

## **ANHANG I**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AFLUNOV Injektionssuspension in einer Fertigspritze.  
Präpandemischer Influenzaimpfstoff (H5N1) (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert).

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

A/Turkey/Turkey/1/05 (H5N1)-ähnlicher Stamm (NIBRG-23) 7,5 Mikrogramm\*\* pro  
0,5 ml Dosis

\* in Eiern gezüchtet

\*\* 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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Der Impfstoff enthält 1,899 Milligramm Natrium und 0,081 Milligramm Kalium pro 0,5 ml-Dosis.

AFLUNOV kann Restbestandteile von Ei- und Hühnerproteinen, Ovalbumin, Kanamycin und Neomycinsulfat, Bariumsulfat, Formaldehyd und Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) 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 den H5N1-Subtyp des Influenza-A-Virus.

Die Grundlage für diese Indikation bilden Immunogenitätsdaten von gesunden Probanden ab 18 Jahren, die nach der Verabreichung von zwei Dosen des Impfstoffs, der einen A/Turkey/Turkey/1/05 (H5N1)-ähnlichen Stamm enthielt, erfasst wurden (siehe Abschnitt 5.1).

AFLUNOV sollte unter Beachtung der amtlichen Empfehlungen angewendet werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Erwachsene und ältere Personen (ab 18 Jahren):

Eine Dosis von 0,5 ml zu einem beliebigen Zeitpunkt.

Eine zweite 0,5 ml Dosis sollte frühestens nach drei Wochen verabreicht werden.

AFLUNOV wurde bei gesunden Erwachsenen (zwischen 18 und 60 Jahren) und gesunden älteren Personen (über 60 Jahren) nach der Grundimmunisierung am Tag 1 und 22 und nach der Auffrischungsimpfung evaluiert (siehe Abschnitte 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:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AFLUNOV bei Personen unter dem vollendeten 18. Lebensjahr ist bisher noch nicht erwiesen.

Zurzeit vorliegende Daten von Kindern zwischen 6 Monaten und dem 18. Lebensjahr werden in Abschnitt 5.1 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. Zur Anwendung bei Kindern unter 6 Monaten liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung:

Der Impfstoff sollte durch intramuskuläre Injektion in den Deltamuskel verabreicht werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Anamnese mit anaphylaktischen (d.h. lebensbedrohlichen) Reaktionen gegen irgendeinen Bestandteil oder Restbestandteil (Ei- und Hühnerproteine, Ovalbumin, Kanamycin und Neomycinsulfat, Bariumsulfat, Formaldehyd und Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB)) 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**

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

Es sind nur sehr begrenzte Daten bei Probanden mit gleichzeitigen Erkrankungen, wozu auch immungeschwächte Patienten gehören, für diesen H5N1-Impfstoff verfügbar. 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 oder akuten Infektionen sollte die Immunisierung verschoben werden.

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

Es liegen keine Daten zur subkutanen Verabreichung 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.

Die Antikörperbildung kann bei Patienten mit endogener oder iatrogener Immunsuppression unzureichend sein.

Möglicherweise wird nicht bei allen geimpften Personen eine schützende Immunantwort hervorgerufen (siehe Abschnitt 5.1).

Eine gewisse Kreuzprotektion gegen verwandte H5N1-Virusvarianten wurde in klinischen Prüfungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Da die Verabreichung einer zweiten Dosis empfohlen wird, ist zu beachten, dass 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.

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

Die bei Erwachsenen erfassten Daten zeigten, dass die gleichzeitige Verabreichung von adjuvantiertem H5N1-Impfstoff und saisonalen Antigenen (inaktivierte Oberfläche, nicht-adjuvantiert) zu keiner gegenseitigen Beeinflussung weder für die saisonalen noch für die H5N1-Stämme führte. Die Single Radial Haemolysis (SRH)-Antikörperreaktion gegen einen homologen H5N1-Vietnam-Stamm erfüllte am Tag 43 für saisonale Stämme und den H5N1-Stamm alle CHMP-Kriterien. Die gemeinsame Verabreichung war nicht mit höheren Raten von lokalen und systemischen Reaktionen im Vergleich zur alleinigen Gabe von AFLUNOV verbunden.

Diese Daten lassen daher darauf schließen, dass AFLUNOV gleichzeitig mit nicht-adjuvantierten saisonalen Influenzaimpfstoffen verabreicht werden kann (wobei die Impfstoffe in verschiedene Gliedmaßen injiziert werden sollten).

Zur gleichzeitigen Verabreichung von AFLUNOV mit anderen Impfstoffen 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.

Die Immunantwort kann reduziert sein, wenn der Patient mit Immunsuppressiva behandelt wird.

