

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AFLUNOV-suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.

Zoönotisch influenzavaccin (H5N1) (oppervlakteantigenen, geïnactiveerd, met adjuvans).

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Oppervlakteantigenen (hemagglutinine en neuraminidase)\* van influenzavirus van de volgende stam:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-achtige stam (NIBRG-23) (clade 2.2.1) 7,5 microgram\*\*  
per dosis van 0,5 ml

\* gekweekt in bevruchte kippeneieren van gezonde tomen kippen

\*\* uitgedrukt in microgram hemagglutinine.

Adjuvans MF59C.1 bevat:

squaleen	9,75 milligram per 0,5 ml
polysorbaat 80	1,175 milligram per 0,5 ml
sorbitaantriolaat	1,175 milligram per 0,5 ml
natriumcitraat	0,66 milligram per 0,5 ml
citroenzuur	0,04 milligram per 0,5 ml

AFLUNOV kan sporen bevatten van eieren en kippeneiwitten, ovalbumine, kanamycine, neomycinesulfaat, formaldehyde, hydrocortison en cetyltrimethylammoniumbromide, die worden gebruikt tijdens het productieproces (zie rubriek 4.3).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie, in voorgevulde spuit.

Melkwhite vloeistof.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Actieve immunisatie tegen het H5N1-subtype van het influenza A-virus bij personen van 6 maanden en ouder.

AFLUNOV moet worden gebruikt in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Personen van 6 maanden en ouder: twee doses (elk 0,5 ml) toedienen met een tussenperiode van ten minste 3 weken.

Er is beperkte ervaring met betrekking tot een derde dosis (booster) toegediend 6 maanden na de eerste dosis (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Er is beperkte ervaring bij ouderen die ouder dan 70 jaar zijn (zie rubriek 5.1).

In een officieel aangekondigde pandemietoestand als gevolg van het A/H5N1-virus, kunnen personen die eerder met één of twee doses AFLUNOV met hemagglutinine (HA)-antigenen zijn gevaccineerd die afkomstig waren van een verschillende clade van hetzelfde influenzasubtype als de pandemische influenzastam één dosis AFLUNOV krijgen in plaats van de twee doses die vereist zijn bij personen die niet eerder zijn gevaccineerd (zie rubriek 5.1).

#### *Pediatrische patiënten*

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 6 maanden.

#### Wijze van toediening

Het vaccin wordt toegediend door middel van intramusculaire injectie, bij voorkeur in het anterolaterale aspect van het bovenbeen bij zuigelingen of in de regio van de deltapier van de bovenarm bij oudere personen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Eerder opgetreden anafylactische (d.w.z. levensbedreigende) reactie op een van de bestanddelen of op sporenhoeveelheden (eieren en kippeneiwitten, ovalbumine, kanamycine, neomycinesulfaat, formaldehyde, hydrocortison en cetyltrimethylammoniumbromide) die in dit vaccin aanwezig zijn.

Het kan in een pandemische situatie die door de stam in dit vaccin is veroorzaakt echter toch juist zijn om het vaccin toe te dienen bij personen met een eerder opgetreden anafylaxie, zoals hierboven gedefinieerd, onder voorwaarde dat er in noodgevallen direct reanimatieapparatuur beschikbaar is.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### *Traceerbaarheid*

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, moeten de naam en het partijnummer van het toegediende product duidelijk worden genoteerd.

Voorzichtigheid is geboden als u dit vaccin toedient aan personen met een bekende overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen en residuen (eieren en kippeneiwitten, ovalbumine, kanamycine, neomycinesulfaat, formaldehyde, hydrocortison en cetyltrimethylammoniumbromide).

Zoals voor alle injecteerbare vaccins geldt, moeten passende medische behandeling en toezicht altijd direct beschikbaar zijn in het geval van een zeldzame anafylactische reactie na toediening van het vaccin.

Immunisatie dient te worden uitgesteld bij patiënten met een febrile ziekte tot de koorts weg is.

#### Immuungecompromitteerde personen

Immuungecompromitteerde personen, als gevolg van het gebruik van immunosuppressieve therapie, een genetisch defect, HIV-infectie of andere oorzaken, kunnen een verlaagde immunrespons hebben op actieve immunisatie.

Het vaccin mag in geen enkele omstandigheid intravasculair of intradermaal worden toegediend.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over toediening van AFLUNOV via de subcutane toedieningsweg. Daarom dient een behandelend arts de voordelen en de mogelijke risico's af te wegen van toediening aan personen met trombocytopenie of een bloedingsziekte die een contra-indicatie is voor intramusculaire toediening.

#### Bescherming tegen influenza

Er is geen immuuncorrelaat van bescherming vastgesteld voor influenza A (H5N1).

Mogelijk wordt er geen beschermende immunrespons veroorzaakt bij alle gevaccineerden.

Een bepaalde mate van kruisreactieve immuniteit werd waargenomen tegen H5N1-virussen van clades die verschilden van die van de vaccinstam. De mate van bescherming die door H5H1-stammen van andere clades wordt veroorzaakt, is echter onbekend (zie rubriek 5.1).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over veiligheid, immunogeniciteit en werkzaamheid die de uitwisseling van AFLUNOV met andere H5N1 monovalente vaccins ondersteunen.

Syncope (flauwvallen) kan optreden na, of zelfs voor, ongeacht welke vaccinatie dan ook, als psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan gepaard gaan met verscheidene neurologische verschijnselen, zoals voorbijgaande verstoring van het gezichtsvermogen, paresthesie en tonisch-klonische bewegingen van de ledematen tijdens het bijkomen. Het is belangrijk dat er maatregelen kunnen worden genomen om letsel door flauwvallen te vermijden.

#### Hulpstoffen met bekend effect

##### *Natrium*

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

##### *Kalium*

Dit vaccin bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

AFLUNOV mag gelijktijdig worden toegediend met seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans en immunisatie moet worden uitgevoerd bij verschillende ledematen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdige toediening van AFLUNOV met andere vaccins dan seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans. Als gelijktijdige toediening van een ander vaccin wordt overwogen dan dienen de vaccins in verschillende ledematen te worden gegeven. Men dient erop te letten dat de bijwerkingen dan sterker kunnen zijn.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

De beperkte gegevens die werden verzameld bij vrouwen die zwanger werden in de loop van de klinische onderzoeken met AFLUNOV of vergelijkbare pandemische H1N1v-vaccins met MF59C.1 als adjuvans waren onvoldoende om informatie te geven over vaccingerelateerde risico's tijdens de zwangerschap.

Er wordt echter geschat dat tijdens de H1N1-pandemie van 2009 meer dan 90.000 vrouwen tijdens hun zwangerschap met Focetria (een pandemisch H1N1-vaccin vergelijkbaar met AFLUNOV) werden gevaccineerd. Dit vaccin bevat dezelfde hoeveelheid MF59C.1-adjuvans als AFLUNOV.

Spontaan gemelde bijwerkingen tijdens postmarketing en een interventiestudie duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten van blootstelling aan Focetria op de zwangerschap.

Daarnaast lieten twee grote observationele onderzoeken, opgezet om de veiligheid van blootstelling aan Focetria bij zwangerschap te beoordelen, vergeleken met ongevaccineerde controlepersonen geen toename zien in de percentages voor zwangerschapsdiabetes, pre-eclampsie, abortussen, doodgeboorte, laag geboortegewicht, vroeggeboorte, neonatale sterfgevallen en congenitale afwijkingen onder bijna 10.000 gevaccineerde zwangere vrouwen en hun nakomelingen.

Aangezien niet wordt verwacht dat AFLUNOV in een noodsituatie zal worden gebruikt, kan de toediening tijdens de zwangerschap worden uitgesteld als voorzorgsmaatregel.

Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg dienen de voor- en nadelen van toediening van het vaccin aan zwangere vrouwen af te wegen, daarbij rekening houdend met de officiële aanbevelingen.

#### Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over het gebruik van AFLUNOV tijdens de borstvoeding. De mogelijke voordelen voor de moeder en de risico's voor het kind moeten worden overwogen voordat AFLUNOV wordt toegediend tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid bij de mens. Een studie in konijnen wees niet op reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit van AFLUNOV (zie rubriek 5.3). De mannelijke vruchtbaarheid is bij dieren niet onderzocht.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

AFLUNOV heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Een aantal van de effecten vermeld in rubriek 4,8 “Bijwerkingen” kan echter tijdelijk van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van het H5N1-vaccin gecombineerd met MF59C.1-adjuvans dat de A/turkey/Turkey/1/2005- of de A/Vietnam/1194/2004-stam bevat, is bij gezonde proefpersonen geëvalueerd in negen klinische onderzoeken met 5.055 volwassenen en ouderen (7,5 of 15 microgram HA) en kinderen (7,5 microgram HA). Er waren 4.041 volwassen proefpersonen van 18 tot en met 60 jaar en 540 oudere proefpersonen van 61 jaar en ouder. Bij de pediatrie patiënten waren er 214 proefpersonen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden, 167 proefpersonen in de leeftijd van 3 tot en met 8 jaar en 93 proefpersonen in de leeftijd van 9 tot en met 17 jaar.

Het algemene veiligheidsprofiel was vergelijkbaar voor alle volwassen, oudere en pediatrie patiënten.

Ongeacht de antigenendosis of de leeftijdsgroep waren de meeste lokale en systemische bijwerkingen na toediening van korte duur, waarbij het eerste optreden kort na het tijdstip van vaccinatie was, en waren ze licht of matig van ernst. In alle onderzoeken werd een algemene trend vastgesteld van minder gedane meldingen van lokale bijwerkingen na de tweede vaccinatie in vergelijking met de eerste injectie.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Bij volwassenen van 18 tot en met 60 jaar waren de frequentst gemelde ( $\geq 10\%$ ) bijwerkingen injectieplaatspijn (59%), myalgie (34%), hoofdpijn (26%), injectieplaatsroodheid (24%), vermoeidheid (24%), injectieplaatsverharding (21%), zwelling van injectieplaats (15%), koude rillingen (13%) en malaise (13%).

Bij oudere proefpersonen ( $\geq 61$  jaar) waren de frequentst gemelde ( $\geq 10\%$ ) bijwerkingen injectieplaatspijn (35%), myalgie (24%), injectieplaatsroodheid (17%), hoofdpijn (16%), koude rillingen (12%), vermoeidheid (10%) en malaise (10%).

Bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 3 tot en met 17 jaar waren de frequentst gemelde ( $\geq 10\%$ ) bijwerkingen injectieplaatspijn (95%), hoofdpijn (61%), myalgie (60%), vermoeidheid (41%), injectieplaatsroodheid (60%), injectieplaatsverharding (34%), zwelling van injectieplaats (34%), malaise (32%), nausea (25%), zweten (18%), koude rillingen (19%), diarree (18%) en injectieplaatssecchymose (16%).

Bij zuigelingen en kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden waren de frequentst gemelde ( $\geq 10\%$ ) bijwerkingen injectieplaatsroodheid (62%), prikkelbaarheid (57%), gevoeligheid (55%), ongebruikelijk huilen (48%), slaperigheid (45%), injectieplaatsverharding (38%), zwelling van injectieplaats (37%), verandering in eetgewoonten (36%), diarree (34%), koorts (27%), injectieplaatsecchymose (19%), braken (10%), zweten (10%) en ongebruikelijk zweten (10%).

De bij navraag en de spontaan gemelde bijwerkingen na een vaccinatiedosis (d.w.z. de eerste, tweede of booster) voor personen van alle leeftijden zijn naar de MedDRA-frequentieconventie en -systeem/orgaanklasse ingedeeld:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Ze er vaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Zelden ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>				Anafylaxie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Verandering in eetgewoonten <sup>1</sup>	Verlies van eetlust		
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn			
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Nausea <sup>2</sup> , diarree <sup>2</sup> , braken <sup>2</sup>			
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Zweten <sup>2</sup> , ongebruikelijk zweten <sup>1</sup>		Urticaria	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Myalgie	Artralgie		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Zwelling van de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, injectieplaatsgevoeligheid <sup>1</sup> , verharding van de injectieplaats, roodheid van de injectieplaats, injectieplaats-ecchymose <sup>2</sup> , vermoeidheid, malaise, koude rillingen/rillingen, slaperigheid <sup>1</sup> , prikkelbaar-	Injectieplaats-hemorragie		

	heid <sup>1</sup> , ongebruikelijk huilen <sup>1</sup> , koorts <sup>3</sup>			
--	---	--	--	--

<sup>1</sup> Alleen gemeld bij pediatrie proefpersonen van 6-35 maanden

<sup>2</sup> Gemeld als 'vaak' bij volwassenen (18-60 jaar) en ouderen (≥ 61 jaar)

<sup>3</sup> Gemeld als 'zeer vaak' bij alleen pediatrie proefpersonen van 6 maanden tot en met 8 jaar. Gemeld als 'vaak' bij adolescenten en volwassenen in de leeftijd van 9-60 jaar en als 'soms' bij ouderen (≥ 61 jaar)

De meeste van deze bijwerkingen verdwijnen doorgaans zonder behandeling binnen 3 dagen.

#### Klinische onderzoeken bij speciale patiënten

Bijwerkingen bij speciale patiënten zijn geëvalueerd in twee klinische onderzoeken, V87\_25 en V87\_26, met volwassen (18-60 jaar) en oudere (≥ 61 jaar) patiënten die gezond waren of die onderliggende medische aandoeningen of immunosuppressieve aandoeningen hadden.

In de studies V87\_25 en V87\_26 was de veiligheid van AFLUNOV bij gezonde volwassen en oudere patiënten in overeenstemming met bestaande veiligheidsgegevens uit eerdere klinische onderzoeken. Bij patiënten met een verzwakte immuniteit van 18 tot en met 60 jaar werden echter iets hogere percentages voor nausea (13,0%) gemeld. Daarnaast werden hogere percentages voor artralgie (tot 23,3%) gemeld bij zowel volwassen als oudere patiënten met een zwakke immuniteit of met onderliggende medische aandoeningen.

De volgende bij navraag gemelde bijwerkingen werden aanvullend verzameld in deze twee studies en met de volgende frequenties gemeld bij alle patiënten in de studies die AFLUNOV kregen, ongeacht hun leeftijd of gezondheidstoestand: diarree (tot 11,9%), gebrek aan eetlust (tot 10,9%) en braken (tot 1,7%). In beide studies werden door patiënten met onderliggende medische en immunosuppressieve aandoeningen hogere frequenties van diarree, gebrek aan eetlust en braken gemeld vergeleken met gezonde patiënten (ongeacht de leeftijd).

#### Postmarketing surveillance

Er zijn geen gegevens uit postmarketingervaring voor AFLUNOV.

Naast de bijwerkingen die vermeld worden uit klinische onderzoeken, zijn de volgende bijwerkingen gemeld uit postmarketing surveillance met het Focetria H1N1v-vaccin (goedgekeurd voor gebruik vanaf de leeftijd van 6 maanden tijdens de influenzapandemie van 2009, en dat hetzelfde MF59-adjuvans bevat en met hetzelfde proces wordt vervaardigd als dat van AFLUNOV).

