

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

AFLUNOV Injektionssuspension in einer Fertigspritze.

Zoonotischer Influenzaimpfstoff (H5N1) (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert).

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Influenzavirus-Oberflächenantigene (Hämagglutinin und Neuraminidase)\* vom Stamm:

A/Turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-ähnlicher Stamm (NIBRG-23) (Stamm 2.2.1) 7,5 Mikrogramm\*\*  
pro 0,5 ml Dosis

\* vermehrt in befruchteten Hühnereiern aus gesunden Hühnerbeständen

\*\* in Mikrogramm Hämagglutinin ausgedrückt.

MF59C.1 als Adjuvans, bestehend aus:

Squalen	9,75 Milligramm pro 0,5 ml
Polysorbat 80	1,175 Milligramm pro 0,5 ml
Sorbitan-Trioleat	1,175 Milligramm pro 0,5 ml
Natriumcitrat	0,66 Milligramm pro 0,5 ml
Citronensäure	0,04 Milligramm pro 0,5 ml

AFLUNOV kann Restbestandteile von Ei- und Hühnerproteinen, Ovalbumin, Kanamycin, Neomycinsulfat, Formaldehyd, Hydrocortison und Cetyltrimethylammoniumbromid enthalten, welche während des Herstellungsprozesses verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionssuspension in einer Fertigspritze.

Milchig-weiße Flüssigkeit.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Aktive Immunisierung gegen Influenza-A-Viren des H5N1-Subtyps bei Personen im Alter von 6 Monaten und älter.

AFLUNOV sollte unter Beachtung der amtlichen Empfehlungen angewendet werden.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Personen im Alter von 6 Monaten und älter: Anwendung von zwei Dosen (von jeweils 0,5 ml) im Abstand von 21 Tagen.

Die Daten hinsichtlich einer dritten Dosis (Auffrischungsimpfung), die 6 Monate nach der ersten Dosis verabreicht wurde, sind begrenzt (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1).

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei älteren Personen über 70 Jahren vor (siehe Abschnitt 5.1).

Falls eine Influenza-Pandemie aufgrund des A/H5N1-Virus offiziell ausgerufen wird, können Personen, die bereits früher mit einer oder zwei Dosen von AFLUNOV geimpft worden sind, das Hämagglutinin (HA)-Antigen enthielt, welches von einem anderen Stamm desselben Influenza-Subtyps wie der pandemische Influenzastamm abgeleitet worden war, eine einzelne Dosis anstelle der zwei Dosen AFLUNOV erhalten, die bei zuvor ungeimpften Personen notwendig sind (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Kinder und Jugendliche*

Zur Anwendung bei Kindern unter 6 Monaten liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Der Impfstoff wird durch intramuskuläre Injektion vorzugsweise in den anterolateralen Aspekt des Oberschenkels bei Kleinkindern oder in die Deltamuskulatur des Oberarms bei älteren Personen verabreicht.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Anamnese mit anaphylaktischen (d.h. lebensbedrohlichen) Reaktionen gegen irgendeinen Bestandteil oder Restbestandteil (Ei- und Hühnerproteine, Ovalbumin, Kanamycin, Neomycinsulfat, Formaldehyd, Hydrocortison und Cetyltrimethylammoniumbromid) in diesem Impfstoff.

Im Falle einer pandemischen Situation, die durch den in diesem Impfstoff enthaltenen Stamm verursacht wurde, kann jedoch die Verabreichung dieses Impfstoffs an Personen mit anaphylaktischen Reaktionen in der Anamnese, wie oben definiert, zweckmäßig sein, vorausgesetzt die Einrichtungen zur Wiederbelebung sind im Bedarfsfall sofort verfügbar.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen der Name und die Chargennummer des verabreichten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Bei Verabreichung dieses Impfstoffes an Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1) oder einen Restbestandteil (Eier, Hühnerproteine, Ovalbumin, Kanamycin, Neomycinsulfat, Formaldehyd, Hydrocortison und Cetyltrimethylammoniumbromid) ist besondere Vorsicht geboten.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen muss dafür gesorgt sein, dass für den Fall seltener anaphylaktischer Reaktionen nach Verabreichung des Impfstoffes eine entsprechende medizinische Behandlung und Überwachung sofort verfügbar ist.

Bei Patienten mit fieberhaften Erkrankungen sollte die Immunisierung bis zur Entfieberung verschoben werden.

#### Immungeschwächte Personen

Bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem, sei es aufgrund einer immunsuppressiven Therapie, eines genetischen Defekts, einer HIV-Infektion oder anderer Ursachen, kann die Immunantwort auf eine aktive Immunisierung vermindert sein.

Der Impfstoff darf unter keinen Umständen intravaskulär oder intradermal verabreicht werden.

Es liegen keine Daten zum subkutanen Verabreichungsweg von AFLUNOV vor. Daher müssen von den Verantwortlichen im Gesundheitswesen der Nutzen und die potenziellen Risiken einer Verabreichung des Impfstoffs an Personen mit Thrombozytopenie oder anderen Blutungsstörungen eingeschätzt werden, bei denen eine intramuskuläre Injektion kontraindiziert ist, außer der potenzielle Nutzen überwiegt das Blutungsrisiko.

### Schutz gegen Influenza

Es gibt kein etabliertes Immunkorrelat für den Schutz vor Influenza A (H5N1).

Eine schützende Immunantwort kann möglicherweise nicht bei allen geimpften Personen ausgelöst werden.

Ein gewisser Grad einer kreuzreaktiven Immunität wurde gegen H5N1-Viren aus von dem Impfstamm abweichenden Stämmen beobachtet. Der Umfang des Schutzes, der gegen H5N1-Stämme anderer Kladen hervorgerufen werden kann, ist jedoch nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.1).

Es liegen keine Sicherheits-, Immunogenitäts- oder Wirksamkeitsdaten vorliegen, die die Austauschbarkeit von AFLUNOV mit anderen monovalenten H5N1-Impfstoffen unterstützen.

Synkopen (Ohnmacht), können nach oder sogar vor einer Impfung als psychogene Reaktion auf den Einstich mit der Injektionsnadel auftreten. Diese können während der Erholungsphase von neurologischen Symptomen wie vorübergehende Sehstörung, Parästhesie und tonisch-klonischen Bewegungen der Gliedmaßen begleitet sein. Es ist wichtig, dass im Vorfeld Maßnahmen ergriffen werden, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern.

Bestandteile mit bekannter Wirkung

#### *Natrium*

Dieser Impfstoff enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. er ist nahezu „natriumfrei“.

#### *Kalium*

Dieser Impfstoff enthält Kalium, aber weniger als 1 mmol (39 mg) pro Dosis, d. h. er ist nahezu „kaliumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

AFLUNOV kann gleichzeitig mit nicht-adjuvantierten saisonalen Influenzaimpfstoffen verabreicht werden und die Immunisierung sollte an verschiedenen Gliedmaßen durchgeführt werden.

Zur gleichzeitigen Verabreichung von AFLUNOV mit Impfstoffen, bei denen es sich nicht um nicht-adjuvantierte saisonale Influenzaimpfstoffe handelt, liegen keine Daten vor.

Falls die gleichzeitige Verabreichung mit einem anderen Impfstoff in Erwägung gezogen wird, sollten die Impfungen an verschiedenen Gliedmaßen durchgeführt werden. Hierbei ist zu beachten, dass die Nebenwirkungen verstärkt auftreten können.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Die begrenzten Daten, die von Frauen vorliegen, welche während der klinischen Prüfungen mit AFLUNOV oder vergleichbaren pandemischen MF59C.1-adjuvantierten H1N1v-Impfstoffen schwanger wurden, waren für eine Beurteilung der mit dem Impfstoff während einer Schwangerschaft verbundenen Risiken nicht ausreichend.

Es wird allerdings geschätzt, dass während der H1N1-Pandemie 2009 mehr als 90.000 Frauen während der Schwangerschaft mit Focetria (einem pandemischen H1N1-Impfstoff, der mit AFLUNOV vergleichbar ist) geimpft wurden, der dieselbe Menge von adjuvantiertem MF59C.1 enthält wie AFLUNOV.

Daten von Meldungen unerwünschter Ereignisse aus der Spontanerfassung nach Markteinführung und einer Interventionsstudie ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen einer Focetria-Exposition während der Schwangerschaft.

