

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AFLUNOV injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.
Zoonotická vakcína proti chřipce (H5N1) (povrchový antigen, inaktivovaná, s adjuvans)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Povrchové antigeny chřipkového viru (hemagglutinin a neuraminidáza)* kmene:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1), použitá varianta (NIBRG-23) (bod 2.2.1) 7,5 mikrogramů**
v dávce 0,5 ml

* pomnožený v oplodněných slepičích vejcích ze zdravých chovů drůbeže

** vyjádřeno v mikrogramech hemagglutininu.

Adjuvans MF59C.1 obsahuje:

skvalen	9,75 miligramů v 0,5 ml
polysorbát 80	1,175 miligramů v 0,5 ml
sorbitan-trioleát	1,175 miligramů v 0,5 ml
citronan sodný	0,66 miligramů v 0,5 ml
kyselina citronová	0,04 miligramů v 0,5 ml

Přípravek AFLUNOV může obsahovat stopová rezidua vaječných a kuřecích proteinů, ovalbumin, kanamycin, neomycin-sulfát, formaldehyd, hydrokortison a cetyltrimethylamoniumbromid, které se používají během výrobního procesu (viz bod 4.3).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.
Mléčně bílá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Aktivní imunizace proti subtypu H5N1 chřipkovému viru A u jedinců ve věku 6 měsíců a starších.

Přípravek AFLUNOV se má používat v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedinci ve věku 6 měsíců a starší: podávejte dvě dávky (po 0,5 ml) s odstupem alespoň 3 týdnů.

O třetí (posilovací) dávce podávané 6 měsíců po první dávce jsou dostupné pouze omezené údaje (viz body 4.8 a 5.1).

U starších osob ve věku nad 70 let jsou k dispozici pouze omezené zkušenosti (viz bod 5.1).

V případě oficiálně vyhlášené chřipkové pandemie vyvolané virem A/H5N1 lze jedincům dříve očkováním jednou nebo dvěma dávkami přípravku AFLUNOV, obsahujícími antigen hemagglutininu

(HA) odvozený z odlišného kmene stejného chřipkového subtypu jako je kmen pandemické chřipky, podat jednu dávku přípravku AFLUNOV místo dvou dávek, které se vyžadují u dříve neočkovaných osob (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje pro děti ve věku do 6 měsíců.

Způsob podání

Vakcína se podává jako intramuskulární injekce, nejlépe v anterolaterálním směru do stehna u kojenců nebo do oblasti deltového svalu horní části paže u starších jedinců.

4.3 Kontraindikace

Anamnéza anafylaktické (tj. život ohrožující) reakce na jakoukoli složku tohoto přípravku či stopová rezidua (vaječné a kuřecí proteiny, ovalbumin, kanamycin, neomycin-sulfát, formaldehyd, hydrokortison a cetyltrimethylammonium-bromid) obsažená v této vakcíně.

Avšak v pandemické situaci vyvolané kmenem obsaženým v této vakcíně může být vhodné podat tuto vakcínu osobám s anamnézou anafylaxe jak uvedeno výše, pokud budou v případě potřeby okamžitě k dispozici prostředky pro resuscitaci.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vysledovatelnost

Pro zlepšení vysledovatelnosti biologických léčivých přípravků je nutné jasně zaznamenat název a číslo šarže podaného přípravku.

Postupujte opatrně, pokud vakcínu podáváte jedincům se známou hypersenzitivitou na léčivou látku, na jakoukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 a na rezidua (vejce a kuřecí proteiny, ovalbumin, kanamycin, neomycin-sulfát, formaldehyd, hydrokortison, a cetyltrimethylammonium-bromid).

Stejně jako u všech injekčně aplikovaných vakcín je třeba zajistit dostupnost odpovídající lékařské léčby a dohled pro případ vzácného výskytu anafylaktického šoku po podání vakcíny.

Očkování má být odloženo u pacientů s těžkým horečnatým onemocněním, dokud horečka neustoupí.

Imunokompromitovaní jedinci

Imunokompromitovaní jedinci, ať už z důvodu užívání imunosupresivní terapie, genetické vady, infekce HIV nebo jiných příčin, mohou vykazovat sníženou imunitní odpověď na aktivní imunizaci.

Vakcína nesmí být v žádném případě podávána intravaskulárně nebo intradermálně.

Pro subkutánní cestu podávání vakcíny AFLUNOV nejsou k dispozici žádné údaje. Proto musí zdravotničtí pracovníci vyhodnotit prospěch a možná rizika při podání vakcíny osobám s trombocytopenií nebo s poruchami krvácení, které představují kontraindikaci pro intramuskulární aplikaci, pokud možný prospěch nepřeváží riziko krvácení.

Ochrana proti chřipce

Neexistuje korelát ochrany vytvořený pro chřipku typu A (H5N1).

Protektivní imunitní odpověď nemusí být vyvolána u všech očkovanych osob.

Byl pozorován určitý stupeň zkřížené imunity proti virům H5N1 odlišných variant od varianty kmene ve vakcíně. Nicméně stupeň ochrany, který může být vyvolán vůči kmenům H5N1 jiných variant není znám (viz bod 5.1).

Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti, imunogenitě nebo účinnosti, které by podporovaly vzájemnou zaměnitelnost přípravku AFLUNOV s jinými monovaletními vakcínami H5N1.

Po každém očkování, někdy i před ním, může v důsledku psychogenní reakce na vpich jehly dojít k synkopě (mdlobám). Při probírání se z mdlob se mohou objevit některé neurologické projevy, jako jsou přechodné poruchy vidění, parestázie, tonicko-klonické pohyby končetin. Je potřeba zavést opatření proti úrazům v důsledku mdlob.

Pomocné látky se známým účinkem

Sodík

Tato vakcína obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Draslík

Tato vakcína obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez draslíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vakcínu AFLUNOV lze současně podávat se sezónními vakcínami proti chřipce bez adjuvans a imunizace se má provádět do protilehlých končetin.

Neexistují žádné údaje o současném podávání přípravku AFLUNOV s jinými vakcínami než sezónními vakcínami proti chřipce bez adjuvans. Pokud je zvažováno současné podání s jinou vakcínou, provádí se očkování do různých končetin. Je nutno upozornit, že může dojít k zesílení nežádoucích účinků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Omezené údaje získané u žen, které během klinických studií s vakcínou AFLUNOV nebo podobnými vakcínami pro pandemické H1N1v s adjuvans MF59C.1 otěhotněly, byly nedostačující k informování o rizicích spojených s vakcínou v těhotenství.

Odhaduje se nicméně, že více než 90 000 žen během pandemie H1N1 v roce 2009 bylo očkováno během svého těhotenství vakcínou Focetria (pandemická vakcína H1N1 podobná přípravku AFLUNOV) v obsahující stejné množství adjuvans MF59C.1 jako přípravek AFLUNOV.

Postmarketingové spontánně hlášené nežádoucí příhody a intervenční studie nenaznačují přímé či nepřímé škodlivé účinky expozice působení vakcíny Focetria na těhotenství.

Navíc dvě velké observační studie navržené k hodnocení bezpečnosti expozice působení vakcíny Focetria v těhotenství neprokázaly zvýšení míry výskytu gestačního diabetu, preeklampsii, potratů, mrtvě narozených dětí, nízké porodní hmotnosti, předčasného porodu, úmrtí novorozenců a vrozených malformací mezi téměř 10 000 vakcinovaných těhotných žen a jejich potomků v porovnání s nevakcinovanými kontrolami.