Nach der Influenzaimpfung können bei serologischen Tests auf Basis der ELISA-Methode zum Nachweis von Antikörpern gegen das humane Immundefizienz-Virus (HIV-1), Hepatitis C-Virus und vor allem das humane T-lymphotrope Virus 1 (HTLV-1) falsch positive Ergebnisse auftreten. In solchen Fällen fällt ein Test nach der Western-Blot-Methode negativ aus. Diese vorübergehend falsch positiven Ergebnisse können auf eine IgM-Produktion als Reaktion auf die Impfung zurückzuführen sein.

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

### Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten von Frauen vor, die während der klinischen Prüfungen mit AFLUNOV (H5N1) oder MF59C.1-adjuvantierten H1N1v-Impfstoffen schwanger wurden.

Es wurden schätzungsweise mehr als 90.000 Frauen während der Schwangerschaft mit dem H1N1v-Impfstoff Focetria geimpft, der dieselbe Menge von adjuvantiertem MF59C.1 enthält wie AFLUNOV. Es liegen jedoch nur begrenzte Informationen zu den Ergebnissen vor. Vorläufige Daten von spontan berichteten Ereignissen und noch laufenden Studien nach der Markteinführung (Schwangerschaftsregister und prospektive Interventionsstudien) geben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen auf MF59-adjuvantierte Influenzaimpfstoffe im Hinblick auf die Schwangerschaft, Fertilität, embryonale/fetale Entwicklung, den Geburtsvorgang oder die postnatale Entwicklung.

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

Eine Studie an Kaninchen zeigte keine toxischen Auswirkungen von AFLUNOV auf die Fortpflanzung und Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

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

Einige der in Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen können Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen haben.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wurde in sieben klinischen Prüfungen bei Erwachsenen (ab 18 Jahren) bei mehr als 4.300 Erwachsenen und älteren Personen, die AFLUNOV (mindestens 7,5 µg HA, adjuvantiert) erhielten, evaluiert. Von den Probanden waren 3.872 in der Altersgruppe zwischen 18 und 60 Jahren, 365 zwischen 61 und 70 Jahren und 89 älter als 70 Jahre.

In Übereinstimmung mit den Daten, die in systematischen Erhebungen zu den Nebenwirkungen erfasst worden waren, bestand nach der zweiten Impfung eine allgemeine Tendenz zu einer Reduktion der berichteten lokalen Reaktionen, verglichen mit der ersten Injektion. Unabhängig von der Antigendosis wurden beinahe alle systemischen Nebenwirkungen am Tag der Impfung (Tag 1) in den 3 Tagen unmittelbar danach berichtet.

Die Daten zur Sicherheit einer Auffrischungsdosis der aktuellen AFLUNOV-Formulierung sind auf drei Studien (V87P1, V87P2 und V87P1E1), die 116 Erwachsene und 56 ältere Personen umfassten, beschränkt. Es wurde über keine Zunahme der Reaktionen berichtet, wenn eine Auffrischungsdosis 6 Monate bis 18 Monate nach der Grundimmunisierung verabreicht wird. Ein leichter Anstieg der Reaktionen bei Erwachsenen wurde berichtet,

wenn eine Auffrischungsdosis 18 Monate nach der Grundimmunisierung verabreicht wird.  
Bei älteren Personen nahmen die berichteten Reaktionen mit der dritten Auffrischungsdosis nur im Vergleich zur zweiten Dosis zu.

b. Liste der Nebenwirkungen

Die nach jeder Impfdosis (d.h. 1, 2. oder Auffrischungsdosis) gemeldeten Nebenwirkungsraten waren ähnlich und sind nach der Häufigkeit ihres Auftretens 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 ( $< 1/10.000$ )

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Selten: Krämpfe

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwitzen

Gelegentlich: Urtikaria

Selten: geschwollene Augen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr häufig: Myalgie

Häufig: Arthralgie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schwellungen, Schmerzen, Verhärtungen, Rötungen an der Injektionsstelle, Erschöpfung

Häufig: Ekchymose an der Injektionsstelle, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Frösteln

Gelegentlich: grippeartige Symptome

Selten: anaphylaktische Reaktionen

Ein Großteil dieser Nebenwirkungen klingt im Allgemeinen innerhalb von 1-2 Tagen ohne Behandlung wieder ab.

Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung

Es liegen keine Daten aus der Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung von AFLUNOV vor.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung mit Focetria H1N1v (mit ähnlicher Zusammensetzung wie AFLUNOV, zugelassen zur Verwendung bei Kindern ab dem Alter von 6 Monaten, bei Erwachsenen und älteren Personen) berichtet:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Lymphadenopathie.

