

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

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

* dyrket i befruktede egg fra friske høner

** uttrykt i mikrogram hemagglutinin.

Adjuvans MF59C.1 inneholder:

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

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte
Melkehvit væske

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Aktiv immunisering mot influensa A-virus av H5N1-undergruppen hos personer fra 6 måneders alder.

AFLUNOV skal brukes i overensstemmelse med offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Personer fra 6 måneders alder: Gi to doser (hver på 0,5 ml) med minst 3 ukers mellomrom.

Det finnes foreløpig begrensede data vedrørende en tredje dose (boosterdose) tildelt 6 måneder etter den innledende dosen (se pkt. 4.8 og 5.1).

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

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

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen tilgjengelige data hos barn under 6 måneder.

Administrasjonsmåte

Vaksinen administreres ved intramuskulær injeksjon, fortrinnsvis i den anterolaterale delen av låret hos spedbarn eller i deltamuskelregionen i overarmen hos eldre personer.

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

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

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

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

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

Immunkompromitterte personer

Immunkompromitterte personer, om dette skyldes bruk av immunsuppressiv behandling, en genetisk defekt, hiv-infeksjon eller andre årsaker, kan ha redusert immunrespons på aktiv immunisering.

Vaksinen skal ikke under noen omstendigheter settes intravaskulært eller intradermalt.

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

Beskyttelse mot influensa

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

Det er ikke sikkert at alle vaksinemottakere får en beskyttende immunrespons.

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

Det finnes ikke noen sikkerhets-, immunogenitets- eller effektdata som støtter at AFLUNOV kan byttes ut med andre H5N1 monovalente vaksiner.

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

Hjelpestoffer med kjent effekt

Natrium

Vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfri".

Kalium

Vaksinen inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per dose, dvs. så godt som "kaliumfri".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Begrensede data fra kvinner som ble gravide under kliniske studier med AFLUNOV eller lignende pandemiske H1N1v-vaksiner med MF59C.1, var ikke tilstrekkelig til å gi informasjon om vaksineassosiert risiko under graviditet.

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

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

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

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

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Aflunov har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen av bivirkningene som er nevnt under pkt. 4.8 kan imidlertid gi forbigående påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til H5N1-vaksine kombinert med MF59C.1-adjuvans (7,5 eller 15 mikrogram hemagglutinin, HA) som inneholdt enten A/turkey/Turkey/1/2005 eller A/Vietnam/1194/2004-stammen har blitt vurdert i ni kliniske forsøk av friske forsøkspersoner som omfattet 5500 voksne og eldre (7,5 eller 15 mikrogram HA), og barn (7,5 mikrogram HA). Det var 4041 voksne personer i alderen 18 til 60 år og 540 eldre personer fra 61 års alder.

I den pediatriske populasjonen var det 214 personer i alderen 6 til 35 måneder, 167 personer i alderen 3 til 8 år og 93 personer i alderen 9 til 17 år.

Generell sikkerhetsprofil var lik på tvers av de voksne, eldre og pediatriske populasjonene.

Uavhengig av antigendose, antigenundertype og aldersgruppe var de fleste lokale og systemiske bivirkninger etter administrering kortvarige, oppsto kort tid etter vaksinerings og av mild eller moderat alvorlighetsgrad. Det var på tvers av alle forsøkene en generell tendens mot færre rapporter av lokale bivirkninger etter den andre vaksinen, sammenlignet med den første.

Tabulert liste over bivirkninger

Hos voksne i alderen 18 til 60 år var de hyppigst rapporterte ($\geq 10\%$) bivirkningene smerter på injeksjonsstedet (59 %), myalgi (34 %), hodepine (26 %), rødhet på injeksjonsstedet (24 %), fatigue (24 %), indurasjon på injeksjonsstedet (21 %), hevelse på injeksjonsstedet (15 %), frysninger (13 %) og sykdomsfølelse (13 %).

Hos eldre forsøkspersoner (≥ 61 år) var de hyppigst rapporterte ($\geq 10\%$) bivirkningene smerter på injeksjonsstedet (35 %), myalgi (24 %), rødhet på injeksjonsstedet (17 %), hodepine (16 %), frysninger (12 %), fatigue (10 %) og sykdomsfølelse (10 %).