Protože u přípravku AFLUNOV se nepředpokládá, že bude použit za nouzové situace, jeho podání během těhotenství by mělo být v rámci preventivního přístupu odloženo.

Zdravotníci pracovníci musí s ohledem na oficiální doporučení vyhodnotit prospěch a možná rizika vyplývající z podávání vakcíny těhotným ženám.

Kojení

K použití přípravku AFLUNOV během kojení nejsou k dispozici žádné údaje. Před podáním přípravku AFLUNOV během kojení musí být zváženo možný prospěch pro matku a riziko pro kojení.

Fertilita

Údaje týkající se fertility u lidí nejsou k dispozici. Studie u králíků nenaznačují reprodukční ani vývojovou toxicitu přípravku AFLUNOV (viz bod 5.3). Samčí fertilita u zvířat nebyla hodnocena.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek AFLUNOV nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Některé účinky uvedené v bodě 4.8 však mohou mít dočasný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost vakcíny H5N1 kombinované s adjuvans MF59C.1 obsahující buď kmen A/turkey/Turkey/1/2005, nebo A/Vietnam/1194/2004 byla vyhodnocena v devíti klinických studiích u zdravých subjektů s účastí 5 055 dospělých a starších osob (7,5 nebo 15 mikrogramů HA) a dětí (7,5 mikrogramů HA). Studií se zúčastnilo 4 041 dospělých subjektů ve věku od 18 do 60 let a 540 starších subjektů ve věku 61 let a více. V pediatrické populaci bylo 214 subjektů ve věku 6 měsíců až 35 měsíců, 167 subjektů ve věku 3 roky až 8 let a 93 subjektů ve věku 9 let až 17 let.

Celkový bezpečnostní profil byl podobný u dospělé, starší i pediatrické populace.

Bez ohledu na dávku antigenu nebo věkovou skupinu byla většina lokálních a systémových nežádoucích účinků po podání vakcíny krátkodobá, s nástupem blízkým době očkování a tyto účinky byly mírné nebo střední závažnosti. Ve všech studiích se projevoval obecný trend k poklesu hlášení lokálních nežádoucích účinků po druhé dávce očkování v porovnání s první.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

U dospělých ve věku 18 let až 60 let byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) bolest v místě injekce (59 %), myalgie (34 %), bolest hlavy (26 %), zarudnutí v místě injekce (24 %), únava (24 %), indurace v místě injekce (21 %), zduření v místě injekce (15 %), zimnice (13 %) a malátnost (13 %).

U starších subjektů (≥ 61 let) byly nejčastěji hlášenými ($\geq 10\%$) nežádoucími účinky bolest v místě injekce (35 %), myalgie (24 %), zarudnutí v místě injekce (17 %), bolest hlavy (16 %), zimnice (12 %), únava (10 %) a malátnost (10 %).

U dětí a dospívajících ve věku 3 roky až 17 let byly nejčastěji hlášenými ($\geq 10\%$) nežádoucími účinky bolest v místě injekce (95 %), bolest hlavy (61 %), myalgie (60 %), únava (41 %), zarudnutí v místě injekce (60 %), indurace v místě injekce (34 %), zduření v místě injekce (34 %), malátnost (32 %), nauzea (25 %), pocení (18 %), zimnice (19 %), průjem (18 %) a ekchymóza v místě injekce (16 %).

U kojenců a dětí ve věku 6 měsíců až 35 měsíců byly nejčastěji hlášenými ($\geq 10\%$) nežádoucími účinky zarudnutí v místě injekce (62 %), podrážděnost (57 %), citlivost (55 %), neobvyklý pláč (48 %), ospalost (45 %), indurace v místě injekce (38 %), zduření v místě injekce (37 %), změna stravovacích návyků (36 %), průjem (34 %), horečka (27 %), ekchymóza v místě injekce (19 %), zvracení (10 %), pocení (10 %) a neobvyklé pocení (10 %).

Výskyt očekávaných a neočekávaných nežádoucích účinků nahlášených po jakýchkoliv vakcinačních dávkách (tj. první, druhé nebo posilovací dávce) napříč věkovými kategoriemi subjektů se uvádí podle následující frekvence MedDRA a třídy orgánového systému:

Velmi časté ($\geq 1/10$); Časté ($\geq 1/100$ až $\leq 1/10$); Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$); Vzácné ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1,000$); Velmi vzácné ($< 1/10,000$).

Třídy systémových orgánů podle MedDRA	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10,000 až < 1/1,000)
Poruchy imunitního systému				Anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy	Změna stravovacích návyků ¹	Ztráta chuti k jídlu		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy			
Gastrointestinální poruchy	Nauzea ² , průjem ² , zvracení ²			
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Pocení ² , neobvyklé pocení ¹		Kopřivka	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie	Artralgie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Zduření v místě injekce, bolest v místě injekce, citlivost v místě injekce ¹ , indurace v místě injekce, zarudnutí v místě injekce, ekchymóza v místě injekce ² , únava, malátnost, zimnice/třes, ospalost ¹ , podrážděnost ¹ , neobvyklý pláč ¹ , horečka ³	Hemoragie v místě injekce		

¹ Hlášeno pouze u pediatrických subjektů ve věku 6-35 měsíců

² Hlášeno jako Časté u dospělých (18-60 let) a starších pacientů (≥ 61 let)

³ Hlášeno jako Velmi časté pouze u pediatrických subjektů ve věku 6 měsíců až 8 let. Hlášeno jako Časté u dospívajících a dospělých ve věku 9-60 let a Méně časté u starších pacientů (≥ 61 let).

Většina těchto nežádoucích účinků obvykle zmizí v průběhu 3 dnů bez léčby.

Klinické studie u zvláštních populací

Nežádoucí účinky u zvláštních populací byly hodnoceny ve dvou klinických studiích, V87_25 a V87_26 zahrnujících dospělé (18–60 let) a starší subjekty (≥ 61 let), které byly buď zdravý, nebo se základním onemocněním nebo s imunosupresivními onemocněními.

Ve studiích V87_25 a V87_26 byla bezpečnost přípravku AFLUNOV u zdravých subjektů ve shodě se stávajícími údaji o bezpečnosti z předchozích klinických studií. U subjektů s narušenou imunitou ve věku 18 až 60 let však došlo k mírně vyšší mírám výskytu nauzey (13,0 %). Navíc byly hlášeny vyšší míry výskytu artralgie (až 23,3 %) jak u subjektů s narušenou imunitou, tak se základním onemocněním.

Následující vyvolané nežádoucí účinky byly dodatečně shromažďovány v těchto dvou studiích a hlášeny v následujících frekvencích u všech hodnocených subjektů, které dostávaly přípravek AFLUNOV bez ohledu na jejich zdravotní stav: průjem (až 11,9 %), ztráta chuti k jídlu (až 10,9 %) a zvracení (až 1,7 %). V obou studiích subjekty se základním onemocněním a imunosupresivními onemocněním udávaly vyšší frekvence průjmu, ztráty chuti k jídlu a zvracení v porovnání se zdravými subjekty.

Postmarketingové sledování

Nejsou žádné zkušenosti s přípravkem AFLUNOV po jeho uvedení na trh.

U vakcíny H1N1v Focetria (registrované pro použití od 6 měsíců věku během pandemie chřipky v roce 2009 a obsahující stejné adjuvans MF59 a vyráběné stejným postupem jako přípravek AFLUNOV) byly kromě nežádoucích účinků získaných z klinických studií hlášeny ze sledování po uvedení na trh následující nežádoucí účinky.

Poruchy krve a lymfatického systému

Lymfadenopatie.

