

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

* förökat i befruktade hönsägg från friska hönsbesättningar

** uttryckt i mikrogram hemagglutinin.

Adjuvanset MF59C.1 innehåller:

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, suspension, i förfylld spruta.
Mjölkvit vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aktiv immunisering mot H5N1-subtypen av influensa A-virus hos individer från 6 månaders ålder.

AFLUNOV skall användas i enlighet med officiella riktlinjer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Individer från 6 månaders ålder: Administrera två doser (0,5 ml vardera) med minst 3 veckors mellanrum.

Data beträffande en tredje dos (booster) som administreras 6 månader efter den första dosen är begränsade (se avsnitt 4.8 och 5.1).

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

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

Pediatrisk population

Det finns inga data för barn yngre än 6 månader.

Administreringssätt

Vaccinet ges som intramuskulär injektion, helst i den anterolaterala delen av låret hos spädbarn eller i deltoidmuskeln i överarmen hos äldre individer.

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

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

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

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

Immunsupprimerade individer

Immunsupprimerade individer, oavsett om det är en följd av immunsuppressiv behandling, en genetisk defekt, HIV-infektion eller andra orsaker, kan ha nedsatt immunsvär på aktiv immunisering.

Vaccinet skall under inga omständigheter ges intravaskulärt eller intradermalt.

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

Skydd mot influensa

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

Ett skyddande immunsvär framkallas eventuellt inte hos alla vaccinemottagare.

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

Det finns inte några säkerhets-, immunogenitets- eller effektivitetsdata som stöder utbytbarhet av AFLUNOV mot andra monovalenta H5N1-vacciner.

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

Hjälpämne(n) med känd effekt

Natrium

Detta vaccin innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Kalium

Detta vaccin innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per dos, d.v.s. är näst intill ”kaliumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Begränsade data erhöles från kvinnor som blev gravida under loppet av kliniska prövningar med AFLUNOV eller liknande pandemiska H1N1v-vacciner adjuvanerade med MF59C.1 var otillräckliga för att ge information om vaccinassocierade risker vid graviditet.

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

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

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Aflunov har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa av de effekter som nämns i avsnitt 4.8 kan dock tillfälligt påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Säkerheten för H5N1-vaccinet kombinerat med adjuvantet MF59C.1 innehållande antingen A/turkey/Turkey/1/2005- eller A/Vietnam/1194/2004-stammen har utvärderats i nio kliniska prövningar på friska försökspersoner omfattande 5 055 vuxna och äldre (7,5 eller 15 mikrogram HA) samt barn (7,5 mikrogram HA). Det var 4 041 vuxna försökspersoner i åldern 18 till 60 år och 540 äldre försökspersoner i åldern 61 och över. Den pediatrika populationen omfattade 214 försökspersoner i åldern 6 till 35 månader, 167 försökspersoner i åldern 3 till 8 år och 93 försökspersoner i åldern 9 till 17 år.

Den totala säkerhetsprofilen var likartad för vuxna, äldre och barn.

Oavsett antigendos eller åldersgrupp var de flesta lokala och systemiska biverkningarna efter administrering kortvariga, uppstod i nära anslutning till vaccinationstidpunkten och var lindriga eller måttliga. Alla prövningar visade en generell trend mot färre rapporter om lokala biverkningar efter den andra vaccinationen jämfört med den första.

Tabell över biverkningar

Hos vuxna i åldern 18 till 60 år var de vanligaste biverkningarna ($\geq 10\%$) smärta vid injektionsstället (59 %), myalgi (34 %), huvudvärk (26 %), rodnad vid injektionsstället (24 %), trötthet (24 %), induration vid injektionsstället (21 %), svullnad vid injektionsstället (15 %), frossa (13 %) och allmän sjukdomskänsla (13 %).

Hos äldre försökspersoner (≥ 61 års ålder) var de vanligaste biverkningarna ($\geq 10\%$) smärta vid injektionsstället (35 %), myalgi (24 %), rodnad vid injektionsstället (17 %), huvudvärk (16 %), frossa (12 %), trötthet (10 %) och allmän sjukdomskänsla (10 %).