Hos barn og ungdom i alderen 3 til 17 år var de hyppigst rapporterte ($\geq 10\%$) bivirkningene smerter på injeksjonsstedet (95 %), hodepine (61 %), myalgi (60 %), fatigue (41 %), rødhet på injeksjonsstedet (60 %), indurasjon på injeksjonsstedet (34 %), hevelse på injeksjonsstedet (34 %), sykdomsfølelse (32 %), kvalme (25 %), svetting (18 %), frysninger (19 %), diaré (18 %) og ekkymose på injeksjonsstedet (16 %).

Hos spedbarn og barn i alderen 6 til 35 måneder var de hyppigst rapporterte ($\geq 10\%$) bivirkningene rødhet på injeksjonsstedet (62 %), irritabilitet (57 %), ømhet (55 %), uvanlig gråting (48 %), søvnighet (45 %), indurasjon på injeksjonsstedet (38 %), hevelse på injeksjonsstedet (37 %), endring i spisevaner (36 %), diaré (34 %), feber (27 %), ekkymose på injeksjonsstedet (19 %), oppkast (10 %), svetting (10 %) og uvanlig svetting (10 %).

Bivirkningene forsøkspersonene ble spurt om og ikke spurt om, rapportert etter hvilken som helst vaksinedose (dvs. første, andre eller booster) på tvers av personenes alder, er listet opp etter følgende MedDRA frekvenskonvensjon og organklassesystem:

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

MedDRA Organklasser	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til < 1/10)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til < 1/100)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til < 1/10 000)
Forstyrrelser i immunsytemet				Anafylaksi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Endring i spisevaner ¹	Manglende appetitt		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine			
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme ² , diaré ² , oppkast ²			
Hud- og underhudssykdommer	Svette ² , uvanlig svette ¹		Urtikaria	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi	Artralgi		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Hevelse på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, ømhets på injeksjonsstedet ¹ , indurasjon på injeksjonsstedet, rødhet på injeksjonsstedet, ekchymose på injeksjonsstedet ² , fatigue, sykdomsfølelse, frysninger/skjjelvi ng, søvnighet ¹ , irritabilitet ¹ , uvanlig gråting ¹ , feber ³	Blødning på injeksjonsstedet		

¹ Rapportert kun hos pediatriske forsøkspersoner i alderen 6–35 måneder

² Rapportert som Vanlig hos voksne (18–60 år) og eldre (≥ 61 år)

³ Rapportert som Svært vanlig kun hos pediatriske forsøkspersoner i alderen 6 måneder til 8 år.

Rapportert som Vanlig hos ungdom og voksne i alderen 9–60 år og Mindre vanlig hos eldre (≥ 61 år)

De fleste av disse bivirkningene går vanligvis over i løpet av 3 dager uten behandling.

Kliniske studier av spesielle populasjoner

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

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

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

Overvåkning etter markedsføring

Det foreligger ingen erfaring etter markedsføring for AFLUNOV.

I tillegg til bivirkningene listet opp fra kliniske studier, ble følgende bivirkninger rapportert fra overvåkning etter markedsføring av H1N1v Focetria-vaksine (godkjent til bruk fra 6 måneders alder under 2009-influensapandemien, inneholder samme MF59-adjuvans og er tilvirket med samme prosess som AFLUNOV).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Lymfadenopati

Forstyrrelser i immunsystemet

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

Nevrologiske sykdommer

Svimmelhet, søvnighet, synkope, presynkope, nevralgi, parestesi, kramper og nevritt

Hjertesykdommer

Palpitasjon, takykardi

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Hoste

Gastrointestinale sykdommer

Magesmerter

Hud- og underhudssykdommer

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

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Muskelsvakhet, smerter i ekstremitetene

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Asteni

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

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

Nevrologiske sykdommer

Nevrologiske sykdommer som encefalomyelitt og Guillain Barré-syndrom

Karsykdommer

Vaskulitt som kan være forbundet med forbigående påvirkning på nyrene

Hud- og underhudssykdommer

Erythema multiforme

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Influensavaksine, ATC-kode: J07BB02.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

Voksne (18-60 år)

En fase II klinisk studie (V87P1) ble utført med en AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) hos 312 friske voksne. To doser AFLUNOV ble gitt med tre ukers mellomrom til 156 friske voksne. Immunogenitet ble vurdert hos 149 personer.