Poruchy imunitního systému

Alergické reakce, anafylaxe včetně dyspnoe, bronchospasmus, laryngální edém, které vedou ve vzácných případech k šoku.

Poruchy nervového systému

Závratě, somnolence, synkopa, presynkopa, neuralgie, parestézie, záchvaty křečí a neuritida.

Srdeční poruchy

Palpitace, tachykardie.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Kašel.

Gastrointestinální poruchy

Bolest břicha.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Celkové kožní reakce včetně svědění, nespecifické vyrážky, angioedému.

Poruchy svalové a pojivové tkáně

Svalová slabost, bolest končetin.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Astenie.

Další nežádoucí účinky hlášené v rámci postmarketingového sledování u sezónních trivalentních vakcín bez adjuvans ve všech věkových skupinách a sezónní trivalentní vakcíny proti chřipce se

dílčím jednotkovým adjuvans MF59C.1.; schválena pro použití u starších subjektů ve věku 65 let a více:

Poruchy krve a lymfatického systému

Trombocytopenie (v některých případech počet krevních destiček snížený pod 5 000 / mm³, reverzibilní).

Poruchy nervového systému

Neurologické poruchy, například encefalomyelitida a syndrom Guillain-Barré.

Cévní poruchy

Vaskulitida, která může být spojena s dočasným postižením ledvin.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Erythema multiforme

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Rozsáhl otok injikované končetiny trvající déle než jeden týden, reakce podobná celulitidě v místě vpichu (některé případy otoku, bolest a zrudnutí větší než 10 cm a trvající déle než 1 týden)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vakcína proti chřipce, ATC kód J07BB02

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie s přípravkem AFLUNOV byly prováděny buď s dřívějším kmenem A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (bod 1), nebo současným A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (bod 2.2.1).

Imunitní odpověď vůči vakcíně AFLUNOV A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)
a A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)

Dospělí (od 18 do 60 let)

Byla provedena klinická studie fáze II (V87P1) s vakcínou AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) u 312 zdravých dospělých osob. Byly podány 2 dávky přípravku AFLUNOV 156 zdravým dospělým osobám v intervalu 3 týdnů. Imunogenita byla hodnocena v podmnožině (n = 149) subjektů.

V klinické studii fáze III (V87P13) bylo zařazeno 2 693 dospělých subjektů a byly jim podány dvě dávky přípravku AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) v intervalu 3 týdnů. Imunogenita byla vyhodnocena v podskupině (N = 197) subjektů.

Do třetí klinické studie (V87P11) bylo zařazeno 194 subjektů, které byly v rozmezí tří týdnů očkovány dvěma dávkami vakcíny AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005). Imunogenita pak byla ověřována u dílčího souboru subjektů (N = 182).

Míra séroprotekce*, míra sérokonverze** a faktor sérokonverze*** pro protilátku anti-HA proti H5N1 A/Vietnam/1194/2004 a H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u dospělých osob, měřeno testem SRH, byly následující:

Protilátka anti-HA (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 149	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 197	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dnů po 2. dávce n = 182
Míra séroprotekce (95% int. spol.)*	85 % (79-91)	91 % (87-95)	91 % (85-94)
Míra sérokonverze (95% int. spol.)**	85 % (78-90)	78 % (72-84)	85 % (79-90)
Faktor sérokonverze (95% int. spol.)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Protilátka anti-HA (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 69	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 128	-
Základní sérologický status	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Míra séroprotekce (95% int. spol.)*	87 % (77-94)	94 % (88-97)	-
Míra sérokonverze (95% int. spol.)**	87 % (77-94)	73 % (65-81)	-
Faktor sérokonverze (95% int. spol.)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

* Séroprotekce: plocha SRH ≥ 25 mm²

** Sérokonverze byla definována jako plocha SRH ≥ 25 mm² u subjektů, které byly séronegativní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH ≤ 4 mm²), nebo při významném (nejméně o 50 %) zvýšení plochy SRH u subjektů, které byly séropozitivní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH > 4 mm²)

*** poměry geometrického průměru (geometric mean ratios, GMR) SRH

Výsledky testu mikroneutralizace (MN) proti homolognímu kmenu A/Vietnam/1194/2004 ukazují míru séroprotekce a sérokonverze v rozsahu od 67% (60-74) do 85% (78-90) a 65% (58-72) až 83% (77-89) ve stejném pořadí. Imunitní odpověď na očkování vyhodnocená testem MN odpovídá výsledkům získaným testem SRH.

Výsledky testu MN proti homolognímu kmenu A/turkey/Turkey/1/2005 v klinické studii V87P11 ukazují míru séroprotekce a sérokonverze v rozsahu 85 % (79-90), resp. 93 % (89-96). Imunitní odpověď na očkování vyhodnocená testem MN odpovídá výsledkům získaným testem SRH.

Přetrvávání protilátek po základním očkování v této populaci bylo vyhodnoceno testy inhibice hemaglutinace (HI), SRH a MN. Ve srovnání s hladinami protilátek získanými ve 43. den po dokončení základních vakcinačních schémat se hladiny protilátek ve 202. den snížily o 1/5 až 1/2 jejich předchozích hladin.

Starší osoby (nad 61 let)

Míra séroprotekce*, míra sérokonverze** a faktor sérokonverze** pro protilátku anti-HA proti H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 a H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005) (V87P11) u subjektů ve věku 61 let a

starších (nad 70 let byl omezený počet subjektů, n = 123), měřené testem SRH ve třech klinických studiích, byly následující:

Protilátka anti-HA (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 84 ^a	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 210 ^b	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dnů po 2. dávce n = 132 ^c
Míra séroprotekce (95% int. spol.)*	80 % (70-88)	82 % (76-87)	82 % (74-88)
Míra sérokonverze (95% int. spol.)**	70 % (59-80)	63 % (56-69)	70 % (61-77)
Faktor sérokonverze (95% int. spol.)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Protilátka anti-HA (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21. dnů po 2. dávce n = 66	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21. dnů po 2. dávce n = 143
Základní sérologický status	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Míra séroprotekce (95% int. spol.)*	82 % (70-90)	82 % (75-88)
Míra sérokonverze (95% int. spol.)**	82 % (70-90)	54 % (45-62)
Faktor sérokonverze (95% int. spol.)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

^a Věk 62–88 let; ^b Věk 61–68 let; ^c Věk 61–89 let

* Séroprotekce: plocha SRH ≥ 25 mm²

** Sérokonverze byla definována jako plocha SRH ≥ 25 mm² u subjektů, které byly séronegativní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH ≤ 4 mm²), nebo při významném (nejméně o 50 %) zvýšení plochy SRH u subjektů, které byly séropozitivní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH > 4 mm²)

*** GMR SRH

Výsledky testu MN proti homolognímu kmenu A/Vietnam/1194/2004 (studie V87P1 a V87P13) ukazují míru séroprotekce a sérokonverze v rozsahu od 57% (50-64) do 79% (68-87) a 55% (48-62) až 58% (47-69) ve stejném pořadí. Výsledky z testu MN podobně jako výsledky ze SRH ukázaly u populace starších subjektů silnou imunitní odpověď po dokončení sérií základního očkování.

Výsledky testu MN proti homolognímu kmenu A/turkey/Turkey/1/2005 v klinické studii V87P11 ukazují míru séroprotekce a sérokonverze v rozsahu 68 % (59-75), resp. 81 % (74-87). Imunitní odpověď na očkování vyhodnocená testem MN je podobná jako výsledky získané testem SRH.

