

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AFLUNOV sospensione iniettabile in siringa preriempita.
Vaccino influenzale zoonotico (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Antigeni di superficie del virus dell'influenza (emoagglutinina e neuraminidasi)* del ceppo equivalente:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (NIBRG-23) (clade 2.2.1) 7,5 microgrammi**
per dose da 0,5 ml

* propagato in uova fertilizzate di gallina provenienti da allevamenti sani

** espresso in microgrammi di emoagglutinina.

Adiuvante MF59C.1 contenente:

squalene	9,75 milligrammi per 0,5 ml
polisorbato 80	1,175 milligrammi per 0,5 ml
sorbitan trioleato	1,175 milligrammi per 0,5 ml
sodio citrato	0,66 milligrammi per 0,5 ml
acido citrico	0,04 milligrammi per 0,5 ml

AFLUNOV può contenere tracce di proteine delle uova e di pollo, ovoalbumina, kanamicina, neomicina solfato, formaldeide, idrocortisone e cetiltrimetilammonio bromuro, che sono utilizzati durante il processo di produzione (vedere paragrafo 4.3).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.
Liquido bianco lattiginoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva contro il sottotipo H5N1 del virus A dell'influenza in soggetti di 6 mesi di età e oltre.

AFLUNOV deve essere utilizzato in conformità alle Linee Guida ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Soggetti di 6 mesi di età e oltre: devono essere somministrate due dosi (da 0,5 ml ciascuna), a distanza di almeno 3 settimane.

I dati relativi a una terza dose (booster) somministrata 6 mesi dopo la prima dose sono limitati (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

L'esperienza con anziani di età superiore ai 70 anni di età è limitata (vedere paragrafo 5.1).

In caso di pandemia influenzale ufficialmente dichiarata causata dal virus A/H5N1, i soggetti precedentemente vaccinati con una o due dosi di AFLUNOV contenenti l'antigene emoagglutinina (HA) derivante da un clade diverso dello stesso sottotipo del ceppo della pandemia influenzale possono ricevere una singola dose di AFLUNOV anziché le due dosi richieste per i soggetti che non sono stati precedentemente vaccinati (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati nei bambini di età inferiore a 6 mesi.

Modo di somministrazione

Il vaccino è somministrato tramite iniezione intramuscolare, preferibilmente nella regione anterolaterale della coscia nei bambini nella prima infanzia o nella regione del muscolo deltoide della parte superiore del braccio nei soggetti di età superiore.

4.3 Controindicazioni

Precedente reazione anafilattica (con pericolo di vita) a uno qualsiasi dei componenti di questo vaccino o a residui in tracce (proteine di uova e di pollo, ovoalbumina, kanamicina, neomicina solfato, formaldeide, idrocortisone e cetiltrimetilammonio bromuro).

Ad ogni modo, in caso di pandemia dichiarata causata dal ceppo incluso in questo vaccino, può essere necessario somministrare questo vaccino a soggetti con una storia di anafilassi come precedentemente indicato, purché siano immediatamente disponibili le attrezzature per la rianimazione in caso di necessità.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

È necessario prestare attenzione in caso di somministrazione di questo vaccino a soggetti con ipersensibilità nota al principio attivo, a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 e a residui (proteine delle uova e di pollo, ovoalbumina, kanamicina, neomicina solfato, formaldeide, idrocortisone e cetiltrimetilammonio bromuro).

Come per tutti i vaccini iniettabili, devono sempre essere prontamente disponibili i trattamenti e la supervisione medica appropriati nel caso di rara comparsa di reazioni anafilattiche in seguito a somministrazione del vaccino.

L'immunizzazione deve essere rimandata nei pazienti con malattia febbrile fino alla risoluzione della febbre.

Soggetti immunocompromessi

I soggetti immunocompromessi, in conseguenza dell'uso di una terapia immunosoppressiva, di un difetto genetico, di un'infezione da HIV o di altre cause, possono avere una risposta immunitaria ridotta all'immunizzazione attiva.

Il vaccino non deve essere somministrato per alcuna ragione per via intravascolare o intradermica.

Non sono disponibili dati sull'uso di AFLUNOV per la via di somministrazione sottocutanea. È pertanto necessario che gli operatori sanitari valutino i benefici e i rischi potenziali della somministrazione del vaccino in soggetti con trombocitopenia o problemi ematici che potrebbero controindicare la somministrazione per via intramuscolare, a meno che il potenziale beneficio non sia maggiore del rischio di emorragia.

Protezione dall'influenza

Per l'influenza A (H5N1) non è stato definito alcun correlato immunitario di protezione. È possibile che una risposta immunitaria protettiva non venga prodotta in tutti i soggetti vaccinati. Una qualche immunità crociata è stata osservata nei confronti di virus H5N1 di clade differente da quello del ceppo vaccinale. Tuttavia, il grado di protezione eventualmente indotto nei confronti di ceppi H5N1 di altro clade non è noto (vedere paragrafo 5.1).

Non sono disponibili dati sulla sicurezza, l'immunogenicità o l'efficacia a supporto dell'intercambiabilità tra AFLUNOV e altri vaccini monovalenti H5N1.

A seguito, o anche prima, di qualsiasi vaccinazione, può verificarsi sincope (svenimento) come risposta psicogena all'iniezione con ago. Questo fenomeno può essere accompagnato da vari disturbi neurologici come disturbi transitori della vista, parestesie e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. È importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare infortuni causati dallo svenimento.

Eccipienti con effetto noto

Sodio

Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Potassio

Questo vaccino contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

AFLUNOV può essere somministrato in concomitanza con vaccini influenzali stagionali non adiuvati e l'immunizzazione va effettuata in arti differenti.

Non sono disponibili dati sulla somministrazione concomitante di AFLUNOV con vaccini diversi dai vaccini influenzali stagionali non adiuvati.

Se viene presa in considerazione la somministrazione concomitante con un altro vaccino, l'immunizzazione deve essere eseguita in arti differenti. Va evidenziato che le reazioni avverse possono essere potenziate.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati limitati ottenuti da donne che hanno iniziato una gravidanza durante la partecipazione agli studi clinici con AFLUNOV o con simili vaccini pandemici H1N1v adiuvati con MF59C.1 erano insufficienti per rilevare rischi associati al vaccino durante la gravidanza.

Tuttavia si stima che, durante la pandemia H1N1 del 2009, le donne vaccinate durante la gravidanza con Focetria (un vaccino pandemico H1N1 simile ad AFLUNOV), contenente la stessa quantità di adiuvante MF59C.1 di AFLUNOV, siano state più di 90.000.

Gli eventi avversi segnalati spontaneamente in fase post-marketing e uno studio interventistico non indicano effetti dannosi diretti o indiretti dell'esposizione a Focetria sulla gravidanza.

Inoltre, due ampi studi osservazionali destinati a valutare la sicurezza dell'esposizione a Focetria durante la gravidanza non hanno mostrato alcun aumento delle percentuali di diabete gestazionale, preeclampsia, aborti, nati morti, basso peso alla nascita, prematurità, morti neonatali e malformazioni congenite in quasi 10.000 donne in gravidanza vaccinate e nei loro figli in confronto ai controlli non vaccinati.