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Lymfadenopathie

#### Immuunsysteemaandoeningen

Allergische reacties, anafylaxie waaronder dyspneu, bronchospasme, larynxoedeem, in zeldzame gevallen leidend tot shock

#### Zenuwstelselaandoeningen

Duizeligheid, somnolentie, syncope, presyncope, neuralgie, paresthesie, convulsies en neuritis

#### Hartaandoeningen

Hartkloppingen, tachycardie

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Hoesten

#### Maagdarmsstelselaandoeningen

Abdominale pijn

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Gegeneraliseerde huidreacties, waaronder pruritus, niet-specifieke huiduitslag, angio-oedeem

#### Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Spierzwakte, pijn in extremiteiten

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Asthenie

De volgende aanvullende bijwerkingen werden gemeld in postmarketingsurveillance met trivalente seizoensvaccins zonder adjuvans bij alle leeftijdsgroepen en met een seizoensgebonden trivalente subeenheid van influenzavaccin met MF59-adjuvans dat door oudere patiënten van 65 jaar en ouder mag worden gebruikt:

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Trombocytopenie (in enkele gevallen reversibel aantal bloedplaatjes van minder dan 5000/mm<sup>3</sup>)

#### Zenuwstelselaandoeningen

Neurologische aandoeningen, zoals encefalomyelitis en Guillain-Barré-syndroom

#### Bloedvataandoeningen

Vasculitis die gepaard kan gaan met voorbijgaande nieraandoeningen

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Erythema multiforme

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Uitgebreide zwelling van geïnjecteerde ledemaat die meer dan één week aanhoudt, cellulitis-achtige reactie op de injectieplaats (enkele gevallen van zwelling, pijn en roodheid die groter zijn dan 10 cm en langer dan 1 week aanhouden)

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Influenzavaccin, ATC-code J07BB02.

Klinische werkzaamheid en veiligheid



Er zijn klinische onderzoeken met AFLUNOV uitgevoerd met ofwel de voormalige A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (clade 1) of de huidige A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) vaccinstam (clade 2.2.1).

#### Immuunrespons op AFLUNOV A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) en A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)

##### Volwassenen (18-60 jaar)

Er werd een klinisch fase II-onderzoek (V87P1) uitgevoerd met AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) bij 312 gezonde volwassenen. Tweemaal, met een interval van drie weken, werd een dosis AFLUNOV toegediend bij 156 gezonde volwassenen. De immunogeniciteit werd beoordeeld bij 149 patiënten.

In een klinische fase III-studie (V87P13) werden 2693 volwassen patiënten opgenomen en werd tweemaal, met een interval van drie weken, een dosis AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) toegediend aan 2566 patiënten. De immunogeniciteit werd beoordeeld bij een subset (N=197) van de patiënten.

In een derde klinisch onderzoek (V87P11) werden 194 volwassenen opgenomen; ze kregen twee doses AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) toegediend, met een interval van drie weken. De immunogeniciteit werd beoordeeld bij 182 patiënten.

De serumprotectie\*, serumconversie\*\* en de serumconversiefactor\*\*\* voor anti-HA antistoffen tegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en tegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 bij de volwassenen gemeten door een SRH-assay waren als volgt:

Anti-HA antistof	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 4 21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis N=149	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 4 21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis N=197	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 5 21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis N=182
Seroprotectiepercentage (95% CI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Seroconversiepercentage (95% CI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Seroconversiefactor (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 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis N=69	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis N=128	-
Serostatus op baseline	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>	-
Seroprotectiepercentage (95% CI)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Seroconversiepercentage (95% CI)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Seroconversiefactor (95% CI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

\* Seroprotectie: SRH-gebied ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* Seroconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied ≥ 25 mm<sup>2</sup> voor patiënten die bij baseline seronegatief waren (dag 1 SRH-gebied ≤ 4 mm<sup>2</sup>) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor patiënten die bij baseline seropositief waren (dag 1 SRH-gebied > 4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* geometrisch gemiddelde verhoudingen (GMR's) van SRH

De resultaten van Micro-neutralisation (MN) tegen homoloog A/Vietnam/1194/2004 geven respectievelijk een seroprotectie en seroconversie tussen 67% (60-74) en 85% (78-90) en 65% (58-72) tot 83% (77-89) aan. De immuunrespons op vaccinatie die met een MN-assay is geëvalueerd, is in overeenstemming met de resultaten van SRH.

In studie V87P11 geven de MN-resultaten tegen homoloog A/turkey/Turkey/1/2005 respectievelijk een seroprotectie- en seroconversiepercentage van 85% (79-90) en 93% (89-96).

De immuunrespons op vaccinatie die met een MN-assay is geëvalueerd, is in overeenstemming met de resultaten van SRH.

De persistentie van antistoffen na de eerste vaccinatie werd in deze populatie geëvalueerd met hemagglutination inhibition (HI)-, SRH- en MN-assays. In vergelijking met de antistoffenniveaus op dag 43 na afronding van de primaire schema's, waren de antistoffen op dag 202 met 1/5 gedaald tot 1/2 van hun prioriteitsniveaus.

#### Ouderen ( $\geq 61$ jaar)

De serumprotectie\*, serumconversie\*\* en de serumconversiefactor\*\*\* voor anti-HA antistoffen tegen H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 en tegen A/turkey/Turkey/1/2005) bij patiënten van 61 jaar en ouder (een beperkt aantal patiënten was ouder dan 70; N=123) gemeten door een SRH-assay in 3 klinische studies waren als volgt:

Anti-HA antistof (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis N=84 <sup>a</sup>	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis N=210 <sup>b</sup>	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis N=132 <sup>c</sup>
Seroprotectiepercentage (95% CI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Seroconversiepercentage (95% CI)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Seroconversiefactor (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 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis N=66	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis N=143
Serostatus op baseline	< 4 mm <sup>2</sup>	$\geq 4$ mm <sup>2</sup>
Seroprotectiepercentage (95% CI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Seroconversiepercentage (95% CI)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Seroconversiefactor (95% CI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

<sup>a</sup> Leeftijd 62-88 jaar; <sup>b</sup> leeftijd 61-68 jaar; <sup>c</sup> leeftijd 61-89 jaar

\* Seroprotectie: SRH-gebied  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

\*\* Seroconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied  $\geq 25$  mm<sup>2</sup> voor patiënten die bij baseline seronegatief waren (dag 1 SRH-gebied  $\leq 4$  mm<sup>2</sup>) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor patiënten die bij baseline seropositief waren (dag 1 SRH-gebied  $> 4$  mm<sup>2</sup>)

\*\*\* GMR's van SRH

De MN-resultaten tegen homoloog A/Vietnam/1194/2004 (studies V87P1 en V87P13) geven respectievelijk een seroprotectie en seroconversie tussen 57% (50-64) en 79% (68-87) en 55% (48-62) tot 58% (47-69) aan. De MN-resultaten toonden net als de SRH-resultaten een sterke immuunrespons na de 'priming'-vaccinatierreeks in een populatie van oudere patiënten.

In studie V87P11 geven de MN-resultaten tegen homoloog A/turkey/Turkey/1/2005 respectievelijk een seroprotectie- en seroconversiepercentage van 68% (59-75) en 81% (74-87). De immuunrespons op vaccinatie die met een MN-assay is geëvalueerd, is in overeenstemming met de resultaten van SRH.

HI-, SRH- en MN-tests toonden aan dat persistentie van antistoffen na de eerste vaccinatie bij oudere patiënten op dag 202 was gedaald van 1/2 tot 1/5 van hun post-vaccinatieniveau in vergelijking met dag 43 na de afronding van de primaire schema's. Tot 50% (N=33) van de oudere patiënten van 62 tot 88 jaar die in studie V87P1 met AFLUNOV werden geïmmuniseerd, had na zes maanden seroprotectie verkregen.

