

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

AFLUNOV injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte.  
Zoonotisk influenzavaccine (H5N1) (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret).

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Influenzavirus-overfladeantigener (hæmagglutinin og neuraminidase)\* fra stammen:

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

\* formeret i befrugtede hønseæg fra sunde hønsehøld

\*\* udtrykt som mikrogram hæmagglutinin.

Adjuvans MF59C.1 indeholdende:

|                  |                            |
|------------------|----------------------------|
| squalen          | 9,75 milligram pr. 0,5 ml  |
| polysorbat 80    | 1,175 milligram pr. 0,5 ml |
| sorbitantrioleat | 1,175 milligram pr. 0,5 ml |
| natriumcitrat    | 0,66 milligram pr. 0,5 ml  |
| citronsyre       | 0,04 milligram pr. 0,5 ml  |

AFLUNOV kan indeholde spor af ægge- og hønseprotein, ovalbumin, kanamycin, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrocortison og cetyltrimethylammoniumbromid, som anvendes i fremstillingsprocessen (se pkt. 4.3).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte.  
Mælkehvid væske.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Aktiv immunisering mod H5N1-undertypen af influenza A-virus hos personer i alderen 6 måneder og ældre.

AFLUNOV skal anvendes i overensstemmelse med de officielle anbefalinger.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Personer i alderen 6 måneder og ældre: administrer to doser (hver på 0,5 ml) med 3 ugers mellemrum.

Der foreligger begrænsede data vedrørende en tredje dosis (booster) administreret 6 måneder efter den første dosis (se pkt. 4.8 og 5.1).

Erfaringerne hos ældre over 70 år er begrænsede (se pkt. 5.1).

I tilfælde af en officielt erklæret influenzapandemi forårsaget af A/H5N1-virus kan personer, der tidligere er vaccineret med en eller to doser AFLUNOV indeholdende hæmagglutinin (HA-) antigen udvundet af en anden clade af den samme influenza-undertype som influenzapandemi-stammen, få en enkelt dosis AFLUNOV i stedet for de to doser, der kræves til hidtil uvaccinerede personer (se pkt. 5.1).

#### *Pædiatrisk population*

Der foreligger ingen data for børn under 6 måneder.

#### Administration

Vaccinen administreres ved intramuskulær injektion, fortrinsvis anterolateralt i låret hos spædbørn eller i deltamuskulregionen hos ældre personer.

### **4.3 Kontraindikationer**

Anamnese med anafylaktisk (dvs. livstruende) reaktion på et eller flere af indholdsstofferne eller sporstoffer (ægge- og kyllingeproteiner, ovalbumin, kanamycin, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrocortison og cetyltrimethylammoniumbromid) i denne vaccine.

I en pandemisk situation forårsaget af den stamme, der indgår i denne vaccine, kan det dog være hensigtsmæssigt at give denne vaccine til personer med anafylaksi i anamnesen som defineret ovenfor, forudsat at der kan skaffes øjeblikkelig adgang til genoplivningsudstyr, hvis behovet skulle opstå.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### *Sporbarhed*

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal navn og batchnummer på det administrerede præparat registreres tydeligt.

Der skal udvises forsigtighed ved administration af denne vaccine til personer med kendt overfølsomhed over for det aktive stof, et eller flere af hjælpestofferne anført under pkt. 6.1 eller over for sporrester (ægge- og kyllingeprotein, ovalbumin, kanamycin, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrocortison og cetyltrimethylammoniumbromid).

Som med alle injicerbare vacciner skal relevant medicinsk behandling og mulighed for overvågning altid være let tilgængelig i tilfælde af en sjælden anafylaktisk reaktion efter indgift af vaccinen.

Immunisering skal udskydes hos patienter med febril sygdom, indtil feberen har fortaget sig.

#### Immunsvækkede personer

Immunsvækkede personer, uanset om det skyldes behandling med immunsuppressiva, en genetisk defekt, hiv-infektion eller andre årsager, kan have et nedsat immunrespons på aktiv immunisering.

Vaccinen må under ingen omstændigheder administreres intravaskulært eller intradermalt.

Der foreligger ingen data for subkutan administration af AFLUNOV. Sundhedspersonalet må derfor afveje fordele og potentielle risici ved administration af vaccinen til personer med trombocytopeni eller enhver blødningsforstyrrelse, der ville kontraindicere intramuskulær injektion, medmindre den potentielle fordel opvejer risikoen for blødning.

#### Beskyttelse mod influenza

Der er ikke fastlagt noget immunkorrelat for beskyttelse mod influenza A (H5N1).

Der fremkaldes muligvis ikke et beskyttende immunrespons hos alle vaccinerede.

Der er observeret en vis grad af krydsreaktiv immunitet mod H5N1-vira af andre clader end vaccinstammen. Graden af beskyttelse, der muligvis fremkaldes mod H5N1-stammer af andre clader, er dog ukendt. (se pkt. 5.1).

Der foreligger ingen data vedrørende sikkerhed, immunogenicitet eller virkning, som understøtter, at AFLUNOV kan udskiftes med andre monovalente H5N1-vacciner.

Synkope (besvimelse) kan forekomme inden eller efter alle vaccinationer som en psykogen reaktion på injektionen og kan være ledsaget af adskillige neurologiske symptomer, såsom forbigående synsforstyrrelser, paræstesier og toniske-kloniske kramper under opvågningen. Det er vigtigt at træffe sikkerhedsforanstaltninger for at undgå kvæstelser ved besvimelse.

#### Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

##### *Natrium*

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

##### *Kalium*

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige kaliumfri.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

AFLUNOV kan administreres samtidig med ikke-adjuverede sæsoninflenzavacciner, og immunisering skal udføres på forskellige ekstremiteter.

Der er ingen data vedrørende samtidig administration af AFLUNOV og andre vacciner end ikke-adjuverede sæsoninflenzavacciner.

Hvis samtidig administration af andre vacciner overvejes, skal immunisering foretages i forskellige ekstremiteter. Det skal bemærkes, at bivirkningerne kan intensiveres.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Der er opnået begrænsede data fra kvinder, der blev gravide under kliniske studier med AFLUNOV eller tilsvarende pandemiske H1N1v-vacciner adjuveret med MF59C.1. Disse er utilstrækkelige til bestemmelse af vaccineforbundne risici under graviditet.

Det anslås imidlertid, at mere end 90.000 kvinder under 2009-H1N1-pandemien blev vaccineret under graviditet med Focetria (en H1N1-pandemivaccine tilsvarende AFLUNOV), som indeholder samme mængde adjuvans MF59C.1 som AFLUNOV.

Spontan rapporterede utilsigtede hændelser efter markedsføring og et interventionsstudie tyder ikke på direkte eller indirekte skadelige virkninger af Focetria-eksposering på graviditet.

Endvidere viste to store observationsstudier, der var rettet mod vurdering af sikkerheden af Focetria-eksposering under graviditet, ingen stigning i forekomsten af gestationel diabetes, præeklamsi, aborter, dødfødsler, lav fødselsvægt, præmaturitet, neonatal død og medfødte misdannelser blandt næsten 10.000 vaccinerede gravide kvinder og deres børn sammenlignet med ikke-vaccinerede kontroller.

Da AFLUNOV ikke forventes anvendt i akutte situationer, kan administrationen af vaccinen under graviditet eventuelt udskydes af forsigtighedshensyn.

Sundhedspersonalet må vurdere fordele og potentielle risici ved administration af vaccinen til gravide kvinder under hensyntagen til de officielle anbefalinger.

##### Amning

Der foreligger ingen data vedrørende brug af AFLUNOV under amning. De potentielle fordele for moderen og risici for barnet skal overvejes, før AFLUNOV administreres under amning.

## Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende human fertilitet. Et studie med kaniner viste ingen reproduktions- eller udviklingstoksicitet for AFLUNOV (se pkt. 5.3). Hanlig fertilitet er ikke blevet vurderet hos dyr.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

AFLUNOV påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle af de virkninger, der er nævnt under pkt. 4.8, kan dog muligvis påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner midlertidigt.

