

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AFLUNOV injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.  
Prepandemiainfluenssarokote (H5N1) (pinta-antigeeni, inaktivoitu, adjuvanttia sisältävä).

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Influenssaviruksen pinta-antigeenejä (hemagglutiniini ja neuraminidaasi)\* seuraavasta kannasta:

A/turkey/Turkey/1/05 (H5N1) -kaltainen kanta (NIBRG-23)	7,5 mikrogrammaa** 0,5 ml:n annosta kohti
---	--

\* kasvatettu terveiden kanojen hedelmöitettyissä kananmunissa

\*\* ilmaistaan mikrogrammoina hemagglutiniinia.

MF59C.1-adjuvantti sisältää:

skvaleeni	9,75 milligrammaa 0,5 ml:n annosta kohti
polysorbaatti 80	1,175 milligrammaa 0,5 ml:n annosta kohti
sorbitaanitrioleaatti	1,175 milligrammaa 0,5 ml:n annosta kohti

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Rokote sisältää 1,899 mg natriumia ja 0,081 mg kaliumia 0.5 ml:n annoksessa.

AFLUNOV saattaa sisältää jäämiä valmistusprosessissa käytettävistä kananmuna- ja kanaproteiineista, ovalbumiinista, kanamysiinista ja neomysiinisulfaattista, bariumsulfaattista, formaldehydistä ja setyylitrimetyyliammoniumbromidista (CTAB) (ks. kohta 4.3).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.  
Maidonvalkoinen neste.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Aktiivinen immunisaatio influenssa A -viruksen alatyyppejä H5N1 vastaan.

Tämä käyttöaihe perustuu terveiltä yli 18-vuotiaista koehenkilöistä saatuihin immunogeenisuustietoihin. Koehenkilöille annettiin kaksi annosta A/turkey/Turkey/1/05 (H5N1) -kaltaista kantaa sisältävää rokotetta (ks. kohta 5.1).

AFLUNOV-rokotetta tulee käyttää virallisten suositusten mukaan.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus:

Aikuiset ja iäkkäät (vähintään 18-vuotiaat):

Yksi 0,5 ml:n annos valittuna päivänä.

Toinen 0,5 ml:n rokoteannos tulee antaa aikaisintaan kolmen viikon kuluttua.

AFLUNOV-rokotetta on tutkittu terveillä aikuisilla (18–60-vuotiailla) ja terveillä iäkkäillä (yli 60-vuotiailla) peruserokotusohjelman mukaisesti antamalla rokotus päivänä 1 ja 22 sekä tehosterokotus (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Tietoja käytöstä yli 70-vuotiaille on vain vähän (ks. kohta 5.1).

Jos A/H5N1-viruksen aiheuttama pandemia virallisesti julistetaan, rokottamattomille annettavan kahden annoksen rokotussarjan sijaan voidaan antaa kerta-annos AFLUNOV-rokotetta niille henkilöille, jotka ovat aikaisemmin saaneet yhden tai kaksi AFLUNOV-annosta, jotka sisälsivät pandeemisten influenssakantojen yhteisen alatyypin toisesta haarasta peräisin olevaa hemagglutiniini (HA) -antigeenia (ks. kohta 5.1).

#### Pediatriset potilaat:

AFLUNOV-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten henkilöiden hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Tämänhetkiset tiedot 6 kuukauden – 18 vuoden ikäisistä henkilöistä on kuvattu kohdassa 5.1, mutta annossuosituksia ei voida antaa.

Tietoa alle 6 kuukauden ikäisistä lapsista ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Immunisaatio toteutetaan antamalla lihaksensisäinen injektio hartialihakseen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Aiemmin esiintynyt anafylaktinen (ts. hengenvaarallinen) reaktio tämän rokotteen jollekin aineosalle tai sen sisältämille hivenjäämille (kananmuna- ja kanaproteiinit, ovalbumiini, kanamysiini ja neomysiinisulfaatti, bariumsulfaatti, formaldehydi ja setyyli(trimetyyliammonium)bromidi (CTAB)).

Tämän rokotteen sisältämän kannan aiheuttaman pandemian yhteydessä rokotteen antaminen voi kuitenkin olla asianmukaista aiemmasta anafylaksiasta huolimatta edellyttäen, että elvytysvälineet ovat tarvittaessa välittömästi käytettävissä.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Tämä rokote tulee antaa varoen henkilölle, jonka tiedetään olevan yliherkkä (muu kuin anafylaktinen reaktio) vaikuttavalle aineelle, jollekin kohdassa 6.1 mainituille apuaineelle tai jäämille (kananmuna- ja kanaproteiinit, ovalbumiini, kanamysiini ja neomysiinisulfaatti, bariumsulfaatti, formaldehydi ja setyyli(trimetyyliammonium)bromidi (CTAB)).