I en fase III klinisk studie (V87P13) ble det rekruttert 2693 voksne personer og 2566 fikk to doser AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004), gitt med tre ukers mellomrom. Immunogenitet ble vurdert hos en undergruppe (N=197) av personer.

I en tredje klinisk studie (V87P11) ble 194 voksne personer inkludert og mottok to doser AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) som ble administrert med tre ukers mellomrom. Immunogenitet ble vurdert hos 182 personer.

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

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

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

* Seroproteksjon: SRH-areal ≥ 25 mm²

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

*** geometrisk gjennomsnittsratio (GMR) for SRH

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

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

Opprettholdelse av antistoffnivå etter primærvaksinasjon i denne populasjonen ble undersøkt med hemagglutinasjonshemming (HI), SRH- og MN-analyser. Sammenlignet med antistoffnivå målt på dag 43 etter fullført primærvaksinerings, ble antistoffnivå på dag 202 funnet å være redusert med 1/5 til 1/2 i forhold til tidligere nivå.

Eldre (≥ 61 år)

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

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

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

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

* Seroproteksjon: SRH-areal ≥ 25 mm²

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

*** GMR for SRH

MN-resultater mot homolog A/Vietnam/1194/2004 (forsøk V87P1 og V87P13) indikerer en seroproteksjon og serokonversjonsrate i området fra henholdsvis 57 % (50-64) til 79 % (68-87) og 55 % (48-62) til 58 % (47-69). MN-resultater, på samme måte som SRH-resultater viste en sterk immunrespons etter fullført primærvaksinasjon i en populasjon av eldre personer.

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

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

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

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

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

* Seroproteksjon: SRH-areal ≥ 25 mm²

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

*** GMR for SRH

Kryssreaktivitetsdata for voksne

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

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

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

	Anti-HA-antistoff	Studie V87P12 21 dager etter 2. dose N=60	Studie V87P3 21 dager etter 2. dose N=30	Studie V87P13 21 dager etter 2. dose N=197
SRH	Seroproteksjonsrate (95 % CI)*	65 % (52-77)	90 % (73-98)	59 % (52-66)
	Serokonversjonsrate (95 % CI)**	65 % (52-77)	86 % (68-96)	49 % (42-56)
	Serokonversjonsfaktor (95 % CI)***	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=60	N=30	N=197
HI	Seroproteksjonsrate (95 % CI)	28 % (17-41)	24 % (10-44)	23 % (18-30)
	Serokonversjonsrate (95 % CI)	28 % (17-41)	21 % (8-40)	19 % (14-25)
	Serokonversjonsfaktor (95 % CI)	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

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

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

*** GMR for SRH

o målt ved HI-analyse ≥ 40

oo GMR for HI

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

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

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

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

Anti-HA antistoff		V87P11 voksne (18-60 år) N=182		V87P11 eldre 61-89 år) ^a N=132	
		A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Seroproteksjonsrate (95 % CI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 52-69	45 (37-54)
	Serokonversjonsrate (95 % CI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Serokonversjonsfaktor (95 % CI)***	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
		N=194		N=148	

HI	Seroproteksjonsrate (95 % CI) [°]	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Serokonversjonsrate (95 % CI) [°]	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Serokonversjonsfaktor (95 % CI) ^{°°}	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

^a faktisk aldersområde for rekruttert populasjon

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

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

*** geometriske gjennomsnittsratioer for SRH

[°] målt ved HI-analyse ≥ 40

^{°°} geometriske gjennomsnittsratioer for HI

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

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

Booster immunminne på lang sikt:

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

I en fase I klinisk studie (V87P3) fikk voksne forsøkspersoner (18 til 65 år) som 6 til 8 år tidligere hadde fått 2 doser H5N3-vaksine /A/Duck/Singapore/97 med MF59-adjuvans, 2 booster-doser med AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004). SRH-resultatene etter første dose, som tilsvarer pre-pandemisk priming pluss en enkel heterolog booster-dose, viste seroproteksjons- og serokonversjonsrater på 100 % (74-100) og en 18 gangers økning i SRH-areal (GMR).