## **4.8 Bivirkninger**

### *Sammenfatning af sikkerhedsprofilen*

Sikkerheden af H5N1-vaccinen kombineret med MF59C.1-adjuvans, som enten indeholdt A/turkey/Turkey/1/2005- eller A/Vietnam/1194/2004-stammen, er blevet evalueret i ni kliniske studier hos raske forsøgspersoner omfattende 5.055 voksne og ældre (7,5 eller 15 mikrogram HA) og børn (7,5 mikrogram HA). Der var 4.041 voksne forsøgspersoner i alderen 18 til 60 år og 540 ældre forsøgspersoner i alderen 61 år og ældre. I den pædiatriske population var der 214 forsøgspersoner i alderen 6 til 35 måneder, 167 forsøgspersoner i alderen 3 til 8 år og 93 forsøgspersoner i alderen 9 til 17 år.

Den samlede sikkerhedsprofil var tilsvarende på tværs af de voksne, ældre og pædiatriske populationer.

Uanset antigendosis eller aldersgruppe var de fleste lokale og systemiske bivirkninger efter administration af kort varighed med debut tæt på vaccinationstidspunktet, og de var lette eller moderate i sværhedsgrad. På tværs af alle studier var der en generel tendens mod færre rapporter om lokale bivirkninger efter den anden vaccination sammenlignet med den første.

### *Liste over bivirkninger i tabelform*

Hos voksne fra 18 til 60 år var de hyppigst indberettede bivirkninger ( $\geq 10\%$ ) smerter på injektionsstedet (59 %), myalgi (34 %), hovedpine (26 %), rødme på injektionsstedet (24 %), træthed (24 %), induration på injektionsstedet (21 %), hævelse på injektionsstedet (15 %), kulderystelser (13 %) og utilpashed (13 %).

Hos ældre forsøgspersoner ( $\geq 61$  år) var de hyppigst indberettede bivirkninger ( $\geq 10\%$ ) smerter på injektionsstedet (35 %), myalgi (24 %), rødme på injektionsstedet (17 %), hovedpine (16 %), kulderystelser (12 %), træthed (10 %) og utilpashed (10 %).

Hos børn og unge i alderen 3 til 17 år var de hyppigst indberettede bivirkninger ( $\geq 10\%$ ) smerter på injektionsstedet (95 %), hovedpine (61 %), myalgi (60 %), træthed (41 %), rødme på injektionsstedet (60 %), induration på injektionsstedet (34 %), hævelse på injektionsstedet (34 %), utilpashed (32 %), kvalme (25 %), svedtendens (18 %), kulderystelser (19 %), diarré (18 %) og ekkymose på injektionsstedet (16 %).

Hos spædbørn og børn i alderen 6 til 35 måneder var de hyppigst indberettede bivirkninger ( $\geq 10\%$ ) rødme på injektionsstedet (62 %), irritabilitet (57 %), ømhed (55 %), usædvanlig gråd (48 %), søvnighed (45 %), induration på injektionsstedet (38 %), hævelse på injektionsstedet (37 %), ændrede spisevaner (36 %), diarré (34 %), feber (27 %), ekkymose på injektionsstedet (19 %), opkastning (10 %), svedtendens (10 %) og usædvanlig svedtendens (10 %).

Forespurgte og spontant rapporterede bivirkninger, der blev indberettet efter en hvilken som helst vaccinationsdosis (dvs. første, anden eller booster) på tværs af forsøgspersonernes alder, er anført efter følgende hyppighed i henhold til MedDRA-konventionen og systemorganklasse:

Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ).

| Systemorganklasse i henhold til MedDRA                         | Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )  | Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ ) | Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ ) | Sjælden ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ ) |
|--|---|--|--|---|
| <b>Immunsystemet</b>   |   |  |  | Anafylaksi                                  |
| <b>Metabolisme og ernæring</b>                                 | Ændrede spisevaner <sup>1</sup>   | Appetitløshed                            |  |   |
| <b>Nervesystemet</b>   | Hovedpine   |  |  |   |
| <b>Mave-tarm-kanalen</b>                                       | Kvalme <sup>2</sup> , diarré <sup>2</sup> , opkastning <sup>2</sup>   |  |  |   |
| <b>Hud og subkutane væv</b>                                    | Svedtendens <sup>2</sup> , usædvanlig svedtendens <sup>1</sup>  |  | Urticaria  |   |
| <b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>                       | Myalgi  | Artralgi                                 |  |   |
| <b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b> | Hævelse på injektionsstedet , smerter på injektionsstedet , ømhed på injektionsstedet <sup>1</sup> , induration på injektionsstedet , rødme på injektionsstedet , ekkymose på injektionsstedet <sup>2</sup> , træthed, utilpashed, kulderystelser/rysten, søvnighed <sup>1</sup> , irritabilitet <sup>1</sup> , usædvanlig gråd <sup>1</sup> , feber <sup>3</sup> | Blødning på injektionsstedet             |  |   |

<sup>1</sup> Kun indberettet hos pædiatriske forsøgspersoner i alderen 6 til 35 måneder

<sup>2</sup> Indberettet som Almindelig hos voksne (18 til 60 år) og ældre ( $\geq 61$  år)

<sup>3</sup> Kun indberettet som Meget almindelig hos pædiatriske forsøgspersoner i alderen 6 måneder til 8 år. Indberettet som Almindelig hos unge og voksne i alderen 9 til 60 år og Ikke almindelig hos ældre ( $\geq 61$  år)

Hovedparten af disse bivirkninger forsvinder som regel inden for 3 dage uden behandling.

## *Kliniske studier i specielle populationer*

Bivirkninger i specielle populationer er blevet evalueret i to kliniske studier, V87\_25 og V87\_26, der inddrog voksne (18-60 år) og ældre ( $\geq 61$  år) forsøgspersoner, som enten var raske eller havde underliggende medicinske tilstande eller immunsuppressive tilstande.

I studierne V87\_25 and V87\_26 var sikkerheden for AFLUNOV hos raske voksne og ældre forsøgspersoner i overensstemmelse med eksisterende sikkerhedsdata fra tidligere kliniske studier. Hos immunsvækkede forsøgspersoner i alderen 18 til 60 år blev der imidlertid rapporteret lidt højere forekomst af kvalme (13,0 %). Endvidere blev der rapporteret højere forekomst af artralgi (op til 23,3 %) hos både voksne og ældre forsøgspersoner, der var immunsvækkede eller havde underliggende medicinske tilstande.

Følgende forespurgte bivirkninger blev endvidere indsamlet i disse to studier og rapporteret med følgende hyppigheder hos forsøgspersoner, der fik AFLUNOV, uanset alder og helbredsstatus: diarré (op til 11,9 %), appetitløshed (op til 10,9 %) og opkastning (op til 1,7 %). I begge studier rapporterede forsøgspersoner med underliggende medicinske og immunsuppressive tilstande højere hyppigheder af diarré, appetitløshed og opkastning sammenlignet med raske forsøgspersoner (uanset alder).

### Overvågning efter markedsføring

Der er ingen erfaring med AFLUNOV efter markedsføring.

Ud over de bivirkninger, der er anført fra kliniske studier, blev følgende bivirkninger indberettet fra overvågning efter markedsføring med H1N1v Focetria vaccine (godkendt til brug fra 6 måneders-alderen under influenzapandemien i 2009. Den indeholdt den samme MF59-adjuvans og var fremstillet ved samme fremgangsmåde som AFLUNOV).

### Blod og lymfesystem

Lymfadenopati

### Immunsystemet

Allergiske reaktioner, anafylaksi inklusive dyspnø, bronkospasme, larynxødem, som i sjældne tilfælde fører til shock

### Nervesystemet

Svimmelhed, somnolens, synkope, præsynkope, neuralgi, paræstesi, kramper og neuritis

### Hjerte

Palpitation, takykardi

### Luftveje, thorax og mediastinum

Hoste

### Mave-tarm-kanalen

Mavesmerter

### Hud og subkutane væv

Generaliserede hudreaktioner, inklusive pruritus, uspecifikt udslæt, angioødem

### Knogler, led, muskler og bindevæv

Muskelsvaghed, smerter i ekstremiteter

### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Asteni

Følgende yderligere bivirkninger er indberettet fra overvågning efter markedsføring med ikke-adjuverede trivalente sæsonvacciner i alle aldersgrupper og en trivalent MF59-adjuveret subunit-influenzasæsonvaccine, som er godkendt til brug hos ældre forsøgspersoner på 65 år og derover.