Darüber hinaus zeigten zwei große Beobachtungsstudien zur Beurteilung der Sicherheit einer Focetria-Exposition während der Schwangerschaft bei fast 10.000 geimpften schwangeren Frauen und ihrem Nachwuchs im Vergleich zur ungeimpften Kontrolle keine Zunahme der Häufigkeit von

Schwangerschaftsdiabetes, Präeklampsie, Fehlgeburten, Totgeburten, niedrigem Geburtsgewicht, Frühgeburt, Tod des Neugeborenen und kongenitalen Missbildungen.

Da davon auszugehen ist, dass AFLUNOV nicht in einer Notfallsituation angewendet wird, kann die Verabreichung während der Schwangerschaft als Vorsichtsmaßnahme verschoben werden.

Die Verantwortlichen im Gesundheitswesen müssen den Nutzen und die potenziellen Risiken einer Verabreichung des Impfstoffs an Schwangere unter Beachtung der amtlichen Empfehlungen abschätzen.

#### Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung von AFLUNOV während der Stillzeit vor. Der potenzielle Nutzen für die Mutter und die Risiken für den Säugling sollten vor der Verabreichung von AFLUNOV an stillende Mütter berücksichtigt werden.

#### Fertilität

Es liegen keine Daten zur menschlichen Fertilität vor. Eine Studie an Kaninchen zeigte keine toxischen Auswirkungen von AFLUNOV auf die Fortpflanzung und Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Die männliche Fertilität wurde bei Tieren nicht untersucht.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

AFLUNOV hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der in Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen können jedoch vorübergehend Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### **Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Die Sicherheit des MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoffs, der entweder den Stamm A/turkey/Turkey/1/2005 oder den Stamm A/Vietnam/1194/2004 enthielt, wurde in neun klinischen Prüfungen bei gesunden Probanden an 5055 Erwachsenen und älteren Personen (7,5 oder 15 Mikrogramm HA) und Kindern (7,5 Mikrogramm HA) evaluiert. Von den erwachsenen Probanden waren 4041 18 bis 60 Jahre alt, 540 Probanden waren ältere Personen von 61 Jahren oder älter.

In der pädiatrischen Population waren 214 Probanden 6 bis 35 Monate alt, 167 Probanden 3 bis 8 Jahre alt und 93 Probanden 9 bis 17 Jahre alt.

Das Gesamtsicherheitsprofil war bei Erwachsenen, älteren Personen sowie Kindern und Jugendlichen vergleichbar.

Unabhängig von der Antigendosis oder der Altersgruppe waren die meisten lokalen und systemischen Nebenwirkungen nach der Anwendung von kurzer Dauer, setzten kurz nach dem Zeitpunkt der Impfung ein und waren von leichter oder mittelschwerer Art. In allen Studien fand sich nach der zweiten Impfung eine allgemeine Tendenz zu einer Reduktion der berichteten lokalen Nebenwirkungen, verglichen mit der ersten Injektion.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren waren die am häufigsten ( $\geq 10\%$ ) berichteten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (59 %), Myalgie (34 %), Kopfschmerzen (26 %), Rötungen an der Injektionsstelle (24 %), Ermüdung (24 %), Verhärtungen an der Injektionsstelle (21 %), Schwellungen an der Injektionsstelle (15 %), Schüttelfrost (13 %) und Unwohlsein (13 %).

Bei älteren Personen ( $\geq 61$  Jahre) waren die am häufigsten ( $\geq 10\%$ ) berichteten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (35 %), Myalgie (24 %), Rötungen an der Injektionsstelle (17 %), Kopfschmerzen (16 %), Schüttelfrost (12 %), Ermüdung (10 %) und Unwohlsein (10 %).

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren waren die am häufigsten ( $\geq 10\%$ ) berichteten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (95 %), Kopfschmerzen (61 %), Myalgie (60 %), Ermüdung (41 %), Rötungen an der Injektionsstelle (60 %), Verhärtungen an der Injektionsstelle (34 %), Schwellungen an der Injektionsstelle (34 %), Unwohlsein (32 %), Übelkeit (25 %), Schwitzen (18 %), Schüttelfrost (19 %), Diarrhö (18 %) und Ecchymose an der Injektionsstelle (16 %).

Bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten waren die am häufigsten ( $\geq 10\%$ ) berichteten Nebenwirkungen Rötungen an der Injektionsstelle (62 %), Reizbarkeit (57 %), Druckschmerz (55 %), unübliches Weinen (48 %), Schläfrigkeit (45 %), Verhärtungen an der Injektionsstelle (38 %), Schwellungen an der Injektionsstelle (37 %), Veränderung der Essgewohnheiten (36 %), Diarrhö (34 %), Fieber (27 %), Ecchymose an der Injektionsstelle (19 %), Erbrechen (10 %), Schwitzen (10 %) und ungewöhnliches Schwitzen (10 %).

Die nach jeder der Impfdosen (d.h. erste, zweite Dosis oder Auffrischungsdosis) gemeldeten gezielt abgefragten und nicht gezielt abgefragten Nebenwirkungen bei Personen aller Altersgruppen sind nach der Häufigkeit ihres Auftretens und der Systemorganklasse gemäß MedDRA-Konvention aufgeführt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

MedDRA-Systemorgan-klasse	Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )	Häufig ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Selten ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Veränderung der Essgewohnheiten <sup>1</sup>	Appetitlosigkeit		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit <sup>2</sup> , Diarrhö <sup>2</sup> , Erbrechen <sup>2</sup>			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Schwitzen <sup>2</sup> , ungewöhnliches Schwitzen <sup>1</sup>		Urtikaria	

<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Myalgie	Arthralgie		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Schwellungen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, , Druckschmerz an der Injektionsstelle <sup>1</sup> , , Verhärtungen an der Injektionsstelle, , Rötungen an der Injektionsstelle, , Ecchymose an der Injektionsstelle <sup>2</sup> , , Ermüdung, Unwohlsein, Schüttelfrost/Frösteln, , Schläfrigkeit <sup>1</sup> , Reizbarkeit <sup>1</sup> , , unübliches Weinen <sup>1</sup> , Fieber <sup>3</sup>	Blutung an der Injektionsstelle		

<sup>1</sup> Meldungen nur bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 6-35 Monaten.

<sup>2</sup> Bei Erwachsenen (18-60 Jahre) und älteren Personen (≥ 61 Jahre) als häufig gemeldet.

<sup>3</sup> Nur bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren als sehr häufig gemeldet. Bei Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 9 bis 60 Jahren als häufig gemeldet und bei älteren Personen (≥ 61 Jahre) als gelegentlich.

Ein Großteil dieser Nebenwirkungen klingt im Allgemeinen innerhalb von 3 Tagen ohne Behandlung wieder ab.

#### Klinische Studien mit speziellen Patientenpopulationen

In zwei klinischen Studien, V87\_25 und V87\_26, mit speziellen Patientenpopulationen wurde das Auftreten von Nebenwirkungen bei erwachsenen (18-60 Jahre) und älteren Probanden (≥ 61 Jahre), die entweder gesund waren oder bei denen eine Grunderkrankung oder eine immunsuppressive Erkrankung vorlag, ausgewertet.

Im Rahmen der Studien V87\_25 und V87\_26 stimmten die Daten für die Sicherheit von AFLUNOV bei gesunden Probanden mit den aus früheren klinischen Studien vorliegenden Daten zur Sicherheit überein. Bei immungeschwächten Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren wurden allerdings leicht höhere Raten für Übelkeit (13,0 %) berichtet. Darüber hinaus wurden für immungeschwächte Probanden und Probanden mit Grunderkrankungen höhere Raten für Arthralgie (bis zu 23,3 %) berichtet.

Die im Folgenden aufgeführten abgefragten Nebenwirkungen wurden in diesen beiden Studien zusätzlich erfasst und mit den nachstehend genannten Häufigkeiten für alle Probanden, die AFLUNOV erhielten, unabhängig vom Alter oder Gesundheitszustand, berichtet: Durchfall (bis zu 11,9 %), Appetitverlust (bis zu 10,9 %) und Erbrechen (bis zu 1,7 %). In beiden Studien wurden für Probanden mit Grunderkrankungen und immunsuppressiven Erkrankungen im Vergleich zu gesunden Probanden (unabhängig vom Alter) häufiger Fälle mit Durchfall, Appetitverlust und Erbrechen berichtet.

Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung

Es liegen keine Erfahrungen mit AFLUNOV nach der Markteinführung vor.

Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, die in klinischen Studien erfasst wurden, liegen Meldungen der folgenden Nebenwirkungen aus der Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung von Focetria H1N1v vor (zugelassen für die Anwendung ab dem Alter von 6 Monaten während der Influenzapandemie 2009, und mit dem gleichen MF59-Adjuvans und hergestellt nach dem gleichen Verfahren wie AFLUNOV).