Herzerkrankungen

Palpitationen, Tachykardie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort  
Asthenie.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen  
Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten.

Erkrankungen der Atemwege  
Husten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes  
Generalisierte Hautausschläge mit Juckreiz, Urtikaria oder unspezifische Ausschläge; Angioödem.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts  
Gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall.

Erkrankungen des Nervensystems  
Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Schläfrigkeit und Ohnmachtsanfälle. Neurologische Störungen wie Neuralgie, Parästhesien, Krämpfe und Neuritis.

Erkrankungen des Immunsystems  
Allergische Reaktionen, anaphylaktische Reaktionen wie Dyspnoe, Bronchospasmus, laryngeales Ödem, die in seltenen Fällen zu Schock führen.

Nach der Markteinführung von saisonalen nicht-adjuvantierten trivalenten Impfstoffen für alle Altersgruppen und einem saisonalen adjuvantierten trivalenten Impfstoff mit ähnlicher Zusammensetzung wie AFLUNOV (Oberflächenantigen, inaktiviert, mit MF59C.1-Adjuvans), 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 Immunsystems  
Vaskulitis mit einer vorübergehenden renalen Beteiligung und exsudatives Erythema multiforme.

Erkrankungen des Nervensystems  
Neurologische Störungen wie Enzephalomyelitis und Guillain-Barré-Syndrom.

#### d. Kinder und Jugendliche

Das Auftreten von Nebenwirkungen wurde in einer klinischen Prüfung bei Kindern (6 Monate bis 17 Jahre) (Studie V87P6) evaluiert: Unabhängig vom Alter war die Reaktogenität nach der ersten Dosis größer als nach der zweiten Impfung. Die Reaktogenität nach der dritten Dosis, die 12 Monate nach der ersten Dosis verabreicht wurde, war sowohl größer nach der ersten als auch nach der zweiten Dosis. Die Prozentsätze der Probanden, die über lokale Reaktionen berichteten, waren in den älteren Altersgruppen höher, vor allem aufgrund einer größeren Zahl von berichteten Schmerzen. Bei Kleinkindern gehörten Erythem und Druckempfindlichkeit zu den in systematischen Datenerhebungen am häufigsten berichteten lokalen Reaktionen; Erregbarkeit und unübliches Weinen waren die am häufigsten berichteten systemischen Reaktionen. Bei Kindern und Jugendlichen waren in systematischen Datenerhebungen Schmerzen die am häufigsten berichteten lokalen Reaktionen und Erschöpfung und Kopfschmerzen die am häufigsten berichteten systemischen Reaktionen. In allen Altersgruppen berichtete nur ein geringer Prozentsatz der Probanden über Fieber.

	<b>Injektion 1</b>	<b>Injektion 2</b>	<b>Injektion 3</b>
	<b>Aflunov</b>	<b>Aflunov</b>	<b>Aflunov</b>
<b>Kleinkinder (6 bis &lt;36 Monate)</b>	<b>N=145</b>	<b>N=138</b>	<b>N=124</b>
Nebenwirkungen irgendwelcher Art	76%	68%	80%
Lokal	47%	46%	60%
Systemisch	59%	51%	54%
Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )	0%	0%	0%
Sonstige Nebenwirkungen	54%	49%	35%
<b>Kinder (3 bis &lt;9 Jahre)</b>	<b>N=96</b>	<b>N=93</b>	<b>N=85</b>
Nebenwirkungen irgendwelcher Art	72%	68%	79%
Lokal	66%	58%	74%
Systemisch	32%	33%	45%
Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )	4%	2%	6%
Sonstige Nebenwirkungen	36%	31%	19%
<b>Jugendliche (9 bis &lt;18 Jahre)</b>	<b>N=93</b>	<b>N=91</b>	<b>N=83</b>
Nebenwirkungen irgendwelcher Art	91%	82%	89%
Lokal	81%	70%	81%
Systemisch	69%	52%	69%
Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )	0%	1%	2%
Sonstige Nebenwirkungen	30%	27%	22%

#### 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.

#### 4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Influenzaimpfstoff, ATC-Code: J07BB02.

Dieser Abschnitt beschreibt die klinischen Erfahrungen mit AFLUNOV nach einer Verabreichung von zwei Dosen und einer Auffrischungsdosis.