Een derde (booster) dosis AFLUNOV werd 6 maanden later na de eerste vaccinatie toegediend. De resultaten van de SRH--tests zijn hieronder aangegeven.

Het serumprotectiepercentage\*, seroconversiepercentage\*\* en de seroconversiefactor\*\*\* voor anti-HA antistoffen tegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 gemeten door SRH-assays waren als volgt:

	Studie V87P1 Volwassenen booster na 2 <sup>e</sup> dosis	Studie V87P2 Volwassenen booster na 2 <sup>e</sup> dosis	Studie V87P1 Ouderen booster na 2 <sup>e</sup> dosis
SRH	N=71	N=13	N=38
Seroprotectiepercentage (95% CI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Seroconversiepercentage (95% CI)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Seroconversiefactor (95% CI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

\* Seroprotectie: SRH-gebied  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Seroconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied  $\geq 25 \text{ mm}^2$  voor patiënten die bij baseline seronegatief waren (dag 1 SRH-gebied  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor patiënten die bij baseline seropositief waren (dag 1 SRH-gebied  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* GMR's van SRH

#### Gegevens over kruisreactiviteit bij volwassenen

*Kruisreactieve immuunrespons veroorzaakt door A/Vietnam/1194/2004 tegen A/turkey/Turkey/1/2005 en A/Indonesia/5/2005*

Er werd een zeker heterologe immuunrespons tegen A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; clade 2.2.1) en A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) gedetecteerd na de tweede en derde vaccinatie. Dit wijst op kruisreactiviteit van het clade 1 vaccin tegen clade 2-stammen.

Het seroprotectiepercentage\*, seroconversiepercentage\*\* en de seroconversiefactor\*\*\* voor anti-HA-antistoffen tegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 na de tweede dosis bij volwassenen van 18 tot 60 jaar, gemeten door SRH- en HI-assays waren de volgende:

	Anti-HA-antistof	Studie V87P12 21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis N=60	Studie V87P3 21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis N=30	Studie V87P13 21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis N=197
SRH	Seroprotectiepercentage (95% CI)*	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Seroconversiepercentage (95% CI)**	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Seroconversiefactor (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	Seroprotectiepercentage (95% CI) <sup>o</sup>	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)

	Seroconversiepercentage (95% CI) <sup>°</sup>	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Seroconversiefactor (95% CI) <sup>°°</sup>	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

\* Seroprotectie: SRH-gebied  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Seroconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied  $\geq 25 \text{ mm}^2$  voor patiënten die bij baseline seronegatief waren (dag 1 SRH-gebied  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor patiënten die bij baseline seropositief waren (dag 1 SRH-gebied  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* GMR's van SRH

° gemeten met HI-assay  $\geq 40$

°° GMR's van HI

De MN-resultaten voor de drie klinische onderzoeken in de tabel hierboven geven respectievelijk een seroprotectiepercentage en seroconversiepercentage tegen A/turkey/Turkey/2005 van 10% (2-27) tot 39% (32-46) en 10% (2-27) tot 36% (29-43) aan. De MN-resultaten gaven een GMR tegen A/turkey/Turkey/2005 van 1,59 tot 2,95 aan.

*Kruisreactieve immuunrespons veroorzaakt door A/turkey/Turkey/1/2005 tegen A/Indonesia/5/2005 en A/Vietnam/1194/2004*

Er werd een zeker heterologe immuunrespons tegen A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) in studie V87P11 gedetecteerd na de tweede vaccinatie. Dit wijst op kruisreactiviteit van het clade 2.2.1 vaccin tegen clade 2.1-stammen.

Het seroprotectiepercentage\*, seroconversiepercentage\*\* en de seroconversiefactor\*\*\* voor anti-HA-antistoffen tegen H5N1 A/Indonesia/5/2005 en A/Vietnam/1194/2004 na de tweede dosis bij volwassenen (van 18 tot 60 jaar) en ouderen ( $\geq 61$  jaar), gemeten door SRH- en HI-assays waren de volgende:

Anti-HA-antistof		V87P11 Volwassenen (18-60 jaar) N=182		V87P11 Ouderen (61-89 jaar) <sup>a</sup> N=132	
		A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004	A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004
SRH	Seroprotectiepercentage (95% CI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Seroconversiepercentage (95% CI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Seroconversiefactor (95% CI)***	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
		N=194		N=148	
HI	Seroprotectiepercentage (95% CI) <sup>°</sup>	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Seroconversiepercentage (95% CI) <sup>°</sup>	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Seroconversiefactor (95% CI) <sup>°°</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> werkelijk leeftijdsbereik van patiënten in onderzoek

\* Seroprotectie: SRH-gebied  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Seroconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied  $\geq 25 \text{ mm}^2$  voor patiënten die bij baseline seronegatief waren (dag 1 SRH-gebied  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor patiënten die bij baseline seropositief waren (dag 1 SRH-gebied  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

° gemeten met HI-assay  $\geq 40$

°° geometrische gemiddelde verhoudingen van HI

De MN-resultaten voor A/Indonesia/5/2005 gaven een seroprotectiepercentage van 38% (31-45) bij volwassenen (18-60 jaar) en 14% (8-20) bij ouderen ( $\geq 61$  jaar) aan; een seroconversiepercentage van 58% (50-65) bij volwassenen en 30% (23-38) bij ouderen en tot slot een GMR van 4,67 (3,95-5,56) bij volwassenen en 2,19 (1,86-2,58) bij ouderen.

De MN-resultaten voor A/Vietnam/1194/2004 gaven een seroprotectiepercentage van 10% (6-16) bij volwassenen (18-60 jaar) en 6% (3-11) bij ouderen ( $\geq 61$  jaar) aan; een seroconversiepercentage van 19% (13-25) bij volwassenen en 7% (4-13) bij ouderen en tot slot een GMR van 1,86 (1,63-2,12) bij volwassenen en 1,33 (1,17-1,51) bij ouderen.

#### Stimulatie van het immunologisch geheugen met een booster op lange termijn:

Eén vaccinatie met AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) leidde tot een sterke en snelle serologische respons bij patiënten die 6 tot 8 jaar eerder twee doses van een andere H5N-surrogaatvaccin met dezelfde formule als AFLUNOV maar met de H5N3-stam hadden gekregen.

In een klinisch onderzoek van fase 1 (studie V87P3) kregen volwassen patiënten van 18 tot 65 jaar aan wie 6 tot 8 jaar eerder 2 doses van het H5N3-vaccin /A/Duck/Singapore/97 met MF59-adjuvans werden toegediend 2 booster doses AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004). De SRH-resultaten na de eerste dosis, die een prepandemische 'priming' plus een enkele heterologe booster dosis simuleerden, lieten seroprotectie en seroconversiepercentages van 100% (74-100) zien en een 18-voudige toename van het SRH-gebied (GMR).

#### Andere vaccinatieschema's:

In een klinisch onderzoek dat 4 verschillende vaccinatieschema's evalueerde bij 240 patiënten tussen 18 en 60 jaar en die de tweede dosis na 1, 2, 3 of 6 weken na de eerste dosis AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) kregen, werd bij alle vaccinschemagroepen 3 weken na de tweede vaccinatie een hoge concentratie antilichamen bereikt, zoals met SRH werd geëvalueerd. De SRH-seroprotectiepercentages varieerden van 86% tot 98%, de seroconversiepercentages van 64% tot 90% en de GMR varieerde van 2,92 tot 4,57. De omvang van de immuunrespons was lager in de groep die de tweede dosis 1 week later kreeg en hoger bij de groepen die schema's hadden met langere intervallen.