Přetrvávání protilátek po základním očkování u starších subjektů vyhodnocené testy HI, SRH, a MN se snížilo z 1/2 na 1/5 jejich hladiny po očkování ve 202. den ve srovnání se 43. dnem po dokončení základního očkování. Až 50 % (n = 33) starších subjektů očkováných přípravkem AFLUNOV v klinickém hodnocení V87P1 ve věku od 62 do 88 let mělo séroprotekci po šesti měsících.

Třetí (posilovací neboli booster) dávka přípravku AFLUNOV byla podána 6 měsíců po základním očkování. Uvedeny jsou výsledky zkoušek SRH.

Míra séroprotekce*, míra sérokonverze** a faktor sérokonverze*** pro protilátku anti-HA proti H5N1 A/Vietnam/1194/2004, měřené testem SRH, byly následující:

	Studie V87P1 Dospělí booster po 2. dávce	Studie V87P2 Dospělí booster po 2. dávce	Studie V87P1 Starší osoby booster po 2. dávce
SRH	n = 71	n = 13	n = 38
Míra séroprotektce (95% int. spol.)*	89 % (79-95)	85 % (55-98)	84 % (69-94)
Míra sérokonverze (95% int. spol.)**	83 % (72-91)	69 % (39-91)	63 % (46-78)
Faktor sérokonverze (95% int. spol.)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Séroprotektce: plocha SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Sérokonverze byla definována jako plocha SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ u subjektů, které byly séronegativní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$), nebo při významném (nejméně o 50 %) zvýšení plochy SRH u subjektů, které byly séropozitivní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR SRH

Údaje o zkřížené reaktivitě u dospělých

Křížová imunitní odpověď vyvolaná kmenem H5N1 A/Vietnam/1194/2004 proti kmenům H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 a H5N1 A/Indonesia/5/2005

Po druhém a třetím očkování byla zjištěna určitá heterologní imunitní odpověď proti kmenům A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; klad 2.2) a A/Indonesia/5/2005 (klad 2.1), ukazující zkříženou reaktivitu vakcíny kladu 1 proti kmenům kladu 2.

Míra séroprotektce*, míra sérokonverze** a faktor sérokonverze*** pro protilátky anti-HA vůči kmeni H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 po druhé dávce u dospělých osob ve věku od 18 do 60 let, změřené testy SRH a HI, byly následující:

	Protilátka anti-HA	Studie V87P12 21 dnů po 2. dávce n = 60	Studie V87P3 21 dnů po 2. dávce n = 30	Studie V87P13 21 dnů po 2. dávce n = 197
SRH	Míra séroprotektce (95% int. spol.)*	65 % (52-77)	90 % (73-98)	59 % (52-66)
	Míra sérokonverze (95% int. spol.)**	65 % (52-77)	86 % (68-96)	49 % (42-56)
	Faktor sérokonverze (95% int. spol.)***	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	Míra séroprotektce (95% int. spol.)°	28 % (17-41)	24 % (10-44)	23 % (18-30)
	Míra sérokonverze (95% int. spol.)°	28 % (17-41)	21 % (8-40)	19 % (14-25)
	Faktor sérokonverze (95% int. spol.)°°	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Séroprotektce: plocha SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Sérokonverze byla definována jako plocha SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ u subjektů, které byly séronegativní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$), nebo při významném (nejméně o 50 %) zvýšení plochy SRH u subjektů, které byly séropozitivní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR SRH

° měřeno testem HI ≥ 40

°° GMR HI

Výsledky testu MN pro tři klinické studie ve výše uvedené tabulce ukázaly míru séroprotektce a míru sérokonverze proti kmeni A/turkey/Turkey/2005 v rozsahu od 10% (2-27) do 39% (32-46) a 10%

(2-27) až 36% (29-43) ve stejném pořadí. Výsledky testu MN ukázaly GMR proti kmeni A/turkey/Turkey/2005 v rozsahu od 1,59 do 2,95.

Křížová imunitní odpověď vyvolaná kmenem A/turkey/Turkey/1/2005 proti kmenům A/Indonesia/5/2005 a A/Vietnam/1194/2004

Po druhém očkování v klinické studii V87P11 byla zjištěna určitá heterologní imunitní odpověď proti kmenu A/Indonesia/5/2005 (klad 2.1), což ukazuje na zkříženou reaktivitu vakcíny kladu 2.2 proti kmenům kladu 2.1.

Míra séroprotekce*, míra sérokonverze** a faktor sérokonverze*** pro protilátky proti HA vůči kmenům H5N1 A/Indonesia/5/2005 a A/Vietnam/1194/2004 po druhé dávce u dospělých osob ve věku od 18 do 60 let a starších osob (≥ 61 let), změřené testy SRH a HI, byly následující:

Protilátka proti HA		Studie V87P11, dospělí (18-60 let) n = 182		Studie V87P11, starší osoby (61-89 let) n = 132	
		A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Míra séroprotekce (95% int. spol.)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 52-69	45 (37-54)
	Míra séroprotekce (95% int. spol.)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Faktor sérokonverze (95% int. spol.)***	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	Míra séroprotekce (95% int. spol.)°	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Míra séroprotekce (95% int. spol.)°	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Faktor sérokonverze (95% int. spol.)°°	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

^a skutečné věkové rozpětí zařazené populace

* měřeno testem SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Sérokonverze byla definována jako plocha SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ u subjektů, které byly séronegativní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$), nebo při významném (nejméně o 50 %) zvýšení plochy SRH u subjektů, které byly séropozitivní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH $> 4 \text{ mm}^2$)

*** poměry geometrického průměru SRH

° měřeno testem HI ≥ 40

°° poměry geometrického průměru HI

Výsledky testu MN pro kmen A/Indonesia/5/2005 ukázaly míru séroprotekce 38 % (31-45) u dospělých (18-60 let) a 14 % (8-20) u starších osob (> 61 let) a míru sérokonverze 58 % (50-65) u dospělých a 30 % (23-38) u starších osob. Hodnota GMR byla 4,67 (3,95-5,56) u dospělých a 2,19 (1,86-2,58) u starších osob.

Výsledky testu MN pro kmen A/Vietnam/1194/2004 ukázaly míru séroprotekce 10 % (6-16) u dospělých (18-60 let) a 6 % (3-11) u starších osob (> 61 let) a míru sérokonverze 19 % (13-25) u dospělých a 7 % (4-13) u starších osob. Hodnota GMR byla 1,86 (1,63-2,12) u dospělých a 1,33 (1,17-1,51) u starších osob.

Dlouhodobá paměť posílení imunity:

Jediné očkování přípravkem AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) u subjektů, kterým byly podány v rámci základního očkování před 6 až 8 lety dvě dávky odlišné náhradní vakcíny H5N o stejném

složení jako přípravek AFLUNOV, ale s použitím kmene H5N3 vyvolalo vysokou a prudkou sérologickou odpověď.

V I. fázi klinického hodnocení (V87P3) obdržely dospělé subjekty ve věku 18 až 65 let, které obdržely primární vakcinaci před 6 až 8 lety dvěma dávkami vakcíny H5N3 vaccine/A/Duck/Singapore/97 s adjuvans MF59, 2 posilovací dávky přípravku AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004). Výsledky SRH po první dávce, které napodobují prepandemické primární očkování plus jednorázovou dávku heterologní posilovací vakcíny, vykazaly míru séroprotektce a sérokonverze 100 % (74–100) a 18násobné zvýšení plochy SRH (GMR).