Immunantwort auf homologe Stämme [A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) und A/Turkey/Turkey/1/05 (H5N1)]



### Erwachsene (18-60 Jahre)

Eine klinische Prüfung (Studie V87P1) wurde mit einem H5N1-Impfstoff kombiniert mit MF59C.1-Adjuvans bei 312 gesunden Erwachsenen durchgeführt. Zwei Dosen des Impfstoffs, der H5N1 (A/Vietnam/1194/2004; 7,5 µg HA/Dosis, adjuvantiert) enthielt, wurden in einem Abstand von 3 Wochen an 156 gesunde Erwachsene verabreicht. 2.693 erwachsene Probanden wurden in eine andere klinische Prüfung (Studie V87P13) aufgenommen und erhielten in einem Abstand von 3 Wochen zwei Dosen des Impfstoffs, der H5N1 (A/Vietnam/1194/2004; 7,5 µg HA/Dosis, adjuvantiert) enthielt. Die Immunogenität wurde in einer Untergruppe (n=197) der Studienpopulation beurteilt. In eine dritte klinische Studie (Studie V87P11) wurden 194 Erwachsene aufgenommen, denen zwei Dosen des Impfstoffs, der H5N1 enthielt (A/H5N1/Turkey/Turkey/1/05; 7,5 µg HA/Dosis, adjuvantiert), in einem Abstand von 3 Wochen verabreicht wurde. Die Immunogenität wurde in einer Untergruppe (n=182) der Studienpopulation beurteilt.

Die Seroprotektionsrate\*, die Serokonversionsrate\* und der Serokonversionsfaktor\*\* in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 und A/H5N1/Turkey/Turkey/1/05 wurden bei Erwachsenen mittels SRH (single radial haemolysis) bestimmt und sind wie folgt:

Anti-HA-Antikörper (SRH)	Studie V87P1 21 Tage nach der 2. Dosis N=149	Studie V87P13 21 Tage nach der 2. Dosis N=197	Studie V87P11 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 21 Tage nach der 2. Dosis N=69	Studie V87P13 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)	-

\* gemessen mit SRH ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* geometrische Mittelwerte (GMR) des SRH

Die MN-Ergebnisse 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 Mikroneutralisations-(MN)-Tests beurteilt wurde, entspricht den mittels SRH gemessenen Ergebnissen.

In der Studie V87P11 weisen die MN-Ergebnisse gegen homologe A/H5N1/Turkey/Turkey/1/05-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 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.

In einer klinischen Phase-II-Prüfung (Studie V87P3) wurden erwachsenen Probanden zwischen 18 und 65 Jahren, die 6-8 Jahre zuvor eine Grundimmunisierung mit 2 Dosen MF59-adjuvantiertem H5N3-Impfstoff/A/Duck/Singapore/97 erhalten hatten, 2 Auffrischungsdosen von AFLUNOV verabreicht. Die SRH-Ergebnisse nach der ersten Dosis, die eine präpandemische

Grundimmunisierung plus eine einzelne heterologe Auffrischungsdosis nachahmen, erfüllten alle CHMP-Kriterien.

#### Ältere Patienten (>60 Jahre)

Die Seroprotektionsrate\*, die Serokonversionsrate\* und der Serokonversionsfaktor\*\* in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 und A/H5N1/Turkey/Turkey/1/05 (Studie V87P11) wurden bei Probanden über 60 Jahren (eine begrenzte Zahl der Patienten war über 70 Jahre alt) mittels SRH (single radial haemolysis) in drei klinischen Studien bestimmt und sind aus untenstehender Tabelle ersichtlich.

Anti-HA-Antikörper (SRH)	Studie V87P1 21 Tage nach der 2. Dosis N=84	Studie V87P13 21 Tage nach der 2. Dosis N=210	Studie V87P11 21 Tage nach der 2. Dosis N=132
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 21 Tage nach der 2. Dosis N=66	Studie V87P13 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)

\* gemessen mit SRH ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* geometrische Mittelwerte (GMR) des SRH

Die MN-Ergebnisse gegen homologe A/Vietnam/1194/2004-Stämme 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/H5N1/Turkey/Turkey/1/05-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 in dieser Population, die mittels HAH, SRH und MN-Test bestimmt wurde, war am Tag 202 im Vergleich zum Tag 43 nach Abschluss des Grundimmunisierungsschemas, wie mit dem Hämagglutinationshemmtest (HAH), SRH und MN-Test ermittelt, von der Hälfte auf ein Fünftel der Werte nach der Impfung reduziert. Bis zu 50% der älteren Probanden, die mit AFLUNOV immunisiert worden waren, zeigten 6 Monate später eine Seroprotektion.

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 Auffrischungsdosis nach der 2. Dosis	Studie V87P2 Erwachsene Auffrischungsdosis nach der 2. Dosis	Studie V87P1 ältere Personen Auffrischungsdosis 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)

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

\*\* geometrische Mittelwerte (GMR) des SRH

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei älteren Personen vor.