#### Patiënten met onderliggende medische en immunosuppressieve aandoeningen:

De immunogeniciteit van AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) bij volwassen (18-60 jaar) en oudere patiënten ( $\geq 61$  jaar) met onderliggende medische aandoeningen (studie V87\_25) of immunosuppressieve aandoeningen (vooral met HIV geïnfecteerde patiënten) (studie V87\_26) vergeleken met gezonde volwassenen (18-60 jaar) en ouderen ( $\geq 61$  jaar) werd geëvalueerd in twee gerandomiseerde, gecontroleerde klinische fase III-onderzoeken (met een seizoensgebonden trivalente geïnactiveerde subeenheid van influenzavaccin met MF59-adjuvans die als vergelijkingsmiddel was goedgekeurd voor gebruik bij oudere patiënten van 65 jaar en ouder). In studie V87\_25 en V87\_26 waren respectievelijk 96 en 67 patiënten ouder dan 70 jaar. In beide onderzoeken werd de immunogeniciteit van AFLUNOV na zowel de eerste als de tweede dosis aangetoond door HI-, SRH- en MN-assays.

Het geometrisch gemiddelde gebied\*, seroprotectiepercentage\*, seroconversiepercentage\* en de seroconversiefactor\*\* voor anti-HA-antistoffen tegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, gemeten door een SRH-assay 21 dagen na de tweede dosis, waren als volgt:

Studie V87_25				
	Volwassenen (20-60 jaar) <sup>a</sup>	Volwassenen (19-60 jaar) <sup>a</sup>	Ouderen (61-84 jaar) <sup>a</sup>	Ouderen (61-79 jaar) <sup>a</sup>

Anti-HA-antistof (SRH)	Medische aandoeningen N=140	Gezond N=57	Medische aandoeningen N=143	Gezond N=57
Geometrisch gemiddeld gebied (95% CI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Seroprotectiepercentage (95% CI)*	65,00 (56,5-72,9)	8 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Seroconversiepercentage (95% CI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Seroconversiefactor (95% CI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Studie V87_26				
	Volwassenen (20-60 jaar) <sup>a</sup>	Volwassenen (18-59 jaar) <sup>a</sup>	Ouderen (61-84 jaar) <sup>a</sup>	Ouderen (61-91 jaar) <sup>a</sup>
Anti-HA-antistof (SRH)	Verzwakte immuniteit N=143	Gezond N=57	Verzwakte immuniteit N=139	Gezond N=62
Geometrisch gemiddeld gebied (95% CI)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Seroprotectiepercentage (95% CI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Seroconversiepercentage (95% CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Seroconversiefactor (95% CI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

<sup>a</sup> werkelijk leeftijdsbereik van patiënten in onderzoek

\*gemeten met SRH-assay voor seroprotectie: SRH-gebied  $\geq 25 \text{ mm}^2$ , seroconversie: SRH-gebied  $\geq 25 \text{ mm}^2$  voor patiënten met een SRH-gebied van  $\leq 4 \text{ mm}^2$  bij baseline of een toename van minimaal 50% in SRH-gebied voor patiënten met  $> 4 \text{ mm}^2$ .

\*\*geometrische gemiddelde verhoudingen van SRH

De HI-resultaten voor de twee klinische onderzoeken lieten lagere waarden zien dan bij vorige onderzoeken werden gemeld. De seroconversiepercentages tegen homologe A/turkey/Turkey/1/2005 varieerden van respectievelijk 37,50% tot 43,10% bij gezonde volwassenen en van 19,18% tot 26,47% bij volwassenen met immunosuppressieve of onderliggende medische aandoeningen; de seroconversiepercentages varieerden van 21,43% tot 30,65% bij gezonde oudere patiënten en van 24,49% tot 27,86% bij oudere patiënten met immunosuppressieve of onderliggende medische aandoeningen. Vergelijkbare trends werden waargenomen voor de seroprotectiepercentages in beide onderzoeken.

De MN-resultaten tegen homologe A/turkey/Turkey/1/2005 duiden op een seroconversiepercentage van respectievelijk 66,67% bij gezonde volwassenen en varieerden van 33,57% tot 54,14% bij volwassenen met immunosuppressieve of onderliggende medische aandoeningen; seroconversiepercentages varieerden van 24,39% tot 29,03% bij gezonde oudere patiënten en van 31,65% tot 39,42% bij oudere patiënten met immunosuppressieve of onderliggende medische aandoeningen. Vergelijkbare trends werden waargenomen voor seroprotectiepercentages in beide onderzoeken.

In de beide onderzoeken V87\_25 en V87\_26 suggereren de lagere antistoffenniveaus (zoals gemeten middels HI-, SRH- en MN-assays) en de afgenomen seroprotectiepercentages bij volwassenen en oudere ( $\geq 61$  jaar) patiënten met onderliggende medische of immunosuppressieve aandoeningen dat AFLUNOV niet hetzelfde niveau van bescherming tegen A/H5N1-stammen biedt vergeleken met gezonde volwassenen (zie rubriek 4.4). Deze onderzoeken bevatten beperkte gegevens over immunogeniciteit bij patiënten met bepaalde onderliggende medische (met name nierinsufficiëntie en perifere cardiovasculaire ziekte) en immunosuppressieve aandoeningen (met name ontvangers van een

transplantaat en patiënten die behandeld worden voor kanker). De lagere niveaus van antistoffen en afgenomen seroprotectiepercentages tegen homologe H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 werden, vergeleken met gezonde volwassenen, ook gemeten bij gezonde oudere patiënten, hoewel uit eerdere onderzoeken inductie bleek van voldoende immunogene reacties tegen H5N1-stammen (zie hierboven voor informatie over ouderen).

### Pediatrische patiënten

De immunogeniciteit van aH5N1 bij pediatrische patiënten is beoordeeld in de onderzoeken V87P6 en V87\_30.

Onderzoek V87P6 werd uitgevoerd met AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) bij 471 kinderen van 6 maanden tot 17 jaar oud. Er werden twee doses AFLUNOV toegediend (7,5 microgram HA met 100% MF59-adjuvans; elk 0,5 ml) met een interval van drie weken en een derde dosis (7,5 microgram HA met 100% MF59-adjuvans; 0,5 ml) 12 maanden na de eerste dosis. Drie weken na de tweede vaccinatie (dag 43) hadden alle leeftijdsgroepen (6 tot en met 35 maanden, 3 tot en met 8 jaar en 9 tot en met 17 jaar) hoge antistoffenniveaus tegen (A/Vietnam/1194/2004) in een evaluatie met SRH- en HI-assays, zoals in de tabel hieronder is weergegeven..

		<b>Kinderen (6 tot en met 35 maanden)</b>	<b>Kinderen (3 tot en met 8 jaar)</b>	<b>Adolescenten (9 tot en met 17 jaar)</b>
		<b>N=134</b>	<b>N=91</b>	<b>N=89</b>
HI	Serumprotectiepercentage (95% CI)* dag 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Serumconversiepercentage (95% CI)** dag 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Serumconversiefactor (95% CI)*** dag 43 tot dag 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		<b>N=133</b>	<b>N=91</b>	<b>N=90</b>
	Serumprotectiepercentage (95% CI)° dag 43	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Serumconversiepercentage (95% CI)°° dag 43	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Serumconversiefactor (95% CI)°°° dag 43 tot dag 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

\* Serumprotectie gedefinieerd als HI-titer  $\geq 1:40$

\*\* Serumconversie gedefinieerd als niet-detecteerbare titer tot  $\geq 1:40$ , of 4-voudige stijging van een op dag 1 detecteerbare titer

\*\*\* Geometrisch gemiddelde verhoudingen van HI

° Serumprotectie: SRH-gebied  $\geq 25 \text{ mm}^2$

°° Serumconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied  $\geq 25 \text{ mm}^2$  voor proefpersonen die bij baseline serumnegatief waren (dag 1 SRH-gebied  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor proefpersonen die bij baseline serumpositief waren (dag 1 SRH-gebied  $> 4 \text{ mm}^2$ )

°°° Geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

De MN-resultaten tegen A/Vietnam/1194/2004 geven een seroprotectie van 99% aan (95% CI: 94-100), een seroconversie van 97% (95% CI: 91-99) tot 99% (95% CI: 96-100) en een GMR van 29 (95% CI: 25-35) tot 50 (95% CI: 44-58).