Poiché l'uso di AFLUNOV non è previsto in situazioni di emergenza, come misura precauzionale, la sua somministrazione durante la gravidanza può essere rinviata.

Gli operatori sanitari devono valutare i benefici e i rischi potenziali della somministrazione del vaccino in donne in gravidanza tenendo presente le raccomandazioni ufficiali.

Allattamento

Non esistono dati sull'utilizzo di AFLUNOV durante l'allattamento. Prima di somministrare AFLUNOV durante l'allattamento devono essere valutati i benefici potenziali per la madre e i rischi per il bambino.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità umana. In uno studio effettuato sui conigli AFLUNOV non ha mostrato tossicità riproduttiva e dello sviluppo (vedere paragrafo 5.3). La fertilità maschile non è stata valutata negli animali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

AFLUNOV non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti elencati nel paragrafo 4.8 possono alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza del vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1 contenente il ceppo A/turkey/Turkey/1/2005 o il ceppo A/Vietnam/1194/2004 è stata valutata in nove studi clinici in soggetti sani che hanno coinvolto oltre 5.055 adulti e anziani (7,5 o 15 microgrammi di emoagglutinina, HA) e bambini (7,5 microgrammi di HA). Sono stati coinvolti 4.041 soggetti adulti di età compresa tra 18 e 60 anni e 540 soggetti anziani di età pari e superiore a 61 anni. La popolazione pediatrica comprendeva 214 soggetti da 6 a 35 mesi di età, 167 soggetti da 3 a 8 anni di età e 93 soggetti da 9 a 17 anni di età.

Il profilo di sicurezza complessivo è risultato simile tra le popolazioni adulta, anziana e pediatrica.

A prescindere dalla dose dell'antigene o dalla fascia d'età, la maggior parte delle reazioni avverse locali e sistemiche dopo la somministrazione è stata di breve durata, con insorgenza in prossimità del momento della vaccinazione e di lieve o moderata severità. In tutti gli studi è stata notata una tendenza generale verso una diminuzione delle segnalazioni delle reazioni avverse locali dopo la seconda vaccinazione rispetto alla prima.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Negli adulti di età compresa tra 18 e 60 anni, le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza ($\geq 10\%$) sono state dolore in sede di iniezione (59%), mialgia (34%), cefalea (26%), arrossamento in sede di iniezione (24%), stanchezza (24%), indurimento in sede di iniezione (21%), tumefazione in sede di iniezione (15%), brividi (13%) e malessere (13%).

Nei soggetti anziani (≥ 61 anni), le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza ($\geq 10\%$) sono state dolore in sede di iniezione (35%), mialgia (24%), arrossamento in sede di iniezione (17%), cefalea (16%), brividi (12%), stanchezza (10%) e malessere (10%).

Nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 3 e 17 anni, le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza ($\geq 10\%$) sono state dolore in sede di iniezione (95%), cefalea (61%), mialgia (60%), stanchezza (41%), arrossamento in sede di iniezione (60%), indurimento in sede di iniezione (34%), tumefazione in sede di iniezione (34%), malessere (32%), nausea (25%), sudorazione (18%), brividi (19%), diarrea (18%) ed ecchimosi in sede di iniezione (16%).

Nei neonati e nei bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi, le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza ($\geq 10\%$) sono state arrossamento in sede di iniezione (62%), irritabilità (57%), dolorabilità

(55%), pianto insolito (48%), sonnolenza (45%), indurimento in sede di iniezione (38%), tumefazione in sede di iniezione (37%), cambiamento delle abitudini alimentari (36%), diarrea (34%), febbre (27%), ecchimosi in sede di iniezione (19%), vomito (10%), sudorazione (10%) e sudorazione insolita (10%).

Le segnalazioni sollecitate e non sollecitate di reazioni avverse riportate dopo qualsiasi dose di vaccino (cioè prima dose, seconda dose o dose di richiamo) nelle varie fasce d'età dei soggetti sono elencate secondo la seguente convenzione sulla frequenza e la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Disturbi del sistema immunitario				Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Cambiamento delle abitudini alimentari ¹	Perdita dell'appetito		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			
Patologie gastrointestinali	Nausea ² , diarrea ² , vomito ²			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sudorazione ² , sudorazione insolita ¹		Orticaria	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Artralgia		
Patologie sistemiche condizioni relative alla sede di somministrazione	Tumefazione in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, dolorabilità in sede di iniezione ¹ , indurimento in sede di iniezione, arrossamento in sede di iniezione, ecchimosi in sede di iniezione ² , stanchezza, malessere, brividi/tremori, malessere, sonnolenza ¹ , irritabilità ¹ , pianto insolito ¹ , febbre ³	Emorragia in sede di iniezione		

¹ Segnalato solo nei soggetti pediatrici da 6 a 35 mesi di età

² Segnalato con frequenza comune negli adulti (18-60 anni) e negli anziani (≥ 61 anni)

³ Segnalata con frequenza molto comune solo nei soggetti pediatrici da 6 mesi a 8 anni di età. Segnalata con frequenza comune negli adolescenti e negli adulti da 9 a 60 anni di età e con frequenza non comune negli anziani (≥ 61 anni).

La maggior parte di questi effetti indesiderati scompare senza trattamento generalmente entro 3 giorni.

Studi clinici in popolazioni particolari

Le reazioni avverse in popolazioni particolari sono state valutate in due studi clinici, V87_25 e V87_26, comprendenti soggetti adulti (18-60 anni) e anziani (≥ 61 anni), sani oppure affetti da malattie di base o immunodepressione.

Negli studi V87_25 e V87_26, la sicurezza di AFLUNOV nei soggetti sani adulti e anziani è stata coerente con i dati di sicurezza ottenuti in studi clinici precedenti. Tuttavia, nei soggetti immunodepressi di età compresa tra 18 e 60 anni, sono state segnalate percentuali lievemente più alte di nausea (13,0%). Inoltre, sia nei soggetti adulti che in quelli anziani, immunodepressi o con malattie di base, sono state segnalate percentuali più alte di artralgia (fino al 23,3%).

Le seguenti reazioni avverse sollecitate sono state inoltre raccolte in questi due studi e segnalate con le seguenti frequenze in tutti i soggetti che hanno ricevuto AFLUNOV, indipendentemente dall'età o dalle condizioni di salute: diarrea (fino all'11,9%), inappetenza (fino al 10,9%) e vomito (fino all'1,7%). In entrambi gli studi, nei soggetti con malattie di base e immunodepressione sono state segnalate frequenze più alte di diarrea, inappetenza e vomito rispetto ai soggetti sani (indipendentemente dall'età).

Sorveglianza post-marketing

Non esiste alcuna esperienza post-marketing per AFLUNOV.