- Unterstützende Daten bei Erwachsenen

a) Kreuzreaktivität

*Kreuzreaktive Immunantwort, die von A/H5N1/Vietnam/1194/2004 gegen A/H5N1/Turkey/Turkey/1/05 und A/H5N1/Indonesia/5/05 ausgelöst wurde*

Eine gewisse heterologe Immunantwort gegen A/H5N1/Turkey/Turkey/1/05 (NIBRG23; Stamm 2.2) und A/H5N1/Indonesia/5/05 (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/1/05 wurden nach der 2. 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) <sup>o</sup>	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Serokonversionsrate (95% KI) <sup>o</sup>	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Serokonversionsfaktor (95% KI) <sup>oo</sup>	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

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

\*\* geometrische Mittelwerte (GMR) des SRH

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

<sup>oo</sup> 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/05 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/05 im Bereich zwischen 1,59 und 2,95.

*Kreuzreaktive Immunantwort, die von A/H5N1/Turkey/Turkey/1/05 gegen A/H5N1/Indonesia/5/05 und A/H5N1/Vietnam/1194/2004 ausgelöst wurde*

Eine heterologe Immunantwort gegen A/H5N1/Indonesien/5/05 (Stamm 2.1) war in der Studie V87P11 nach der zweiten Impfung zu beobachten, was auf eine Kreuzreaktivität des Stamm 2.2-Impfstoffs gegen Stämme der Gruppe 2.1 hindeutet.

Die Seroprotektionsrate\*, die Serokonversionsrate\* und der Serokonversionsfaktor\*\* in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen A/H5N1/Indonesien/5/05 und A/H5N1/Vietnam/1194/2004 wurden nach der 2. Dosis bei Erwachsenen (18 - 60 Jahre) mittels SRH und HAH bestimmt und sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

Anti-HA-Antikörper		V87P11 Erwachsene (18-60 Jahre) N=186		V87P11 Ältere Personen (>60 Jahre) N=142	
		A/Indonesien/ 5/05	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesien/ 5/05	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)°	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Serokonversionsrate (95% KI)°	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Serokonversionsfaktor (95% KI)°°	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

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

\*\* geometrische Mittelwerte des SRH

° gemessen mit dem HAH  $\geq 40$

°° geometrische Mittelwerte des HAH

Die MN-Ergebnisse für A/H5N1/Indonesien/5/05 zeigten eine Seroprotektionsrate von 38% (31-45) bei Erwachsenen (18-60 Jahre) und 14% (8-20) bei älteren Personen (>60 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/H5N1/Vietnam/1194/2004 zeigten eine Seroprotektionsrate von 10% (6-16) bei Erwachsenen (18-60 Jahre) und 6% (3-11) bei älteren Personen (>60 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.

#### b) Aktivierung des Langzeit-Immungedächtnisses durch die Auffrischungsdosis

Eine einzelne Impfung mit AFLUNOV (H5N1, A/Vietnam/1194/2004) induzierte eine hochgradige und rasche serologische Reaktion bei Probanden, die 6-8 Jahre früher eine Grundimmunisierung mit zwei Dosen eines anderen H5N-Ersatzimpfstoffs mit derselben Formulierung wie AFLUNOV, aber unter Verwendung des H5N3-Stamms erhalten hatten.

#### c) Prüfung zu verschiedenen Impfprogrammen

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 verabreicht wurde, wurden die CHMP-Kriterien für SRH in allen Gruppen des Impfschemas 3 Wochen nach der 2. Impfung erreicht. Das Ausmaß der Immunantwort war geringer in jener Gruppe, die die 2. Dosis 1 Woche später erhielt und größer in den Gruppen mit längeren Abständen zwischen den Verabreichungen.

- Vorliegende Daten bei Kindern und Jugendlichen

Eine klinische Prüfung (Studie V87P6) wurde mit einem H5N1-Impfstoff kombiniert mit einem MF59C.1-Adjuvans bei 471 Kindern zwischen 6 Monaten und 17 Jahren durchgeführt. Zwei Dosen AFLUNOV wurden in einem Abstand von drei Wochen und eine dritte Dosis 12 Monate nach der ersten Dosis verabreicht. 3 Wochen nach der 2. Impfung (Tag 43) erzielten alle Altersgruppen (d.h. 6-35 Monate, 3-8 Jahre und 9-17 Jahre) hohe Antikörpertiter gegen (A/Vietnam/1194/2004), die mit SRH und HAH gemessen wurden und in der untenstehenden Tabelle\* angeführt sind. In dieser Prüfung wurden keine Impfstoff-bedingten schweren Nebenwirkungen beobachtet.