Onderzoek V87\_30 was een gerandomiseerd, voor de waarnemer geblindeerd multicenteronderzoek voor bepaling van de immunogeniciteit van zes formuleringen van H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 en MF59-adjuvans. In dit onderzoek werden 420 pediatrische proefpersonen in de leeftijd van 6 maanden tot en met 8 jaar ingedeeld in twee leeftijdscohorten: een leeftijd van 6 tot en met 35 maanden (N=210) en een leeftijd van 3 tot en met 8 jaar (N=210).

Het vaccin werd toegediend met twee afzonderlijke injecties, toegediend met een tussenperiode van 3 weken. Antistofniveaus tegen A/turkey/Turkey/1/2005 werden drie weken na de tweede vaccinatie (dag 43) gemeten met HI- en MN-assays. De immunologische respons voor de goedgekeurde formulering (7,5 microgram HA met 100% MF59-adjuvans, dosis van 0,5 ml) en de onderzoeksformulering met de helft van het antigeengehalte (3,75 microgram HA met 100% MF59-adjuvans, dosis van 0,5 ml) wordt hieronder gegeven.

Formulering		7,5 microgram HA/ 100% MF59-adjuvans		3,75 microgram HA/ 100% MF59-adjuvans	
Leeftijdsgroepen		6 tot en met 35 maanden	3 tot en met 8 jaar	6 tot en met 35 maanden	3 tot en met 8 jaar
		N=31	N=36	N=36	N=33
HI	Serumprotectiepercentage (95% CI)* Dag 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Serumconversiepercentage (95% CI)** Dag 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Serumconversiefactor (95% CI)*** Dag 43 tot dag 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% met titer $\geq 1:40$ (95% CI) Dag 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Serumconversiepercentage (95% CI)** Dag 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Serumconversiefactor (95% CI)*** Dag 43 tot dag 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

\* Serumprotectie gedefinieerd als HI-titer  $\geq 1:40$

\*\* Serumconversie gedefinieerd als niet-detecteerbare titer tot  $\geq 1:40$ , of 4-voudige stijging van een op dag 1 detecteerbare titer

\*\*\* Geometrisch gemiddelde titerverhoudingen

#### Informatie uit niet-klinische studies

De doeltreffendheid tegen een challenge met een virus dat homoloog en een virus dat heteroloog is ten opzichte van de vaccinstammen werd in een testmodel met fretten geëvalueerd (studie 765-N106857). AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004 clade 1) en een AFLUNOV-achtig H5N1-vaccin (A/turkey/Turkey/1/2005 clade 2.2.1) werden getest. Dieren kregen één of twee doses van het vaccin met 3,75 of 7,5 microgram antigenen, gevolgd door een intranasale challenge op dag 42 na de tweede vaccindosis met een dodelijke dosis van het A/Vietnam/1203/04-virus.

Alle dieren die 2 doses AFLUNOV kregen, waren beschermd, en 94% van de dieren die één dosis AFLUNOV kregen, waren beschermd. 87% van de dieren die een virus dat heteroloog aan de vaccinstam kregen toegediend, waren beschermd na 2 doses van het vaccin en één dosis van het heterologe vaccin beschermd 56% van de dieren.

In een vergelijkbare studie werd de intranasale challenge uitgesteld tot ongeveer 4 maanden nadat de tweede dosis van het vaccin was toegediend (studie 780-N007104). In deze studie was 100% van de dieren beschermd tegen de homologe challenge en 81% tegen de heterologe challenge. Vaccinatie beschermd de dieren tegen een dodelijke challenge, zelfs wanneer de HI-antistoffentiters laag en niet waarneembaar waren.



In studie 673-N106850 was AFLUNOV met 7,5 microgram antigenen (A/Vietnam/1194/2004) immunogeen, het kon volledige bescherming bieden tegen mortaliteit en het kon na een dodelijke homologe challenge de verspreiding van het virus uit neusspoelingen verminderen. In studie CBI-PCS-008 kon AFLUNOV met 7,5 of 15 microgram antigenen (A/Vietnam/1194/2004) het aantal dieren die het virus verspreidden en ook de mate van verspreiding van het virus verminderen na een niet-dodelijke homologe challenge. Serologische tests duiden erop dat beide doses immunogeen waren en kruisreactieve antilichamen tegen A/turkey/Turkey/1/2005 induceerden (studie VIV-PCS-001).

De doeltreffendheid tegen een challenge met het heterologe virus A/Indonesia/5/2005 werd ook getest (studie 2810200). Fretten kregen één of twee doses (A/Vietnam/1194/2004). Twee doses van het vaccin beschermden 92% van de dieren en één dosis beschermde 50% van de dieren tegen een challenge met het virus A/Indonesia/5/2005. Minder longschade trad op bij de gevaccineerde groepen. Ook de virale verspreiding en virale titers in de longen waren lager. Dit suggereert dat vaccinatie mogelijk het risico op overdracht van het virus verlaagt.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Niet van toepassing.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens, verkregen met AFLUNOV en met het seizoensgriepvaccin dat MF59C.1-adjuvans bevat, duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, lokale tolerantie, vruchtbaarheid van de vrouw en reproductieve en ontwikkelingstoxiciteit (tot aan het einde van de borstvoedingsperiode).

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Kaliumchloride  
Kaliumdiwaterstoffosfaat  
Dinatriumfosfaat-dihydraat  
Magnesiumchloride-hexahydraat  
Calciumchloride-dihydraat  
Water voor injecties

Zie voor het adjuvans rubriek 2.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. Weggooien als het vaccin bevroren is geweest.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

0,5 ml in voorgevulde spuit (type I-glas) met zuiger-stop (broombutylrubber).

Verpakkingen van 1 of 10 voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Voorzichtig schudden voor gebruik.

Na het schudden, is het normale uiterlijk van AFLUNOV een melkwitte suspensie.

Onderwerp de suspensie aan een visuele inspectie voordat u ze toedient. Wanneer er deeltjes in het vaccin zitten of het vaccin er abnormaal uitziet, moet het worden verwijderd.

Al het ongebruikte vaccin of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/10/658/001-002

## **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 november 2010

Datum van laatste verlenging: 17 juli 2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

Seqirus Vaccines Ltd  
Gaskill Road, Speke, Liverpool  
L24 9GR  
Verenigd Koninkrijk

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een laboratorium van de staat of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

Indiening van PSUR's wanneer AFLUNOV wordt gebruikt tijdens een influenzapandemie:

Tijdens een pandemische situatie volstaat de jaarlijkse frequentie van het voorleggen van PSUR's mogelijk niet voor het opvolgen van de veiligheid van een pandemisch vaccin waarvoor hoge blootstellingsgehalten worden verwacht binnen een korte tijdsperiode. Een dergelijke situatie vereist een snelle aangifte van veiligheidsinformatie die de grootste implicatie kan hebben voor de baten/risicoverhouding bij een pandemie. Een snelle analyse van aanvullende veiligheidsinformatie, met het oog op de mate van blootstelling, is cruciaal voor regelgevende beslissingen en bescherming van de bevolking die zal worden gevaccineerd.