#### Blod og lymfesystem

Trombocytopeni (i visse tilfælde med reversibelt fald i trombocytaltal til under 5.000/mm<sup>3</sup>)

#### Nervesystemet

Neurologiske forstyrrelser, såsom encefalomyelitis og Guillain-Barrés syndrom

#### Vaskulære sygdomme

Vasculitis, som kan være forbundet med forbigående nyrepåvirkning

#### Hud og subkutane væv

Erythema multifforme

#### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Kraftig hævelse af injiceret ekstremitet, som varer i mere end 1 uge, cellulitislignende reaktion på injektionsstedet (nogle tilfælde af hævelse, smerter og rødme, der dækker mere end 10 cm og varer mere end 1 uge).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Influenzavaccine, ATC-kode J07BB02.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der er udført kliniske studier med AFLUNOV med enten den tidligere A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (clade 1) eller den aktuelle A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-vaccinestamme (clade 2.2.1).

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

##### Voksne (18-60 år)

Der blev udført et fase II-klinisk studie (V87P1) med AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) hos 312 raske voksne. To doser AFLUNOV blev administreret med tre ugers mellemrum til 156 raske voksne. Immunogeniciteten blev vurderet hos 149 forsøgspersoner.

I et fase III-klinisk studie (V87P13) blev der indrullet 2693 voksne forsøgspersoner, og 2566 fik to doser AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) med tre ugers mellemrum. Immunogeniciteten blev vurderet hos en subgruppe (N=197) af forsøgspopulationen.

I et tredje klinisk studie (V87P11) blev der indrullet 194 voksne forsøgspersoner, som fik to doser AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) med tre ugers mellemrum. Immunogeniciteten blev vurderet hos 182 forsøgspersoner.



Seroprotektionsrate\*, serokonverteringsrate\*\* og serokonverteringsfaktor\*\*\* for anti-HA antistof mod H5N1 A/Vietnam/1194/2004 og mod H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos de voksne målt ved SRH-analyse var som følger:

| Anti-HA antistof (SRH)               | Studie V87P1<br>A/Vietnam/1194/2004<br>4<br>21 dage efter 2. dosis<br>N=149 | Studie V87P13<br>A/Vietnam/1194/2004<br>4<br>21 dage efter 2. dosis<br>N=197 | Studie V87P11<br>A/turkey/Turkey/1/2005<br>5<br>21 dage efter 2. dosis<br>N=182 |
|--------------------------------------|---|--|---|
| Serumbeskyttelsesrate (95 % CI)*     | 85 % (79-91)  | 91 % (87-95)   | 91 % (85-94)  |
| Serokonverteringsrate (95 % CI)**    | 85 % (78-90)  | 78 % (72-84)   | 85 % (79-90)  |
| Serokonverteringsfaktor (95 % CI)*** | 7,74 (6,6-9,07)   | 4,03 (3,54-4,59)   | 6 (5,2-6,93)  |

| Anti-HA antistof (SRH)               | Studie V87P13<br>A/Vietnam/1194/2004<br>21 dage efter 2. dosis<br>N=69 | Studie V87P13<br>A/Vietnam/1194/2004<br>21 dage efter 2. dosis<br>N=128 | - |
|--------------------------------------|--|---|---|
| Baseline-serostatus                  | < 4 mm <sup>2</sup>  | ≥ 4 mm <sup>2</sup>   | - |
| Seroprotektionsrate (95 % CI)*       | 87 % (77-94)   | 94 % (88-97)  | - |
| Serokonverteringsrate (95 % CI)**    | 87 % (77-94)   | 73 % (65-81)  | - |
| Serokonverteringsfaktor (95 % CI)*** | 8,87 (7,09-11)   | 2,71 (2,38-3,08)  | - |

\* Seroprotektion: SRH-areal ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal ≥ 25 mm<sup>2</sup> for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal ≤ 4 mm<sup>2</sup>) eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal > 4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* Geometriske middelfraktioner (GMR'er) af SRH

Mikroneutraliserings (MN)-resultater mod homolog A/Vietnam/1194/2004 tyder på en seroprotektions- og serokonverteringsrate i området fra henholdsvis 67 % (60-74) til 85 % (78-90) og 65 % (58-72) til 83 % (77-89). Immunrespons på vaccination målt ved MN-analyse er på linje med resultater opnået med SRH.

I Studie V87P11 tyder MN-resultater mod homolog A/turkey/Turkey/1/2005 på en seroprotektions- og serokonverteringsrate på henholdsvis 85 % (79-90) og 93 % (89-96). Immunrespons på vaccination målt ved MN-analyse er på linje med resultater opnået med SRH.

Persistens af antistoffer efter primær vaccination i denne population blev vurderet med hæmagglutinationsinhiberings (HI)-, SRH- og MN-analyser. I sammenligning med antistofniveauer dag 43 efter gennemførelse af det primære vaccinationsprogram var antistofniveauerne ved dag 202 reduceret med 1/5 til 1/2 i forhold til de tidligere niveauer.

#### Ældre (≥ 61 år)

Seroprotektionsrate\*, serokonverteringsrate\*\* og serokonverteringsfaktor\*\*\* for anti-HA antistof mod H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 og mod H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005) (V87P11) hos forsøgspersoner i alderen 61 år og derved (et begrænset antal forsøgspersoner var over 70 år, N=123) målt ved SRH-analyse vurderet i to kliniske studier var som følger:

| Anti-HA antistof (SRH) | Studie V87P1<br>A/Vietnam/1194/2004<br>21 dage efter 2. dosis<br>N=84 <sup>a</sup> | Studie V87P13<br>A/Vietnam/1194/2004<br>21 dage efter 2. dosis<br>N=210 <sup>b</sup> | Studie V87P11<br>A/turkey/Turkey/1/2005<br>21 dage efter 2. dosis<br>N=132 <sup>c</sup> |
|------------------------|--|--|---|
|------------------------|--|--|---|

|                                      |                  |                 |                  |
|--------------------------------------|------------------|-----------------|------------------|
| Seroprotektionsrate (95 % CI) *      | 80 % (70-88)     | 82 % (76-87)    | 82 % (74-88)     |
| Serokonverteringsrate (95 % CI)**    | 70 % (59-80)     | 63 % (56-69)    | 70 % (61-77)     |
| Serokonverteringsfaktor (95 % CI)*** | 4,96 (3,87-6,37) | 2,9 (2,53-3,31) | 3,97 (3,36-4,69) |

| Anti-HA antistof (SRH)               | Studie V87P13<br>A/Vietnam/1194/2004<br>21 dage efter 2. dosis<br>N=66 | Studie V87P13<br>A/Vietnam/1194/2004<br>21 dage efter 2. dosis<br>N=143 |
|--------------------------------------|--|---|
| Baseline-serostatus                  | < 4 mm <sup>2</sup>  | ≥ 4 mm <sup>2</sup>   |
| Seroprotektionsrate (95 % CI)*       | 82 % (70-90)   | 82 % (75-88)  |
| Serokonverteringsrate (95 % CI)**    | 82 % (70-90)   | 54 % (45-62)  |
| Serokonverteringsfaktor (95 % CI)*** | 8,58 (6,57-11)   | 1,91 (1,72-2,12)  |

<sup>a</sup> 62-88 år, <sup>b</sup> 61-68 år, <sup>c</sup> 61-89 år

\* Seroprotektion: SRH-areal ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal ≥ 25 mm<sup>2</sup> for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal ≤ 4 mm<sup>2</sup>), eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal > 4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* GMR'er af SRH

MN-resultater mod homolog A/Vietnam/1194/2004 (studie V87P1 og V87P13) tyder på en seroprotektions- og serokonverteringsrate i området fra henholdsvis 57 % (50-64) til 79 % (68-87) og 55 % (48-62) til 58 % (47-69). MN-resultater viste i lighed med SRH-resultater et stærkt immunrespons efter gennemførelse af priming-vaccinationsserien hos en population af ældre forsøgspersoner.

I Studie V87P11 tyder MN-resultater mod homolog A/turkey/Turkey/1/2005 på en seroprotektions- og serokonverteringsrate på henholdsvis 68 % (59-75) og 81 % (74-87). Immunrespons på vaccination målt ved MN-analyse er lig resultater opnået med SRH.