Alternativní vakcinační schémata:

V klinické studii vyhodnocující 4 různá vakcinační schémata u 240 subjektů ve věku od 18 do 60 let, u kterých byla druhá dávka podána buď 1, 2, 3 nebo 6 týdnů po první dávce přípravku AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004), bylo dosaženo u všech skupin vakcinačního schématu po 3 týdnech od druhého očkování vysokých koncentrací protilátek na základě hodnocení pomocí SRH. Míry séroprotektce SRH se pohybovaly od 86 % do 98 %, míry sérokonverze od 64 % do 90 % a GMR dosahoval 2,92 až 4,57. Hodnota imunitní odpovědi byla nižší u skupiny, které byla podána druhá dávka o jeden týden později a vyšší u skupiny s vakcinačním schématem o delším intervalu.

Subjekty se základními nebo imunosupresivními onemocněními:

Imunogenita přípravku AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) u dospělých (18 až 60 let) a starších subjektů (> 61 let) se základním onemocněním (Studie V87_25) nebo imunosupresivními onemocněními (hlavně subjekty infikované HIV) (Studie V87_26) v porovnání se zdravými dospělými (18 až 60 let) a staršími osobami (> 61 let) byla hodnocena ve dvou randomizovaných, kontrolovaných klinických hodnoceních fáze III (sezónní trivalentní vakcína proti chřipce s podjednotkou inaktivovaného adjuvans MF59 schválených u starších subjektů ve věku 65 let a starších jako komparátoru). V klinickém hodnocení V87_25 a V87_26 bylo starších 70 let 96 a 67 subjektů. V obou klinických hodnoceních se imunogenita přípravku AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) projevila indukcí zvýšení titrů protilátek (HI, SRH a MN) jak po první, tak po druhé dávce.

Geometrický průměr plochy*, míra séroprotektce*, míra sérokonverze* a koeficient sérokonverze** pro protilátku H proti H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 měřená pomocí kvantitativních analýz SRH za 21 dnů po druhé dávce byly následující:

	Studie V87_25			
	Dospělí (20–60 let) ^a	Dospělí (19–60 let) ^a	Starší osoby (61–84 let) ^a	Starší osoby (61–79 let) ^a
Protilátky proti HA (SRH)	Zdravotní stavy n = 140	Zdraví n = 57	Zdravotní stavy n = 143	Zdraví n = 57
Geometrický průměr plochy (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)
Míra séroprotektce (95% CI)*	65,00 (56,5–72,9)	89,47 (78,5–96)	58,74 (50,2–66,9)	57,89 (44,1–70,9)
Míra sérokonverze (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)
Koeficient sérokonverze (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			
	Dospělí (20–60 let) ^a	Dospělí (18–59 let) ^a	Starší osoby (61–84 let) ^a	Starší osoby (61–91 let) ^a
Protilátky proti HA (SRH)	Narušení imunity n = 143	Zdraví n = 57	Narušení imunity n = 139	Zdraví n = 62

Geometrický průměr plochy (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)
Míra séroprotektce (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)
Míra sérokonverze (95% CI)*	61,54 (53–69,5)	89,47 (78,5–96)	64,75 (56,2–72,7)	56,45 (43,3–69)
Koeficient sérokonverze (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)

^a skutečné věkové rozpětí zařazené populace

* měřeno pomocí kvantitativní analýzy SRH, séroprotektce: plocha SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$, sérokonverze: plocha SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ pro subjekty s výchozí plochou SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$ nebo minimálně 50 % zvýšení plochy SRH pro subjekty s plochou $> 4 \text{ mm}^2$.

** poměry geometrických průměrů SRH

Výsledky HI pro dvě klinické studie představily nižší hodnoty než hodnoty hlášené v předchozích studiích. Míry sérokonverze proti homolognímu viru A/turkey/Turkey/1/2005 se pohybovaly od 37,50 % do 43,10 % u zdravých dospělých a od 19,18 % do 26,47 % u dospělých s imunosupresivním nebo základním onemocněním v prvním a druhém případě; míry sérokonverze se pohybovaly od 21,43 % do 30,65 % u zdravých starších subjektů a od 24,49 % do 27,86 % u starších subjektů s imunosupresivním nebo základním onemocněním. Podobné trendy byly pozorovány u míry séroprotektce u obou studií.

Výsledky MN proti homolognímu viru A/turkey/Turkey/1/2005 vykazovaly míru sérokonverze 66,67 % u zdravých dospělých osob a pohybovaly se od 33,57 % do 54,14 % u zdravých dospělých s imunosupresivním nebo základním onemocněním v prvním a druhém případě; míry sérokonverze se pohybovaly od 24,39 % do 29,03 % u zdravých starších subjektů a od 31,65 % do 39,42 % u starších subjektů s imunosupresivním nebo základním onemocněním. Podobné trendy byly pozorovány u míry séroprotektce u obou studií.

V obou studiích V87_25 a V87_26 naznačují nižší hladiny protilátek (naměřené podle kvantitativních analýz HI, SRH a MN) a snížené míry séroprotektce u dospělých a starších subjektů (stáří ≥ 61 let) se základním onemocněním nebo narušením imunity, že přípravek AFLUNOV nemůže vyvolat stejnou úroveň ochrany proti kmenu A/H5N1 při porovnání se zdravými dospělými (viz bod 4.4). Tyto studie poskytly omezené údaje o imunogenitě u subjektů s určitými základními onemocněními (zejména příjemci transplantátu a pacienti s probíhajícím léčením tumorových onemocnění). V těchto klinických studiích byly rovněž naměřeny nižší koncentrace protilátek a snížené míry séroprotektce proti homolognímu viru A/turkey/Turkey/1/2005 byly rovněž naměřeny u zdravých starších subjektů v porovnání se zdravými dospělými osobami, i když předchozí studie prokázaly indukci dostatečných imunogenních odpovědí proti kmenům H5N1 (viz shora uvedené informace o starších pacientech).

Pediatrická populace

Imunogenita aH5N1 u pediatrické populace byla hodnocena ve studiích V87P6 a V87_30.

Studie V87P6 byla provedena s vakcínou AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) u 471 dětí ve věku od 6 měsíců do 17 let. Dvě dávky přípravku AFLUNOV (7,5 mikrogramů HA se 100% adjuvans MF59, každá 0,5 ml) byly podány ve třítydenním intervalu a třetí dávka (7,5 mikrogramů HA se 100% adjuvans MF59, 0,5 ml) byla podána 12 měsíců po první dávce. 3 týdny po druhém očkování (43. den) bylo u všech věkových skupin (tj. od 6 do 35 měsíců, od 3 do 8 let a od 9 do 17 let) dosaženo vysoké hladiny protilátek vůči kmeni A/Vietnam/1194/2004 podle měření pomocí testů SRH a HI, viz tabulka níže*.

		Děti (6 až 35 měsíců)	Děti (3 až 8 let)	Dospívající (9 až 17 let)
		n = 134	n = 91	n = 89
HI	Míra séroprotektce (95% int. spol.)* 43. den	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Míra sérokonverze (95% int. spol.):** 43. den	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Sérokonverzní faktor*** 43. den oproti 1. dni	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		n = 133	n = 91	n = 90
	Míra séroprotektce (95% int. spol.)° 43. den	100 % (97-100)	100 % (96-100)	100 % (96-100)
	Míra sérokonverze (95% int. spol.)°° 43. den	98 % (95-100)	100 % (96-100)	99 % (94-100)
	Sérokonverzní faktor (95% int. spol.)°°° 43. den oproti 1. dni	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Séroprotektce definovaná jako titr HI $\geq$ 1:40

** Sérokonverze definovaná jako nedetekovatelný titr $\geq$ 1:40 nebo čtyřnásobné zvýšení titru oproti detekovatelnému titru 1. den.