Hos barn och ungdomar i åldern 3 till 17 år var de vanligaste biverkningarna ($\geq 10\%$) smärta vid injektionsstället (95 %), huvudvärk (61 %), myalgi (60 %), trötthet (41 %), rodnad vid injektionsstället (60 %), induration vid injektionsstället (34 %), svullnad vid injektionsstället (34 %), allmän sjukdomskänsla (32 %), illamående (25 %), svettning (18 %), frossa (19 %), diarré (18 %) och ekkymos vid injektionsstället (16 %).

Hos spädbarn och barn i åldern 6 till 35 månader var de vanligaste biverkningarna ($\geq 10\%$) rodnad vid injektionsstället (62 %), irritabilitet (57 %), ömhet (55 %), ovanligt gråtande (48 %), sömnhet (45 %), induration vid injektionsstället (38 %), svullnad vid injektionsstället (37 %), förändrade matvanor (36 %), diarré (34 %), feber (27 %), ekkymos vid injektionsstället (19 %), kräkningar (10 %), svettning (10 %) och ovanlig svettning (10 %).

De spontanrapporterade och ej spontanrapporterade biverkningarna efter någon av vaccinationsdoserna (dvs. första, andra eller boostern) för alla åldrar listas enligt MedDRA:s frekvenskonvention och klassificering av organsystem:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

MedDRA klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Immunsystemet				Anafylaxi
Metabolism och nutrition	Förändrade matvanor ¹	Nedsatt aptit		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk			
Magtarmkanalen	Illamående ² , diarré ² , kräkningar ²			
Hud och subkutan vävnad	Svettning ² , ovanlig svettning ¹		Urtikaria	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	Artralgi		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Svullnad vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, ömhet vid injektionsstället ¹ , induration vid injektionsstället, rodnad vid injektionsstället, ekkymos vid injektionsstället ² , trötthet, allmän sjukdomskänsla, frossa/skakningar, sömnighet ¹ , irritabilitet ¹ , ovanligt gråtande ¹ , feber ³	Blödning vid injektionsstället		

¹Rapporterades endast hos pediatrika försökspersoner i åldern 6–35 månader.

²Rapporterades som Vanliga hos vuxna (18–60 år) och äldre (≥ 61 år).

³Rapporterades som Mycket vanliga endast hos pediatrika försökspersoner i åldern 6 månader–8 år. Rapporterades som Vanliga hos ungdomar och vuxna i åldern 9–60 år och Mindre vanliga hos äldre (≥ 61 år).

De flesta av dessa biverkningar försvinner vanligen inom 3 dagar utan behandling.

Kliniska prövningar på särskilda populationer

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

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

%) hos både vuxna och äldre försökspersoner som var immunsupprimerade eller hade underliggande medicinska tillstånd.

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

Uppföljning efter marknadsintroduktion

Det finns inga uppföljningsdata för AFLUNOV efter godkännandet för försäljning.

Förutom de biverkningar som listades i kliniska studier har följande biverkningar rapporterats från uppföljning efter godkännandet för försäljning av H1N1v Focetria-vaccinet (godkänt för användning från 6 månaders ålder under 2009 års influensapandemi; innehåller samma MF59-adjuvans och tillverkades enligt samma process som AFLUNOV).

Blodet och lymfsystemet

Lymfadenopati.

Immunsystemet

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

Centrala och perifera nervsystemet

Yrsel, sömnhet, synkope, presynkope, neuralgi, parestesi, konvulsioner och neurit.

Hjärtat

Hjärtklappning, takykardi.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Hosta.

Magtarmkanalen

Buksmärtor.

Hud och subkutan vävnad

Generaliserade hudreaktioner i form av pruritus, icke-specifika utslag, angioödem.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Muskelsvaghet, smärtor i extremiteter.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Asteni.

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

Blodet och lymfsystemet

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

Centrala och perifera nervsystemet

Neurologiska sjukdomar som encefalomyelit och Guillain-Barrés syndrom.