Persistens af antistoffer efter primær vaccination hos ældre forsøgspersoner målt ved HI-, SRH- og MN-test reduceret til 1/2 til 1/5 i forhold til post-vaccinationsniveauet ved dag 202 sammenlignet med dag 43 efter gennemførelse af de primære vaccinationsprogrammer. Op til 50 % (N=33) af de ældre forsøgspersoner i alderen 62 til 88 år, der blev immuniseret med AFLUNOV i studie V87P1, udviste seroprotektion ved 6 måneder.

En tredje (booster-) dosis AFLUNOV blev administreret 6 måneder og derefter efter den primære vaccination. Resultaterne er vist ved SRH.

Seroprotektionsrate\*, serokonverteringsrate\*\* og serokonverteringsfaktor\*\*\* for anti-HA antistof mod H5N1 A/Vietnam/1194/2004 målt ved SRH-analyser var som følger:

|                                      | Studie V87P1 Voksne booster efter 2. dosis | Studie V87P2 Voksne booster efter 2. dosis | Studie V87P1 Ældre booster efter 2. dosis |
|--------------------------------------|--|--|---|
| SRH                                  | N=71                                       | N=13                                       | N=38                                      |
| Seroprotektionsrate (95 % CI)*       | 89 % (79-95)                               | 85 % (55-98)                               | 84 % (69-94)                              |
| Serokonverteringsrate (95 % CI)**    | 83 % (72-91)                               | 69 % (39-91)                               | 63 % (46-78)                              |
| Serokonverteringsfaktor (95 % CI)*** | 5,96 (4,72-7,53)                           | 2,49 (1,56-3,98)                           | 5,15 (3,46-7,66)                          |

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

\*\* Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal  $\geq 25 \text{ mm}^2$  for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ), eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* GMR'er af SRH

#### Krydsreaktivitetsdata for voksne

*Krydsreaktivt immunrespons fremkaldt af A/Vietnam/1194/2004 mod A/turkey/Turkey/1/2005 og A/Indonesia/5/2005*

Der kunne detekteres et vist heterologt immunrespons mod A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; clade 2.2.1) og A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) efter både anden og tredje vaccination, hvilket tyder på, at clade 1-vaccine udviser krydsreaktivitet mod clade 2-stammer.

Seroprotektionsrate\*, serokonverteringsrate\*\* og serokonverteringsfaktor\*\*\* for anti-HA antistoffer mod H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 efter den anden dosis hos voksne på 18-60 år målt ved SRH-analyse og HI-analyse var som følger:

|     | Anti-HA-antistof                                | Studie V87P12 21 dage efter 2. dosis N=60 | Studie V87P3 21 dage efter 2 dosis N=30 | Studie V87P13 21 dage efter 2. dosis N=197 |
|-----|---|---|---|--|
| SRH | Seroprotektionsrate (95 % CI)*                  | 65 % (52-77)                              | 90 % (73-98)                            | 59 % (52-66)                               |
|     | Serokonverteringsrate (95 % CI)**               | 65 % (52-77)                              | 86 % (68-96)                            | 49 % (42-56)                               |
|     | Serokonverteringsfaktor (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  | Seroprotektionsrate (95 % CI) <sup>°</sup>      | 28 % (17-41)                              | 24 % (10-44)                            | 23 % (18-30)                               |
|     | Serokonverteringsrate (95 % CI) <sup>°</sup>    | 28 % (17-41)                              | 21 % (8-40)                             | 19 % (14-25)                               |
|     | serokonverteringsfaktor (95 % CI) <sup>°°</sup> | 2,3 (1,67-3,16)                           | 1,98 (1,22-3,21)                        | 1,92 (1,64-2,25)                           |

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

\*\* Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal  $\geq 25 \text{ mm}^2$  for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ), eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* GMR'er af SRH

<sup>°</sup> målt ved HI-analyse  $\geq 40$

<sup>°°</sup> GMR'er af HI

MN-resultater for de tre kliniske studier i ovenstående tabel viste en seroprotektionsrate og en serokonverteringsrate mod A/turkey/Turkey/2005 i området fra henholdsvis 10 % (2-27) til 39 % (32-46) og 10 % (2-27) til 36 % (29-43). MN-resultaterne gav en GMR mod A/turkey/Turkey/2005 i området fra 1,59 til 2,95.

*Krydsreaktivt immunrespons fremkaldt af A/turkey/Turkey/1/2005 mod A/Indonesia/5/2005 og A/Vietnam/1194/2004*

Heterologt immunrespons mod A/ Indonesia/5/2005 (clade 2.1) kunne måles i Studie V87P11 efter den anden vaccination, hvilket tyder på krydsreaktivitet for clade 2.2.1 vaccinen mod clade 2.1 stammerne.

Seroprotektionsrate\*, serokonverteringsrate\*\* og serokonverteringsfaktor\*\*\* for anti-HA-antistof mod H5N1 A/Indonesia/5/2005 og A/Vietnam/1194/2004 efter den anden dosis hos voksne (18-60 år) og ældre (≥ 61 år), målt ved SRH- og HI-analyser var som følger:

| Anti-HA- antistof |   | V87P11 Voksne<br>(18-60 år)<br>N=182 |                         | V87P11 Ældre (61-<br>89 år) <sup>a</sup><br>N=132 |                         |
|-------------------|---|--------------------------------------|-------------------------|---|-------------------------|
|                   |   | A/<br>Indonesia/<br>5/2005           | A/Vietnam/<br>1194/2004 | A/<br>Indonesia/<br>5/2005                        | A/Vietnam/<br>1194/2004 |
| SRH               | Seroprotektionsrate (95 % CI)*                  | 83<br>(77-88)                        | 62<br>(54-69)           | 61<br>52-69                                       | 45<br>(37-54)           |
|                   | Serokonverteringsrate (95 % CI)**               | 79<br>(72-85)                        | 60<br>(53-68)           | 64<br>(56-73)                                     | 44<br>(35-53)           |
|                   | serokonverteringsfaktor (95 % CI)***            | 6,24<br>(5,44-7,16)                  | 4,45<br>(3,85-5,14)     | 3,87<br>(3,31-4,53)                               | 3,03<br>(2,56-3,58)     |
|                   |   | N=194                                |                         | N=148   |                         |
| HI                | Seroprotektionsrate (95 % CI) <sup>o</sup>      | 50<br>(43-57)                        | 47<br>(40-55)           | 34<br>(26-42)                                     | 39<br>(31-48)           |
|                   | Serokonverteringsrate (95 % CI) <sup>o</sup>    | 49<br>(42-56)                        | 44<br>(37-51)           | 32<br>(25-41)                                     | 34<br>(26-42)           |
|                   | serokonverteringsfaktor (95 % CI) <sup>oo</sup> | 4,71<br>(3,74-5,93)                  | 4,25<br>(3,36-5,37)     | 2,69<br>(2,18-3,32)                               | 2,8<br>(2,2-3,55)       |

<sup>a</sup> faktisk aldersinterval for inkluderet population

\* Seroprotektion: SRH-areal ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal ≥ 25 mm<sup>2</sup> for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal ≤ 4 mm<sup>2</sup>), eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal > 4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* geometriske middelfactorer af SRH

<sup>o</sup> målt ved HI-analyse ≥ 40

<sup>oo</sup> geometriske middelfactorer af HI

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

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

### Langsigtet booster-immunhukommelse:

En enkelt vaccination med AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) fremkaldte et højt og hurtigt serologisk respons hos forsøgspersoner, der var blevet primet 6 til 8 år tidligere med to doser af en anden H5N-surrogatvaccine med samme formulering som AFLUNOV men ved anvendelse af stammen H5N3.

I et fase I-klinisk studie (V87P3) fik voksne forsøgspersoner i alderen 18 til 65 år, der var primet 6 til 8 år tidligere med 2 doser MF59-adjuveret H5N3-vaccine/A/Duck/Singapore/97, administreret 2 booster-doser af AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004). SRH-resultater efter den første dosis, som efterligner præpandemisk priming plus en enkelt heterolog booster-dosis, viste seroprotektions- og serokonverteringsrater på 100 % (74-100) og en 18 gange stigning i SRH-areal (GMR).