Oltre agli eventi avversi elencati rilevati dagli studi clinici, i seguenti eventi avversi sono stati segnalati dalla sorveglianza post-marketing con il vaccino Focetria H1N1v (autorizzato per l'uso dai 6 mesi di età in poi durante la pandemia influenzale del 2009, contenente lo stesso adiuvante MF59 e prodotto con lo stesso processo impiegato per AFLUNOV).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Linfoadenopatia

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche, anafilassi compresa dispnea, broncospasmo, edema laringeo, che in rari casi portano a shock

Patologie del sistema nervoso

Capogiro, sonnolenza, sincope, presincope, nevralgia, parestesia, convulsioni e neurite

Patologie cardiache

Palpitazioni, tachicardia

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Tosse

Patologie gastrointestinali

Dolore addominale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni cutanee generalizzate comprendenti prurito, orticaria o rash non specificato, angioedema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Debolezza muscolare, dolore alle estremità

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Astenia

I successivi ulteriori eventi avversi sono stati riportati nell'ambito della sorveglianza post-marketing di vaccini trivalenti stagionali non adiuvati in tutte le fasce di età e di un vaccino influenzale trivalente stagionale a subunità, adiuvato con MF59, approvato per l'uso in soggetti anziani di età uguale e superiore a 65 anni:

Patologie del sistema emolinfopoietico

Trombocitopenia (in alcuni casi conte piastriniche inferiori a 5000/mm³ e reversibili)

Patologie del sistema nervoso

Disturbi neurologici quali encefalomielite e sindrome di Guillain Barré

Patologie vascolari

Vasculite che può essere associata a transitorio coinvolgimento renale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Eritema multiforme

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Gonfiore esteso dell'arto usato per l'iniezione che dura più di una settimana, reazione simile alla cellulite nel sito di iniezione (alcuni casi di gonfiore, dolore e arrossamento più grande di 10 cm e che dura più di 1 settimana)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino influenzale, codice ATC Code: J07BB02.

Efficacia e sicurezza clinica

Gli studi clinici con AFLUNOV sono stati condotti con il ceppo precedente A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (clade 1) o con il ceppo attuale A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (clade 2.2.1).

Risposta immunitaria ad AFLUNOV A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) e A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)

Adulti (18-60 anni)

È stato condotto uno studio clinico di fase II (V87P1) con AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) in 312 adulti sani. Due dosi di AFLUNOV sono state somministrate con un intervallo di tre settimane a 156 adulti sani. L'immunogenicità è stata valutata in 149 soggetti.

In uno studio clinico di fase III (V87P13) sono stati reclutati 2.693 soggetti adulti e 2.566 hanno ricevuto due dosi di AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) somministrato con un intervallo di tre settimane. I risultati di immunogenicità sono stati valutati in un sottogruppo (N=197) di soggetti.

In un terzo studio clinico (V87P11) sono stati arruolati 194 soggetti adulti che hanno ricevuto due dosi di AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) somministrate con un intervallo di tre settimane. L'immunogenicità è stata valutata in 182 soggetti.

Il tasso di sieroprotezione*, il tasso di sieroconversione** e il fattore di sieroconversione*** dell'anticorpo anti-HA verso il ceppo H5N1 A/Vietnam/1194/2004 e H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 in soggetti adulti, determinati tramite test di Single Radial Haemolysis (SRH) sono stati i seguenti:

Anticorpo anti-HA (SRH)	Studio V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=149	Studio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=197	Studio V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=182
tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Tasso di sieroconversione (IC 95%)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Fattore di sieroconversione (IC 95%***)	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anticorpo anti-HA (SRH)	Studio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=69	Studio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=128	-
stato sierologico basale	<4 mm ²	≥4 mm ²	-
tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
tasso di sieroconversione (IC 95%)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
fattore di sieroconversione (IC 95%***)	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

* sieroprotezione: area SRH ≥25 mm²

** la sieroconversione è stata definita come un'area SRH ≥25 mm² nei soggetti sieronegativi al basale (area SRH al giorno 1 ≤4 mm²) o come un aumento significativo (almeno 50%) dell'area SRH nei soggetti sieropositivi al basale (area SRH al giorno 1 >4 mm²)

*** rapporti delle medie geometriche (GMR) di SRH

I risultati del test di microneutralizzazione (MN) verso A/Vietnam/1194/2004 omologo indicano un tasso di sieroprotezione e di sieroconversione che varia dal 67% (60-74) all'85% (78-90) e dal 65% (58-72) all'83% (77-89), rispettivamente. La risposta immunitaria alla vaccinazione determinata tramite test MN è in linea con i risultati ottenuti tramite test SRH.

Nello studio V87P11 i risultati del test MN verso A/turkey/Turkey/1/2005 indicano un tasso di sieroprotezione e di sieroconversione rispettivamente pari a 85% (79-90) e 93% (89-96).

La risposta immunitaria alla vaccinazione valutata dal test MN è in linea con i risultati ottenuti con SRH.

La persistenza di anticorpi dopo la vaccinazione primaria in questa popolazione è stata determinata tramite i test di hemagglutination inhibition (HI), SRH e MN. Rispetto ai livelli di anticorpi ottenuti al giorno 43 dopo il completamento dei cicli di vaccinazione primaria, i livelli di anticorpi al giorno 202 si erano ridotti da 1/5 a 1/2 rispetto ai livelli precedenti.

Anziani (≥61 anni)

Il tasso di sieroprotezione*, il tasso di sieroconversione** e il fattore di sieroconversione*** dell'anticorpo anti-HA verso il ceppo H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 e A/turkey/Turkey/1/2005) in

sogetti di età pari o superiore a 61 anni (un numero limitato di soggetti aveva più di 70 anni; N=123), misurati tramite test SRH determinati in tre studi clinici, sono stati i seguenti:

Anticorpo anti-HA (SRH)	Studio V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=84 ^a	Studio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=210 ^b	Studio V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=132 ^c
tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
tasso di sieroconversione (IC 95%)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
fattore di sieroconversione (IC 95%)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anticorpo anti-HA (SRH)	Studio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=66	Studio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=143
stato sierologico basale	<4 mm ²	≥4 mm ²
tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	82% (70-90)	82% (75-88)
tasso di sieroconversione (IC 95%)**	82% (70-90)	54% (45-62)
fattore di sieroconversione (IC 95%)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

^a età 62-88 anni; ^b età 61-68 anni; ^c età 61-89 anni

* sieroprotezione: area SRH ≥25 mm²

** la sieroconversione è stata definita come un'area SRH ≥25 mm² nei soggetti sieronegativi al basale (area SRH al giorno 1 ≤4 mm²) o come un aumento significativo (almeno 50%) dell'area SRH nei soggetti sieropositivi al basale (area SRH al giorno 1 >4 mm²)

*** GMR di SRH

I risultati MN verso A/Vietnam/1194/2004 omologo (studi V87P1 e V87P13) indicano un tasso di sieroprotezione e di sieroconversione che varia dal 57% (50-64) al 79% (68-87) e dal 55% (48-62) al 58% (47-69), rispettivamente. I risultati MN, simili ai risultati del test SRH, hanno dimostrato una forte risposta immunitaria dopo il completamento dei cicli di vaccinazione primaria in una popolazione di soggetti anziani.

Nello studio V87P11, i risultati del test MN verso A/turkey/Turkey/1/2005 indicano un tasso di sieroprotezione e di sieroconversione rispettivamente pari a 68% (59-75) e 81% (74-87).

La risposta immunitaria alla vaccinazione valutata dal test MN è in linea con i risultati ottenuti con SRH.