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Lymphadenopathie

#### Erkrankungen des Immunsystems

Allergische Reaktionen, anaphylaktische Reaktionen einschließlich Dyspnoe, Bronchospasmus, laryngeales Ödem, die in seltenen Fällen zu Schock führen

#### Erkrankungen des Nervensystems

Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Synkope, Präsynkope, Neuralgie, Parästhesien, Krämpfe und Neuritis

#### Herzerkrankungen

Palpitationen, Tachykardie

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Husten

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Bauchschmerzen

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Generalisierte Hautausschläge einschließlich Juckreiz, unspezifischer Ausschlag, Angioödem

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Asthenie

Nach der Markteinführung von saisonalen nicht-adjuvantierten trivalenten Impfstoffen für alle Altersgruppen und einem saisonalen trivalenten MF59-adjuvantierter Subunit-Influenzaimpfstoff, zugelassen für Personen ab 65 Jahren, wurde in Anwendungsbeobachtungen über folgende zusätzliche Nebenwirkungen berichtet:

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Thrombozytopenie (in einigen Fällen reversible Thrombozytenzahlen von unter 5000/mm<sup>3</sup>)

#### Erkrankungen des Nervensystems

Neurologische Störungen wie Enzephalomyelitis und Guillain-Barré-Syndrom

#### Gefäßerkrankungen



Vaskulitis, die mit einer vorübergehenden renalen Beteiligung verbunden sein kann.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Erythema multiforme

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Großflächiges Anschwellen der injizierten Extremität über eine Dauer von mehr als einer Woche, Cellulite-ähnliche Reaktionen an der Injektionsstelle (in einigen Fällen Schwellung, Schmerzen und Rötung eines Bereichs von mehr als 10 cm sowie über eine Dauer von mehr als einer Woche)

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.gz

### **4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Influenzaimpfstoff, ATC-Code: J07BB02.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden klinische Studien mit AFLUNOV durchgeführt, bei denen entweder der Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (Stamm 1) oder der Stamm A/Turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (Stamm 2.2.1) eingesetzt wurde.

#### Immunantwort auf AFLUNOV A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) und A/Turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)

##### Erwachsene (18-60 Jahre)

Eine klinische Prüfung der Phase II (V87P1) wurde mit AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) bei 312 gesunden Erwachsenen durchgeführt. Zwei Dosen AFLUNOV wurden in einem Abstand von 3 Wochen an 156 gesunde Erwachsene verabreicht. Die Immunogenität wurde bei 149 Probanden beurteilt.

2.693 erwachsene Probanden wurden in eine andere klinische Prüfung der Phase III (V87P13) aufgenommen und erhielten in einem Abstand von 3 Wochen zwei Dosen AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004). Die Immunogenität wurde in einer Untergruppe (N=197) der Studienpopulation beurteilt.

In eine dritte klinische Studie (V87P11) wurden 194 Erwachsene aufgenommen, denen zwei Dosen AFLUNOV (A/Turkey/Turkey/1/2005) in einem Abstand von 3 Wochen verabreicht wurden. Die Immunogenität wurde bei 182 Probanden beurteilt.

Die Seroprotektionsrate\*, die Serokonversionsrate\*\* und der Serokonversionsfaktor\*\*\* in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 und H5N1 A/Turkey/Turkey/1/2005 wurden bei Erwachsenen mittels SRH (single radial haemolysis) bestimmt und sind wie folgt:

Anti-HA-Antikörper (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=149	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=197	Studie V87P11 A/Turkey/Turkey/1/2005 21 Tage nach der 2. Dosis N=182
Seroprotektionsrate (95% KI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Serokonversionsrate (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-Antikörper (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=69	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=128	-
Baseline-Serostatus	<4 mm <sup>2</sup>	≥4 mm <sup>2</sup>	-
Seroprotektionsrate (95%-KI)*	87 % (77-94)	94 % (88-97)	-
Serokonversionsrate (95 %-KI)**	87 % (77-94)	73 % (65-81)	-
Serokonversionsfaktor (95 %-KI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

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

\*\* Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich ≥ 25 mm<sup>2</sup> für Probanden, die bei Baseline seronegativ waren (SHR-Bereich ≤ 4 mm<sup>2</sup> an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50 %) im SHR-Bereich für Probanden, die bei Baseline seropositiv waren (SHR-Bereich > 4 mm<sup>2</sup> an Tag 1)

\*\*\* geometrische Mittelwerte (GMR) des SRH

Die Ergebnisse der Mikroneutralisation (MN) gegen homologe A/Vietnam/1194/2004-Stämme zeigen eine Seroprotektionsrate und Serokonversionsrate zwischen 67 % (60-74) und 85 % (78-90) bzw. 65 % (58-72) und 83 % (77-89). Die Immunantwort auf die Impfung, die mit Hilfe des MN-Tests beurteilt wurde, entspricht den mittels SRH gemessenen Ergebnissen.

In der Studie V87P11 weisen die MN-Ergebnisse gegen homologe A/Turkey/Turkey/1/2005-Stämme auf eine Seroprotektions- und Serokonversionsrate von 85 % (79-90) bzw. 93 % (89-96) hin. Die mit dem MN-Test beurteilte Immunreaktion auf die Impfung entspricht den Ergebnissen, die mittels SRH erhalten wurden.

Die Antikörperpersistenz nach der Grundimmunisierung wurde in dieser Population mittels Hämagglutinationshemmtest (HAH), SRH und MN-Test ermittelt. Verglichen mit den Antikörpertitern, die am Tag 43 nach Abschluss der Grundimmunisierung erreicht wurden, waren die Antikörpertiter am Tag 202 um ein Fünftel auf die Hälfte der vorherigen Werte reduziert.

#### Ältere Patienten (≥ 61 Jahre)

Die Seroprotektionsrate\*, die Serokonversionsrate\*\* und der Serokonversionsfaktor\*\*\* in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 und A/Turkey/Turkey/1/2005) wurden bei Probanden über 61 Jahren (eine begrenzte Zahl der Patienten war über 70 Jahre alt; N=123) mittels SRH (single radial haemolysis) in drei klinischen Studien bestimmt und sind aus untenstehender Tabelle ersichtlich:

Anti-HA-Antikörper (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=84 <sup>a</sup>	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=210 <sup>b</sup>	Studie V87P11 A/Turkey/Turkey/1/2005 21 Tage nach der 2. Dosis N=132 <sup>c</sup>
Seroprotektionsrate (95% KI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Serokonversionsrate (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-Antikörper (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=66	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=143
Baseline-Serostatus	<4 mm <sup>2</sup>	≥4 mm <sup>2</sup>
Seroprotektionsrate (95% KI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Serokonversionsrate (95% KI)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Serokonversionsfaktor (95% KI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

<sup>a</sup> Alter: 62-88 Jahre; <sup>b</sup> Alter: 61-68 Jahre; <sup>c</sup> Alter: 61-89 Jahre

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

\*\* Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich ≥ 25 mm<sup>2</sup> für Probanden, die bei Baseline seronegativ waren (SHR-Bereich ≤ 4 mm<sup>2</sup> an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50%) im SHR-Bereich für Probanden, die bei Baseline seropositiv waren (SHR-Bereich > 4 mm<sup>2</sup> an Tag 1)

\*\*\* geometrische Mittelwerte (GMR) des SRH

Die MN-Ergebnisse gegen homologe A/Vietnam/1194/2004-Stämme (Studien V87P1 und V87P13) zeigen eine Seroprotektionsrate und Serokonversionsrate im Bereich zwischen 57 % (50-64) und 79 % (68-87) bzw. 55 % (48-62) und 58 % (47-69). Die MN-Ergebnisse weisen ähnlich wie die SRH-Ergebnisse auf eine starke Immunantwort nach Abschluss der Grundimmunisierung bei einer älteren Probandenpopulation hin.

In der Studie V87P11 weisen die MN-Ergebnisse gegen homologe A/Turkey/Turkey/1/2005-Stämme auf eine Seroprotektions- und Serokonversionsrate von 68 % (59-75) bzw. 81 % (74-87) hin. Die mit dem MN-Test beurteilte Immunreaktion auf die Impfung ist ähnlich wie die Ergebnisse, die mittels SRH erhalten wurden.