Alternative vaksineprogrammer:

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

Forsøkspersoner med underliggende medisinske eller immunsuppressive tilstander:

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

gjennomsnittssareal*, seroproteksjonsrate*, serokonversjonsrate* og serokonversjonsfaktoren** for anti-HA-antistoff overfor H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 målt ved SRH-analyser 21 dager etter administrering av andre dose var som følger:

Studie V87_25				
	Voksne (20-60 år) ^a	Voksne (19-60 år) ^a	Eldre (61-84 år) ^a	Eldre (61-79 år) ^a
Anti-HA-antistoff (SRH)	Medisinske tilstander N=140	Friske N=57	Medisinske tilstander N=143	Friske N=57
Geometrisk gjennomsnittssareal (95 % CI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Seroproteksjonsrate (95 % CI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Serokonversjonsrate (95 % CI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Serokonversjonsfaktor (95 % CI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Studie V87_26				
	Voksne (20-60 år) ^a	Voksne (19-60 år) ^a	Eldre (61-84 år) ^a	Eldre (61-79 år) ^a
Anti-HA-antistoff (SRH)	Immun- kompromiterte N=143	Friske N=57	Immun- kompromiterte N=139	Friske N=62
Geometrisk gjennomsnittssareal (95 % CI)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Seroproteksjonsrate (95 % CI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Serokonversjonsrate (95 % CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serokonversjonsfaktor (95 % CI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

^a faktisk aldersområde for rekruttert populasjon

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

** geometriske gjennomsnittsratioer for SRH

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

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

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

Pediatrik populasjon

Immunogenitet overfor aH5N1 i den pediatrike populasjonen ble evaluert i studie V87P6 og V87_30.

Studie V87P6 ble utført med AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) hos 471 barn fra 6 måneder til 17 år. To doser (7,5 mikrogram HA med 100 % MF59-adjuvans, hver på 0,5 ml) AFLUNOV ble gitt med tre ukers mellomrom og en tredje dose (7,5 mikrogram HA med 100 % MF59-adjuvans, 0,5 ml) 12 måneder etter første dose. 3 uker etter andre vaksinasjon (dag 43) oppnådde alle aldersgrupper (dvs. 6 til 35 måneder, 3 til 8 år og 9 til 17 år) høye nivåer av antistoffer (A/Vietnam/1194/2004) evaluert med SRH- og HI-analyser som presentert i tabellen under*.

		Barn (6 til 36 måneder)	Barn (3 til 8 år)	Ungdom (9 til 17 år)
		N=134	N=91	N=89
HI	Seroproteksjonsrate (95 % CI) dag 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Serokonversjonsrate (95 % CI) dag 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Serokonversjonsfaktor*** Dag 43 til dag 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Seroproteksjonsrate(95 % CI) dag 43	100 % (97-100)	100 % (96-100)	100 % (96-100)
	Serokonversjonsrate (95 % CI) dag 43	98 % (95-100)	100 % (96-100)	99 % (94-100)
	Serokonversjonsfaktor*** Dag 43 til dag 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Seroproteksjon definert som HI-titer $\geq 1:40$

** Serokonversjon definert som ikke påvisbar titer til $\geq 1:40$, eller 4 ganger økning fra påvisbar titer på dag 1

*** Ratio for geometriske gjennomsnitt for HI

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

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

°°° Ratio for geometriske gjennomsnitt for SRH

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

Studie V87_30 var en randomisert, observatørblindet multisenterstudie som evaluerte immunogenitet av seks formuleringer av H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 og MF59-adjuvans. I denne studien ble

420 pediatriske forsøkspersoner i alderen 6 måneder til 8 år fordelt på to alderskohorter: 6 til 35 måneder (N = 210) og 3 til 8 år (N = 210).

Vaksinen ble gitt som to separate injeksjoner med 3 ukers mellomrom. Antistoffnivåer mot A/turkey/Turkey/1/2005 ble målt med HI- og MN-tester tre uker etter den andre vaksinasjonen (dag 43). Immunologisk respons for den godkjente formuleringen (7,5 mikrogram HA med 100 % MF59-adjuvans, 0,5 ml dose) og studieformuleringen med halparten av antigeninnholdet (3,75 mikrogram HA med 100 % MF59-adjuvans, 0,5 ml dose) er presentert nedenfor.