Blodkärl

Vaskulit som kan vara förenad med övergående njurpåverkan.

Hud och subkutan vävnad

Erythema multiforme.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Inget fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Influenzavaccin, ATC-kod J07BB02.

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Vuxna (18–60 år)

En klinisk fas II-prövning (V87P1) utfördes med AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) hos 312 friska vuxna. Två doser AFLUNOV administrerades med tre veckors mellanrum till 156 friska vuxna. Immunogenitet bedömdes hos 149 försökspersoner.

I den kliniska fas III-prövningen (V87P13) rekryterades 2 693 vuxna försökspersoner och 2 566 gavs två doser av AFLUNOV H5N1 (A/Vietnam/1194/2004), administrerat med tre veckors mellanrum. Immunogenitetsresultat uppmättes i en undergrupp (N=197) försökspersoner i studien.

I en tredje klinisk prövning (V87P11) deltog 194 vuxna försökspersoner som fick två doser AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) administrerat med 3 veckors mellanrum. Immunogenitet uppmättes hos 182 försökspersoner.

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

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

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

* seroprotektion: SRH-are ≥ 25 mm²

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

*** geometrisk genomsnittskvot (GMR) för SRH

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

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

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

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

Äldre (≥ 61 år)

Seroprotektionsfrekvensen*, serokonversionsfrekvensen** och serokonversionsfaktorn*** för anti-HA-antikropp mot H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 och mot A/turkey/Turkey/1/2005) hos

försökspersoner 61 år och äldre (ett begränsat antal försökspersoner var över 70 år, N=123), mätta med SRH-analys i tre kliniska studier, var följande:

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

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

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

* seroprotektion: uppmätt via SRH-area ≥ 25 mm²

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

*** GMR för SRH

MN-resultat mot homologt A/Vietnam/1194/2004 (studie V87P1 och V87P13) tyder på en seroprotektions- och serokonversionsfrekvens mellan 57 % (50–64) och 79 % (68–87) respektive 55 % (48–62) och 58 % (47–69). MN-resultat som liknade SRH-resultaten visade ett starkt immunsvaret efter fullgörande av primärvaccinationsserier i en population av äldre försökspersoner.

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

Kvarvarande antikroppar efter primär vaccination hos äldre försökspersoner, uppmätt med HI-, SRH- och MN-tester, minskade från ½ till 1/5 av sin postvaccinationsnivå dag 202 jämfört med dag 43 efter fullgörande av primära vaccinationsprogram. Upp till 50 % (N=33) av de äldre försökspersonerna i åldern 62 till 88 år som immuniserats med AFLUNOV i prövning V87P1 var seroprotekterade vid sex månader.

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

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

	Studie V87P1 vuxna booster efter 2:a dosen N=71	Studie V87P2 vuxna booster efter 2:a dosen N=13	Studie V87P1 äldre booster efter 2:a dosen N=38
SRH			
Seroprotektionsfrekvens (95% KI)*	89% (79–95)	85% (55–98)	84% (69–94)
Serokonversionsfrekvens (95%KI)**	83% (72–91)	69% (39–91)	63% (46–78)

Serokonversionsfaktor (95%KI)***	5,96 (4,72–7,53)	2,49 (1,56–3,98)	5,15 (3,46–7,66)
----------------------------------	------------------	------------------	------------------

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

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

*** GMR för SRH

Korsreaktivitetsdata hos vuxna

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

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

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

	Anti-HA antikropp	Studie V87P12 21 dagar efter 2:a dosen N=60	Studie V87P3 21 dagar efter 2:a dosen N=30	Studie V87P13 21 dagar efter 2:a dosen N=197
SRH	Seroprotektionsfrekvens (95%KI)*	65% (52–77)	90% (73–98)	59% (52–66)
	Serokonversionsfrekvens (95%KI)**	65% (52–77)	86% (68–96)	49% (42–56)
	Serokonversionsfaktor (95%KI)***	4,51 (3,63–5,61)	7,67 (6,09–9,67)	2,37 (2,1–2,67)
		N=60	N=30	N=197
HI	Seroprotektionsfrekvens (95%KI) ^o	28% (17–41)	24% (10–44)	23% (18–30)
	Serokonversionsfrekvens (95%KI) ^o	28% (17–41)	21% (8–40)	19% (14–25)
	Serokonversionsfaktor (95%KI) ^{oo}	2,3 (1,67–3,16)	1,98 (1,22–3,21)	1,92 (1,64–2,25)