### Alternative vaccinationsprogrammer:

I et klinisk studie, hvor 4 forskellige vaccinationsprogrammer blev evalueret hos 240 forsøgspersoner i alderen 18 til 60 år, og hvor den anden dosis blev givet enten 1, 2, 3 eller 6 uger efter den første AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) dosis, opnåede alle vaccinationsprogramgrupper fra 3 uger efter den anden vaccination høje niveauer af antistoffer evalueret med SRH. SRH-seroprotektionsrater lå i intervallet fra 86 % til 98 %, serokonverteringsrater fra 64 % til 90 %, og GMR lå i intervallet fra 2,92 til 4,57. Immunresponsen var lavere i gruppen, der fik den anden dosis efter 1 uge og højere i grupper med længere intervaller i programmet.

### Forsøgspersoner med underliggende medicinske eller immunsuppressive tilstande:

Immunogeniciteten af AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) hos voksne (18 til 60 år) og ældre ( $\geq 61$  år) forsøgspersoner med underliggende medicinske tilstande (studie V87\_25) eller immunsuppressive tilstande (overvejende HIV-inficerede personer) (studie V87\_26) sammenlignet med raske voksne (18 til 60 år) og ældre ( $\geq 61$  år) blev evalueret i to randomiserede, kontrollerede fase III-kliniske studier (med en trivalent inaktiveret MF59-adjuveret subunit influenzasæsonvaccine godkendt til brug hos ældre personer i alderen 65 år og derover som komparator). I studie V87\_25 og V87\_26 var henholdsvis 96 og 67 forsøgspersoner over 70 år. I begge studier blev immunogeniciteten af AFLUNOV vist ved hjælp af HI-, SRH- og MN-analyser efter både den første og anden dosis.

Geometrisk middelfareal\*, seroprotektionsrate\*, serokonverteringsrate\* og serokonverteringsfaktor\*\* for anti-HA-antistof mod H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 målt ved hjælp af SRH-analyse 21 dage efter den anden dosis var som følger:

| Studie V87_25                            |                                    |                                   |                                    |                                  |
|--|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
|  | Voksne<br>(20-60 år) <sup>a</sup>  | Voksne<br>(19-60 år) <sup>a</sup> | Ældre<br>(61-84 år) <sup>a</sup>   | Ældre<br>(61-79 år) <sup>a</sup> |
| Anti-HA-antistof<br>(SRH)                | Medicinske<br>tilstande<br>N = 140 | Raske<br>N = 57                   | Medicinske<br>tilstande<br>N = 143 | Raske<br>N = 57                  |
| Geometrisk<br>middelfareal<br>(95 % CI)* | 31,07<br>(27,43-35,19)             | 58,02<br>(48,74-69,06)            | 29,34<br>(26,07-33,01)             | 27,78<br>(22,57-34,18)           |
| Seroprotektionsrate<br>(95 % CI)*        | 65,00<br>(56,5-72,9)               | 89,47<br>(78,5-96)                | 58,74<br>(50,2-66,9)               | 57,89<br>(44,1-70,9)             |
| Serokonverterings-<br>rate (95 % CI)*    | 72,86<br>(64,7-80)                 | 98,25<br>(90,6-99,96)             | 64,34<br>(55,9-72,2)               | 66,67<br>(52,9-78,6)             |
| Serokonverterings-<br>faktor (95 % CI)** | 3,33<br>(2,94-3,77)                | 6,58<br>(5,53-7,83)               | 2,37<br>(2,10-2,66)                | 2,96<br>(2,41-3,64)              |
| Studie V87_26                            |                                    |                                   |                                    |                                  |
|  | Voksne<br>(20-60 år) <sup>a</sup>  | Voksne<br>(18-59 år) <sup>a</sup> | Ældre<br>(61-84 år) <sup>a</sup>   | Ældre<br>(61-91 år) <sup>a</sup> |

| Anti-HA-antistof (SRH)               | Immun-svækkede N = 143 | Raske N = 57           | Immun-svækkede N = 139 | Raske N = 62           |
|--------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Geometrisk middelfareal (95 % CI)*   | 26,50<br>(22,49-31,22) | 48,58<br>(40,01-58,99) | 26,85<br>(23,01-31,33) | 23,91<br>(18,89-30,26) |
| Seroprotektionsrate (95 % CI)*       | 60,84<br>(52,3-68,9)   | 87,72<br>(76,3-94,9)   | 58,99<br>(50,3-67,3)   | 53,23<br>(40,1-66)     |
| Serokonverterings-rate (95 % CI)*    | 61,54<br>(53-69,5)     | 89,47<br>(78,5-96)     | 64,75<br>(56,2-72,7)   | 56,45<br>(43,3-69)     |
| Serokonverterings-faktor (95 % CI)** | 3,16<br>(2,69-3,73)    | 7,10<br>(5,85-8,62)    | 3,15<br>(2,70-3,68)    | 2,83<br>(2,24-3,58)    |

<sup>a</sup> faktisk aldersinterval for inkluderet population

\* målt ved SRH-analyse - seroprotektion: SRH-areal  $\geq 25 \text{ mm}^2$ , serokonvertering: SRH-areal  $\geq 25 \text{ mm}^2$  for forsøgspersoner med et baseline-SRH-areal  $\leq 4 \text{ mm}^2$  eller en mindst 50 % stigning i SRH-areal for forsøgspersoner med  $> 4 \text{ mm}^2$ .

\*\* geometriske middelfratioer af SRH

HI-resultater for de to kliniske studier viste lavere værdier end de, der er rapporteret i tidligere studier. Serokonverteringsrater mod homolog A/turkey/Turkey/1/2005 lå i henholdsvis intervallet fra 37,50 % til 43,10 % hos raske voksne og i intervallet fra 19,18 % til 26,47 % hos voksne med immunsuppressive eller underliggende medicinske tilstande. Serokonverteringsrater lå i intervallet fra 21,43 % til 30,65 % hos raske ældre forsøgspersoner og fra 24,49 % til 27,86 % hos ældre forsøgspersoner med immunsuppressive eller underliggende medicinske tilstande. Der blev observeret tilsvarende tendenser for seroprotektionsrater i begge studier.

MN-resultater mod homolog A/turkey/Turkey/1/2005 tyder på en serokonverteringsrate på henholdsvis 66,67 % hos raske voksne og i intervallet fra 33,57 % til 54,14 % hos voksne med immunsuppressive eller underliggende medicinske tilstande. Serokonverteringsrater lå i intervallet fra 24,39 % til 29,03 % hos raske ældre forsøgspersoner og fra 31,65 % til 39,42 % hos ældre forsøgspersoner med immunsuppressive eller underliggende medicinske tilstande. Der blev observeret tilsvarende tendenser for seroprotektionsrater i begge studier.

I begge studierne V87\_25 og V87\_26 tyder de lavere niveauer af antistoffer (målt ved hjælp af HI-, SRH- og MN-analyser) og reducerede seroprotektionsrater hos voksne og ældre ( $\geq 61$  år) forsøgspersoner med underliggende medicinske eller immunsuppressive tilstande på, at AFLUNOV muligvis ikke fremkalder det samme niveau af beskyttelse mod A/H5N1-stammen sammenlignet med raske voksne (se pkt. 4.4). Disse studier tilvejebragte begrænsede immunogenicitetsdata for forsøgspersoner med visse underliggende medicinske (især nedsat nyrefunktion og perifer kardiovaskulær sygdom) og immunsuppressive tilstande (især transplantatmodtagere og patienter i cancerbehandling). I disse studier blev der også målt lavere niveauer af antistoffer og reducerede seroprotektionsrater mod homolog H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos raske ældre forsøgspersoner sammenlignet med raske voksne, selvom tidligere studier har vist induktion af tilstrækkeligt immunogene responser mod H5N1-stammer (se ovenfor vedrørende information om ældre).

### Pædiatrisk population

Immunogeniciteten af aH5N1 i den pædiatriske population blev vurderet i studie V87P6 og V87\_30.