La persistenza di anticorpi dopo la vaccinazione primaria nei soggetti anziani come determinato tramite test HI, SRH e MN era ridotta da 1/2 a 1/5 rispetto ai loro livelli di post vaccinazione al giorno 202 rispetto al giorno 43 dopo il completamento dei cicli di vaccinazione primaria. Fino al 50% (N=33) dei soggetti anziani di età compresa tra 62 e 88 anni immunizzati con AFLUNOV nello studio V87P1 risultava sieroprotetto a sei mesi.

Una terza dose (richiamo) di AFLUNOV è stata somministrata dai 6 mesi in poi dopo la vaccinazione primaria. I risultati sono dimostrati dal test SRH.

Il tasso di sieroprotezione*, il tasso di sieroconversione** e il fattore di sieroconversione*** dell'anticorpo anti-HA verso il ceppo H5N1 A/Vietnam/1194/2004 determinati tramite test SRH sono stati i seguenti:

	Studio V87P1 Adulti richiamo dopo la 2 ^a dose	Studio V87P2 Adulti richiamo dopo la 2 ^a dose	Studio V87P1 Anziani richiamo dopo la 2 ^a dose
SRH	N=71	N=13	N=38
tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
tasso di sieroconversione (IC 95%)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
fattore di sieroconversione (IC 95%***)	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* sieroprotezione: area SRH ≥ 25 mm²

** la sieroconversione è stata definita come un'area SRH ≥ 25 mm² nei soggetti sieronegativi al basale (area SRH al giorno 1 ≤ 4 mm²) o come un aumento significativo (almeno 50%) dell'area SRH nei soggetti sieropositivi al basale (area SRH al giorno 1 > 4 mm²)

*** GMR di SRH

Dati di reattività crociata negli adulti

Risposta immunitaria di reattività crociata sollecitata da A/Vietnam/1194/2004 verso A/turkey/Turkey/1/2005 e A/Indonesia/5/2005

Si è rivelata una risposta immunitaria eterologa verso A/turkey/Turkey/2005 (NIBRG23; clade 2.2) e A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) sia dopo la seconda che la terza vaccinazione, indicando una reattività crociata del vaccino del clade 1 nei confronti dei ceppi del clade 2.

Il tasso di sieroprotezione*, il tasso di sieroconversione** e il fattore di sieroconversione*** degli anticorpi anti-HA verso il ceppo H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 dopo la seconda dose in adulti dai 18 anni ai 60 anni, determinati tramite test SRH e HI sono stati i seguenti:

	Anticorpo anti-HA	Studio V87P12 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=60	Studio V87P3 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=30	Studio V87P13 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=197
SRH	tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	tasso di sieroconversione (IC 95%)**	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	fattore di sieroconversione (IC 95%***)	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	tasso di sieroprotezione (IC 95%) ^o	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	tasso di sieroconversione (IC 95%) ^o	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	fattore di sieroconversione (IC 95%) ^{oo}	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* sieroprotezione: area SRH ≥ 25 mm²

** la sieroconversione è stata definita come un'area SRH ≥ 25 mm² nei soggetti sieronegativi al basale (area SRH al giorno 1 ≤ 4 mm²) o come un aumento significativo (almeno 50%) dell'area SRH nei soggetti sieropositivi al basale (area SRH al giorno 1 > 4 mm²)

- *** GMR di SRH
- ° determinato tramite test HI ≥ 40
- °° GMR di HI

I risultati MN per i tre studi clinici nella precedente tabella hanno rivelato un tasso di sieroprotezione e un tasso di sieroconversione verso A/turkey/Turkey/2005 che varia rispettivamente da 10% (2-27) a 39% (32-46) e da 10% (2-27) a 36% (29-43). I risultati MN hanno prodotto un GMR verso A/turkey/Turkey/2005 che varia da 1,59 a 2,95.

Risposta immunitaria di reattività crociata sollecitata da A/turkey/Turkey/1/2005 verso A/Indonesia/5/2005 e A/Vietnam/1194/2004

Si è rivelata una risposta immunitaria eterologa verso A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) nello studio V87P11 dopo la seconda vaccinazione, indicando una reattività crociata del vaccino del clade 2.2.1 nei confronti dei ceppi del clade 2.1.

Il tasso di sieroprotezione*, il tasso di sieroconversione** e il fattore di sieroconversione*** degli anticorpi anti-HA verso il ceppo H5N1 A/Indonesia/5/2005 e A/Vietnam/1194/2004 dopo la seconda dose in adulti (18- 60 anni) e anziani (≥ 61 anni), determinati tramite test SRH e HI sono stati i seguenti:

Anticorpo anti-HA		V87P11 adulti (18-60 anni) N=182		V87P11 anziani (61-89 anni) ^a N=132	
		A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam / 1194/2004	A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam / 1194/2004
SRH	tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 52-69	45 (37-54)
	tasso di sieroconversione (IC 95%)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	fattore di sieroconversione (IC 95%***)	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	tasso di sieroprotezione (IC 95%) [°]	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	tasso di sieroconversione (IC 95%) [°]	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	fattore di sieroconversione (IC 95%) ^{°°}	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 intervallo d'età effettivo della popolazione arruolata

* sieroprotezione: area SRH ≥ 25 mm²

** la sieroconversione è stata definita come un'area SRH ≥ 25 mm² nei soggetti sieronegativi al basale (area SRH al giorno 1 ≤ 4 mm²) o come un aumento significativo (almeno 50%) dell'area SRH nei soggetti sieropositivi al basale (area SRH al giorno 1 > 4 mm²)

*** GMR di SRH

° determinato tramite test HI ≥ 40

°° GMR di HI

I risultati MN per A/Indonesia/5/2005 hanno rivelato un tasso di sieroprotezione del 38% (31-45) negli adulti (18-60 anni) e del 14% (8-20) negli anziani (≥ 61 anni); un tasso di sieroconversione del 58% (50-65) negli adulti e 30% (23-38) negli anziani e infine un GMR pari a 4,67 (3,95-5,56) negli adulti e 2,19 (1,86-2,58) negli anziani.

I risultati MN per A/Vietnam/1194/2004 hanno rivelato un tasso di sieroprotezione del 10% (6-16) negli adulti (18-60 anni) e del 6% (3-11) negli anziani (≥ 61 anni); un tasso di sieroconversione

del 19% (13-25) negli adulti e 7% (4-13) negli anziani e infine un GMR pari a 1,86 (1,63-2,12) negli adulti e 1,33 (1,17-1,51) negli anziani.

Memoria immunitaria a lungo termine stimolata da una singola dose di richiamo:

Una singola vaccinazione con AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) ha indotto una risposta sierologica alta e veloce in soggetti immunizzati da 6 a 8 anni prima con due dosi di un diverso surrogato di vaccino contro l'H5N, avente la stessa formulazione di AFLUNOV ma con il ceppo H5N3.

In uno studio clinico di fase I (V87P3), soggetti adulti da 18 a 65 anni immunizzati da 6 a 8 anni prima con 2 dosi di vaccino H5N3/A/Duck/Singapore/97 adiuvato con MF59 hanno ricevuto 2 dosi di richiamo di AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004). I risultati SRH dopo la prima dose, che simulano l'immunizzazione primaria pre-pandemica più una singola dose di richiamo eterologa, hanno evidenziato tassi di sieroprotezione e sierconversione del 100% (74-100) e un aumento di 18 volte dell'area SRH (GMR).