Formulering		7,5 mikrogram HA/ 100 % MF59-adjuvans		3,75 mikrogram HA/ 100 % MF59-adjuvans	
Aldersgrupper		6 til 35 måneder	3 til 8 år	6 til 35 måneder	3 til 8 år
		N = 31	N = 36	N = 36	N = 33
HI	Seroproteksjonsrate (95 % CI)* Dag 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Serokonversjonsrate (95 % CI)** Dag 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Serokonversjonsfaktor (95 % CI)*** Dag 43 til dag 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% med titer $\geq$ 1:40 (95 % CI) Dag 43	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Serokonversjonsrate (95 % CI)** Dag 43	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Serokonversjonsfaktor (95 % CI)*** Dag 43 til dag 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Seroproteksjon definert som HI-titer $\geq$ 1:40

** Serokonversjon definert som ikke påvisbar titer til $\geq$ 1:40, eller 4 ganger økning fra påvisbar titer på dag 1

*** Ratio for geometriske gjennomsnitt av titere

Informasjon fra prekliniske studier

Effekt mot smitte av virus som var homologe og heterologe med vaksinstammene ble vurdert i en ildmodell (studie 765-N106857). AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004 clade 1) og en AFLUNOV-lignende H5N1-vaksine (A/turkey/Turkey/1/2005 clade 2.2.1) ble testet. Dyrene fikk en eller to doser vaksine som inneholdt 3,75 eller 7,5 mikrogram antigen, etterfulgt av intranasal eksponering på dag 42 etter andre vaksinedose overfor en letal dose av A/Vietnam/1203/04-virus.

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

I en lignende studie ble intranasal eksponering utsatt til omtrent 4 måneder etter andre vaksinedose var gitt (studie 780-N007104). I denne studien var 100 % av dyrene beskyttet mot homolog eksponering, og 81 % av dyrene var beskyttet mot heterolog eksponering. Vaksinen beskyttet dyrene mot dødelig eksponering selv om HI antistofftiter var lavt eller ikke påvisbart.

I studie 673-N106850 var AFLUNOV som inneholdt 7,5 mikrogram antigen (A/Vietnam/1194/2004) immunogen, og kunne gi full beskyttelse mot dødelighet og redusere virusutskillelse i neseskyllevann

etter en dødelig homolog eksponering. I studie CBI-PCS-008 kunne AFLUNOV som inneholdt 7,5 eller 15 mikrogram antigen (A/Vietnam/1194/2004) redusere andelen av dyr med virusutskillelse samt mengden av virusutskillelse etter en ikke-dødelig homolog eksponering. Serologisk testing indikerte at begge doser var immunogene og induserte kryssreaktive antistoffer mot A/turkey/Turkey/1/2005 (studie VIV-PCS-001).

Effekt mot eksponering for det heterologe viruset A/Indonesia/5/2005 ble også testet (studie 2810200). Ildere fikk én eller to doser vaksine (A/Vietnam/1194/2004). To doser vaksine beskyttet 92 % av dyrene og en enkeltdose vaksine beskyttet 50 % av dyrene mot eksponering overfor A/Indonesia/5/2005-virus. Lungeskade ble redusert i de vaksinerte gruppene. Virusutskillelse og virus titer i lungene var også redusert, noe som tyder på at vaksinerings kan redusere risikoen for overføring av virus.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Kaliumklorid
Kaliumdihydrogenfosfat
Dinatriumfosfatdihydrat
Magnesiumkloridheksahydrat
Kalsiumkloriddihydrat

Vann til injeksjonsvæsker

For adjuvans, se pkt. 2

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C)
Skal ikke fryses. Vaksinen skal kastes hvis den har vært frosset.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Pakker på 1 eller 10 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rist forsiktig før bruk.

Etter risting skal AFLUNOV se ut som en melkehvit suspensjon.