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

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

*** GMR för SRH

^o uppmätt via HI-analys ≥ 40

^{oo} GMR för HI

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

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

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

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

Anti-HA-antikropp		V87P11 Vuxna (18–60 år) N=182		V87P11 Äldre (61–89 år) ^a N=132	
		A/Indonesien/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesien/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Seroprotektions- frekvens (95%KI)*	83 (77–88)	62 (54–69)	61 52–69	45 (37–54)
	Serokonversions- frekvens (95%KI)**	79 (72–85)	60 (53–68)	64 (56–73)	44 (35–53)
	Serokonversions- faktor (95%KI)***	6,24 (5,44–7,16)	4,45 (3,85–5,14)	3,87 (3,31–4,53)	3,03 (2,56–3,58)
		N=194		N=148	
HI	Seroprotektions- frekvens (95%KI) ^o	50 (43–57)	47 (40–55)	34 (26–42)	39 (31–48)
	Serokonversions- frekvens (95%KI) ^o	49 (42–56)	44 (37–51)	32 (25–41)	34 (26–42)
	Serokonversions- faktor (95%KI) ^{oo}	4,71 (3,74–5,93)	4,25 (3,36–5,37)	2,69 (2,18–3,32)	2,8 (2,2–3,55)

a. faktiskt åldersintervall hos rekryterad population

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

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

*** geometrisk genomsnittskvot för SRH

^o uppmätt via HI-analys ≥ 40

^{oo} geometrisk genomsnittskvot för HI

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

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

Immunologiskt långtidsminne vid booster:

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

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

Alternativa vaccinationsscheman:

I en klinisk prövning som utvärderade 4 olika vaccinationsscheman på 240 försökspersoner i åldrarna 18 till 60 år uppkom efter antingen 1, 2, 3 eller 6 veckor efter den första AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004)-dosen, alla vaccinationsschemagrupperna efter 3 veckor från den andra vaccinationen uppnådde höga nivåer av antikroppar som utvärderats med SRH. SRH-seroprotektionsfrekvenser var mellan 86 % och 98 %, serokonversion var mellan 64 % och 90 % och GMR mellan 2,92 och 4,57. Immunsvarets magnitud var lägre i den grupp som fick den andra dosen en vecka senare och högre i grupperna med längre intervall.

Försökspersoner med underliggande medicinska eller immunsuppressiva tillstånd:

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

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

Studie V87_25				
	Vuxna (20-60 år) ^a	Vuxna (19-60 år) ^a	Äldre (61-84 år) ^a	Äldre (61-79 år) ^a
Anti-HA-antikropp (SRH)	Medicinska tillstånd N=140	Friska N=57	Medicinska tillstånd N=143	Friska N=57
Geometrisk medelarea (95%KI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Seroprotektions- frekvens (95%KI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Serokonversions- frekvens (95%KI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Serokonversions- faktor (95%KI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Studie V87_26				
	Vuxna (20-60 år) ^a	Vuxna (19-59 år) ^a	Äldre (61-84 år) ^a	Äldre (61-91 år) ^a
Anti-HA-antikropp (SRH)	Immun- supprimerade N=143	Friska N=57	Immun- supprimerade N=139	Friska N=62
Geometrisk medelarea (95%KI)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Seroprotektions- frekvens (95%KI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Serokonversions- frekvens (95%KI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serokonversions- faktor (95%KI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

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

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

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

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

Pediatrik population

Immunogeniciteten för aH5N1 i den pediatrika populationen bedömdes i studierna V87P6 och V87_30.