		<b>Kleinkinder (6-&lt;36 Monate)</b>	<b>Kinder (3-&lt;9 Jahre)</b>	<b>Jugendliche (9-&lt;18 Jahre)</b>
		<b>N=134</b>	<b>N=91</b>	<b>N=89</b>
HAH	% SP (95% KI) Tag 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	GMR Tag 43 bis Tag 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
	% SK (95% KI) Tag 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
SRH		<b>N=133</b>	<b>N=91</b>	<b>N=90</b>
	% SP (95% KI) Tag 43	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	GMR (95% KI) Tag 43 bis Tag 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)
	% SK (95% KI) Tag 43	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)

\* Angesichts fehlender CHMP-Immunogenitätskriterien für Kinder wurden die CHMP-Immunogenitätskriterien zur Bewertung von saisonalen Grippeimpfstoffen bei Erwachsenen auf die nach der Impfung der Kinder erhaltenen serologischen Daten angewendet.

SP = Seroprotektion

SK = Serokonversion

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).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat AFLUNOV von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppierungen zur aktiven Immunisierung gegen H5N1 Subtyp der Influenza A Virus zurückgestellt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

#### Informationen aus nichtklinischen Studien

Die Fähigkeit, Schutz gegen homologe und heterologe Impfstämme hervorzurufen, wurde in tierexperimentellen Studien im Frettchen-Modell untersucht. AFLUNOV, das HA von A/Vietnam/1194/2004 (homolog zum Challenge-Virusstamm) enthält, sowie ein AFLUNOV-ähnlicher H5N1-Impfstoff mit Hämagglutinin von einem A/Turkey/Turkey/2005-ähnlichen Stamm (heterolog zum Challenge-Virusstamm) wurden geprüft. Gruppen von 8 Frettchen erhielten eine (Tag 21) oder zwei (Tag 0 und 21) Dosen des Impfstoffs, der 3,75 oder 7,5 Mikrogramm des Antigens enthielt. Die Kontrolltiere erhielten das Adjuvans allein. Die Tiere wurden am Tag 42 intranasal einer tödlichen Dosis des A/Vietnam/1203/04-Virus ausgesetzt. Nach dieser Virusbelastung wurden die Tiere 16-17 Tage lang überwacht, um eine umfassende Beurteilung des Fortschreitens der Erkrankung zu ermöglichen, wozu der Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen, die Mortalität und die nachfolgende Erholung gehörten.

Alle Tiere (100%), 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 Dosen einen Schutz, während eine Einzeldosis des heterologen Impfstoffs 56% der Tiere schützte. Alle Kontrolltiere starben innerhalb

von 7 Tagen nach der Virusbelastung. Die Tiere waren durch die Impfung gegen die letale Belastung mit dem homologen und heterologen Virusstamm geschützt.

In einer ähnlichen Studie wurde die intranasale Virusbelastung erst etwa 4 Monate nach Verabreichung der zweiten Impfstoffdosis, die entweder 3,75 oder 7,5 Mikrogramm des Antigens enthielt, durchgeführt. 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.

Die Wirksamkeit gegen eine Belastung mit dem heterologen A/Indonesia/5/05-Virus wurde ebenfalls geprüft. Gruppen von 6 Frettchen erhielten eine Dosis des Impfstoffs (Tag 21) mit 3,75 Mikrogramm Antigen oder zwei Impfstoffdosen (Tag 0 und 21) mit entweder 1,0 oder 3,75 Mikrogramm Antigen (A/Vietnam/1194/2004). Die Tiere wurden am Tag 49 intratracheal einer letalen Dosis ausgesetzt. Nach der Verabreichung von zwei Dosen des Impfstoffs waren 92% der Tiere und nach einer Einzeldosis des Impfstoffs 50% der Tiere gegen das A/Indonesia/5/05-Virus geschützt. Verglichen mit der Adjuvans-Kontrollgruppe waren in den geimpften Gruppen die Lungenschäden 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 (E508),  
Kaliumdihydrogenphosphat (E340),  
Dinatriumphosphat-Dihydrat (E339),  
Magnesiumchlorid-Hexahydrat (E511),  
Calciumchlorid-Dihydrat (E509),  
Natriumcitrat (E331),  
Citronensäure (E330),  
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.

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

Der Impfstoff sollte vor der Anwendung auf Raumtemperatur erwärmt werden. Vor Gebrauch vorsichtig schütteln.

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Seqirus S.r.l.  
Via Fiorentina, 1  
Siena, Italien.