Die Antikörperpersistenz nach der Grundimmunisierung wurde bei älteren Patienten, die mittels HAH, SRH und MN-Test bestimmt wurde, am Tag 202 im Vergleich zum Tag 43 nach Abschluss des Grundimmunisierungsschemas von der Hälfte auf ein Fünftel der Werte nach der Impfung reduziert. Bis zu 50 % (N=33) der älteren Probanden im Alter von 62 bis 88 Jahren, die in der Studie V87P1 mit AFLUNOV immunisiert worden waren, zeigten noch immer eine Seroprotektion an Monat 6.

Eine dritte (Auffrischungs)-Dosis von AFLUNOV wurde ab 6 Monaten nach der Grundimmunisierung verabreicht. Die SRH-Ergebnisse sind nachstehend angegeben.

Die Seroprotektionsrate\*, die Serokonversionsrate\*\* und der Serokonversionsfaktor\*\*\* in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 wurden mittels SRH (single radial haemolysis) bestimmt und sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

	Studie V87P1 Erwachsene Auffrischungs-dosis nach der 2. Dosis	Studie V87P2 Erwachsene Auffrischungs-dosis nach der 2. Dosis	Studie V87P1 ältere Personen Auffrischungs-dosis nach der 2. Dosis
SRH	N=71	N=13	N=38
Seroprotektionsrate (95% KI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Serokonversionsrate (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-Bereich ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich ≥ 25 mm<sup>2</sup> für Probanden, die bei Baseline seronegativ waren (SHR-Bereich ≤ 4 mm<sup>2</sup> an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50%) im SHR-Bereich für Probanden, die bei Baseline seropositiv waren (SHR-Bereich > 4 mm<sup>2</sup> an Tag 1)

\*\*\* geometrische Mittelwerte (GMR) des SRH

## Daten zur Kreuzreaktivität bei Erwachsenen

*Kreuzreaktive Immunantwort, die von A/Vietnam/1194/2004 gegen A/Turkey/Turkey/1/2005 und A/Indonesia/5/2005 ausgelöst wurde*

Eine gewisse heterologe Immunantwort gegen A/Turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; Stamm 2.2) und A/Indonesia/5/2005 (Stamm 2.1) war sowohl nach der zweiten als auch nach der dritten Impfung nachweisbar, was auf eine Kreuzreaktivität des Stamm 1-Impfstoffs gegen die Stämme der Gruppe 2 hindeutet.

Die Seroprotektionsrate\*, die Serokonversionsrate\*\* und der Serokonversionsfaktor\*\*\* in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Turkey/Turkey/1/2005 wurden nach der zweiten Dosis bei Erwachsenen zwischen 18 und 60 Jahren mittels SRH (single radial haemolysis) und HAH (Hämagglutinationshemmtest) bestimmt und sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

	Anti-HA-Antikörper	Studie V87P12 21 Tage nach der 2. Dosis N=60	Studie V87P3 21 Tage nach der 2. Dosis N=30	Studie V87P13 21 Tage nach der 2. Dosis N=197
SRH	Seroprotektionsrate (95% KI)*	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Serokonversionsrate (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
HAH	Seroprotektionsrate (95% KI)°	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Serokonversionsrate (95% KI)°	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Serokonversionsfaktor (95% KI)°°	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

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

\*\* Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich  $\geq 25 \text{ mm}^2$  für Probanden, die bei Baseline seronegativ waren (SHR-Bereich  $\leq 4 \text{ mm}^2$  an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50%) im SHR-Bereich für Probanden, die bei Baseline seropositiv waren (SHR-Bereich  $> 4 \text{ mm}^2$  an Tag 1)

\*\*\* geometrische Mittelwerte (GMR) des SRH

° gemessen mit dem HAH  $\geq 40$

°° geometrische Mittelwerte (GMR) des HAH

Die MN-Ergebnisse für die drei klinischen Studien in der o. g. Tabelle ergaben eine Seroprotektionsrate und Serokonversionsrate gegen A/Turkey/Turkey/2005 im Bereich zwischen 10% (2-27) und 39% (32-46) bzw. 10% (2-27) und 36% (29-43). Die MN-Ergebnisse zeigen eine GMR gegen A/Turkey/Turkey/2005 im Bereich zwischen 1,59 und 2,95.

*Kreuzreaktive Immunantwort, die von A/Turkey/Turkey/1/2005 gegen A/Indonesia/5/2005 und A/Vietnam/1194/2004 ausgelöst wurde*

Eine heterologe Immunantwort gegen A/Indonesia/5/2005 (Stamm 2.1) war in der Studie V87P11 nach der zweiten Impfung zu beobachten, was auf eine Kreuzreaktivität des Stamm 2.2.1-Impfstoffs gegen Stämme der Gruppe 2.1 hindeutet.

Die Seroprotektionsrate\*, die Serokonversionsrate\*\* und der Serokonversionsfaktor\*\*\* in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Indonesia/5/2005 und A/Vietnam/1194/2004 wurden nach der

zweiten Dosis bei Erwachsenen (18 - 60 Jahre) und älteren Probanden ( $\geq 61$  Jahre) mittels SRH und HAH bestimmt und sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

Anti-HA-Antikörper		V87P11 Erwachsene (18-60 Jahre) N=182		V87P11 Ältere Personen (61-89 Jahre) N=132	
		A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004	A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004
SRH	Seroprotektionsrate (95% KI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 52-69	45 (37-54)
	Serokonversionsrate (95% KI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Serokonversionsfaktor (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	
HAH	Seroprotektionsrate (95% KI) <sup>o</sup>	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Serokonversionsrate (95% KI) <sup>o</sup>	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Serokonversionsfaktor (95% KI) <sup>oo</sup>	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

<sup>a</sup> tatsächlicher Altersbereich der eingeschlossenen Patientenpopulation

\* gemessen mit SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich  $\geq 25 \text{ mm}^2$  für Probanden, die bei Baseline seronegativ waren (SHR-Bereich  $\leq 4 \text{ mm}^2$  an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50%) im SHR-Bereich für Probanden, die bei Baseline seropositiv waren (SHR-Bereich  $> 4 \text{ mm}^2$  an Tag 1)

\*\*\* geometrische Mittelwerte des SRH

<sup>o</sup> gemessen mit dem HAH  $\geq 40$

<sup>oo</sup> geometrische Mittelwerte des HAH

Die MN-Ergebnisse für A/Indonesia/5/2005 zeigten eine Seroprotektionsrate von 38% (31-45) bei Erwachsenen (18-60 Jahre) und 14% (8-20) bei älteren Personen ( $\geq 61$  Jahre); eine Serokonversionsrate von 58% (50-65) bei Erwachsenen und 30% (23-38) bei älteren Personen und schließlich eine GMR von 4,67 (3,95-5,56) bei Erwachsenen und 2,19 (1,86-2,58) bei älteren Personen.

Die MN-Ergebnisse für A/Vietnam/1194/2004 zeigten eine Seroprotektionsrate von 10% (6-16) bei Erwachsenen (18-60 Jahre) und 6% (3-11) bei älteren Personen ( $\geq 61$  Jahre); eine Serokonversionsrate von 19% (13-25) bei Erwachsenen und 7% (4-13) bei älteren Personen und schließlich eine GMR von 1,86 (1,63-2,12) bei Erwachsenen und 1,33 (1,17-1,51) bei älteren Personen.

#### Aktivierung des Langzeit-Immungedächtnisses durch die Auffrischungsdosis:

Eine einzelne Impfung mit AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) induzierte eine hochgradige und rasche serologische Reaktion bei Probanden, die 6 bis 8 Jahre früher eine Grundimmunisierung mit zwei Dosen eines anderen H5N-Ersatzimpfstoffs mit derselben Formulierung wie AFLUNOV, aber unter Verwendung des H5N3-Stamms erhalten hatten.

In einer klinischen Phase-I-Prüfung (V87P3) wurden erwachsenen Probanden zwischen 18 und 65 Jahren, die 6 bis 8 Jahre zuvor eine Grundimmunisierung mit 2 Dosen MF59-adjuvantiertem H5N3-Impfstoff/A/Duck/Singapore/97 erhalten hatten, 2 Auffrischungsdosen von AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) verabreicht. Die SRH-Ergebnisse nach der ersten Dosis, die eine präpandemische Grundimmunisierung plus eine einzelne heterologe Auffrischungsdosis nachahmen, zeigten eine Seroprotektion und Serokonversionsraten von 100 % (74-100) und einen achtzehnfachen Anstieg im SHR-Bereich (GMR).