Studie V87P6 utfördes med AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) på 471 barn i åldrarna 6 månader till 17 år. Två doser (7,5 mikrogram HA med 100 % MF59-adjuvans; 0,5 ml vardera) AFLUNOV administrerades med tre veckors intervall och en tredje dos (7,5 mikrogram HA med 100 % MF59-adjuvans; 0,5 ml) 12 månader efter den första dosen. Efter tre veckor från den andra vaccinationen (dag 43) uppnådde alla åldersgrupper (dvs. 6 till 35 månader, 3 till 8 år och 9 till 17 år) höga nivåer av antikroppar mot (A/Vietnam/1194/2004), uppmätt med SRH- och HI-analys, så som presenteras i nedanstående tabell*.

		Barn (6 till 35 månader)	Barn (3–8 år)	Ungdomar (9 till 17 år)
		N=134	N=91	N=89
HI	Seroprotektionsfrekvens (95 % KI)* Dag 43	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)

		Barn (6 till 35 månader)	Barn (3–8 år)	Ungdomar (9 till 17 år)
		N=134	N=91	N=89
	Serokonversionsfrekvens (95 % KI)** Dag 43	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI)*** Dag 43 till dag 1	129 (109–151)	117 (97–142)	67 (51–88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Seroprotektionsfrekvens (95 % KI)° Dag 43	100 % (97–100)	100 % (96–100)	100 % (96–100)
	Serokonversionsfrekvens (95 % KI)°° Dag 43	98 % (95–100)	100 % (96–100)	99 % (94–100)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI)°°° Dag 43 till dag 1	16 (14–18)	15 (13–17)	14 (12–16)

* seroprotektion definierades som HI-titer $\geq 1:40$

** serokonversion definierades som icke-detekterbar titer till $\geq 1:40$, eller 4-faldig ökning från en detekterbar titer dag 1

*** geometrisk genomsnittskvot för HI

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

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

°°° GMR för SRH

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

Studie V87_30 var en randomiserad, observatörsblindad multicenterstudie där immunogeniciteten mättes för sex formuleringar av H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 och MF59-adjuvanskvot. I denna studie delades 420 pediatrika försökspersoner i åldern 6 månader till 8 år in i två åldersgrupper: 6 till 35 månaders ålder (N = 210) och 3 till 8 års ålder (N = 210).

Vaccinet administrerades i två separata injektioner som gavs med 3 veckors mellanrum. Antikropps nivåerna mot A/turkey/Turkey/1/2005 mättes med HI- och MN-analyser tre veckor efter den andra vaccinationen (dag 43). Nedan presenteras det immunologiska svaret på den godkända formuleringen (7,5 mikrogram HA med 100 % MF59-adjuvans, 0,5 ml-dos) och studieformuleringen med halva antigeninnehållet (3,75 mikrogram HA med 100 % MF59-adjuvans, 0,5 ml-dos).

Formulering		7,5 mikrogram HA/ 100 % MF59-adjuvans		3,75 mikrogram HA/ 100 % MF59-adjuvans	
Åldersgrupper		6 till 35 månader	3 till 8 år	6 till 35 månader	3 till 8 år
		N = 31	N = 36	N = 36	N = 33
HI	Seroprotektionsfrekvens (95 % KI)* Dag 43	87 % (70–96)	86 % (71–95)	86 % (71–95)	88 % (72–97)
	Serokonversionsfrekvens (95 % KI)** Dag 43	87 % (70–96)	86 % (71–95)	86 % (71–95)	88 % (72–97)

	Serokonversionsfaktor (95 % KI)*** Dag 43 till dag 1	24 (14–40)	22 (14–34)	31 (19–51)	20 (13–31)
MN	% med titer $\geq 1:40$ (95 % KI) Dag 43	100 % (89–100)	100 % (90–100)	100 % (90–100)	100 % (89–100)
	Serokonversionsfrekvens (95 % KI)** Dag 43	100 % (89–100)	100 % (90–100)	100 % (90–100)	100 % (89–100)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI)*** Dag 43 till dag 1	165 (117–231)	125 (92–171)	214 (156–294)	132 (95–182)