*** Geometrické průměrné poměry HI

° Séroprotektce: Plocha SRH $\geq$ 25 mm²

°° Sérokonverze definovaná jako plocha SRH $\geq$ 25 mm² u subjektů, které byly na počátku séronegativní (plocha SRH 1. dne $\leq$ 4 mm²), nebo významné (alespoň 50%) zvýšení plochy SRH u subjektů, které byly na počátku séropozitivní (plocha SRH 1. dne $>$ 4 mm²).

°°° Geometrické průměrné poměry SRH

Výsledky testu MN proti kmeni A/Vietnam/1194/2004 ukazují míru séroprotektce 99% (95% int. spol.: 94-100); míru sérokonverze v rozsahu od 97% (95% int. spol.: 91-99) do 99% (95% int. spol.: 96-100) a GMR v rozsahu od 29 (95% int. spol.: 25-35) do 50 (95% int. spol.: 44-58).

Studie V87_30 byla randomizovaná, pro hodnotitele zaslepená, multicentrická studie zaměřená na stanovení imunogenicity šesti složení přípravků H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 a podílu adjuvans MF59. V této studii bylo 420 pediatrických subjektů ve věku 6 měsíců až 8 let rozděleno do dvou věkových kohort: 6 měsíců až 35 měsíců (n = 210) a 3 roky až 8 let (n = 210).

Vakcína byla podána ve dvou samostatných injekcích podaných s odstupem 3 týdnů. Hladiny protilátek proti A/turkey/Turkey/1/2005 byly stanoveny pomocí testů HI a MN tři týdny po druhé vakcinaci (43. den). Imunologické odpovědi pro schválené složení (7,5 mikrogramů HA se 100% adjuvans MF59, dávka 0,5 ml) a zkoumané složení s polovičním obsahem antigenu (3,75 mikrogramů HA se 100% adjuvans MF59, dávka 0,5 ml) jsou uvedeny níže.

Složení		7,5 mikrogramů HA/ 100% adjuvans MF59		3,75 mikrogramů HA/ 100% adjuvans MF59	
Věková skupina		6 až 35 měsíců	3 až 8 let	6 až 35 měsíců	3 až 8 let
		n = 31	n = 36	n = 36	n = 33
HI	Míra séroprotekce (95% int. spol.)* 43. den	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Míra sérokonverze (95% int. spol.)** 43. den	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Sérokonverzní faktor (95% int. spol.)*** 43. den oproti 1. dni	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% s titrem $\geq 1:40$ (95% CI) 43. den	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Míra sérokonverze (95% int. spol.)** 43. den	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Sérokonverzní faktor (95% int. spol.)*** 43. den oproti 1. dni	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Séroprotekce definovaná jako titr HI $\geq 1:40$

** Sérokonverze definovaná jako nedetekovatelný titr $\geq 1:40$ nebo čtyřnásobné zvýšení titru oproti detekovatelnému titru 1. den.

*** Poměry geometrických průměrů titrů

Informace z neklinických studií

Účinnost proti expozici viru homolognímu a heterolognímu vůči vakcínovým kmenům byla vyhodnocena na fretkách (studie 765-N106857). Byl testován přípravek AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004 klad 1) a vakcína H5N1 podobná přípravku AFLUNOV (A/turkey/Turkey1/2005 klad 2.2.1). Zvířatům byla podána jedna dávka nebo dvě dávky vakcíny obsahující 3,75 nebo 7,5 mikrogramy antigenu, následovaných intranasálním provokačním testem 42. den po druhé dávce vakcíny v podobě smrtící dávky viru A/Vietnam/1203/04.

Všechna zvířata, kterým byly podány 2 dávky přípravku AFLUNOV byla chráněna a ze zvířat, kterým byla podána jedna dávka tohoto přípravku, bylo chráněno 94 %. 87 % zvířat exponovaných virem heterologním vůči vakcíně bylo chráněno po 2 dávkách vakcíny a jedna dávka heterologní vakcíny chránila 56 % zvířat.

V podobné studii byla intranazální expozice odložena přibližně 4 měsíce po druhé dávce vakcíny obsahující 3,75 nebo 7,5 mikrogramů antigenu (studie 780-N007104). V této studii bylo 100 % zvířat chráněno proti homologní expozici a 81 % zvířat bylo chráněno proti heterologní expozici. Očkování chránilo zvířata proti smrtelné expozici, i když titry protilátky HI byly nízké nebo nedetekovatelné.

Ve studii 673-N106850 byl přípravek AFLUNOV s obsahem 7,5 mikrogramů antigenu (A/Vietnam/1194/2004) imunogenní, dokázal zcela ochránit před úmrtím a snížit vylučování viru z nosních sekretů po homologní expozici v letální dávce. Ve studii CBI-PCS-008 přípravek AFLUNOV s obsahem buď 7,5 nebo 15 mikrogramů antigenu (A/Vietnam/1194/2004) dokázal snížit podíl zvířat šířících virus a také množství viru vylučovaného po homologní expozici v neletální dávce. Sérologické testy naznačily, že obě dávky byly imunogenní a indukovaly zkříženou reaktivitu protilátek proti A/turkey/Turkey/1/2005 (Study VIV-PCS-001).

Byla také testována účinnost vůči expozici heterologního viru A/Indonesia/5/2005 (studie 2810200). Fretkám byla podána jedna nebo dvě dávky vakcíny (A/Vietnam/1194/2004). Smrtelná dávka byla podána intratracheální cestou ve 49. den. Dvě dávky vakcíny chránily 92 % zvířat a jedna dávka vakcíny chránila 50 % zvířat proti provokačnímu testu virem A/Indonesia/5/2005. U očkových

skupin bylo sníženo poškození plic. Virové množení a virové titry v plicích byly také sníženy, což naznačuje, že očkování může snížit riziko virového přenosu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané s přípravkem AFLUNOV a s vakcínou proti sezónní chřipce obsahující adjuvans MF59C.1 a založené na konvenčních studiích toxicity po opakovaném podávání, lokální tolerance, plodnosti samic a reprodukční a vývojové toxicity (až do ukončení laktačního období) neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Chlorid draselný
Dihydrogenfosforečnan draselný
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Hexahydrát chloridu hořečnatého
Dihydrát chloridu vápenatého
Voda na injekci

Informace o adjuvans viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem. Vakcínu zlikvidujte, pokud došlo k jejímu zmrazení.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,5 ml v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s pístovou zátkou (bromobutylová pryž).

Balení obsahující 1 nebo 10 předplněných stříkaček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím jemně protřepejte.

Po protřepání má přípravek AFLUNOV vzhled mléčné bílé suspenze.

Před podáním vizuálně zkontrolujte suspenzi. V případě výskytu jakýchkoli částic a/nebo abnormálního vzhledu vakcínu zlikvidujte.

Veškerá nepoužitá vakcína nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/10/658/001-002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. listopadu 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 17. července 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road, Speke, Liverpool
L24 9GR
Velká Británie

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

• Úřední propouštění šarží

Podle článku 114 směrnice 2001/83/ES bude úřední propouštění šarží provádět některá státní laboratoř nebo laboratoř k tomuto účelu určená.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) v případě použití přípravku AFLUNOV během chřipkové pandemie:

Během pandemické situace nemusí být roční frekvence předkládání PSUR dostatečná pro sledování bezpečnosti pandemické vakcíny, u níž se počítá v krátkém časovém období s vysokou mírou jejího podávání. Taková situace vyžaduje pohotové hlášení údajů o bezpečnosti, které mohou mít nejdůležitější dopad na poměr přínosů a rizik během pandemie. Bezprostřední analýza hromadných údajů o bezpečnosti má vzhledem k míře podávání zásadní důležitost pro rozhodování regulačních orgánů a ochranu očkované populace.