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/658/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. november 2010

Dato for siste fornyelse: 17. juli 2015

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

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

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **Offisiell batch release**

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

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

PSUR-innsending når AFLUNOV benyttes under en influensapandemi:

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

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

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

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

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid
Kaliumklorid
Kaliumdihydrogenfosfat
Dinatriumfosfatdihydrat
Magnesiumkloridheksahydrat
Kalsiumkloriddihydrat
Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, suspensjon

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Skal gis intramuskulært i deltoïdmuskelen.

Advarsel: Skal ikke gis intravaskulært eller intradermalt.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Rist forsiktig før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN
--

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER
--

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

Destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ AV INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC:

SN:

NN:

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

MERKING FOR SPRØYTEN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

AFLUNOV injeksjonsvæske
H5N1 zoonotisk influensavaksine
IM

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 ml

6. ANNET

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

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

AFLUNOV injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte

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

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva AFLUNOV er og hva det brukes mot

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

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

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

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

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

2. Hva du må vite før du får AFLUNOV

Du bør ikke få AFLUNOV

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du får denne vaksinen

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

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

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

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

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

Andre legemidler og AFLUNOV

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

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

Graviditet og amming

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

AFLUNOV inneholder natrium og kalium

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

3. Hvordan AFLUNOV gis

Din lege eller sykepleier vil gi vaksinen i overensstemmelse med offisielle anbefalinger. En dose (0,5 ml) av vaksinen injiseres inn i overarmen (deltamuskelen) eller øvre del av låret, avhengig av muskelmassen. Vaksinen skal ikke settes i en vene.

Personer fra 6 måneders alder:

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

Det er begrenset erfaring hos eldre over 70 år.

Barn yngre enn 6 måneder

Vaksinering av denne aldersgruppen er foreløpig ikke anbefalt.

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

4. Mulige bivirkninger

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

Snakk med lege umiddelbart eller oppsøk nærmeste akuttmottak dersom du får følgende bivirkning – du kan trenge umiddelbart legetilsyn eller sykehusinnleggelse:

- pustevansker, svimmelhet, svak og rask puls samt hudutslett, som er symptomer på en anafylaktisk reaksjon (en svært alvorlig allergisk reaksjon)

Bivirkningene som er presentert nedenfor har forekommet med AFLUNOV i kliniske undersøkelser:

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

- Smerter/ømhet på injeksjonsstedet
- Hard hud på injeksjonsstedet
- Rødhet på injeksjonsstedet
- Hevelse på injeksjonsstedet
- Blåmerker på injeksjonsstedet*
- Muskelsmerter
- Hodepine
- Tretthet
- Sykdomsfølelse
- Skjelving
- Svetteing*
- Kvalme*
- Endring i spisevaner**
- Diaré
- Oppkast
- Svetteing og uvanlig svetteing**
- Søvnighet**
- Irritabilitet**
- Uvanlig gråting**
- Feber***

**Rapportert som Vanlig hos voksne og eldre*

***Rapportert kun hos spedbarn og småbarn i alderen 6–35 måneder*

****Rapportert som Svært vanlig kun hos barn i alderen 6 måneder–8 år. Rapportert som Vanlig hos ungdom og voksne i alderen 9–60 år og Mindre vanlig hos eldre (over 61 år)*

Vanlige (rammer 1 til 10 av 100 brukere):

- Leddsmerter
- Blødning på injeksjonsstedet
- Manglende appetitt

Mindre vanlige (rammer 1 til 10 av 1000 brukere)

- Urticaria (elveblest)

Disse bivirkningene er vanligvis milde og går over i løpet av 3 dager uten behandling. Hvis de vedvarer, KONTAKT DIN LEGE.

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

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

Andre sjeldne bivirkninger som er rapportert etter rutinemessig bruk:

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

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

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

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer AFLUNOV

Oppbevar denne vaksinen utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av AFLUNOV

- Virkestoff:

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

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

* dyrket i befruktede egg fra friske høner

** uttrykt i mikrogram hemagglutinin.

- Adjuvans MF59C.1:

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

- Andre innholdsstoffer:

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

Hvordan AFLUNOV ser ut og innholdet i pakningen

AFLUNOV er en injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte.

Suspensjonen er en melkehvit væske.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker:

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia.

Tilvirker

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Nederland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

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