, från stammen:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-liknande stam (NIBRG-23) (klad 2.2.1) 7,5 mikrogram
hemagglutinin

Adjuvans: MF59C.1-olja i vattenemulsion innehållande skvalen, som oljefasen, stabiliserad med polysorbit 80, sorbitantrioleat, natriumcitrat och citronsyra.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid
Kaliumklorid (E508)
Kaliumdivätefosfat (E340)
Dinatriumfosfatdihydrat (E339)
Magnesiumkloridhexahydrat (E511)
Kalciumkloriddihydrat (E509)
Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, suspension.

1 förfylld spruta (0,5 ml)
10 förfyllda sprutor (0,5 ml)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Administreras intramuskulärt i deltamuskeln.
Varning: Får ej injiceras intravaskulärt eller intradermalt.

Läs bipacksedeln före användning.

Skakas varsamt före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/658/001 1 förfylld spruta
EU/1/10/658/002 10 förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT FÖR SPRUTA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

AFLUNOV injektion
Zoonotiskt influensavaccin H5N1
IM

2. ADMINISTRERINGSSÄTT N

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

Förvaras i kylskåp.
Seqirus S.r.l. – Italien

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

AFLUNOV injektionsvätska, suspension i förfylld spruta Zoonotiskt influensavaccin (H5N1) (ytantigen, inaktiverat, adjuvanterat)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta vaccin. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad AFLUNOV är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får AFLUNOV
3. Hur du får AFLUNOV
4. Eventuella biverkningar
5. Hur AFLUNOV ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad AFLUNOV är och vad det används för

AFLUNOV är ett vaccin för vuxna från 18 och uppåt, avsett att ges i samband med utbrott av zoonotiska influensavirus (från fåglar) med pandemisk potential att förhindra influensa orsakad av H5N1-virus som liknar den vaccinstam som rapporterats i avsnitt 6.

Zoonotiska influensavirus infekterar ibland människor och kan orsaka sjukdomar från lätt övre luftvägsinfektion (feber och hosta) till snabb utveckling till svår lunginflammation, akut andnödssyndrom och till och med dödsfall. Infektioner hos människa orsakas främst av kontakt med infekterade djur, men sprids inte lätt mellan människor.

AFLUNOV är avsett att ges om man räknar med en eventuell pandemi på grund av samma eller liknande stam.

När en person får vaccinet börjar immunsystemet (kroppens naturliga försvarssystem) att framställa sitt eget skydd (antikroppar) mot sjukdomen. Inget av innehållsämnen i vaccinet kan orsaka influensa.

Som med alla vacciner är det inte säkert att AFLUNOV ger ett fullständigt skydd till alla personer som vaccineras.

2. Vad du behöver veta innan du får AFLUNOV

Du bör inte få AFLUNOV:

- om du tidigare har fått en akut, livshotande allergisk reaktion mot något innehållsämne i AFLUNOV (anges i avsnitt 6) eller mot någon av följande substanser som kan finnas som spårämnen: ägg och hönsprotein, ovalbumin, formaldehyd, kanamycin- och neomycinsulfat (antibiotika), hydrokortison eller cetyltrimetylammoniumbromid (CTAB). Tecken på en allergisk reaktion kan innefatta kliande hudutslag, andnöd och svullnad av ansikte eller tunga. I en pandemisk situation kan det emellertid ändå vara lämpligt för dig att vaccineras med AFLUNOV, under förutsättning att lämplig medicinsk behandling finns omedelbart tillgänglig i händelse av en allergisk reaktion.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du vaccinerar dig

- om du har haft någon annan allergisk reaktion mot något innehållsämne i vaccinet, mot ägg och hönsprotein, ovalbumin, formaldehyd, kanamycin- och neomycinsulfat (antibiotika), hydrokortison eller mot cetyltrimetylammoniumbromid (CTAB) (se avsnitt 6. Övriga upplysningar);
- om du har en svår infektion med feber (över 38 °C). Om detta gäller dig kommer din vaccination vanligtvis att uppskjutas tills du mår bättre. En liten infektion, t.ex. förkylning, bör inte utgöra något problem, men din läkare eller sjuksköterska bör avgöra om du ändå kan vaccineras med AFLUNOV;
- om du ska ta ett blodprov för att hitta tecken på infektion med vissa virus. Under de första veckorna efter vaccination med AFLUNOV kan resultaten av sådana prover vara missvisande. Tala om för läkaren som begärt proverna att du nyligen vaccinerats med AFLUNOV.
- vid nedsatt immunförsvar kan AFLUNOV eventuellt administreras, men det är osäkert om ett skyddande immunsvaret uppnås.