Programmi di vaccinazione alternativi:

In uno studio clinico che valuta 4 diversi programmi di vaccinazione in 240 soggetti dai 18 ai 60 anni, dove la seconda dose veniva somministrata dopo 1, 2, 3 o 6 settimane dopo la prima dose di AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004), tutti i gruppi sottoposti a ciclo di vaccinazione dopo 3 settimane dalla seconda vaccinazione hanno raggiunto livelli elevati di anticorpi, come determinato mediante SRH. I tassi di sieroprotezione SRH erano compresi tra 86% e 98%, i tassi di sierconversione tra 64% e 90%, e GMR era compreso tra 2,92 e 4,57. La dimensione della risposta immunitaria era più bassa nel gruppo che aveva ricevuto la seconda dose 1 settimana dopo ed era più alta nei gruppi con cicli di intervallo più lungo.

Soggetti con malattie di base o immunodepressione:

L'immunogenicità di AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) in soggetti adulti (18-60 anni) e anziani (≥ 61 anni) con malattie di base (studio V87_25) o immunodepressione (prevalentemente soggetti con infezione da HIV) (studio V87_26) in confronto con adulti (18-60 anni) e anziani (≥ 61 anni) sani è stata valutata in due studi clinici randomizzati, di fase III controllati (con un vaccino influenzale stagionale, trivalente, inattivato, a subunità, adiuvato con MF59, approvato per l'uso in soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni). Negli studi V87_25 e V87_26, rispettivamente 96 e 67 soggetti erano di età superiore a 70 anni. In entrambi gli studi, l'immunogenicità di AFLUNOV è stata dimostrata mediante i saggi HI, SRH e MN sia dopo la prima che dopo la seconda dose. L'area media geometrica*, il tasso di sieroprotezione*, il tasso di sierconversione* e il fattore di sierconversione** per gli anticorpi anti-HA diretti contro H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 misurati mediante saggio SRH 21 giorni dopo la seconda dose sono stati i seguenti:

Studio V87_25				
	Adulti (20-60 anni) ^a	Adulti (19-60 anni) ^a	Anziani (61-84 anni) ^a	Anziani (61-79 anni) ^a
Anticorpi anti-HA (SRH)	Malattie di base N=140	Sani N=57	Malattie di base N=143	Sani N=57
Area media geometrica (IC 95%)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Tasso di sierconversione (IC 95%)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Fattore di sierconversione (IC 95%)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Studio V87_26				

	Adulti (20-60 anni) ^a	Adulti (18-59 anni) ^a	Anziani (61-84 anni) ^a	Anziani (61-91 anni) ^a
Anticorpi anti-HA (SRH)	Immuno- depressi N=143	Sani N=57	Immuno- depressi N=139	Sani N=62
Area media geometrica (IC 95%)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Tasso di sieroconversione (IC 95%)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Fattore di sieroconversione (IC 95%)**	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 intervallo d'età effettivo della popolazione arruolata

* misurato mediante saggio SRH sieroprotezione: area SRH ≥ 25 mm², sieroconversione: area SRH ≥ 25 mm² nei soggetti con area SRH al basale ≤ 4 mm² o aumento minimo del 50% dell'area SRH nei soggetti con > 4 mm².

** rapporti media geometrica per SRH

I risultati HI dei due studi clinici hanno evidenziato valori più bassi di quelli ottenuti in studi precedenti. I tassi di sieroconversione nei confronti di A/turkey/Turkey/1/2005 omologo sono stati compresi tra il 37,50% e il 43,10% negli adulti sani e tra il 19,18% e il 26,47% negli adulti immunodepressi o con malattie di base, rispettivamente; i tassi di sieroconversione sono stati compresi tra il 21,43% e il 30,65% nei soggetti anziani sani e tra il 24,49% e il 27,86% nei soggetti anziani immunodepressi o con malattie di base. Per i tassi di sieroprotezione sono state osservate tendenze simili in entrambi gli studi.

I risultati MN nei confronti di A/turkey/Turkey/1/2005 omologo indicano un tasso di sieroconversione del 66,67% negli adulti sani e tassi compresi tra il 33,57% e il 54,14% negli adulti immunodepressi o con malattie di base, rispettivamente; i tassi di sieroconversione sono stati compresi tra il 24,39% e il 29,03% nei soggetti anziani sani e tra il 31,65% e il 39,42% nei soggetti anziani immunodepressi o con malattie di base. Per i tassi di sieroprotezione sono state osservate tendenze simili in entrambi gli studi.

In entrambi gli studi V87_25 e V87_26, i livelli anticorpali più bassi (misurati con i saggi HI, SRH e MN) e i tassi di sieroprotezione ridotti nei soggetti adulti e anziani (≥ 61 anni) con malattie di base o immunodepressi suggeriscono che AFLUNOV potrebbe non indurre lo stesso livello di protezione nei confronti del ceppo A/H5N1 ottenuto negli adulti sani (vedere paragrafo 4.4). Questi studi hanno fornito dati di immunogenicità limitati nei soggetti affetti da alcune malattie di base (in particolare, compromissione renale e malattia cardiovascolare periferica) e immunodepressi (in particolare, riceventi di trapianto e pazienti in terapia oncologica). In questi studi, anche nei soggetti anziani sani sono stati misurati livelli anticorpali più bassi e tassi di sieroprotezione ridotti nei confronti di H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 omologo rispetto agli adulti sani, benché studi precedenti avessero evidenziato l'induzione di una risposta immunogenica sufficiente nei confronti dei ceppi H5N1 (vedere sopra per i dati negli anziani).

Popolazione pediatrica

L'immunogenicità di aH5N1 nella popolazione pediatrica è stata valutata negli studi V87P6 e V87_30.

Lo studio V87P6 è stato condotto con AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) in 471 bambini dai 6 mesi ai 17 anni di età. Due dosi (7,5 microgrammi di HA con adiuvante MF59 al 100%, 0,5 ml ciascuna) di AFLUNOV sono state somministrate con un intervallo di tre settimane e una terza dose (7,5 microgrammi di HA con adiuvante MF59 al 100%, 0,5 ml) 12 mesi dopo la prima dose. Dopo 3 settimane dalla seconda dose (giorno 43) tutte le fasce d'età (cioè da 6 a 35 mesi, da 3 a 8 anni e da 9 a 17 anni) hanno raggiunto livelli elevati di anticorpi verso (A/Vietnam/1194/2004) come evidenziato dai test SRH e HI, e presentati nella tabella in basso.