### Alternative Impfprogramme:

In einer klinischen Prüfung, die 4 verschiedene Impfprogramme bei 240 Probanden zwischen 18 und 60 Jahren auswertete, wobei die zweite Dosis entweder 1, 2, 3 oder 6 Wochen nach der ersten AFLUNOV-Dosis (A/Vietnam/1194/2004) erfolgte, erreichten alle Gruppen des Impfschemas 3 Wochen nach der zweiten Impfung hohe Konzentrationen für Antikörper, die mittels SHR bestimmt wurden. Die mittels SHR bestimmten Seroprotektionsraten reichten von 86 % bis 98 %; die Serokonversionsraten reichten von 64 % bis 90 % und die GMR reichte von 2,92 bis 4,57. Das Ausmaß der Immunantwort war geringer in jener Gruppe, die die zweite Dosis 1 Woche später erhielt und größer in den Gruppen mit längeren Abständen zwischen den Verabreichungen.

### Probanden mit Grunderkrankungen oder immunsuppressiven Erkrankungen:

Die Immunogenität von AFLUNOV (A/Turkey/Turkey/1/2005) bei erwachsenen (18 bis 60 Jahre) und älteren Probanden ( $\geq 61$  Jahre) mit Grunderkrankungen (Studie V87\_25) oder immunsuppressiven Erkrankungen (vorwiegend Probanden mit HIV-Infektion) (Studie V87\_26) wurde im Vergleich zu gesunden erwachsenen (18 bis 60 Jahre) und älteren Probanden ( $\geq 61$  Jahre) in zwei klinischen randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien (mit einem saisonalen trivalenten inaktivierten MF59-adjuvantierten Subunit-Influenzaimpfstoff, der für die Anwendung bei älteren Patienten ab 65 Jahren zugelassen ist, als Vergleichspräparat) beurteilt. In der Studie V87\_25 und der Studie V87\_26 waren 96 Probanden bzw. 67 Probanden älter als 70 Jahre. In beiden Studien wurde die Immunogenität von AFLUNOV sowohl nach der ersten als auch nach der zweiten Dosis mit Hilfe von HAH, SRH und MN-Test nachgewiesen.

Geometrischer Mittelwert\*, Seroprotektionsrate\*, Serokonversionsrate\* und der Serokonversionsfaktor\*\* für Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Turkey/Turkey/1/2005 wurden 21 Tage nach der zweiten Dosis mittels SRH (single radial haemolysis) bestimmt und sind wie folgt:

Studie V87_25				
	Erwachsene (20-60 Jahre) <sup>a</sup>	Erwachsene (19-60 Jahre) <sup>a</sup>	Ältere (61-84 Jahre) <sup>a</sup>	Ältere (61-79 Jahre) <sup>a</sup>
Anti-HA- Antikörper (SRH)	Erkrankungen N=140	Gesund N=57	Erkrankungen N=143	Gesund N=57
Geometrischer Mittelwert (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)
Seroprotektionsrate (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)
Serokonversionsrate (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)
Serokonversionsfaktor (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				
	Erwachsene (20-60 Jahre) <sup>a</sup>	Erwachsene (18-59 Jahre) <sup>a</sup>	Ältere (61-84 Jahre) <sup>a</sup>	Ältere (61-91 Jahre) <sup>a</sup>
Anti-HA- Antikörper (SRH)	Immun- geschwächt N = 143	Gesund N = 57	Immun- geschwächt N = 139	Gesund N = 62
Geometrischer Mittelwert (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)
Seroprotektionsrate (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)
Serokonversionsrate (95% KI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)

Serokonversionsfaktor (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)
----------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------

<sup>a</sup> tatsächlicher Altersbereich der eingeschlossenen Patientenpopulation

\* gemessen mit SRH-Test, Seroprotektion: SRH-Bereich  $\geq 25 \text{ mm}^2$ , Serokonversion: SRH-Bereich  $\geq 25 \text{ mm}^2$  für Probanden mit einem SRH-Bereich  $\leq 4 \text{ mm}^2$  bei Baseline oder einem Mindestanstieg von 50% im SRH-Bereich für Probanden mit  $> 4 \text{ mm}^2$ .

\*\* geometrische Mittelwerte des SRH

Die HAH-Ergebnisse für die beiden klinischen Studien zeigten niedrigere Werte als die, die im Rahmen der vorhergehenden Studien berichtet wurden. Die Serokonversionsraten gegen den homologen Stamm A/Turkey/Turkey/1/2005 reichten von 37,50% bis 43,10% bei gesunden Erwachsenen und von 19,18% bis 26,47% bei erwachsenen Probanden mit immunsuppressiven Erkrankungen oder Grunderkrankungen; die Serokonversionsraten reichten von 21,43% bis 30,65% und von 24,49% bis 27,86% bei älteren Probanden mit immunsuppressiven Erkrankungen oder Grunderkrankungen. In beiden Studien wurden vergleichbare Trends für Seroprotektionsraten beobachtet.

Die MN-Ergebnisse gegen den homologen Stamm A/Turkey/Turkey/1/2005 zeigen eine Serokonversionsrate von 66,67% bei gesunden Erwachsenen und reichen von 33,57% bis 54,14% bei Erwachsenen mit immunsuppressiven Erkrankungen oder Grunderkrankungen; die Serokonversionsraten reichten von 24,39% bis 29,03% bei gesunden älteren Probanden und von 31,65% bis 39,42% bei älteren Probanden mit immunsuppressiven Erkrankungen oder Grunderkrankungen. In beiden Studien wurden vergleichbare Trends für Seroprotektionsraten beobachtet.

In beiden Studien, V87\_25 und V87\_26, deuten die niedrigeren Werte für Antikörper (gemessen mit HAH, SRH und MN-Test) und die reduzierten Seroprotektionsraten bei Erwachsenen und älteren Probanden ( $\geq 61$  Jahre) mit Grunderkrankungen oder immunsuppressiven Erkrankungen darauf hin, dass AFLUNOV nicht dasselbe Maß an Schutz gegen den A/H5N1-Stamm erreicht wie bei gesunden Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4). Diese Studien boten begrenzte Daten zur Immunogenität bei Probanden mit einigen Grunderkrankungen (insbesondere Nierenfunktionsstörungen und periphere Gefäßerkrankungen) und einigen immunsuppressiven Erkrankungen (insbesondere transplantierte Patienten und Patienten, die im Rahmen einer Krebstherapie behandelt werden). In diesen Studien wurden bei gesunden älteren Probanden im Vergleich zu gesunden Erwachsenen auch niedrigere Werte für Antikörper und reduzierte Seroprotektionsraten gegen den homologen Stamm A/Turkey/Turkey/1/2005 gemessen, obwohl vorherige Untersuchungen die Induzierung ausreichender immunogener Reaktionen gegen H5N1-Stämme gezeigt hatten (siehe vorstehende Informationen zu älteren Patienten).

### Kinder und Jugendliche

Die Immunogenität von aH5N1 in der pädiatrischen Population wurde in Studie V87P6 und V87\_30 bewertet.

Studie V87P6 wurde mit AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) bei 471 Kindern zwischen 6 Monaten und 17 Jahren durchgeführt. Zwei Dosen AFLUNOV (7,5 Mikrogramm HA mit 100 % MF59-Adjuvans, jeweils 0,5 ml) wurden in einem Abstand von drei Wochen und eine dritte Dosis (7,5 Mikrogramm HA mit 100 % MF59-Adjuvans, jeweils 0,5 ml) wurde 12 Monate nach der ersten Dosis verabreicht. 3 Wochen nach der zweiten Impfung (Tag 43) erzielten alle Altersgruppen (d.h. 6 bis 35 Monate, 3 bis 8 Jahre und 9 bis 17 Jahre) hohe Antikörpertiter gegen (A/Vietnam/1194/2004), die mit SRH und HAH gemessen wurden und in der untenstehenden Tabelle angeführt sind.