H5N1-rokotteen käytöstä henkilöille, joilla on muita samanaikaisia sairauksia, mukaan lukien immuunivajepotilaat, on hyvin vähän tietoa.

Tämän rokotteen, samoin kuin kaikkien injisoitavien rokotteiden, käytön yhteydessä on aina oltava saatavilla asianmukainen hoitovalmius ja seuranta harvinaisten anafylaktisten tapahtumien varalta.

Rokotusta on lykättävä, jos potilaalla on kuumetauti tai akuutti infektio.

Rokotetta ei missään tapauksessa saa antaa suoneen tai ihonsisäisesti.

AFLUNOV-rokotteen annosta ihon alle ei ole tietoja. Hoitoalan ammattilaisten on siksi punnittava rokotteen annon hyödyt ja mahdolliset riskit, jos potilaalla on trombosytopenia tai jokin verenvuotohäiriö, jonka vuoksi lihakseen annettava injektio on vasta-aiheinen, elleivät mahdolliset hyödyt ole verenvuotoriskiä suuremmat.

Vasta-ainevaste voi olla puutteellinen, jos potilaalla on endogeeninen tai iatrogeeninen immunosuppressio. Kaikille rokotteen saajille ei välttämättä saada aikaan suojaavaa vastetta (ks. kohta 5.1).

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin jonkin verran ristisuojausta H5N1-virussukuisia variantteja vastaan (ks. kohta 5.1).

Koska toisen annoksen antamista suositellaan, on syytä huomata, että AFLUNOV-rokotteen ja muiden monovalenttien H5N1-rokotteiden vaihdettavuutta tukevia turvallisuus-, immunogeenisuus- tai tehotietoja ei ole.

Synkopeeta (pyörtymistä) voi esiintyä minkä tahansa rokotuksen jälkeen tai jopa ennen sitä psyykkisenä reaktiona neulainjektioon. Tähän voi yhdistyä useita neurologisia oireita, kuten ohimeneviä näköhäiriöitä, parestesiaa ja toonis-kloonisia raajojen liikkeitä toivuttaessa. On tärkeää noudattaa asianmukaisia menettelyjä pyörtymisen aiheuttamien vammojen välttämiseksi.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Aikuisista saadut tulokset osoittivat, että adjuvantoidun H5N1-rokotteen ja kausittaisten (pinta-inaktivoitujen, adjuvantoimattomien) antigeenien yhteiskäyttö ei johda interferenssiin kausittaisille kannoille eikä H5N1-kannalle. Yksittäisen radiaalisen hemolyysin (SRH-testin) perusteella vasta-ainevaste homologista H5N1 Vietnam -kantaa vastaan saavutti päivänä 43 kaikki CHMP:n kriteerit kausittaisille viruskannoille ja H5N1-kannalle. Yhteiskäyttöön ei liittynyt AFLUNOV-rokotteen käyttöön yksinään verrattuna paikallisten tai systeemisten reaktioiden esiintyvyyden lisääntymistä.

Tiedot viittaavatkin siihen, että AFLUNOV voidaan antaa samanaikaisesti adjuvantoimattomien kausi-influenssarokotteiden kanssa (injektiot on annettava eri raajoihin).

Tietoja AFLUNOV-rokotteen samanaikaisesta käytöstä muiden rokotteiden kanssa ei ole.

Mikäli samanaikaista käyttöä toisen rokotteen kanssa pidetään tarpeellisena, rokotteet tulee antaa eri raajoihin. On huomattava, että yhteiskäyttö voi voimistaa haittavaikutuksia.

Immunosuppressiohoitoa saavilla potilailla immunologinen vaste voi jäädä heikommaksi.

Influenssarokotuksen jälkeen on havaittu vääriä positiivisia tuloksia serologisissa testeissä, joissa käytettiin ELISA-menetelmää ihmisen immuunikatovirus- (HIV-1), hepatiitti C -virus- ja erityisesti ihmisen tyypin 1 T-lymfotrooppinen virus- (HTLV1) vasta-aineiden osoittamiseen. Western blot -menetelmä on näissä tapauksissa negatiivinen. Nämä tilapäiset väärät positiiviset tulokset voivat johtua rokotteen aikaansaamasta IgM-muodostuksesta.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Tietoja on vähän naisista, jotka tulivat raskaaksi MF59C.1-adjuvanttia sisältävien AFLUNOV (H5N1)- tai H1N1v-rokotteiden kliinisten tutkimusten aikana.

On arvioitu, että yli 90 000 naista on rokotettu raskauden aikana Focetria H1N1v -rokotteella, joka sisältää saman määrän MF59C.1-adjuvanttia kuin AFLUNOV. Raskauksien lopputuloksista on kuitenkin tällä hetkellä vähän tietoa. Alustavissa tiedoissa spontaaniraporteista ja parhaillaan käynnissä olevista markkinoille tulon jälkeen tehtävissä tutkimuksissa (raskausrekisteri ja prospektiivinen interventiotutkimus) MF59-adjuvanttia sisältävillä influenssarokotteilla ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, hedelmällisyyteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen.