Bijgevolg zal, zodra de pandemie is aangekondigd en het zoönotisch vaccin wordt gebruikt, de vergunninghouder vaker vereenvoudigde PSUR's voorleggen met een periodiciteit die wordt gedefinieerd in het Risk Management Plan (RMP).

#### **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **KARTONNEN DOOS**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

AFLUNOV-suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.  
Zoönotisch influenzavaccin (H5N1) (oppervlakteantigenen, geïnactiveerd, met adjuvans).

#### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Eén dosis van 0,5 ml bevat: Oppervlakteantigenen van influenzavirus (hemagglutinine en neuraminidase), gekweekt in bevruchte kippeneieren van gezonde tomen kippen, van de volgende stam:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-achtige stam (NIBRG-23) (clade 2.2.1)      7,5 microgram  
hemagglutinine

**Adjuvans:** MF59C.1-olie-in-wateremulsie met daarin squaleen, als de oliefase, gestabiliseerd met polysorbaat 80, sorbitaantrioleaat, natriumcitraat en citroenzuur.

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natriumchloride  
Kaliumchloride  
Kaliumdiwaterstoffosfaat  
Dinatriumfosfaat-dihydraat  
Magnesiumchloride-hexahydraat  
Calciumchloride-dihydraat  
Water voor injecties

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor injectie.

1 voorgevulde spuit (0,5 ml)  
10 voorgevulde spuitjes (0,5 ml)

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Moet intramusculair worden toegediend in de musculus deltoideus.

**Waarschuwing:** Niet intravasculair of intradermaal injecteren.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voorzichtig schudden voor gebruik.



**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Afvoeren in overeenstemming met de plaatselijke vereisten.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italië.

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/10/658/001 1 voorgevulde spuit

EU/1/10/658/002 10 voorgevulde spuiten

**13. BATCHNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

## **15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

## **16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

## **17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

## **18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:

SN:

NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**LABEL VOOR SPIJT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG**

AFLUNOV-injectie  
Zoönotisch H5N1-influenzavaccin  
I.m.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Charge

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,5 ml

**6. OVERIGE**

Bewaren in de koelkast.  
Seqirus S.r.l. – Italië

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **AFLUNOV-suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit**

Zoönotisch influenzavaccin (H5N1) (oppervlakteantigenen, geïnactiveerd, met adjuvans)

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin ontvangt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. Zie rubriek 4.

#### **Inhoud van deze bijsluiter:**

1. Wat is AFLUNOV en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u AFLUNOV niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt AFLUNOV toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u AFLUNOV?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is AFLUNOV en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

AFLUNOV is een vaccin voor personen van 6 maanden en ouder en bedoeld om te worden gegeven in de context van een uitbraak van zoönotische influenzavirussen (afkomstig van vogels) die zich kan ontwikkelen tot een pandemie, ter voorkoming van griep door H5N1-virussen die vergelijkbaar zijn met de vaccinstam die in rubriek 6 wordt vermeld.

Zoönotische influenzavirussen kunnen af en toe mensen infecteren en ziekten veroorzaken van lichte infectie van de bovenste luchtwegen (koorts en hoesten) tot snel verergerende longontsteking, ‘acute respiratory distress syndrome’ (ARDS), shock en zelfs overlijden. Infecties bij de mens worden voornamelijk veroorzaakt door contact met geïnfecteerde dieren, maar verspreiden zich niet gemakkelijk tussen mensen.

AFLUNOV is ook bedoeld om te worden toegediend als er een mogelijke pandemie wordt verwacht als gevolg van dezelfde of een vergelijkbare stam.

Wanneer iemand het vaccin krijgt, produceert het immuunsysteem (het natuurlijke verdedigingssysteem van het lichaam) een eigen bescherming (antilichamen) tegen de ziekte. Geen enkel bestanddeel van het vaccin kan griep veroorzaken.

Zoals bij alle vaccins, beschermt AFLUNOV mogelijk niet alle personen die ermee worden gevaccineerd volledig.

#### **2. Wanneer mag u AFLUNOV niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- Als u in het verleden een plotselinge levensbedreigende allergische reactie op een bestanddeel van AFLUNOV hebt gehad (vermeld in rubriek 6) of op een van de volgende stoffen waarvan het vaccin sporen kan bevatten: eieren en kippeneiwitten, ovalbumine, formaldehyde, kanamycine en neomycinesulfaat (antibiotica), hydrocortison of cetyltrimethylammoniumbromide (CTAB). De tekenen van een allergische reactie kunnen jeukende huiduitslag, kortademigheid en zwelling van het gelaat of de tong zijn. Het kan in een

pandemische situatie echter toch juist zijn voor u om met AFLUNOV te worden gevaccineerd, op voorwaarde dat er bij een allergische reactie direct medische behandeling beschikbaar is.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit vaccin gebruikt

- Als u al een allergische reactie hebt gehad op een bestanddeel in het vaccin, op eieren en kippeneiwitten, ovalbumine, formaldehyde, kanamycine en neomycinesulfaat (antibiotica), hydrocortison of cetyltrimethylammoniumbromide (CTAB) (zie rubriek 6. Aanvullende informatie).
- Als u een ernstige infectie met koorts (hoger dan 38°C) hebt. Als dit op u van toepassing is, dan wordt uw vaccinatie gewoonlijk uitgesteld tot u zich beter voelt. Een lichte infectie zoals een verkoudheid zou geen probleem mogen opleveren, maar uw arts of verpleegkundige moet u adviseren of u nog met AFLUNOV mag worden gevaccineerd.
- Als u een bloedtest ondergaat die controleert op tekenen van een infectie met bepaalde virussen. In de eerste weken na de vaccinatie met AFLUNOV kunnen de resultaten van deze tests mogelijk onjuist zijn. Vertel de arts die deze tests aanvraagt dat u onlangs met AFLUNOV bent gevaccineerd.
- Bij een verzwakt immuunsysteem mag AFLUNOV worden toegediend, maar veroorzaakt het vaccin mogelijk geen beschermende immunrespons.

Breng uw arts of verpleegkundige op de hoogte als u een bloedingsprobleem hebt of gemakkelijk blauwe plekken krijgt.

Het kan voorkomen dat u voor of na injectie flauwvalt. Laat het daarom de arts of verpleegkundige weten als u eerder bij een injectie bent flauwgevallen.

AFLUNOV beschermt mogelijk niet iedereen die is gevaccineerd volledig, vooral oudere patiënten en personen met een verzwakt immuunsysteem, zoals HIV-patiënten of personen met onderliggende langdurige medische problemen zoals diabetes, longziekte of hartproblemen. Vertel het uw arts als u een zwak immuunsysteem of een onderliggende langdurige medische aandoening hebt.

Als een van deze situaties voor u geldt, VERTEL HET DAN UW ARTS OF VERPLEEGKUNDIGE, omdat vaccinatie in zo'n geval mogelijk wordt afgeraden of moet worden uitgesteld.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Neemt u naast AFLUNOV nog andere geneesmiddelen in, of hebt u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift hebt verkregen of indien u een ander vaccin toegediend hebt gekregen.

Gegevens bij volwassenen hebben aangetoond dat AFLUNOV op hetzelfde moment mag worden toegediend als seizoensinflenzavaccins zonder adjuvans. Er zijn geen gegevens bekend over toediening in combinatie met andere vaccins dan influenzavaccins. Als toediening in combinatie met andere vaccins onvermijdelijk is, moeten de vaccins in verschillende ledematen worden geïnjecteerd. In zulke gevallen moet u er rekening mee houden dat de bijwerkingen sterker kunnen zijn.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit vaccin krijgt. Uw arts moet de voor- en nadelen van toediening van het vaccin afwegen.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Een aantal van de effecten vermeld in rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen' kan van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

### **AFLUNOV bevat natrium en kalium**

AFLUNOV bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) en minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis van 0,5 ml. Dit betekent dat het eigenlijk natrium- en kaliumvrij is.