		Bambini (da 6 a 35 mesi)	Bambini (da 3 a 8 anni)	Adolescenti (da 9 a 17 anni)
		N=134	N=91	N=89
HI	Tasso di sieroprotezione (IC 95%)* Giorno 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Tasso di sieroconversione (IC 95%)** Giorno 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Fattore di sieroconversione*** da giorno 43 a giorno 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
		N=133	N=91	N=90
SRH	Tasso di sieroprotezione (IC 95%)° Giorno 43	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Tasso di sieroconversione (IC 95%)°° Giorno 43	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Fattore di sieroconversione (IC 95%)°°° da giorno 43 a giorno 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Sieroprotezione definita come titolo di HI \geq 1:40

** Sieroconversione definita come titolo non rilevabile a \geq 1:40 o aumento di 4 volte rispetto al titolo rilevabile al giorno 1

*** Rapporti media geometrica per i titoli di HI

° Sieroprotezione: area SRH \geq 25 mm²

°° La sieroconversione è stata definita come un'area SRH \geq 25 mm² nei soggetti sieronegativi al basale (area SRH al giorno 1 \leq 4 mm²) o come un aumento significativo (almeno 50%) dell'area SRH nei soggetti sieropositivi al basale (area SRH al giorno 1 $>$ 4 mm²)

°°° Rapporti delle medie geometriche di SRH

I risultati MN verso A/Vietnam/1194/2004 indicano un tasso di sieroprotezione del 99% (IC 95%: 94-100), un tasso di sieroconversione che varia dal 97% (IC 95%: 91-99) al 99% (IC 95%: 96-100) e un intervallo di GMR che varia da 29 (IC 95%: 25-35) a 50 (IC 95%:44-58).

Lo studio V87_30 era uno studio multicentrico randomizzato, in cieco per l'osservatore, per la misurazione dell'immunogenicità di sei formulazioni in termini di rapporto tra H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 e adiuvante MF59. In questo studio, 420 soggetti pediatrici da 6 mesi a 8 anni di età sono stati suddivisi in due coorti di età: da 6 a 35 mesi (N=210) e da 3 a 8 anni (N=210).

Il vaccino è stato somministrato in due iniezioni separate, a 3 settimane di distanza. I livelli di anticorpi diretti contro A/turkey/Turkey/1/2005 sono stati misurati mediante test HI e MN tre settimane dopo la seconda vaccinazione (giorno 43). La risposta immunologica per la formulazione approvata (7,5 microgrammi di HA con adiuvante MF59 al 100%, dose da 0,5 ml) e la formulazione dello studio con metà del contenuto di antigene (3,75 microgrammi di HA con adiuvante MF59 al 100%, dose da 0,5 ml) è presentata di seguito.

Formulazione	7,5 microgrammi HA/ adiuvante MF59 al 100%		3,75 microgrammi HA/ adiuvante MF59 al 100%	
	da 6 a 35 mesi	da 3 a 8 anni	da 6 a 35 mesi	da 3 a 8 anni
	N=31	N=36	N=36	N=33

HI	Tasso di sieroprotezione (IC 95%)* giorno 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Tasso di sieroconversione (IC 95%)** giorno 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Fattore di sieroconversione (IC 95%*** da giorno 43 a giorno 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% con titolo \geq 1:40 (IC 95%) giorno 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Tasso di sieroconversione (IC 95%)** giorno 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Fattore di sieroconversione (IC 95%*** da giorno 43 a giorno 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Sieroprotezione definita come titolo di HI \geq 1:40

** Sieroconversione definita come titolo non rilevabile a \geq 1:40 o aumento di 4 volte rispetto al titolo rilevabile al giorno 1

*** Rapporti media geometrica per i titoli

Informazioni da studi non-clinici

È stata valutata non clinicamente la capacità del vaccino di indurre una protezione contro i ceppi vaccinali omologhi ed eterologhi impiegando un modello basato sull'esposizione di furetti all'infezione (studio 765-N106857). AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004 clade 1) e un vaccino H5N1 tipo AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005 clade 2) sono stati testati. Gli animali hanno ricevuto una o due dosi di vaccino contenente 3,75 o 7,5 microgrammi di antigene, seguite da un'infezione sperimentale per via intranasale, il Giorno 42 dopo la seconda dose di vaccino, con una dose letale di A/Vietnam/1194/04.

Tutti gli animali che hanno ricevuto 2 dosi di AFLUNOV sono risultati protetti e il 94% degli animali che hanno ricevuto una singola dose di AFLUNOV è risultato protetto. L'87% degli animali è risultato protetto contro l'esposizione eterologa al ceppo del vaccino dopo 2 dosi di vaccino e una singola dose di vaccino eterologo ha protetto il 56% degli animali.

In uno studio simile, l'esposizione per via intranasale è stata ritardata fino a circa 4 mesi dopo che la seconda dose del vaccino era stata somministrata (studio 780-N007104). In questo studio il 100% degli animali è stato protetto dall'esposizione omologa e l'81% degli animali è stato protetto dall'esposizione eterologa. La vaccinazione ha protetto gli animali dall'esposizione letale anche quando i titoli di anticorpo HI erano bassi o non osservabili.

Nello studio 673-N106850, AFLUNOV contenente 7,5 microgrammi di antigene (A/Vietnam/1194/2004) è risultato immunogenico, in grado di proteggere completamente dalla mortalità e di ridurre la diffusione virale dai lavaggi nasali dopo un'esposizione omologa letale. Nello studio CBI-PCS-008, AFLUNOV contenente 7,5 o 15 microgrammi di antigene (A/Vietnam/1194/2004) è stato in grado di ridurre la percentuale di animali che diffondevano il virus così come l'entità della diffusione virale dopo un'esposizione omologa non letale. I test sierologici hanno indicato che entrambe le dosi sono state immunogeniche e hanno indotto anticorpi da reattività crociata nei confronti di A/turkey/Turkey/1/2005 (studio VIV-PCS-001).

È stata testata anche l'efficacia contro l'esposizione all'infezione con il virus eterologo A/Indonesia/5/2005 (studio 2810200). I furetti hanno ricevuto una o due dosi di vaccino (A/Vietnam/1194/2004). Due dosi di vaccino hanno protetto il 92% degli animali e una singola dose del vaccino ha protetto il 50% degli animali dall'infezione sperimentale con il virus A/Indonesia/5/2005. Il danno ai polmoni era ridotto nei gruppi vaccinati. Anche lo spargimento virale e i titoli virali nei polmoni erano ridotti e questo suggerisce che la vaccinazione può ridurre il rischio di trasmissione virale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici ottenuti con AFLUNOV e con un vaccino stagionale contenente l'adiuvante MF59C.1 non hanno evidenziato rischi particolari per l'uomo in base a studi normalmente condotti sulla tossicità a dose ripetuta, sulla tolleranza locale, sulla fertilità femminile, sulla tossicità riproduttiva e dello sviluppo (fino alla fine del periodo dell'allattamento).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Potassio cloruro
Potassio fosfato monobasico
Sodio fosfato dibasico diidrato
Magnesio cloruro esaidrato
Calcio cloruro diidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

Per informazioni sull'adiuvante, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare. Eliminare il vaccino se è stato congelato.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml in siringa preriempita (vetro tipo I) con tappo munito di stantuffo (gomma bromobutile).

Confezioni da 1 o 10 siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Agitare delicatamente prima dell'uso.

Dopo che è stato agitato, l'aspetto normale di AFLUNOV è quello di una sospensione bianca lattiginosa.