Proto, jakmile je vyhlášena pandemie a začne se používat zoonotická vakcína, musí držitel rozhodnutí o registraci (Marketing Authorisation Holder, MAH) předkládat častěji zjednodušené PSUR, a to ve frekvenci uvedené v plánu řízení rizik (RMP).

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

LEPENKOVÁ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AFLUNOV injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.
Zoonotická vakcína proti chřipce (H5N1) (povrchový antigen, inaktivovaná, s adjuvans)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna dávka 0,5 ml obsahuje: povrchové antigeny chřipkového viru (hemagglutinin a neuraminidáza), pomnožený v oplodněných slepičích vejcích ze zdravých chovů drůbeže, kmene:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1), použitá varianta (NIBRG-23) (bod 2.2.1) 7,5 µg haemagglutininum.

Adjuvans: olej MF59C.1 ve vodní emulzi obsahující skvalen jakožto olejovou fází, stabilizovaný polysorbátem 80, sorbitan-trioleátem, citronanem sodným a kyselinou citronovou.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Chlorid sodný
Chlorid draselný
Dihydrogenfosforečnan draselný
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Hexahydrát chloridu hořečnatého
Dihydrát chloridu vápenatého
Voda na injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční suspenze

1 předplněná injekční stříkačka (0,5 ml)
10 předplněných injekčních stříkaček (0,5 ml)

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Podávejte intramuskulárně do deltového svalu.

Varování: Neaplikujte intravaskulárně nebo intradermálně.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Před použitím jemně protřepejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Itálie.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/10/658/001 1 předplněná injekční stříkačka

EU/1/10/658/002 10 předplněných injekčních stříkaček

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ STRÍKAČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

AFLUNOV injekce
Vakcína proti zoonotické chřipce H5N1
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,5 ml

6. JINÉ

Uchovávejte v chladničce.
Seqirus S.r.l. – Itálie

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

AFLUNOV injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce

Vakcína proti zoonotické chřipce (H5N1) (povrchový antigen, inaktivovaná, s adjuvans)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než budete touto vakcínou očkovan/a, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek AFLUNOV a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek AFLUNOV podán
3. Jak se přípravek AFLUNOV podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek AFLUNOV uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek AFLUNOV a k čemu se používá

AFLUNOV je vakcína určená pro jedince ve věku 6 měsíců a starší s cílem podávat ji v kontextu propuknutí epidemií zoonotických virových chřipek (přenášených ptáky) s pandemickým potenciálem, aby se zabránilo chřipce způsobené viry H5N1 podobnými vakcinačnímu kmenu uvedenému v bodě 6.

Viry zoonotické chřipky příležitosti infikují lidi a mohou způsobit onemocnění pohybující se v rozsahu od infekce horních cest dýchacích (horečka a kašel) až po rychlý průběh závažné pneumonie, syndrom akutní dechové tísně, šok a dokonce i úmrtí. Lidské infekce jsou primárně způsobeny kontaktem s infikovanými zvířaty, ale mezi lidmi se snadno nešíří.

Vakcína AFLUNOV je rovněž určena k podávání v případě, že se očekává případná pandemie způsobená stejným nebo podobným kmenem.

Když je člověku podána vakcína, imunitní systém (přirozený obranný systém těla) vytváří svou vlastní ochranu (protilátky) proti onemocnění. Žádná ze složek vakcíny nezpůsobuje chřipku.

Vakcína AFLUNOV, podobně jako jiné vakcíny, nemůže plně chránit všechny osoby, které jsou jí očkovány.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než vám bude přípravek AFLUNOV podán

Přípravek AFLUNOV by Vám neměl být podán:

- jestliže jste již dříve prodělal/a náhlou, život ohrožující alergickou reakci na kteroukoli složku přípravku AFLUNOV (uvedenou v bodě 6) nebo na kteroukoli z následujících látek, jež se mohou vyskytovat ve stopovém množství: vejce a kuřecí bílkovina, ovalbumin, formaldehyd, kanamycin a neomycin-sulfát (antibiotikum), hydrokortison nebo cetyltrimethylamonium bromid (CTAB). Známky alergické reakce mohou zahrnovat svědivou kožní vyrážku, dechovou nedostatečnost a otok obličeje nebo jazyka. V případě pandemické situace pro Vás však může být vhodnější, abyste byl/a očkovan/a přípravkem AFLUNOV a bylo zajištěno, že v případě alergické reakce bude okamžitě k dispozici vhodná lékařská péče.

Upozornění a opatření

Před podáním této vakcíny se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou

- pokud jste prodělal/a jakoukoli alergickou reakci na kteroukoli složku obsaženou v této vakcíně, vejce, kuřecí bílkovinu, ovalbumin, formaldehyd, kanamycin a neomycin-sulfát (antibiotika), hydrokortison nebo na cetyltrimethylamonium bromid (CTAB) (viz bod 6. Další informace).
- jestliže máte závažnou infekci s horečkou (nad 38 °C). Pokud se Vás to týká, bude Vaše očkování obvykle odloženo až do doby, kdy se budete cítit lépe. Menší infekce, jako je nachlazení, by neměly být problém, ale Váš lékař nebo zdravotní sestra by Vám měli sdělit, zda Vám může být vakcína AFLUNOV aplikována.
- pokud máte podstoupit vyšetření krve pro potvrzení infekce určitými typy virů. V několika prvních týdnech po očkování přípravkem AFLUNOV nemusí být výsledky těchto testů správné. Informujte lékaře, který objednal tato vyšetření, že Vám byl v nedávné době podán přípravek AFLUNOV.
- jestliže trpíte imunodeficitem (oslabením imunitního systému), přípravek AFLUNOV Vám může být podán, ale požadovaný ochranný účinek nemusí být vyvolán.

Prosím informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud máte problém se srážlivostí krve nebo se Vám snadno tvoří modřiny.

Po každé injekci, nebo dokonce před ní, může dojít k mdlobám. Proto informujte lékaře nebo zdravotní sestru, pokud Vás při předchozích injekcích postihly mdloby.

Přípravek AFLUNOV nemusí plně chránit každého, kdo bude očkován, zvláště starší subjekty a osoby s oslabeným imunitním systémem, jako jsou pacienti s HIV, nebo osoby se základními dlouhodobými obtížemi, jako je cukrovka, onemocnění plic nebo srdeční problémy. Pokud budete mít slabý imunitní systém nebo základní dlouhodobý zdravotní problém, sdělte to svému lékaři.

Ve všech těchto případech **INFORMUJTE SVÉHO LÉKAŘE NEBO ZDRAVOTNÍ SESTRU**, jelikož očkování nemusí být doporučeno nebo může být nutné jeho odložení.

Další léčivé přípravky a přípravek AFLUNOV

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, nebo o tom, že Vám byla v nedávné době podána jiná vakcína.

Údaje získané u dospělých osob ukázaly, že přípravek AFLUNOV může být podáván souběžně s vakcínami proti sezónní chřipce bez adjuvans. Nejsou k dispozici žádné informace o podávání přípravku AFLUNOV s vakcínami, které nejsou proti chřipce. Pokud se nelze vyhnout současnému podání přípravku AFLUNOV s jinými vakcínami, je nutné vakcíny aplikovat do různých končetin. V takových případech mohou být nežádoucí účinky silnější.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než tuto vakcínu dostanete. Váš lékař musí posoudit přínosy a možná rizika podání vakcíny.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé účinky uvedené v bodě 4. „Možné nežádoucí účinky“ mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek AFLUNOV obsahuje sodík a draslík.