* seroprotektion definierades som HI-titer $\geq 1:40$

** serokonversion definierades som icke-detekterbar titer till $\geq 1:40$, eller 4-faldig ökning från en detekterbar titer dag 1

*** geometrisk genomsnittskvot av titer

Information från icke-kliniska studier

Effektivitet vid exponering för virus som var homologt respektive heterologt med vaccinstammar utvärderades i illermodellen (studie 765-N106857). AFLUNOV från (A/Vietnam/1194/2004 klad 1) och ett AFLUNOV-liknande H5N1-vaccin (A/turkey/Turkey/1/2005 klad 2.2.1) testades. Djur gavs en vaccindos eller två vaccindoser innehållande 3,75 eller 7,5 mikrogram antigen, följt av intranasal provokation dag 42 efter den andra vaccindosen med en letal dos av A/Vietnam/1203/04-virus.

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

I en liknande studie uppsköts den intranasala exponeringen till cirka 4 månader efter det att den andra vaccindosen administrerades (studie 780-N007104). I denna studie var 100 % av djuren skyddade efter exponering för den homologa stammen, och 81 % av djuren var skyddade efter exponering för den heterologa stammen. Vaccination skyddade djuren efter exponering för en letal dos, även när HI-antikropptitrar var låga eller inte kunde upptäckas.

I studie 673-N106850 var AFLUNOV som innehöll 7,5 mikrogram antigen (A/Vietnam/1194/2004) immunogent, kunde ge fullständigt skydd mot dödlighet och minska virusutsöndringen från nästvätt efter en letal homolog provokation. I studie CBI-PCS-008 kunde AFLUNOV som innehöll antingen 7,5 eller 15 mikrogram antigen (A/Vietnam/1194/2004) minska andelen djur som utsöndrade virus samt mängden virus som utsöndrades efter en icke-letal homolog provokation. Serologisk testning indikerade att båda doserna var immunogena och inducerade korsreaktiva antikroppar mot A/turkey/Turkey/1/2005 (studie VIV-PCS-001).

Effektivitet vid exponering för det heterologa viruset A/Indonesia/5/2005 testades också (studie 2810200). Illrar vaccinerades med två doser (A/Vietnam/1194/2004). En letal exponeringsdos administrerades intratrakealt dag 49. Två vaccindoser skyddade 92 % av djuren, och en enkel vaccindos skyddade 50 % av djuren mot provokation med A/Indonesia/5/2005-viruset. Lungskadorna minskade i vaccinerade grupper. Virusutsöndring och virustitrar i lungorna minskade också, vilket antyder att vaccination kan minska risken för virusöverföring.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data erhållna med AFLUNOV och med säsongsinfluensavaccin innehållande MF59C.1 adjuvans visar inga särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende

toxicitet vid upprepad dos, lokal tolerans, kvinnlig fertilitet och reproduktions- och utvecklingstoxicitet (till slutet av amningsperioden).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Kaliumklorid
Kaliumdivätefosfat
Dinatriumfosfatdihydrat
Magnesiumkloridhexahydrat
Kalciumkloriddihydrat
Vatten för injektionsvätskor

För adjuvanset, se avsnitt 2.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).
Får ej frysas. Kassera om vaccinet har varit fruset.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Förpackningar med 1 eller 10 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Skakas varsamt före användning.

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

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

Ej använt vaccin och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

Italien.

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/658/001-002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29 november 2010

Datum för den senaste förnyelsen: 17 juli 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

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

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

- **Officiellt frisläppande av tillverkningsats**

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Periodiska säkerhetsrapporter

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

Ingivande av periodiska säkerhetsrapporter när AFLUNOV används under en influensapandemi:

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

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

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

- **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

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

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

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

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid
Kaliumklorid
Kaliumdivätefosfat
Dinatriumfosfatdihydrat
Magnesiumkloridhexahydrat
Kalciumkloriddihydrat
Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, suspension.