Studie V87P6 blev udført med AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) til 471 børn i alderen 6 måneder til 17 år. Der blev administreret to doser (7,5 mikrogram HA med 100 % MF59-adjuvans, hver på 0,5 ml) AFLUNOV med tre ugers mellemrum samt en tredje dosis (7,5 mikrogram HA med 100 % MF59-adjuvans, hver på 0,5 ml) 12 måneder efter den første dosis. Tre uger efter den anden vaccination (dag 43) havde alle aldersgrupper (dvs. 6 til 35 måneder, 3 til 8 år og 9 til 17 år) opnået høje antistofniveauer mod (A/Vietnam/1194/2004) evalueret med SRH- og HI-analyser, som vist i nedenstående tabel.

|     |   | <b>Børn (6 til 35 måneder)</b> | <b>Børn (3 til 8 år)</b> | <b>Unge (9 til 17 år)</b> |
|-----|---|--------------------------------|--------------------------|---------------------------|
|     |   | <b>N=134</b>                   | <b>N=91</b>              | <b>N=89</b>               |
| HI  | Seroprotektionsrate (95 % CI)* dag 43                 | 97 %<br>(92-99)                | 97 %<br>(91-99)          | 89 %<br>(80-94)           |
|     |   |                                |                          |                           |
|     | Serokonverteringsrate (95 % CI)** dag 43              | 97 %<br>(92-99)                | 97 %<br>(91-99)          | 89 %<br>(80-94)           |
|     | Serokonverteringsfaktor*** dag 43 til dag 1           | 129<br>(109-151)               | 117<br>(97-142)          | 67<br>(51-88)             |
| SRH |   | <b>N=133</b>                   | <b>N=91</b>              | <b>N=90</b>               |
|     | Seroprotektionsrate (95 % CI)° Dag 43                 | 100 %<br>(97-100)              | 100 %<br>(96-100)        | 100 %<br>(96-100)         |
|     |   |                                |                          |                           |
|     | Serokonverteringsrate (95 % CI)°° dag 43              | 98 %<br>(95-100)               | 100 %<br>(96-100)        | 99 %<br>(94-100)          |
|     | Serokonverteringsfaktor (95 % CI)°°° dag 43 til dag 1 | 16<br>(14-18)                  | 15<br>(13-17)            | 14<br>(12-16)             |

\* Seroprotektion blev defineret som HI-titer  $\geq 1:40$

\*\* Serokonvertering blev defineret som ikke-detekterbar titer til  $\geq 1:40$  eller en 4 gange stigning fra en detekterbar dag 1-titer

\*\*\* Geometriske middelfraktioner af HI

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

°° Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal  $\geq 25 \text{ mm}^2$  for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ), eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal  $> 4 \text{ mm}^2$ )

°°° Geometriske middelfraktioner af SRH

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

Studie V87\_30 var et randomiseret, observatørblindet multicenterstudie til måling af immunogenicitet af seks formuleringer i relation til H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 og MF59-adjuvansforhold. I dette studie blev 420 pædiatriske forsøgspersoner i alderen 6 måneder til 8 år opdelt i to alderskohorter: 6 til 35 måneder (N=210) og 3 til 8 år (N=210).

Vaccinen blev administreret som to separate injektioner givet med 3 ugers mellemrum.

Antistofniveauer mod A/turkey/Turkey/1/2005 blev målt med HI- og MN-analyser tre uger efter den anden vaccination (dag 43). Det immunologiske respons for den godkendte formulering (7,5 mikrogram HA med 100 % MF59-adjuvans, 0,5 ml dosis) og studieformuleringen med halvdelen af antigenindholdet (3,75 mikrogram HA med 100 % MF59-adjuvans, 0,5 ml dosis) er vist nedenfor.

| <b>Formulering</b>  | <b>7,5 mikrogram HA/<br/>100 % MF59-adjuvans</b> |                   | <b>3,75 mikrogram HA/<br/>100 % MF59-adjuvans</b> |                   |
|---------------------|--|-------------------|---|-------------------|
| <b>Aldersgruppe</b> | <b>6 til 35 måneder</b>                          | <b>3 til 8 år</b> | <b>6 til 35 måneder</b>                           | <b>3 til 8 år</b> |
|                     | <b>N=31</b>                                      | <b>N=36</b>       | <b>N=36</b>                                       | <b>N=33</b>       |

|    |  |                   |                   |                   |                   |
|----|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| HI | Seroprotektionsrate (95 % CI)*<br>Dag 43                 | 87 %<br>(70-96)   | 86 %<br>(71-95)   | 86 %<br>(71-95)   | 88 %<br>(72-97)   |
|    | Serokonverteringsrate (95 % CI)**<br>Dag 43              | 87 %<br>(70-96)   | 86 %<br>(71-95)   | 86 %<br>(71-95)   | 88 %<br>(72-97)   |
|    | Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***<br>Dag 43 til Dag 1 | 24<br>(14-40)     | 22<br>(14-34)     | 31<br>(19-51)     | 20<br>(13-31)     |
| MN | % med titer $\geq 1:40$ (95 % CI)<br>Dag 43              | 100 %<br>(89-100) | 100 %<br>(90-100) | 100 %<br>(90-100) | 100 %<br>(89-100) |
|    | Serokonverteringsrate (95 % CI)**<br>Dag 43              | 100 %<br>(89-100) | 100 %<br>(90-100) | 100 %<br>(90-100) | 100 %<br>(89-100) |
|    | Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***<br>Dag 43 til Dag 1 | 165<br>(117-231)  | 125<br>(92-171)   | 214<br>(156-294)  | 132<br>(95-182)   |

\* Seroprotektion blev defineret som HI-titer  $\geq 1:40$

\*\* Serokonvertering blev defineret som ikke-detekterbar titer til  $\geq 1:40$  eller en 4 gange stigning fra en detekterbar dag 1-titer

\*\*\* Geometriske middeltiterratioer

#### Oplysninger fra prækliniske studier

Virkning mod challenge med vira, der er homologe og heterologe med virusstammer, blev evalueret i frittemodellen (studie 765-N106857). AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004 clade 1) og en AFLUNOV-lignende H5N1-vaccine (A/turkey/Turkey/2005 clade 2.2.1) blev testet. Dyrene fik én eller to doser vaccine indeholdende 3,75 eller 7,5 mikrogram antigen, efterfulgt af intranasal challenge på dag 42 efter den anden vaccinedosis med en letal dosis A/Vietnam/1203/04-virus.

Alle dyr, der fik 2 doser AFLUNOV, var beskyttet, og 94 % af de dyr, der fik en enkelt dosis AFLUNOV, var beskyttet. 87 % af de dyr, der blev inficeret med en virus, der var heterolog til vaccinstammen, var beskyttet efter 2 doser vaccine og en enkelt dosis heterolog vaccine beskyttede 56 % af dyrene.

I et lignende studie blev intranasal challenge udskudt til ca. 4 måneder efter administration af den anden dosis vaccine (studie 780-N007104). I dette studie var 100 % af dyrene beskyttet mod homolog challenge, og 81 % af dyrene var beskyttet mod heterolog challenge. Vaccination beskyttede dyrene mod letal challenge, selv når HI-antistoftitrene var lave eller ikke kunne detekteres.

I studie 673-N106850 var AFLUNOV indeholdende 7,5 mikrogram antigen (A/Vietnam/1194/2004) immunogen og i stand til fuldt ud at beskytte mod mortalitet og reducere virusudskillelse i næseskylninger efter en letal homolog challenge. I studie CBI-PCS-008 var AFLUNOV indeholdende enten 7,5 eller 15 mikrogram antigen (A/Vietnam/1194/2004) i stand til at reducere andelen af dyr med virusudskillelse samt mængden af udskilt virus efter en ikke-letal homolog challenge. Serologisk testning indikerede, at begge doser var immunogene og inducerede krydsreaktive antistoffer mod A/turkey/Turkey/1/2005 (studie VIV-PCS-001).

Virkning mod challenge med det heterologe virus A/Indonesia/5/2005 blev også testet (studie 2810200). Fritter fik én eller to doser vaccine (A/Vietnam/1194/2004). To doser vaccine beskyttede 92 % af dyrene, og en enkelt dosis vaccine beskyttede 50 % af dyrene mod challenge med A/Indonesia/5/2005-virussen. Lungeskader var mindre hos de vaccinerede grupper. Viral shedding og virustiter i lungerne var også mindre, hvilket tyder på, at vaccination kan mindske risikoen for virusoverførsel.



## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Ikke relevant.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data opnået med AFLUNOV og med sæsoninfluenzavaccine indeholdende MF59C.1-adjuvans viser ingen særlig risiko for mennesker ud fra konventionelle undersøgelser af toksicitet efter gentagne doser, lokal tolerance, kvindelig fertilitet og reproduktionstoksicitet og udvikling (til og med slutningen af amningsperioden).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Natriumchlorid  
Kaliumchlorid  
Kaliumdihydrogenphosphat  
Dinatriumphosphatdihydrat  
Magnesiumchloridhexahydrat  
Calciumchloriddihydrat  
Vand til injektionsvæsker

Se pkt. 2 vedrørende adjuvanset

### **6.2 Uforlideligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).  
Må ikke nedfryses. Skal kasseres, hvis vaccinen har været nedfrosset.  
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

0,5 ml i fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med stempelprop (brombutylgummi).

Pakninger med 1 eller 10 fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Omrystes forsigtigt før brug.

Efter omrystning er det normale udseende af AFLUNOV en mælkevid suspension.

Inspicér suspensionen visuelt inden administration. I tilfælde af eventuelle partikler og/eller abnormt udseende skal vaccinen kasseres.

Ikke anvendt vaccine samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/658/001-002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 29. november 2010

Dato for seneste fornyelse: 17. juli 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG  
FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE  
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER  
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

### Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

### Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EC foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indsendelse af periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter (PSUR'er), når AFLUNOV anvendes under en influenzapandemi:

I en pandemisk situation er den årlige hyppighed af indsendelse af PSUR'er muligvis ikke tilstrækkelig til sikkerhedsovervågning af en pandemisk vaccine, for hvilken der forventes høje eksponeringsniveauer inden for et kort tidsrum. En sådan situation kræver hurtig indberetning af sikkerhedsoplysninger, der i høj grad kan påvirke balancen mellem fordele og risici under en pandemi. Eksponeringsomfanget taget i betragtning er hurtig analyse af de samlede sikkerhedsoplysninger afgørende for lovmæssige beslutninger og beskyttelse af befolkningen, som skal vaccineres.

Derfor skal indehaveren af markedsføringstilladelsen, så snart pandemien erklæres, og den zoonotiske vaccine anvendes, indsende hyppigere, forenklede PSUR'er efter den tidsplan, der er defineret i risikostyringsplanen (RMP).

#### **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

## MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

### PAPÆSKE

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

AFLUNOV injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte.  
Zoonotisk influenzavaccine (H5N1) (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret)

## 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En dosis på 0,5 ml indeholder: Influenzavirus-overfladeantigener (hæmagglutinin og neuraminidase) formeret i befrugtede hønseæg fra sunde hønsehold fra stammen:

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

**Adjuvans:** MF59C.1-olie-i-vand-emulsion, der indeholder squalen, som oliefasen stabiliseret med polysorbat 80, sorbitantrioleat, natriumcitrat og citronsyre.

## 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid  
Kaliumchlorid  
Kaliumdihydrogenphosphat  
Dinatriumphosphatdihydrat  
Magnesiumchloridhexahydrat  
Calciumchloriddihydrat  
Vand til injektionsvæsker

## 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension.

1 fyldt injektionssprøjte (0,5 ml)  
10 fyldte injektionssprøjter (0,5 ml)

## 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Administreres intramuskulært i deltamusklen.

**Advarsel:** Må ikke injiceres intravaskulært eller intradermalt.

Læs indlægssedlen inden brug.

Omrystes forsigtigt før brug.



|   |
|---|
| <b>6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES<br/>UTILGÆNGELIGT FOR BØRN</b> |
|---|

Opbevares utilgængeligt for børn.

|  |
|--|
| <b>7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER</b> |
|--|

|                      |
|----------------------|
| <b>8. UDLØBSDATO</b> |
|----------------------|

EXP

|  |
|--|
| <b>9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER</b> |
|--|

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

|   |
|---|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE<br/>ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|---|

Bortskaffes i henhold til lokale krav.

|  |
|--|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|--|

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italien.

|  |
|--|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER</b> |
|--|

EU/1/10/658/001 1 fyldt sprøjte

EU/1/10/658/002 10 fyldte sprøjter

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER</b> |
|---------------------------------------|

Lot

|  |
|--|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--|

|   |
|---|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|---|

|  |
|--|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|--|

Fritaget fra krav om brailleskrift

|   |
|---|
| <b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b> |
|---|

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

|  |
|--|
| <b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|--|

PC:

SN:

NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****ETIKET TIL INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

AFLUNOV injektionsvæske  
H5N1 zoonotisk influenzavaccine  
i.m.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

0,5 ml

**6. ANDET**

Opbevares i køleskab.  
Seqirus S.r.l. – Italien

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: information til brugeren**

### **AFLUNOV injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte** Zoonotisk influenzavaccine (H5N1) (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret)

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får vaccinen, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se pkt. 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får AFLUNOV
3. Sådan får du AFLUNOV
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

AFLUNOV er en vaccine til brug til personer i alderen 6 måneder og derover. Den er beregnet til at blive givet i forbindelse med udbrud af zoonotiske influenzavira (der kommer fra fugle) med pandemisk potentiale til forebyggelse af influenza forårsaget af H5N1-vira, der svarer til vaccinstammen, der er anført i punkt 6.

Zoonotiske influenzavira inficerer af og til mennesker og kan forårsage sygdom, der spænder fra en let infektion i de øvre luftveje (feber og hoste) til hurtig udvikling til kraftig lungebetændelse, akut respiratorisk distress syndrom, shock og endog dødsfald. Infektioner hos mennesker opstår primært ved kontakt med inficerede dyr og spredes ikke let mellem mennesker.

AFLUNOV er også beregnet til at blive givet, når der er forventning om en mulig pandemi som følge af den samme eller en tilsvarende stamme.

Når en person får vaccinen, vil immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) skabe sin egen beskyttelse (antistoffer) mod sygdommen. Ingen af ingredienserne i vaccinen kan give influenza.

Som med alle vacciner er det ikke sikkert, at AFLUNOV beskytter alle vaccinerede personer fuldstændigt.

#### **2. Det skal du vide, før du får AFLUNOV**

##### **Få ikke AFLUNOV:**

- hvis du tidligere har haft en pludselig, livstruende allergisk reaktion over for en af ingredienserne i AFLUNOV (angivet i pkt. 6) eller nogen af de stoffer, der kan være spor af i vaccinen: ægge- og kyllingeprotein, ovalbumin, formaldehyd, kanamycin og neomycinsulfat (antibiotika), hydrocortison eller cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB). Kendetegnene ved en allergisk reaktion kan være kløende hududslæt, åndenød og hævet ansigt eller tunge. I en pandemisk situation kan det dog være hensigtsmæssigt for dig at blive vaccineret med

AFLUNOV under forudsætning af, at der er adgang til passende, akut medicinsk behandling, hvis det skulle blive nødvendigt i tilfælde af en allergisk reaktion.

## **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du får vaccinen

- hvis du har haft en allergisk reaktion over for en af de ingredienser, der findes i vaccinen, ægge- og kyllingeprotein, ovalbumin, formaldehyd, kanamycin og neomycinsulfat (antibiotika), hydrocortison eller cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) (se pkt. 6. Yderligere oplysninger)
- hvis du har en alvorlig infektion med feber (over 38 °C). Hvis dette gælder for dig, vil din vaccination som regel blive udsat, indtil du har det bedre. En mindre infektion, såsom en forkølelse, er normalt ikke nogen hindring, men din læge eller sygeplejerske afgør, om du alligevel kan vaccineres med AFLUNOV
- hvis du skal have taget en blodprøve for at afgøre, om du har bestemte virusinfektioner. Resultaterne af disse blodprøver vil muligvis ikke være korrekte i de første uger, efter at du er blevet vaccineret med AFLUNOV. Hvis lægen foreslår disse blodprøver, skal du fortælle ham eller hende, at du for nylig har fået AFLUNOV
- i tilfælde af immundefekter kan der gives AFLUNOV, men det er ikke sikkert, at der fremkaldes et beskyttende immunrespons.

Fortæl venligst din læge eller sundhedspersonalet, hvis du har blødningsproblemer eller nemt får blå mærker.

Besvimelse kan opstå efter, eller endda før, enhver injektion med en kanyle. De skal derfor fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis De tidligere er besvimet i forbindelse med en injektion.