	Kinder (6 bis 35 Monate)	Kinder (3 bis 8 Jahre)	Jugendliche (9 bis 17 Jahre)
	N=134	N=91	N=89

HAH	Seroprotektionsrate (95%-KI)* Tag 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Serokonversionsrate (95%-KI)**Tag 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Serokonversionsfaktor (95%-KI)*** Tag 43 bis Tag 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		<b>N=133</b>	<b>N=91</b>	<b>N=90</b>
	Seroprotektionsrate (95%-KI)° Tag 43	100 % (97-100)	100 % (96-100)	100 % (96-100)
	Serokonversionsrate (95%-KI)°° Tag 43	98 % (95-100)	100 % (96-100)	99 % (94-100)
	Serokonversionsfaktor (95%-KI)°°° Tag 43 bis Tag 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

\* Seroprotektion definiert als HAH-Titer  $\geq 1:40$

\*\* Serokonversion definiert als nicht messbarer Titer bis  $\geq 1:40$  oder 4-facher Anstieg von einem messbaren Titer an Tag 1

\*\*\* Geometrische Mittelwerte von HAH

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

°° Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich  $\geq 25 \text{ mm}^2$  für Probanden, die zu Beginn der Studie seronegativ waren (SHR-Bereich  $\leq 4 \text{ mm}^2$  an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50 %) im SHR-Bereich für Probanden, die zu Beginn der Studie seropositiv waren (SHR-Bereich  $> 4 \text{ mm}^2$  an Tag 1)

°°° Geometrische Mittelwerte von SRH

Die MN-Ergebnisse gegen A/Vietnam/1194/2004 zeigen eine Seroprotektionsrate von 99 % (95 %-KI: 94-100); eine Serokonversionsrate im Bereich zwischen 97 % (95 %-KI: 91-99) und 99 % (95 %-KI: 96-100) und eine GMR im Bereich zwischen 29 (95 %-KI: 25-35) und 50 (95 %-KI: 44-58).

Studie V87\_30 war eine randomisierte, für Beobachter verblindete, multizentrische Studie zur Ermittlung der Immunogenität von sechs Formulierungen bezogen auf das Verhältnis von H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 und MF59 Adjuvans. In dieser Studie wurden 420 pädiatrische Probanden im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren in zwei Alterskohorten aufgeteilt: Alter 6 bis 35 Monate (N=210) und Alter 3 bis 8 Jahre (N=210).

Der Impfstoff wurde als zwei separate Injektionen im Abstand von 3 Wochen verabreicht. Die Antikörperspiegel gegen A/turkey/Turkey/1/2005 wurden mit HAH- und MN-Tests drei Wochen nach der zweiten Impfung (Tag 43) gemessen. Das immunologische Ansprechen auf die zugelassene Formulierung (7,5 Mikrogramm HA mit 100 % MF59 Adjuvans, 0,5-ml-Dosis) und die in der Studie angewendete Formulierung mit dem halben Antigengehalt (3,75 Mikrogramm HA mit 100 % MF59 Adjuvans, 0,5-ml-Dosis) ist unten gezeigt.

Formulierung		7,5 Mikrogramm HA/ 100 % MF59 Adjuvans		3,75 Mikrogramm HA/ 100 % MF59 Adjuvans	
Altersgruppen		6 bis 35 Monate	3 bis 8 Jahre	6 bis 35 Monate	3 bis 8 Jahre
		<b>N=31</b>	<b>N=36</b>	<b>N=36</b>	<b>N=33</b>
HAH	Seroprotektionsrate (95%-KI) * Tag 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Serokonversionsrate (95%-KI)** Tag 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)



	Serokonversionsfaktor (95%-KI)*** Tag 43 bis Tag 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% mit Titer $\geq 1:40$ (95%-KI) Tag 43	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Serokonversionsrate (95%-KI)** Tag 43	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Serokonversionsfaktor (95%-KI)*** Tag 43 bis Tag 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

\* Seroprotektion definiert als HAH-Titer  $\geq 1:40$

\*\* Serokonversion definiert als nicht messbarer Titer bis  $\geq 1:40$  oder 4-facher Anstieg von einem messbaren Titer an Tag 1

\*\*\* Geometrische Mittelwerte der Titer

### Informationen aus nichtklinischen Studien

Die Fähigkeit, Schutz gegen homologe und heterologe Impfstämme hervorzurufen, wurde im Fretchen-Modell (Studie 764-N106857) untersucht. AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004 Klade 1) sowie ein AFLUNOV-ähnlicher H5N1-Impfstoff (A/Turkey/Turkey/2005, Klade 2.2.1) wurden geprüft. Die Tiere erhielten eine oder zwei Dosen des Impfstoffs, der 3,75 oder 7,5 Mikrogramm des Antigens enthielt. Im Anschluss wurden die Tiere an Tag 42 nach der zweiten Impfdosis einer intranasalen Challenge mit einer tödlichen Dosis des A/Vietnam/1203/04-Virus ausgesetzt.

Alle Tiere, die 2 Dosen von AFLUNOV erhielten, waren geschützt und 94 % der Tiere, die eine AFLUNOV-Einzeldosis erhielten, waren geschützt. 87 % der Tiere, die mit einem zum Impfstamm heterologen Virus belastet wurden, zeigten nach 2 Impfstoffdosen einen Schutz, während eine Einzeldosis des heterologen Impfstoffs 56 % der Tiere schützte.

In einer ähnlichen Studie wurde die intranasale Virusbelastung erst etwa 4 Monate nach Verabreichung der zweiten Impfstoffdosis durchgeführt (Studie 780-N007104). In dieser Studie waren 100 % der Tiere gegen den homologen Virusstamm geschützt, während 81 % der Tiere einen Schutz gegen den heterologen Stamm aufwiesen. Die Impfung schützte die Tiere gegen eine letale Virusbelastung, selbst wenn die HAH-Antikörpertiter niedrig oder nicht nachweisbar waren.

In Studie 673-N106850 erwies sich AFLUNOV mit 7,5 Mikrogramm Antigen (A/Vietnam/1194/2004) als immunogen und war in der Lage, vollständig vor Mortalität zu schützen und die Virusausscheidung in Nasenspülungen nach einer tödlichen Infektionsdosis mit einem homologen Virus zu verringern. In Studie CBI-PCS-008 war AFLUNOV mit entweder 7,5 oder 15 Mikrogramm Antigen (A/Vietnam/1192/2004) in der Lage, den Anteil virusausscheidender Tiere sowie das Ausmaß der Virusausscheidung nach einer nicht-tödlichen Infektionsdosis mit einem homologen Virus zu verringern. Serologische Tests zeigten, dass beide Dosen immunogen waren und kreuzreaktive Antikörper gegen A/turkey/Turkey/1/2005 induzierten (Studie VIV-PCS-001).

Die Wirksamkeit gegen eine Belastung mit dem heterologen A/Indonesia/5/2005-Virus wurde ebenfalls geprüft (Studie 2810200). Die Fretchen erhielten eine oder zwei Impfstoffdosen (A/Vietnam/1194/2004). Nach der Verabreichung von zwei Dosen des Impfstoffs waren 92 % der Tiere und nach einer Einzeldosis des Impfstoffs 50 % der Tiere gegen die Infektion mit dem A/Indonesia/5/2005-Virus geschützt. Die Lungenschäden waren in den geimpften Gruppen reduziert. Die Ausscheidung von Viren und die Virustiter in der Lunge waren ebenfalls verringert, was darauf hindeutet, dass die Impfung das Risiko einer Virusübertragung reduzieren dürfte.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nicht zutreffend.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien mit AFLUNOV sowie einem saisonalen MF59C.1-adjuvantierten Influenzaimpfstoff zur Toxizität bei wiederholter Gabe, lokalen Verträglichkeit, weiblichen Fertilität sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität (bis zum Ende der Stillzeit) lassen die nichtklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
Kaliumchlorid  
Kaliumdihydrogenphosphat  
Dinatriumphosphat-Dihydrat  
Magnesiumchlorid-Hexahydrat  
Calciumchlorid-Dihydrat  
Wasser für Injektionszwecke

Adjuvans siehe Abschnitt 2.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).  
Nicht einfrieren. Gefrorener Impfstoff ist zu verwerfen.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

0,5 ml in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit Kolbenstopfen (Brombutylkautschuk).

Packungen mit 1 oder 10 Fertigspritzen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Vor Gebrauch vorsichtig schütteln.

Das normale Erscheinungsbild von AFLUNOV nach dem Schütteln entspricht dem einer milchig-weißen Suspension.

Vor der Verabreichung ist die Suspension visuell zu überprüfen. Im Falle von Partikeln und/oder eines abnormen Aussehens sollte der Impfstoff verworfen werden.