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Administreras intramuskulärt i deltamuskeln.

Varning: Får ej injiceras intravaskulärt eller intradermalt.

Läs bipacksedeln före användning.

Skakas varsamt före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT
--

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

Kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italien.

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/10/658/001 1 förfylld spruta

EU/1/10/658/002 10 förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT FÖR SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

AFLUNOV injektion
Zoonotiskt influensavaccin H5N1
IM

2. ADMINISTRERINGSSÄTT N

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

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

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

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

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad AFLUNOV är och vad det används för

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

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

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

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

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

2. Vad du behöver veta innan du får AFLUNOV

Du bör inte få AFLUNOV:

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du vaccinerar dig

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

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

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

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

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

Andra läkemedel och AFLUNOV

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

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

Graviditet och amning

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

AFLUNOV innehåller natrium och kalium

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

3. Hur du får AFLUNOV

Vaccinet ges av din läkare eller sjuksköterska i enlighet med officiella rekommendationer. En dos (0,5 ml) vaccin injiceras i överarmen (deltoideusmuskeln) eller övre delen av låret, beroende på muskelmassa. Vaccinet bör aldrig ges i en ven.

Personer från 6 månaders ålder:

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

Erfarenheten när det gäller äldre över 70 år är begränsad.

Barn under 6 månader

Vaccination rekommenderas för närvarande ej för denna åldersgrupp.

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

4. Eventuella biverkningar

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

Kontakta omedelbart läkare eller uppsök närmaste akutmottagning om du får följande biverkningar – du kan behöva akut läkarvård eller läggas in på sjukhus:

- andningssvårigheter, yrsel, svag och snabb puls och hudutslag, som är symtom på en anafylaktisk reaktion (en mycket allvarlig allergisk reaktion)

Biverkningarna som listas nedan har uppkommit med AFLUNOV i kliniska studier:

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

- Smärta/ömheter vid injektionsstället
- Förhårdnad av huden vid injektionsstället
- Rodnad vid injektionsstället
- Svullnad vid injektionsstället
- Blåmärken vid injektionsstället*
- Muskelvärk
- Huvudvärk
- Trötthet
- Allmän sjukdomskänsla
- Darrningar
- Svettning*
- Illamående*
- Förändrade matvanor**
- Diarré
- Kräkningar
- Svettning och ovanlig svettning**
- Sömnighet**
- Irritabilitet**
- Ovanligt gråtande**

- Feber***

**Rapporterade som Vanliga hos vuxna och äldre*

***Rapporterade endast hos spädbarn och små barn i åldern 6–35 månader*

****Rapporterade som Mycket vanliga hos barn i åldern 6 månader till 8 år. Rapporterade som Vanliga hos ungdomar och vuxna i åldern 9–60 år och Mindre vanliga hos äldre (över 61 års ålder)*

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

- Ledvärk
- Blödning vid injektionsstället
- Minskad aptit

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Nässelutslag (urtikaria)

Dessa biverkningar brukar vara lindriga och gå över inom 3 dagar utan behandling. Om de inte går över, VÄND DIG TILL DIN LÄKARE.

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

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

Övriga sällsynta biverkningar som observerats efter rutinmässig användning:

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

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

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

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur AFLUNOV ska förvaras

Förvara detta vaccin utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är:
Influenzavirus-tytanger (hemagglutinin och neuraminidas)* av stam:

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

* förökta i befruktade hönsägg från friska hönsbesättningar
** uttryckt i mikrogram hemagglutinin.
- Adjuvans MF59C.1:
Vaccinet innehåller per 0,5 ml:
9,75 mg skvalen, 1,175 mg polysorbat 80, 1,175 mg sorbitantrioleat, 0,66 mg natriumcitrat och 0,04 mg citronsyra.
- Övriga innehållsämnen är:

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

AFLUNOV är en suspension för injektion i en förfylld spruta.

Suspensionen är en mjölkvit vätska.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italien.

Tillverkare

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Nederländerna

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

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