Přípravek AFLUNOV obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) a méně než 1 mmol draslíku (39 mg) na dávku 0,5 ml, tj. v podstatě sodík a draslík neobsahuje.

3. Jak se přípravek AFLUNOV podává

Vakcínu podává lékař nebo zdravotní sestra v souladu s oficiálními doporučeními.

Aplikuje Vám jednu dávku (0,5 ml) vakcíny, a to do horní části paže (tzv. deltového svalu) nebo horní části stehna v závislosti na objemu svalové hmoty. Vakcína nikdy nemá být podána do žíly.

Jedinci ve věku 6 měsíců a starší:

Bude podána jedna dávka 0,5 ml. Druhá dávka 0,5 ml by měla být podána nejdříve za 3 týdny.

Zkušenosti s podáváním u osob starších 70 let jsou omezené.

Děti ve věku méně než 6 měsíců

Očkování se v současnosti u této věkové skupiny nedoporučuje.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek AFLUNOV nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás vyskytne následující nežádoucí účinek, okamžitě informujte svého lékaře nebo se dostavte na pohotovostní oddělení nejbližší nemocnice - můžete potřebovat naléhavou lékařskou pomoc nebo hospitalizaci:

- potíže s dýcháním, závratě, slabý a rychlý puls a kožní vyrážka, což jsou příznaky anafylaktické reakce (velmi závažná alergická reakce)

Níže uváděné nežádoucí účinky se projevily v klinických studiích přípravku AFLUNOV:

Velmi časté (postihují více než 1 uživatele z 10):

- Bolest/citlivost v místě vpichu
- Ztvrdnutí kůže v místě injekce
- Zarudnutí v místě injekce
- Otok v místě injekce
- Modřiny v místě injekce*
- Svalová bolest
- Bolest hlavy
- Únava
- Pocit celkové nepohody
- Třes
- Pocení*
- Pocit na zvracení*

- Změna stravovacích návyků**
- Průjem
- Zvracení
- Pocení a neobvyklé pocení**
- Ospalost**
- Podrážděnost**
- Neobvyklý pláč**
- Horečka***

**Hlášeno jako časté, u dospělých a starších osob*

*** Hlášeno pouze u kojenců a malých dětí ve věku 6-35 měsíců.*

****Hlášeno jako velmi časté pouze u dětí ve věku 6 měsíců – 8 let. Hlášeno jako časté u dospívajících a dospělých ve věku 9 – 60 let a méně časté u starších osob (nad 61 let).*

Časté (postihují 1 až 10 uživatelů ze 100):

- Bolesti kloubů
- Krvácení v místě injekce
- Ztráta chuti k jídlu

Méně časté (postihují 1 až 10 uživatelů z 1 000):

- Kopřivka (urtikárie)

Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle mírné a zmizí v průběhu 3 dnů bez léčby. Pokud přetrvávají, JE TŘEBA VYHLEDAT LÉKAŘE.

Nežádoucí účinky u pacientů se základními dlouhodobými zdravotními obtížemi, jako je cukrovka, onemocnění plic či srdeční obtíže a oslabenými imunitním systémem (narušená imunita), jako jsou pacienti s HIV

Pocit na zvracení, bolesti kloubů, průjem a ztráta chuti k jídlu byly hlášeny velmi často u této populace. Navíc bylo často hlášeno zvracení.

Další vzácné nežádoucí účinky zjištěné po běžném použití:

Další níže uvedené nežádoucí účinky se objevily v několika dnech či týdnech po očkování jinou vakcínou zvanou Focetria H1N1v – podobnou přípravku AFLUNOV a se stejným adjuvans. Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout po podání přípravku AFLUNOV.

- Celkové kožní reakce včetně
 - svědění
 - vyrážky nebo otoku kůže a sliznic
 - angioedém (abnormální otok kůže, obvykle okolo očí, rtů, jazyka, rukou nebo nohou vyvolaný alergickou reakcí)
- Střevní poruchy, jako je
 - bolest břicha
- Závratě, ospalost
- Neurologické poruchy, jako je
 - prudká bodavá nebo pulzující bolest podél jednoho či více nervů
 - mravenčení
 - záchvaty
 - neuritida (zánět nervů)
 - synkopa nebo presynkopa (mdloby nebo pocit na omdlení)

- Otok lymfatických uzlin, palpitace (nepravidelný nebo usilovný srdeční tep), tachykardie (rychlejší než obvyklý srdeční tep), slabost, bolest končetin, kašel a asténie (neobvyklá slabost).
- Alergické reakce s možností dýchavičnost, sípot, otok hrdla, nebo mohou vést k nebezpečnému poklesu krevního tlaku, který, pokud není léčen, může vést k šoku. Lékaři jsou si této možnosti vědomi a mají pro tyto případy k dispozici pohotovostní léčbu.

Kromě toho se za několik dnů nebo týdnů po očkování adjuvantními a neadjuvantními vakcínami podávanými běžně každý rok jako prevence proti sezónní chřipce projevily níže uvedené nežádoucí účinky. Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i po podání přípravku AFLUNOV.

- Snížení počtu krevních destiček v krvi, což může vyvolat krvácení nebo modřiny.
- Vaskulitida (zánět krevních cév, který může způsobit kožní vyrážky, bolesti kloubů a problémy s ledvinami).
- Erythema multiforme (typ alergické kožní reakce, která se projeví jako odezva na léčivé přípravky, infekce nebo onemocnění).
- Neurologické poruchy, jako je encefalomyelitida (zánět centrálního nervového systému) a druh paralýzy známý jako syndrom Guillain-Barré.
- Otok, bolest a zarudnutí v místě vpichu větší než 10 cm a trvající déle než jeden týden (reakce podobná celulitidě v místě vpichu)
- Rozsáhlý otok končetiny, kde byla podána injekce, trvající déle než jeden týden

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek aflunov uchovávat

Uchovávejte tuto vakcínu mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek AFLUNOV po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek AFLUNOV obsahuje

- Léčivá látka:

Povrchové antigeny chřipkového viru (hemaglutinin a neuraminidáza)* kmene:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1), použitá varianta (NIBRG-23) (bod 2.2.1) 7,5 mikrogramů**
v 0,5 ml dávce

* pomnožený v oplozených slepičích vejcích ze zdravých chovů drůbeže.

****** vyjádřeno v mikrogramech hemaglutininu.

- Adjuvans MF59C.1:
0,5 ml vakcíny obsahuje 9,75 mg skvalenu, 1,175 mg polysorbátu 80, 1,175 mg sorbitan-trioleátu, 0,66 mg citronanu sodného a 0,04 mg kyseliny citronové.
- Další složky:
Dalšími složkami jsou: chlorid sodný, chlorid draselný, dihydrogenfosforečnan draselný, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, hexahydrát chloridu hořečnatého, dihydrát chloridu vápenatého a voda na injekci.

Jak přípravek AFLUNOV vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek AFLUNOV je injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.

Suspenze je mléčně bílá tekutina.

Dodává se v předplněné injekční stříkačce připravené k okamžitému použití, která obsahuje jednu injekční dávku 0,5 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce:

Držitel rozhodnutí o registraci

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Itálie.

Výrobce

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Nizozemsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.