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/658/001-002

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

29. November 2010

### **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

GSK Vaccines S.r.l.  
Via Fiorentina, 1 – 53100 Siena  
Italien

GSK Vaccines S.r.l.  
Loc. Bellaria - 53018 Rosia – Sovicille (SI)  
Italien

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

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

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

**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)

PSUR Einreichung, wenn AFLUNOV während einer Influenza-Pandemie angewendet wird: Während einer pandemischen Situation ist die Häufigkeit der Einreichung von regelmäßig aktualisierten Berichten über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels (PSUR), wie in Artikel 24 der Verordnung 726/2004/EG spezifiziert, 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. Darüber hinaus könnten während einer Pandemie die Ressourcen, die für eine gründliche Bewertung der PSURs in dem Format, festgelegt in dem Buchband 9a der „Rules Governing Medicinal Products in the European Union“ benötigt werden, für eine rasche Identifizierung neuer Sicherheitsfragen nicht ausreichend sein.

Sobald eine Pandemie bekannt gemacht wurde und der Präpandemie-Impfstoff verwendet wird, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen häufiger vereinfachte PSURs in einem Format und mit einer Periodizität, wie in den „CHMP Recommendations for the Core Risk Management Plan for Influenza Vaccines prepared from viruses with the potential to cause a pandemic and intended for use outside of the core dossier context“ (EMA/49993/2008) und allen nachfolgenden Aktualisierungen 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.  
Präpandemischer Influenzaimpfstoff (H5N1) (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert)

### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Dosis von 0,5 ml enthält: Influenzavirus-Oberflächenantigene (Hämagglutinin und Neuraminidase), in Eiern gezüchtet, vom Stamm:

A/Turkey/Turkey/1/05 (H5N1)-ähnlicher Stamm (NIBRG-23) 7,5 Mikrogramm Hämagglutinin

**Adjuvans:** MF59C.1-Öl, bestehend aus Squalen, Polysorbat 80 und Sorbitan-Trioleat.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid  
Kaliumchlorid (E508)  
Kaliumdihydrogenphosphat (E340)  
Dinatriumphosphat-Dihydrat (E339)  
Magnesiumchlorid-Hexahydrat (E511)  
Calciumchlorid-Dihydrat (E509)  
Natriumcitrat (E311)  
Citronensäure (E330)  
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.

Der Impfstoff sollte vor der Anwendung auf Raumtemperatur erwärmt werden. 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 Fiorentina, 1  
Siena, Italien.

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

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

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT FÜR SPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

AFLUNOV Injektionssuspension  
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**

Präpandemischer 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 Erwachsenen (zwischen 18 und 60 Jahren) und älteren Personen (über 60 Jahren).

Er soll vor und während der nächsten Influenza (Grippe)-Pandemie verabreicht werden, um die durch den H5N1-Typ des Virus hervorgerufene Grippe zu verhindern.

Pandemische Grippe ist eine Art Influenza, die alle paar Jahrzehnte auftritt und sich rasch weltweit ausbreitet. Die Symptome der pandemischen Grippe ähneln jener der gewöhnlichen Grippe, sind aber möglicherweise schwerer.

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, Bariumsulfat, Formaldehyd, Kanamycin und Neomycinsulfat (Antibiotika) 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 nicht unmittelbar lebensbedrohende allergische Reaktion auf einen Bestandteil des Impfstoffs, auf Ei- und Hühnerprotein, Ovalbumin, Formaldehyd, Kanamycin und Neomycinsulfat (Antibiotika) oder Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) aufgetreten ist. (siehe Abschnitt 6. Weitere Informationen)
- wenn Sie an einer schweren Infektion mit erhöhter Temperatur (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.

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.

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

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

### **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.

Der Impfstoff wird in die Oberarmmuskeln (den Deltamuskel) injiziert. Der Impfstoff darf nie in eine Vene verabreicht werden.

Erwachsene (von 18 bis 60 Jahren) und ältere Personen (ab 60 Jahren):

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.

### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Kinder von 6 Monaten bis 17 Jahren

Es liegen nur begrenzte Daten bei Kindern zwischen 6 Monaten und 17 Jahren vor. Gegenwärtig wird die Impfung für diese Altersgruppe nicht empfohlen.

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.

### **Art der Anwendung**

Der Impfstoff sollte vor der Anwendung auf Raumtemperatur erwärmt werden. Vor Gebrauch vorsichtig schütteln.

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

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

Nach der Impfung kann es zu allergischen Reaktionen kommen, die in seltenen Fällen zu Schock führen. Dies ist Ärzten bekannt und sie haben für solche Fälle eine Notfallbehandlung zur Hand.

Die folgenden Nebenwirkungen sind in klinischen Studien bei Erwachsenen, einschließlich älteren Personen in Verbindung mit AFLUNOV aufgetreten.