Controllare visivamente la sospensione prima della somministrazione. In caso di particelle e/o aspetto anomalo, il vaccino deve essere scartato.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/658/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 novembre 2010

Data del rinnovo più recente: 17 Luglio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO
E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road, Speke, Liverpool
L24 9GR
Regno Unito

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105BJ Amsterdam
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Presentazione degli PSUR quando si utilizza AFLUNOV durante un'influenza pandemica:

Durante una situazione di pandemia, la frequenza annuale di presentazione degli PSUR può non essere adeguata per il monitoraggio sicuro di un vaccino pandemico per il quale si prevedono alti livelli di esposizione in un periodo di tempo breve. Questa situazione richiede una comunicazione immediata delle informazioni sulla sicurezza che possono avere importanti implicazioni sull'equilibrio beneficio-rischio durante una pandemia. L'analisi immediata delle informazioni cumulative sulla sicurezza, alla luce di un'esposizione ampia, sarà cruciale per le decisioni di controllo e la sicurezza della popolazione da vaccinare.

Di conseguenza, non appena la pandemia è dichiarata e il vaccino zoonotico utilizzato, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà presentare più frequentemente PSUR semplificati secondo una periodicità stabilita nel Piano di gestione del rischio (RMP).

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AFLUNOV sospensione iniettabile in siringa preriempita.
Vaccino influenzale zoonotico H5N1 (antigene di superficie, inattivato, adiuvato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Una dose da 0,5 ml contiene: antigeni di superficie del virus dell'influenza (emoagglutinina e neuraminidasi), propagato in uova fertilizzate di gallina provenienti da allevamenti sani, del ceppo:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) ceppo equivalente (NIBRG-23) (clade 2.2.1) 7,5 microgrammi di emoagglutinina.

Adiuvante: MF59C.1 emulsione olio in acqua contenente squalene come fase oleosa, stabilizzato con polisorbato 80 , sorbitan trioleato, sodio citrato e acido citrico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro
Potassio cloruro
Potassio fosfato monobasico
Sodio fosfato dibasico diidrato
Magnesio cloruro esaidrato
Calcio cloruro diidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile.

1 siringa preriempita (0,5 ml)
10 siringhe preriempite (0,5 ml)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Da somministrare per via intramuscolare nel muscolo deltoide.

Attenzione: non iniettare per via intravascolare o intradermica.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Agitare delicatamente prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/658/001 1 siringa preriempita

EU/1/10/658/002 10 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTATURA SIRINGA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

AFLUNOV preparazione iniettabile
Vaccino influenzale zoonotico H5N1
IM

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 ml

6. ALTRO

Conservare in frigorifero.
Seqirus S.r.l. - Italia

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

AFLUNOV sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Vaccino influenzale zoonotico (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato)

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è AFLUNOV e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere AFLUNOV
3. Come viene somministrato AFLUNOV
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AFLUNOV
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è AFLUNOV e a cosa serve

AFLUNOV è un vaccino per soggetti di 6 mesi di età e oltre, destinato a essere somministrato durante le epidemie dovute a virus dell'influenza zoonotica (trasmessi dagli uccelli), che possono evolvere in pandemie, per prevenire l'influenza causata da virus H5N1 simili al ceppo contenuto nel vaccino riportato nel paragrafo 6.

I virus dell'influenza zoonotica infettano occasionalmente gli esseri umani e possono causare malattie che variano da lievi infezioni delle vie respiratorie superiori (febbre e tosse) alla rapida progressione a polmonite severa, sindrome da distress respiratorio acuto, shock e anche morte. Le infezioni nell'uomo sono prevalentemente dovute al contatto con animali infetti, ma non si trasmettono facilmente da una persona all'altra.

AFLUNOV è destinato a essere somministrato anche quando si prevede una possibile pandemia dovuta allo stesso ceppo virale contenuto nel vaccino o a un ceppo simile.

In seguito alla somministrazione del vaccino, il sistema immunitario (il sistema di difesa naturale del corpo) produce le proprie difese (anticorpi) contro la malattia. Nessuno dei componenti del vaccino può causare l'influenza.

Come tutti i vaccini, AFLUNOV può non proteggere completamente tutti i soggetti vaccinati.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere AFLUNOV

Non prenda AFLUNOV:

- se ha avuto una precedente reazione allergica improvvisa con pericolo di vita a qualsiasi componente di AFLUNOV (elencati nel paragrafo 6) o a qualsiasi eccipiente che potrebbe essere presente sotto forma di tracce come: proteine di uova o di pollo, ovalbumina, formaldeide, kanamicina e neomicina solfato (antibiotici), idrocortisone o cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB). I segni di una reazione allergica possono includere eruzione cutanea pruriginosa, respiro affannoso e rigonfiamento del viso o della lingua. Tuttavia, in presenza di influenza pandemica, potrebbe essere opportuno farsi vaccinare con AFLUNOV, a condizione

che un'adeguata assistenza medica sia immediatamente disponibile in caso si verifichi una reazione allergica.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare questo vaccino

- in presenza di qualsiasi reazione allergica a qualsiasi componente del vaccino, alle proteine di uova o di pollo, a ovalbumina, formaldeide, kanamicina e neomicina solfato (antibiotici), idrocortisone o cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB) (vedere il paragrafo 6. "Altre informazioni");
- in presenza di grave infezione accompagnata da febbre (oltre 38°C). In tale evenienza, la vaccinazione viene normalmente rimandata a quando si sentirà meglio. Infezioni minori come, ad esempio, il raffreddore, non rappresentano normalmente un problema; il medico o l'infermiere le comunicherà se potrà sottoporsi alla vaccinazione con AFLUNOV;
- se si richiede un esame del sangue per rilevare la presenza di un'eventuale infezione da determinati virus. Nelle prime settimane dalla vaccinazione con AFLUNOV gli esiti di tali esami potrebbero non risultare accurati. Informi il medico richiedente gli esami che ha recentemente assunto AFLUNOV;
- in presenza di immunodeficienza AFLUNOV può essere somministrato ma si potrebbe non ottenere la risposta immunitaria desiderata.

Informi il medico o l'infermiere se ha problemi di sanguinamento o se è soggetto con facilità a formazione di lividi.

Si può verificare uno svenimento a seguito, o anche prima, di qualsiasi iniezione con ago. Pertanto, informi il medico o l'infermiere se è svenuto in occasione di una precedente iniezione.

È possibile che AFLUNOV non protegga completamente tutte le persone vaccinate, in particolare i soggetti anziani e quelli con sistema immunitario indebolito, quali i pazienti con HIV, o quelli con malattie di base di lunga durata, quali diabete, malattia polmonare o problemi al cuore. Informi il medico se il suo sistema immunitario è debole o se ha una malattia di base di lunga durata.

In questi casi **INFORMI IL MEDICO O L'INFERMIERE**, perché la vaccinazione potrebbe essere non raccomandata oppure potrebbe essere necessario rimandarla.

Altri medicinali e AFLUNOV

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica, o se le è stato somministrato un altro vaccino di recente.

I dati ottenuti negli adulti hanno dimostrato che AFLUNOV può essere somministrato in concomitanza con i vaccini influenzali stagionali non adiuvati. Non vi sono informazioni disponibili sulla somministrazione di AFLUNOV con vaccini non influenzali. Se la somministrazione di AFLUNOV con altri vaccini non può essere evitata, i vaccini devono essere iniettati in arti differenti. In questi casi deve sapere che gli effetti indesiderati possono essere più marcati.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o all'infermiere prima di ricevere questo vaccino. Il medico deve valutare i benefici e i potenziali rischi della somministrazione del vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni degli effetti indesiderati elencati nel paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati” possono alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

AFLUNOV contiene sodio e potassio

AFLUNOV contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) e meno di 1 mmol di potassio (39 mg) per dose da 0,5 ml; è quindi essenzialmente senza sodio e senza potassio.