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/658/001-002

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. November 2010  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Juli 2015

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND  
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Seqirus Vaccines Ltd  
Gaskill Road, Speke, Liverpool  
L24 9GR  
Vereinigtes Königreich

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND  
DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG in der jeweils gültigen Fassung wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS  
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSUR)**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

PSUR Einreichung, wenn AFLUNOV während einer Influenza-Pandemie angewendet wird:

Während einer Pandemie-Situation ist die jährliche Häufigkeit der Einreichung von PSURs unter Umständen nicht ausreichend für die Überwachung der Unbedenklichkeit eines pandemischen Impfstoffes, bei dem hohe Expositionszahlen innerhalb einer kurzen Zeitspanne zu erwarten sind. Eine derartige Situation erfordert eine rasche Anzeige von Informationen zur Arzneimittelsicherheit, die bei einer Pandemie von größter Bedeutung für das Nutzen-Risiko-Verhältnis sind. Die unverzügliche Bewertung der kumulativen Sicherheitsinformation unter Berücksichtigung des Ausmaßes der Exposition wird ausschlaggebend sein für behördliche Entscheidungen und für den Schutz der zu impfenden Bevölkerung.

Sobald eine Pandemie bekannt gemacht wurde und der zoonotische Impfstoff verwendet wird, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen häufiger vereinfachte PSURs mit einer Periodizität, wie im Risikomanagementplan (RMP) vorgegeben, einreichen.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

### **• Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AFLUNOV Injektionssuspension in einer Fertigspritze.

Zoonotischer Influenzaimpfstoff (H5N1) (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert)

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Dosis von 0,5 ml enthält: Influenzavirus-Oberflächenantigene (Hämagglutinin und Neuraminidase), vermehrt in befruchteten Hühnereiern aus gesunden Hühnerbeständen, vom Stamm:

A/Turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-ähnlicher Stamm (NIBRG-23) (Stamm 2.2.1) 7,5 Mikrogramm Hämagglutinin

**Adjuvans:** MF59C.1-Öl-in-Wasser-Emulsion mit Squalen als Ölphase, stabilisiert mit Polysorbat 80, Sorbitan-Trioleat, Natriumcitrat und Citronensäure.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid  
Kaliumchlorid  
Kaliumdihydrogenphosphat  
Dinatriumphosphat-Dihydrat  
Magnesiumchlorid-Hexahydrat  
Calciumchlorid-Dihydrat  
Wasser für Injektionszwecke.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension.

1 Fertigspritze (0,5 ml)

10 Fertigspritzen (0,5 ml)

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intramuskulären Verabreichung in den Deltamuskel.

Warnhinweis: Nicht intravaskulär oder intradermal injizieren.

Packungsbeilage beachten.

Vor Gebrauch vorsichtig schütteln.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Gemäß nationalen Anforderungen entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/658/001 1 Fertigspritze  
EU/1/10/658/002 10 Fertigspritzen

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

<b>15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH</b>
--------------------------------------

<b>16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT</b>
--------------------------------------

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

<b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b>
---

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

PC:

SN:

NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****ETIKETT FÜR SPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

AFLUNOV Injektionssuspension  
Zoonotischer H5N1-Influenzaimpfstoff  
i.m.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

0,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

Im Kühlschrank lagern.  
Seqirus S.r.l. - Italien

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **AFLUNOV Injektionssuspension in einer Fertigspritze**

Zoonotischer Influenzaimpfstoff (H5N1) (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert)

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist AFLUNOV und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von AFLUNOV beachten?
3. Wie ist AFLUNOV zu verabreichen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist AFLUNOV aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist AFLUNOV und wofür wird es angewendet?**

AFLUNOV ist ein Impfstoff zur Anwendung bei Personen im Alter von 6 Monaten und älter, der im Kontext von Ausbrüchen zoonotischer Influenzaviren (von Vögeln stammend) mit pandemischen Potenzial gegeben werden soll, um durch H5N1-Viren, die dem in Abschnitt 6 genannten Impfstoffstamm ähnlich sind, hervorgerufene Grippeerkrankungen zu verhindern.

Zoonotische Influenzaviren führen gelegentlich zu Infektionen bei Menschen und können Erkrankungen verursachen, die von leichten Infektionen der oberen Atemwege (Fieber und Husten) bis zu einer schnell fortschreitenden Erkrankung bis hin zu schwerer Pneumonie, akutem Atemnotsyndrom, Schock und sogar bis zum Tod reichen können. Infektionen beim Menschen werden in erster Linie durch Kontakt mit infizierten Tieren verursacht, breiten sich aber nicht leicht unter Menschen aus.

AFLUNOV ist auch für die Verabreichung im Falle einer zu erwartenden möglichen Pandemie durch denselben oder einen ähnlichen Stamm vorgesehen.

Wenn eine Person den Impfstoff erhält, entwickelt ihr Immunsystem (das natürliche Verteidigungssystem des Körpers) einen eigenen Schutzmechanismus (Antikörper) gegen die Krankheit. Kein Bestandteil des Impfstoffs ist in der Lage, eine Grippe zu verursachen.

Wie bei allen Impfstoffen ist es möglich, dass AFLUNOV nicht in allen Fällen einen vollständigen Impfschutz gewährt.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von AFLUNOV beachten?**

##### **AFLUNOV darf nicht angewendet werden:**

- wenn in der Vergangenheit eine unmittelbar lebensbedrohende allergische Reaktion auf einen Bestandteil von AFLUNOV (siehe Liste in Abschnitt 6) oder auf eine der folgenden, möglicherweise in Spuren enthaltenen Substanzen aufgetreten ist: Ei- und Hühnerprotein,

Ovalbumin, Formaldehyd, Kanamycin und Neomycinsulfat (Antibiotika), Hydrocortison oder Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB). Mögliche Anzeichen einer allergischen Reaktion sind juckender Hautausschlag, Atemnot und Anschwellen von Gesicht oder Zunge. Im Falle einer Pandemie kann es jedoch angezeigt sein, mit AFLUNOV geimpft zu werden, vorausgesetzt, für den Fall einer allergischen Reaktion ist eine geeignete medizinische Behandlung sofort verfügbar.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie vor Anwendung dieses Impfstoffs mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal,

- wenn in der Vergangenheit eine allergische Reaktion auf einen Bestandteil des Impfstoffs, auf Ei- und Hühnerprotein, Ovalbumin, Formaldehyd, Kanamycin und Neomycinsulfat (Antibiotika), Hydrocortison oder Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) aufgetreten ist. (siehe Abschnitt 6. Weitere Informationen)
- wenn Sie an einer schweren Infektion mit Fieber (über 38°C) leiden. In diesem Fall wird Ihre Impfung in der Regel verschoben, bis Sie sich wieder besser fühlen. Eine leichte Infektion (z. B. eine Erkältung) sollte kein Problem darstellen. In diesem Fall sollte Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal entscheiden, ob eine Impfung mit AFLUNOV durchgeführt werden kann.
- wenn Sie einen Bluttest zur Feststellung einer Infektion mit bestimmten Viren durchführen lassen. In den ersten Wochen nach einer Impfung mit AFLUNOV erbringen diese Tests möglicherweise keine korrekten Resultate. Informieren Sie den Arzt, der einen solchen Test durchführen möchte, dass Sie vor kurzem AFLUNOV erhalten haben.
- Wenn eine Immunschwäche vorliegt, kann AFLUNOV zwar verabreicht werden, es ist jedoch möglich, dass keine schützende Immunantwort hervorgerufen wird.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie ein Blutungsproblem haben oder leicht blaue Flecken bekommen.

Eine Ohnmacht kann nach Injektion mit einer Nadel, oder sogar davor, auftreten. Informieren Sie deshalb Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie bei einer früheren Injektion schon einmal ohnmächtig geworden sind.

AFLUNOV schützt möglicherweise nicht alle Geimpften vollständig. Dies gilt insbesondere für ältere Personen und Personen mit einem geschwächten Immunsystem, wie zum Beispiel HIV-Patienten, oder Personen mit seit langer Zeit bestehenden gesundheitlichen Problemen, wie zum Beispiel Diabetes, Lungenerkrankungen oder Herzprobleme. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Immunsystem geschwächt ist oder Sie an einem seit langer Zeit bestehenden gesundheitlichen Problem leiden.

INFORMIEREN SIE in jedem dieser Fälle IHREN ARZT ODER DAS MEDIZINISCHE FACHPERSONAL, da eine Impfung gegebenenfalls nicht anzuraten ist oder verschoben werden muss.

### **Anwendung von AFLUNOV zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, oder wenn Sie vor kurzem einen anderen Impfstoff erhalten haben.