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

- Schmerzen
- Verhärtungen der Haut an der Injektionsstelle
- Rötungen an der Injektionsstelle
- Schwellungen an der Injektionsstelle
- Schmerzen an der Injektionsstelle
- Schmerzende Muskeln
- Kopfschmerzen
- Schwitzen
- Erschöpfung.

Häufig (bei 1 bis 10 von 100 Patienten):

- Bluterguss an der Injektionsstelle
- Fieber und Übelkeit
- Allgemeines Unwohlsein
- Schüttelfrost.

Gelegentlich (bei 1 bis 10 von 1.000 Patienten):

- Grippeartige Symptome.

Selten (bei 1 bis 10 von 10.000 Patienten):

- Krämpfe
- Geschwollene Augen
- Anaphylaktische Reaktionen.

Diese Nebenwirkungen klingen im Allgemeinen innerhalb von 1-2 Tagen ohne Behandlung wieder ab. Sollten sie andauern, **SUCHEN SIE IHREN ARZT AUF**.

In klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen (zwischen 6 Monaten und 17 Jahren) auftretende Nebenwirkungen

Sehr häufige allgemeine Nebenwirkungen nach der Impfung waren in der Altersgruppe von 6–35 Monaten Rötungen an der Injektionsstelle, Muskelschmerzen, Erregbarkeit und unübliches Weinen. In der Altersgruppe von 36 Monaten bis 17 Jahren wurde sehr häufig über Schmerzen, Kopfschmerzen und Müdigkeit berichtet.

Sonstige seltene Nebenwirkungen nach der routinemäßigen Anwendung

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

- Generalisierte Hautreaktionen wie
  - Juckreiz
  - Urtikaria (Nesselausschlag)
  - Ausschlag oder Anschwellen der Haut und Schleimhäute.
- Magen-Darm-Beschwerden, wie
  - Übelkeit
  - Erbrechen
  - Bauchschmerzen
  - Durchfall.
- Kopfschmerzen, Benommenheit, Schläfrigkeit, Ohnmachtsanfälle.

- Neurologische Störungen, wie
  - starke stechende oder klopfende Schmerzen entlang eines oder mehrerer Nerven
  - Kribbeln
  - Krampfanfälle
  - Neuritis (Nervenentzündung).
- Geschwollene Lymphknoten, Herzklopfen, Schwächegefühl, Schmerzen in den Extremitäten und Husten.
- 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.

Die Daten bei Kindern und Jugendlichen lassen eine leichte Abnahme der Nebenwirkungen nach der zweiten Impfstoff-Dosis vermuten, wobei es zu keiner Zunahme der Fieberhäufigkeit kam.

Außerdem sind die folgenden Nebenwirkungen in den Tagen oder Wochen nach der Impfung mit 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).
- Exsudatives 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.

### **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/1/05 (H5N1)-ähnlicher Stamm (NIBRG-23) 7,5 Mikrogramm\*\*  
pro 0,5 ml-Dosis  
\* in Eiern gezüchtet  
\*\* in Mikrogramm Hämagglutinin ausgedrückt
- Adjuvans MF59C.1:  
Der Impfstoff enthält pro 0,5 ml 9,75 mg Squalen, 1,175 mg Polysorbat 80 und 1,175 mg Sorbitan-Trioleat.
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, Calciumchlorid-Dihydrat, Natriumcitrat, Citronensäure 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 Fiorentina, 1  
Siena, Italien.

#### Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien; Luxembourg/Luxemburg; Nederland; България; Danmark; Ελλάδα; Ísland; Italia; Norge; Eesti; Latvija; Lietuva; Ireland; Κύπρος; Hrvatska; Malta; România; Slovenija; Suomi/Finland; Sverige**

Seqirus S.r.l

Tél/Tel: +39 800 456929; +39 0577 539999

#### Česká republika

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### Österreich

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

#### Deutschland

Hexal AG  
Tel: +49 6421 39 7799

#### Polska

Novartis Poland Sp. z o. o.  
Tel: +48 22 550 8888

<b>España</b> Novartis Farmacéutica, S. A. Tel: +34 93 306 42 00	<b>Portugal</b> Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. Tel: +351 21 000 8600
<b>France</b> Novartis Pharma SAS Tél: + 33 1 55 47 66 00	<b>Slovenská republika</b> Novartis Slovakia s.r.o. Tel: + 42 022 5775 111
<b>Magyarország</b> Novartis Hungária Kft. Tel: +36 1 457 6500	<b>United Kingdom</b> Seqirus Vaccines Limited Tel: +44 (0) 151 705 5445

**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.