3. Come viene somministrato AFLUNOV

Il medico o l’infermiere le somministrerà il vaccino in conformità alle raccomandazioni ufficiali. Una dose (0,5 ml) del vaccino verrà iniettata nella parte superiore del braccio (muscolo deltoide) o nella parte superiore della coscia, a seconda della massa muscolare. Il vaccino non deve essere mai somministrato in vena.

Soggetti di 6 mesi di età e oltre:

Sarà somministrata una dose da 0,5 ml. Una seconda dose da 0,5 ml deve essere somministrata dopo un intervallo di almeno 3 settimane.

L’esperienza negli anziani oltre 70 anni è limitata.

Bambini di meno di 6 mesi

Attualmente la vaccinazione non è consigliata in questo gruppo di età.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all’infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, AFLUNOV può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico o si rechi al reparto di pronto soccorso dell’ospedale più vicino se si manifesta il seguente effetto indesiderato; può essere necessario un intervento medico urgente o il ricovero ospedaliero:

- difficoltà a respirare, capogiro, polso debole e accelerato ed eruzione cutanea, che sono sintomi di una reazione anafilattica (una reazione allergica molto grave)

Gli effetti indesiderati elencati di seguito sono stati rilevati con l’uso di AFLUNOV in studi clinici:

Molto comune (più di 1 soggetto su 10):

- Dolore/dolorabilità nel sito di iniezione
- Indurimento della pelle in corrispondenza del sito di iniezione
- Arrossamento nel sito di iniezione
- Gonfiore nel sito di iniezione
- Lividi in corrispondenza del sito di iniezione*
- Dolore a livello muscolare
- Mal di testa
- Affaticamento
- Senso di malessere generale
- Brividi
- Sudorazione*

- Nausea*
- Cambiamento delle abitudini alimentari**
- Diarrea
- Vomito
- Sudorazione e sudorazione insolita**
- Sonnolenza**
- Irritabilità**
- Pianto insolito**
- Febbre***

* Segnalato con frequenza comune negli adulti e negli anziani

** Segnalato solo nei neonati e nei bambini piccoli da 6 a 35 mesi di età

*** Segnalata con frequenza molto comune solo nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 8 anni. Segnalata con frequenza comune negli adolescenti e negli adulti di età compresa tra 9 e 60 anni e con frequenza non comune negli anziani (oltre 61 anni)

Comune (1-10 soggetti su 100):

- Dolore alle articolazioni
- Sanguinamento in corrispondenza del sito di iniezione
- Perdita dell'appetito

Non comune (1-10 soggetti su 1.000):

- Orticaria

Questi effetti indesiderati sono generalmente lievi e scompaiono entro 3 giorni senza trattamento. Se dovessero persistere, CONSULTI IL MEDICO.

Effetti indesiderati nei pazienti con malattie di base di lunga durata quali diabete, malattia polmonare o problemi al cuore e sistema immunitario indebolito (immunodepressi), quali i pazienti con HIV
Nausea, dolore alle articolazioni, diarrea e inappetenza sono stati segnalati molto comunemente in questa popolazione. Inoltre, il vomito è stato segnalato comunemente.

Altri effetti indesiderati rari osservati dopo la somministrazione di routine:

Gli effetti indesiderati aggiuntivi elencati di seguito si sono verificati nei giorni o nelle settimane successivi alla vaccinazione con un altro vaccino chiamato Focetria H1N1v simile ad AFLUNOV e con lo stesso adiuvante. Questi effetti indesiderati possono verificarsi con AFLUNOV.

- Reazioni cutanee generalizzate inclusi
 - Prurito
 - Eruzioni o gonfiore della pelle e delle membrane mucose
 - Angioedema (gonfiore anomalo della pelle, in genere intorno agli occhi, alle labbra, alla lingua, alle mani o ai piedi, dovuto a una reazione allergica)
- Disturbi gastrointestinali quali
 - Dolore addominale
- Vertigini, sonnolenza
- Disturbi neurologici quali
 - Forti dolori lancinanti o pulsanti a livello di uno o più nervi
 - Formicolio
 - Convulsioni
 - Neurite (infiammazione dei nervi)
 - Sincope o presincope (svenimento o sensazione di stare per svenire)

- Linfonodi gonfi, palpitazioni (battito cardiaco irregolare o forte), tachicardia (battito cardiaco più veloce del solito), debolezza, dolori alle estremità, tosse e astenia (debolezza inusuale)
- Reazioni allergiche con eventuale respiro affannoso, sibilo, rigonfiamento della gola o che causano un pericoloso aumento della pressione del sangue che, se non trattato, può portare a shock. Il medico è consapevole di questa possibilità e ha a disposizione trattamenti di emergenza da usare in tali casi

Inoltre, gli effetti indesiderati elencati di seguito si sono verificati nei giorni o nelle settimane successivi alla vaccinazione con vaccini adiuvati e non adiuvati somministrati di routine ogni anno per prevenire l'influenza stagionale. Questi effetti indesiderati potrebbero insorgere con AFLUNOV.

- Basso numero di piastrine che potrebbe portare emorragia o lividi.
- Vasculite (infiammazione dei vasi sanguigni che può causare eruzioni cutanee, dolori alle articolazioni e problemi renali).
- Eritema multiforme (forma di reazione allergica della pelle che si verifica in risposta a medicinali, infezioni o malattia)
- Disturbi neurologici, come encefalomielite (infiammazione del sistema nervoso centrale) e una forma di paralisi nota come sindrome di Guillain-Barré
- Gonfiore, dolore e arrossamento nel sito di iniezione, più grande di 10 cm e che dura più di una settimana (reazione simile alla cellulite nel sito di iniezione)
- Gonfiore esteso dell'arto usato per l'iniezione, che dura più di una settimana

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare AFLUNOV

Tenere questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi AFLUNOV dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione e sull'etichetta. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene AFLUNOV

- Principio attivo:

Antigeni di superficie del virus dell'influenza (emoagglutinina e neuraminidasi)* del ceppo:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) ceppo equivalente (NIBRG-23) (clade 2.2.1)

7,5 microgrammi** per dose

da 0,5 ml

* propagato in uova fertilizzate di gallina provenienti da allevamenti sani

** espresso in microgrammi di emoagglutinina.

- Adiuvante MF59C.1:

Il vaccino contiene 9,75 mg di squalene, 1,175 mg di polisorbato 80, 1,175 mg di sorbitan trioleato, 0,66 mg di sodio citrato e 0,04 mg di acido citrico per 0,5 ml.

- Eccipienti:

Gli eccipienti sono: sodio cloruro, potassio cloruro, potassio fosfato monobasico, sodio fosfato dibasico diidrato, magnesio cloruro esaidrato, calcio cloruro diidrato e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di AFLUNOV e contenuto della confezione

AFLUNOV è una sospensione iniettabile in siringa preriempita.

AFLUNOV è un liquido bianco lattiginoso.

Viene fornito in siringa preriempita pronta per l'uso contenente una singola dose iniettabile da 0,5ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore:

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia.

Produttore

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.