Bei Erwachsenen erfasste Daten zeigten, dass AFLUNOV gleichzeitig mit einem nicht-adjuvantierten saisonalen Influenzaimpfstoff verabreicht werden kann. Es gibt keine Informationen über die gleichzeitige Verabreichung von AFLUNOV mit anderen Impfstoffen (keine Grippeimpfstoffe). Wenn

die Verabreichung von AFLUNOV zusammen mit anderen Impfstoffen nicht vermieden werden kann, sollten die Impfstoffe in verschiedene Gliedmaßen injiziert werden. In solchen Fällen ist zu beachten, dass die Nebenwirkungen verstärkt auftreten können.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor Erhalt dieses Impfstoffs Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat. Ihr Arzt muss die Vorteile und potenziellen Risiken der Verabreichung des Impfstoffs abwägen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Einige der in Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ genannten Nebenwirkungen können Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen haben.

### **AFLUNOV enthält Natrium und Kalium.**

AFLUNOV enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) und weniger als 1 mmol Kalium (39 mg) pro 0,5 ml-Dosis und ist daher praktisch natrium- und kaliumfrei.

## **3. Wie ist AFLUNOV anzuwenden?**

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird den Impfstoff gemäß den amtlichen Empfehlungen verabreichen.

Eine Dosis (0,5 ml) des Impfstoffes wird je nach Muskelmasse in den Oberarm (Deltamuskel) oder in den Oberschenkel injiziert. Der Impfstoff darf nie in eine Vene verabreicht werden.

Personen im Alter von 6 Monaten und älter:

Es wird eine Dosis von 0,5 ml verabreicht. Eine zweite Dosis von 0,5 ml sollte frühestens nach drei Wochen verabreicht werden.

Es liegen nur begrenzte Daten bei älteren Personen über 70 Jahren vor.

Kinder unter 6 Monaten

Gegenwärtig wird die Impfung für diese Altersgruppe nicht empfohlen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann AFLUNOV Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder suchen Sie sofort die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses auf, wenn folgende Nebenwirkung bei Ihnen auftritt. Sie benötigen unter Umständen dringend ärztliche Hilfe oder eine stationäre Behandlung:

- Atembeschwerden, Schwindel, schwacher und beschleunigter Puls und Hautausschlag; dies sind Symptome einer anaphylaktischen Reaktion (einer sehr schweren allergischen Reaktion)

Die folgenden Nebenwirkungen sind in klinischen Studien mit AFLUNOV aufgetreten.



Sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 Patienten):

- Schmerzen/Druckschmerz an der Injektionsstelle
- Verhärtungen der Haut an der Injektionsstelle
- Rötungen an der Injektionsstelle
- Schwellungen an der Injektionsstelle
- Bluterguss an der Injektionsstelle\*
- Schmerzende Muskeln
- Kopfschmerzen
- Erschöpfung
- allgemeines Unwohlsein
- Schüttelfrost
- Schwitzen\*
- Übelkeit\*
- Veränderung der Essgewohnheiten\*\*
- Durchfall
- Erbrechen
- Schwitzen und ungewöhnliches Schwitzen\*\*
- Schläfrigkeit\*\*
- Reizbarkeit\*\*
- Unübliches Weinen\*\*
- Fieber\*\*\*

*\* Bei Erwachsenen und älteren Personen als häufig gemeldet*

*\*\* Nur bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten gemeldet*

*\*\*\* Nur bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren als sehr häufig gemeldet. Bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 9 bis 60 Jahren als häufig und bei älteren Personen (über 61 Jahre) als gelegentlich gemeldet.*

Häufig (bei 1 bis 10 von 100 Patienten):

- Gelenkschmerzen
- Blutung an der Injektionsstelle
- Appetitlosigkeit

Gelegentlich (bei 1 bis 10 von 1 000 Patienten)

- Nesselausschlag (Urtikaria)

Diese Nebenwirkungen sind im Allgemeinen leicht und klingen innerhalb von 3 Tagen ohne Behandlung wieder ab. Sollten sie andauern, SUCHEN SIE IHREN ARZT AUF.

Nebenwirkungen bei Patienten mit seit langer Zeit bestehenden Grunderkrankungen, zum Beispiel Diabetes, Lungenerkrankungen oder Herzprobleme, und mit geschwächtem Immunsystem (Immunschwäche), zum Beispiel HIV-Patienten

Übelkeit, Gelenkschmerzen, Durchfall und Appetitverlust wurden in dieser Population mit „sehr häufig“ angegeben. Darüber hinaus wurde auch Erbrechen mit „sehr häufig“ angegeben.

Sonstige seltene Nebenwirkungen nach der routinemäßigen Anwendung

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen sind in den Tagen oder Wochen nach der Impfung mit einem anderen, AFLUNOV ähnlichen Impfstoff (Focetria H1N1v) mit dem gleichen Adjuvans aufgetreten. Diese Nebenwirkungen können auch bei AFLUNOV auftreten.

- Generalisierte Hautreaktionen wie
  - Juckreiz
  - Ausschlag oder Anschwellen der Haut und Schleimhäute
  - Angioödem (abnorme Schwellungen der Haut, meistens um die Augen herum, im Bereich der Lippen, der Zunge, der Hände oder Füße, infolge einer allergischen Reaktion)

- Magen-Darm-Beschwerden, wie
  - Bauchschmerzen
- Schwindel, Benommenheit
- Neurologische Störungen, wie
  - starke stechende oder klopfende Schmerzen entlang eines oder mehrerer Nerven
  - Kribbeln
  - Krampfanfälle
  - Neuritis (Nervenentzündung)
  - Synkope oder Präsynkope (Ohnmacht oder drohende Ohnmacht)
- Geschwollene Lymphknoten, Herzklopfen (unregelmäßiger oder kräftiger Herzschlag), Tachykardie (unüblich schneller Herzschlag), Schwächegefühl, Schmerzen in den Extremitäten, Husten und Asthenie (ungewöhnliche Kraftlosigkeit)
- Allergische Reaktionen, möglicherweise mit Kurzatmigkeit, keuchender Atmung, Anschwellen des Rachens oder verbunden mit einer gefährlichen Blutdrucksenkung, die unbehandelt zu Schock führen kann. Dies ist Ärzten bekannt und sie haben für solche Fälle eine Notfallbehandlung zur Hand.

Außerdem sind folgende Nebenwirkungen in den Tagen oder Wochen nach der Impfung mit adjuvantierten und nicht adjuvantierten Impfstoffen aufgetreten, die jedes Jahr routinemäßig zur Vorbeugung gegen saisonale Grippe verabreicht werden. Diese Nebenwirkungen können möglicherweise in Verbindung mit AFLUNOV auftreten.

- Niedrige Blutplättchenzahl, was zu Blutungen oder Blutergüssen führen kann.
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße, die zu Hautausschlägen, Gelenkschmerzen und Nierenproblemen führen kann)
- Erythema multiforme (eine Art allergische Hautkrankheit, die als Reaktion auf Medikamente, Infektionen oder Krankheit auftreten kann)
- Neurologische Störungen wie Enzephalomyelitis (Entzündung des Zentralnervensystems) und eine Art Lähmung, die als Guillain-Barré-Syndrom bezeichnet wird
- Schwellung, Schmerzen und Rötung an der Injektionsstelle in einem Bereich von mehr als 10 cm sowie über eine Dauer von mehr als einer Woche (Cellulite-ähnliche Reaktionen an der Injektionsstelle)
- Großflächiges Anschwellen der injizierten Extremität über eine Dauer von mehr als einer Woche

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem\* anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist AFLUNOV aufzubewahren?**

Bewahren Sie diesen Impfstoff für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen diesen Impfstoff nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).  
Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was AFLUNOV enthält**

- Der Wirkstoff ist:  
Influenzavirus-Oberflächenantigene (Hämagglutinin und Neuraminidase)\* vom Stamm:  
  
A/Turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-ähnlicher Stamm (NIBRG-23) (Stamm 2.2.1)  
7,5 Mikrogramm\*\* pro 0,5 ml-Dosis  
  
\* vermehrt in befruchteten Hühnereiern aus gesunden Hühnerbeständen  
\*\* in Mikrogramm Hämagglutinin ausgedrückt
- Adjuvans MF59C.1:  
Der Impfstoff enthält pro 0,5 ml 9,75 mg Squalen, 1,175 mg Polysorbat 80, 1,175 mg Sorbitan-Trioleat, 0,66 mg Natriumcitrat und 0,04 mg Citronensäure.
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, Calciumchlorid-Dihydrat und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie AFLUNOV aussieht und Inhalt der Packung**

AFLUNOV ist eine Injektionssuspension in einer Fertigspritze.

Die Suspension ist eine milchig-weiße Flüssigkeit.

Es ist als gebrauchsfertige, vorgefüllte Spritze mit einer Einzeldosis von 0,5 ml zur Injektion erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

#### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italien.

#### **Hersteller**

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Niederlande

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.