### **3. Hoe wordt AFLUNOV toegediend?**

Uw arts of verpleegkundige dient het vaccin toe in overeenstemming met de officiële aanbevelingen. Een dosis vaccin (0,5 ml) wordt in een spier in de bovenarm (deltoideus) of in het bovenbeen ingespoten, afhankelijk van de spiermassa. Het vaccin mag nooit in een ader worden ingespoten.

#### Personen van 6 maanden en ouder:

Eén dosis van 0,5 ml wordt toegediend. Na een tussenperiode van ten minste 3 weken moet een tweede dosis van 0,5 ml worden gegeven.

Er is beperkte ervaring bij ouderen die ouder dan 70 jaar zijn.

Kinderen jonger dan 6 maanden

Voor deze leeftijdsgroep wordt vaccinatie momenteel niet aanbevolen.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook AFLUNOV bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts onmiddellijk of ga naar de spoedeisende dienst van het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u de volgende bijwerking heeft. Het is mogelijk dat u dringende medische hulp nodig heeft of in het ziekenhuis moet worden opgenomen:

- moeite met ademen, duizeligheid, een zwakke en snelle polsslag, en huiduitslag. Dit zijn klachten van een anafylactische reactie (een zeer ernstige allergische reactie)

De bijwerkingen hieronder zijn opgetreden in klinische onderzoeken:

#### Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Pijn/gevoeligheid op de plaats van de injectie
- Verharding van de huid op de plaats van de injectie
- Roodheid op de plaats van de injectie
- Zwelling van de injectieplaats
- Blauwe plekken op de huid bij de injectieplaats\*
- Pijnlijke spieren
- Hoofdpijn
- Vermoeidheid
- Een algemeen onbehaaglijk gevoel
- Rillingen

- Zweten\*
- Misselijkheid\*
- Verandering in eetgewoonten\*\*
- Diarree
- Braken
- Zweten en ongebruikelijk zweten\*\*
- Slaperigheid\*\*
- Prikkelbaarheid\*\*
- Ongewoon huilen\*\*
- Koorts\*\*\*

\* Gemeld als 'vaak' bij volwassenen en ouderen

\*\* Alleen gemeld bij zuigelingen en jonge kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden

\*\*\* Alleen gemeld als 'zeer vaak' bij kinderen van 6 maanden tot en met 8 jaar. Gemeld als 'vaak' bij jongeren tot 18 jaar en volwassenen van 9-60 jaar en 'soms' bij ouderen (ouder dan 61 jaar)

Vaak (komen voor bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- Pijnlijke gewrichten
- Bloeding op de injectieplaats
- Verlies van eetlust

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- Netelroos (galbulten, urticaria)

Deze bijwerkingen zijn doorgaans lichte bijwerkingen en verdwijnen zonder behandeling binnen 3 dagen. RAADPLEEG UW ARTS als de verschijnselen aanhouden.

Bijwerkingen bij patiënten met onderliggende langdurige medische problemen zoals diabetes, longziekte of hartproblemen en een verzwakt immuunsysteem (immunodeficiëntie) zoals HIV-patiënten

Misselijkheid, pijnlijke gewrichten, diarree en gebrek aan eetlust werden vaak gemeld bij deze patiënten. Daarnaast werd overgeven vaak gemeld.

Andere zeldzame bijwerkingen die zijn geobserveerd na routinegebruik:

De extra bijwerkingen hieronder zijn opgetreden in de dagen of weken na de vaccinatie met een ander vaccin, genaamd Focetria H1N1v, dat lijkt op AFLUNOV en met hetzelfde adjuvans (hulpstof). Deze bijwerkingen kunnen optreden bij AFLUNOV.

- Generaliseerde huidreacties waaronder
  - Jeuk
  - Uitslag of zwelling van de huid en slijmvliezen
  - Angio-oedeem (abnormale zwelling van de huid, meestal rond de ogen, lippen, tong, handen of voeten, vanwege een allergische reactie)
- Verstoringen van het maag- en darmstelsel, zoals
  - Buikpijn
- Duizeligheid, slaperigheid
- Neurologische aandoeningen zoals
  - ernstige stekende of kloppende pijn langs een of meerdere zenuwbanen
  - tintelingen
  - aanvallen
  - neuritis (ontsteking van zenuwen)
  - syncope of presyncope (flauwvallen of het gevoel hebben te gaan flauwvallen)



- Gezwollen lymfeklieren, hartkloppingen (onregelmatige of krachtige hartslag), tachycardie (snellere hartslag dan normaal), zwakte, pijn in de ledematen, hoesten en asthenie (ongewone zwakte).
- Allergische reacties met mogelijke kortademigheid, piepende ademhaling, zwelling van de keel of die leiden tot een gevaarlijke daling van de bloeddruk die in een shock kan resulteren als deze niet wordt behandeld. Artsen weten dat dit kan gebeuren en kunnen in zulke gevallen een spoedbehandeling geven.

De bijwerkingen hieronder zijn daarnaast nog opgetreden in de dagen of weken na de vaccinatie met vaccins met en zonder adjuvans die elk jaar routinematig worden gegeven om seizoensgriep te voorkomen. Deze bijwerkingen kunnen optreden bij AFLUNOV.

- Weinig bloedplaatjes in het bloed, waardoor bloedingen of blauwe plekken kunnen ontstaan
- Vasculitis (ontsteking van de bloedvaten die huiduitslag, gewrichtspijn en nierstoornissen kan veroorzaken)
- Erythema multiforme (een soort allergische huidreactie die optreedt als reactie op geneesmiddelen, infecties of ziekte)
- Neurologische aandoeningen, zoals encefalomyelitis (ontsteking van het centrale zenuwstelsel) en een soort verlamming die guillain-barrésyndroom wordt genoemd
- Zwelling, pijn en roodheid op de injectieplaats die groter zijn dan 10 cm en langer dan één week aanhouden (cellulitis-achtige reactie op de injectieplaats)
- Uitgebreide zwelling van geïnjecteerde ledemaat die meer dan één week aanhoudt

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u AFLUNOV?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik AFLUNOV niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in AFLUNOV?**

- Werkzame stof:  
Oppervlakteantigenen van influenzavirus (hemagglutinine en neuraminidase)\* van de volgende stam:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-achtige stam (NIBRG-23) (clade 2.2.1) 7,5 microgram\*\*  
per dosis van 0,5 ml

\* gekweekt in bevruchte kippeneieren van gezonde tomen kippen

\*\* uitgedrukt in microgram hemagglutinine.

- Adjuvans MF59C.1:  
Het vaccin bevat 9,75 mg squalen, 1,175 mg polysorbaat 80, 1,175 mg sorbitaantrioleaat, 0,66 mg natriumcitraat en 0,04 mg citroenzuur per 0,5 ml.
- Andere stoffen:  
De andere stoffen zijn: natriumchloride, kaliumchloride, kaliumdiwaterstoffosfaat, dinatriumfosfaat-dihydraat, magnesiumchloride-hexahydraat, calciumchloride-dihydraat en water voor injecties.

### **Hoe ziet AFLUNOV eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

AFLUNOV is een suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.

De suspensie is een melkwitte vloeistof.

Het wordt geleverd in een gebruiksklare voorgevulde spuit met een enkele dosis van 0,5 ml voor injectie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant:**

#### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italië.

#### **Fabrikant**

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Nederland

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.