AFLUNOV giver muligvis ikke fuld beskyttelse til alle, der vaccineres, især ældre personer, og personer med svækket immunforsvar, såsom HIV-patienter, eller personer med underliggende langvarige medicinske problemer, såsom diabetes, lungesygdom eller hjerteproblemer. Fortæl lægen, hvis du har et svagt immunforsvar eller et underliggende langvarigt medicinsk problem.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, **SKAL DU FORTÆLLE DET TIL LÆGEN ELLER SUNDHEDSPERSONALET**, da det kan være, at vaccination ikke anbefales, eller at den skal udskydes.

## **Brug af anden medicin sammen med AFLUNOV**

Fortæl det altid til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Resultater fra forsøg med voksne viste, at AFLUNOV kan gives samtidig med ikke-adjuveret sæsoninfluenzavaccine. Der er ingen oplysninger om brug af AFLUNOV sammen med vacciner, som ikke er influenzavacciner. Hvis det ikke kan undgås at give AFLUNOV samtidig med andre vacciner, skal vaccinerne indsprøjtes i to forskellige lemmer. I sådanne tilfælde skal du være opmærksom på, at bivirkningerne kan være mere intense.

## **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller sundhedspersonalet til råds, før du får vaccinen. Din læge må vurdere fordelene og de mulige risici ved at give dig vaccinen.

## Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle af de virkninger, som er nævnt under pkt. 4 ”Bivirkninger”, kan muligvis påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## AFLUNOV indeholder natrium og kalium

AFLUNOV indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) og mindre end 1 mmol kalium (39 mg) per 0,5 ml dosis, dvs. at det i det væsentlige er natrium- og kaliumfrit.

### 3. Sådan får du AFLUNOV

Lægen eller sygeplejersken vil give dig vaccinen i overensstemmelse med de officielle retningslinjer. En dosis (0,5 ml) vaccine injiceres i overarmen (deltamusklen) eller øverst på låret afhængig af muskelmassen. Vaccinen må aldrig gives i en blodåre.

#### Personer i alderen 6 måneder og derover:

Der gives en dosis på 0,5 ml. Der bør gives endnu en dosis på 0,5 ml efter et interval på mindst 3 uger.

Erfaringerne hos ældre over 70 år er begrænsede.

Børn under 6 måneder

Vaccinering anbefales i øjeblikket ikke hos denne aldersgruppe.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### 4. Bivirkninger

AFLUNOV kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til lægen eller tag på den nærmeste skadestue, hvis du oplever følgende bivirkning – du kan have behov for akut lægehjælp eller indlæggelse:

- Vejrtrækningsbesvær, svimmelhed, en svag og hurtig puls og hududslæt, hvilket er symptomer på en anafylaktisk reaktion (en meget kraftig allergisk reaktion)

Bivirkningerne nedenfor er opstået under kliniske studier med AFLUNOV:

#### Meget almindelig (forekommer hos 1 bruger ud af 10):

- Smerter/ømhed på injektionsstedet
- Hårdhed på injektionsstedet
- Rødme på injektionsstedet
- Hævelse på injektionsstedet
- Blå mærker ved injektionsstedet\*
- Muskelsmerter
- Hovedpine
- Træthed
- Generel utilpashed
- Kulderystelser
- Svedtendens\*
- Kvalme\*
- Ændrede spisevaner\*\*
- Diarré
- Opkastning

- Svedtendens og usædvanlig svedtendens\*\*
- Søvnighed\*\*
- Irritabilitet\*\*
- Usædvanlig gråd\*\*
- Feber\*\*\*

*\*Indberettet som Almindelig hos voksne og ældre*

*\*\*Kun indberettet hos spædbørn og små børn i alderen 6-35 måneder*

*\*\*\*Kun indberettet som Meget almindelig hos børn i alderen 6 måneder til 8 år. Indberettet som Almindelig hos unge og voksne i alderen 9-60 år og Ikke almindelig hos ældre (over 61 år)*

Almindelig (forekommer hos 1 til 10 brugere ud af 100):

- Ledsmerter
- Blødning på injektionsstedet
- Appetitløshed

Ikke almindelig (forekommer hos 1 til 10 brugere ud af 1.000):

- Nældefeber (urticaria)

Disse bivirkninger er sædvanligvis lette og forsvinder inden for 3 dage uden behandling. SØG LÆGE, hvis bivirkningerne varer ved.

Birvirkninger hos patienter med underliggende langvarige medicinske problemer, såsom diabetes, lungesygdom eller hjerteproblemer, og svækket immunforsvar, såsom HIV-patienter

Kvalme, ledsmerter, diarré og appetitløshed er meget hyppigt rapporterede bivirkninger i denne population. Endvidere er opkastning hyppigt rapporteret.

Andre sjældne bivirkninger, som er set efter rutinemæssig brug:

Nedenstående yderligere bivirkninger er forekommet i dagene og ugerne efter vaccination med Focetria H1N1v-vaccine, som er en anden vaccine, der ligner AFLUNOV og indeholder det samme adjuvans. Disse bivirkninger kan måske også forekomme med AFLUNOV.

- Generelle hudreaktioner inklusive
  - Kløe
  - Udslæt eller hævelse af hud og slimhinder
  - Angioødem (unormal hævelse af huden, sædvanligvis omkring øjne, af læber, tunge, hænder eller fødder, som følge af en allergisk reaktion)
- Mave-tarmlidelser såsom:
  - Mavesmerter
- Svimmelhed, døsighed
- Neurologiske lidelser som
  - Stikkende eller pulserende smerte langs en eller flere nerver
  - Prikken
  - Krampe
  - Neuritis (nervebetændelse)
  - Besvimelse eller fornemmelse af at være ved at besvime (synkope eller præsynkope)
- Hævede lymfekirtler, hjertebanken (uregelmæssige eller kraftige hjerteslag), takykardi (hurtigere hjerteslag end normalt), svaghed, smerte i arme/ben og hoste, asteni (usædvanlig kraftsløshed)



- Allergiske reaktioner, muligvis med åndenød, hivende vejrtrækning, hævelse af svælget eller førende til et farligt fald i blodtrykket, som kan føre til shock, hvis det ikke behandles. Lægerne kender til denne risiko, og de har derfor udstyr til akut behandling til brug i disse tilfælde.

Herudover er bivirkninger i listen nedenfor set i dagene eller ugerne efter vaccination med vacciner med eller uden adjuvans, som gives rutinemæssigt hvert år for at forebygge sæsoninfluenza. Disse bivirkninger kan forekomme med AFLUNOV.

- Lavt blodpladeantal, som kan medføre blødning eller blå mærker
- Vaskulitis (betændelse i blodkarrene, hvilket kan forårsage hududslæt, ledsmerter og nyreproblemer)
- Erythema multiforme (en slags allergisk hudreaktion, der forekommer som respons på lægemidler, infektioner eller sygdomme)
- Neurologiske lidelser som encephalomyelitis (betændelse i centralnervesystemet) og en slags lammelse, som kaldes Guillain-Barrés syndrom
- Hævelse, smerter og rødme på injektionsstedet, der dækker mere end 10 cm og varer mere end én uge (cellulitislignende reaktion på injektionsstedet)
- Kraftig hævelse af armen eller benet, der er injiceret, som varer mere end én uge

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar denne vaccine utilgængeligt for børn.

Brug ikke AFLUNOV efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (efter Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### AFLUNOV indeholder

- Aktivt stof:  
Influenzavirus-overfladeantigener (hæmagglutinin og neuraminidase)\* fra stammen:

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

\* formeret i befrugtede hønseæg fra sunde hønsehold

\*\* udtrykt som mikrogram hæmagglutinin.

- Adjuvans MF59C.1:  
Vaccinen indeholder pr. 0,5 ml 9,75 mg squalen, 1,175 mg polysorbat, 1,175 mg sorbitantrioleat, 0,66 mg natriumcitrat og 0,04 mg citronsyre.
- Øvrige indholdsstoffer:  
Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, kaliumchlorid, kaliumdihydrogenphosphat, dinatriumphosphatdihydrat, magnesiumchloridhexahydrat, calciumchloriddihydrat og vand til injektioner.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

AFLUNOV er en injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte.

Suspensionen er en mælkehvid væske.

Den leveres i en injektionssprøjte klar til brug med en enkelt dosis på 0,5 ml til injektion.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller:**

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italien.

#### **Fremstiller**

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Holland

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.**

Du kan finde yderligere information om AFLUNOV på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>