Meddela din läkare eller sjuksköterska om du har blödningsrubbingar eller lätt får blåmärken.

Svimning kan förekomma efter, eller till och med före, varje nålinjektion. Tala därför om för läkaren eller sjuksköterskan om du har svimmat vid en tidigare injektion.

AFLUNOV kanske inte helt skyddar alla som är vaccinerade, särskilt äldre personer och de med försvagat immunsystem, såsom HIV-patienter, eller de med underliggande långvariga medicinska problem, såsom diabetes, lungsjukdom eller hjärtproblem. Tala om för läkaren om du har försvagat immunsystem eller ett underliggande långvarigt medicinskt problem.

Om något av detta gäller dig ska du **BERÄTTA DET FÖR DIN LÄKARE ELLER SJUKSKÖTERSKA**, eftersom vaccination i så fall kanske inte kan rekommenderas, eller behöver skjutas upp.

Andra läkemedel och AFLUNOV

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana, eller om du nyligen har fått något annat vaccin.

Data från undersökningar med vuxna personer har visat att AFLUNOV kan ges samtidigt som icke-adjuvanterade vacciner mot säsongsbunden influensa. Det finns ingen information om samtidig administrering av AFLUNOV med vacciner som inte är mot influensa. Om samtidig administrering av AFLUNOV med andra vacciner inte går att undvika ska de inte ges i samma arm. I sådana fall bör du tänka på att biverkningarna kan bli kraftigare.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller sjuksköterska innan du får detta vaccin. Din läkare måste bedöma nyttan och de potentiella riskerna med att ge dig vaccinet.

Körförmåga och användning av maskiner

Vissa av effekterna som nämns i avsnitt 4. "Eventuella biverkningar" kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

AFLUNOV innehåller natrium och kalium

AFLUNOV innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) och mindre än 1 mmol kalium (39 mg) per 0,5 ml-dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt” och ”kaliumfritt”.

3. Hur du får AFLUNOV

Vaccinet ges av din läkare eller sjuksköterska i enlighet med officiella rekommendationer. Vaccinet injiceras i musklerna i överarmen (deltamuskeln). Vaccinet bör aldrig ges i en ven.

Vuxna 18 och uppåt:

En dos på 0,5 ml ges. En andra dos på 0,5 ml bör ges efter ett intervall på minst tre veckor.

Erfarenheten när det gäller äldre över 70 år är begränsad.

Användning för barn

Barn i åldrarna 6 månader till 17 år

Erfarenheten när det gäller barn i åldrarna mellan 6 månader och 17 år är begränsad. Vaccination rekommenderas för närvarande ej för denna åldersgrupp.

Barn under 6 månader

Vaccination rekommenderas för närvarande ej för denna åldersgrupp.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

Administreringsätt:

Vaccinet skall vara rumstempererat före användning. Skaka försiktigt före användning.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan AFLUNOV orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner kan förekomma efter vaccination och i sällsynta fall leda till chock.

Läkare är medvetna om denna risk och har akutbehandling tillgänglig för sådana fall.

Biverkningarna som listas nedan har uppkommit med AFLUNOV i kliniska studier på vuxna, inklusive äldre:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Smärta vid injektionsstället
- Förhårdnad av huden vid injektionsstället
- Rodnad vid injektionsstället
- Svullnad vid injektionsstället
- Muskelvärk
- Huvudvärk
- Trötthet
- Allmän sjukdomskänsla
- Darrningar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Blåmärken på huden vid injektionsstället

- Ledvärk
- Feber och illamående
- Svetteningar

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare):

- Anafylaxi (svåra allergiska reaktioner)

Dessa biverkningar brukar gå över inom 1–2 dagar utan behandling. Om de inte går över, VÄND DIG TILL DIN LÄKARE.

Biverkningar hos patienter med underliggande långvariga medicinska problem såsom diabetes, lungsjukdom eller hjärtproblem och försvagat immunsystem (immunsuppression) såsom HIV-patienter

Illamående, ledvärk, diarré och nedsatt aptit har rapporterats som mycket vanliga biverkningar hos den här populationen. Dessutom har kräkningar rapporterats som vanliga.

Biverkningar från en klinisk studie på barn och ungdomar (i åldrarna 6 månader till 17 år)

Allmänna biverkningar som rapporterades som mycket vanliga i åldersgruppen 6–35 månader var rodnad vid injektionsstället, muskelvärk, irritabilitet och onormal gråt. Mycket vanliga reaktioner i åldersgruppen 36 månader till 17 år var smärta, huvudvärk och trötthet.

Övriga sällsynta biverkningar som observerats efter rutinmässig användning:

Biverkningarna som listas nedan har uppkommit under dagarna eller veckorna efter vaccination med ett annat vaccin som kallas Focetria H1N1v, och som liknar AFLUNOV. Dessa biverkningar kan förekomma med AFLUNOV.

- Generaliserade hudreaktioner inklusive
 - Klåda
 - Urtikaria (nässelfeber)
 - Utslag eller hudsvullnad och svullna slemhinnor
 - Angioödem (onormal svullnad av huden, vanligtvis runt ögon, läppar, tunga, händer eller fötter, på grund av en allergisk reaktion)
- Magtarmproblem som:
 - Illamående
 - Kräkningar
 - Buksmärter
 - Diarré
- Huvudvärk, yrsel, sömnhet, svimningar
- Nervproblem som:
 - Intensiv stickande eller pulserande smärta längs en eller flera nerver
 - Stickningar
 - Krampanfall
 - Neurit (nervinflammation)
- Svullna lymfknotor, hjärtklappning (oregelbundna eller kraftiga hjärtslag), takykardi (hjärtslag som är snabbare än normalt), svaghet, smärter i armar och ben, hosta och asteni (ovanlig svaghet)
- Allergiska reaktioner, eventuellt med andnöd, väsande andning och svullen hals, eller som leder till en farlig sänkning av blodtrycket, vilket om det inte behandlas kan leda till chock. Läkare är medvetna om denna risk och har akutbehandling tillgänglig för sådana fall.

Data för barn och ungdomar antyder en liten minskning av biverkningar efter den andra dosen vaccin, och ingen ökning av feberfrekvensen.

Därutöver har de biverkningar som listas nedan uppkommit dagarna eller veckorna efter vaccination med vacciner som ges rutinmässigt varje år för att förebygga säsongsinfluensa. Dessa biverkningar kan uppkomma med AFLUNOV.

- Lågt antal blodplättar vilket kan leda till blödning eller blåmärken.
- Vaskulit (inflammation i blodkärlen som kan orsaka hudutslag, ledvärk och njurproblem)
- Erythema multiforme (en typ av allergisk hudrodnad som förekommer som reaktion på läkemedel, infektioner eller sjukdom)
- Neurologiska sjukdomar som encefalomyelit (inflammation i centrala nervsystemet) och en typ av förlamning som kallas Guillain-Barrés syndrom
- Svullnad, smärta och rodnad vid injektionsstället som är större än 10 cm och varar mer än en vecka (cellulitliknande reaktion vid injektionsstället)
- Omfattande svullnad av den injicerade kroppsdel som varar mer än en vecka

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur AFLUNOV ska förvaras

Förvara detta vaccin utom syn- och räckhåll för barn.

Använd AFLUNOV före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är:

Influenzavirus-ytantigener (hemagglutinin och neuraminidas)* av stam:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-liknande stam (NIBRG-23) (klad 2.2.1) 7,5 mikrogram**
per 0,5 ml- dos

* förökad i befruktade hönsägg från friska hönsbesättningar

** uttryckt i mikrogram hemagglutinin.

- Adjuvans MF59C.1:

Vaccinet innehåller per 0,5 ml:

9,75 mg skvalen, 1,175 mg polysorbat 80, 1,175 mg sorbitantrioleat, 0,66 mg natriumcitrat och 0,04 mg citronsyra.

- Övriga innehållsämnen är:
De övriga innehållsämnen är: natriumklorid, kaliumklorid, kaliumdivätefosfat, dinatriumfosfatdihydrat, magnesiumkloridhexahydrat, kalciumkloriddihydrat och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

AFLUNOV är en suspension för injektion i en förfylld spruta.

Suspensionen är en mjölkvit vätska.

Den tillhandahålls i en förfylld spruta som är klar för användning och innehåller en enkeldos på 0,5 ml för injektion.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italien.

Tillverkare

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Nederländerna

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.