Koska AFLUNOV-valmistetta ei odoteta käytettävän hätätilanteissa, sen antaminen voidaan varotoimena siirtää raskauden vuoksi myöhempään ajankohtaan.

Terveydenhoitohenkilökunnan on arvioitava raskaana olevalle naiselle annettavaan rokotukseen liittyvät hyödyt ja mahdolliset riskit ja ottaa tässä arvioinnissa huomioon viralliset suositukset.

#### Imetys

AFLUNOV-valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoja. Mahdolliset hyödyt äidille ja riskit lapselle on arvioitava ennen AFLUNOV-rokotteen antamista imetyksen aikana.

#### Hedelmällisyys

Kaniineilla tehdyissä kokeissa ei havaittu AFLUNOV-valmisteeseen liittyvää lisääntymis- eikä kehitystoksisuutta (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Jotkut kohdassa 4.8 mainituista haittavaikutuksista saattavat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### a. Turvaallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutusten ilmaantuvuutta on arvioitu aikuisilla (vähintään 18-vuotiailla) seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa, joihin on osallistunut yli 4 300 aikuista ja iäkästä henkilöä, jotka saivat AFLUNOV-rokotetta (vähintään 7,5 µg hemagglutiniinia, adjuvantoitu). Tutkituista 3 872 oli 18–60-vuotiaita, 365 oli 61–70-vuotiaita ja 89 oli yli 70-vuotiaita.

Yleinen, ennakoituja reaktioita selvittäneestä tutkimuksesta saatujen tietojen kanssa yhdenmukainen suuntaus oli, että toisen rokotuksen jälkeen raportoitiin vähemmän paikallisia reaktioita kuin ensimmäisen rokotuksen jälkeen. Antigeeniannoksesta riippumatta lähes kaikki systeemiset reaktiot raportoitiin rokotuspäivänä (päivä 1) tai kolmen sitä seuraavan päivän aikana.

Tiedot AFLUNOVIN nykyisellä koostumuksella annetun tehosteannoksen turvallisuudesta rajoittuvat kolmeen tutkimukseen (V87P1, V87P2 ja V87P1E1), joihin osallistui 116 aikuista ja 56 iäkästä. Reaktioiden ei raportoitu lisääntyneen, kun tehosteannos annettiin 6–18 kuukauden kuluttua aloitusrokotussarjan jälkeen. Reaktioiden raportoitiin lisääntyneen aikuisilla hieman, kun tehosteannos annettiin yli 18 kuukauden kuluttua aloitusrokotussarjan jälkeen. Iäkkäillä raportoidut reaktiot lisääntyivät kolmannen tehosteannoksen jälkeen vain toiseen annokseen verrattuna.

#### b. Luettelo haittavaikutuksista

Raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheydet jokaisen rokoteannoksen jälkeen (ts. ensimmäisen, toisen tai tehosteannoksen jälkeen) olivat samankaltaiset ja ne on lueteltu seuraavien esiintymistiheyksien mukaisesti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

#### Hermosto

Hyvin yleinen: päänsärky

Harvinainen: kouristukset

### Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen: hikoilu

Melko harvinainen: urtikaria

Harvinainen: silmien turpoaminen

### Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin yleinen: lihaskipu

Yleinen: nivelkipu

### Ruoansulatuselimistö

Yleinen: pahoinvointi

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: pistoskohdan turvotus, pistoskohdan kipu, pistoskohdan induraatio, pistoskohdan punoitus, väsymys

Yleinen: pistoskohdan mustelma, kuume, huonovointisuus, vilunväristykset

Melko harvinainen: influenssan kaltainen sairaus

Harvinainen: anafylaksia

Suurin osa näistä haittavaikutuksista häviää yleensä 1–2 vuorokaudessa ilman hoitoa.

Markkinoille tulon jälkeiset tiedot

AFLUNOV-valmisteesta ei ole saatavilla markkinoille tulon jälkeistä tietoa.

#### c. Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Focetria H1N1v -rokotteella markkinoille tulon jälkeen (hyväksytty käytettäväksi yli 6 kuukauden ikäisillä lapsilla, aikuisilla ja iäkkäillä, koostumus samankaltainen kuin AFLUNOV-valmisteella):

### Veri ja imukudos

Lymfadenopatia.

### Sydän

Sydämentykytys, sydämen tiheälyöntisyys.

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Voimattomuus.

### Luusto, lihakset ja sidekudos

Lihasten heikkous, kipu raajoissa.

### Hengityselimet

Yskä.

### Iho ja ihonalainen kudος

Yleistyneet ihoreaktiot, kuten kutina, urtikaria tai määrittelemätön ihottuma, angioedeema.

### Ruoansulatuselimistö

Maha- ja suolistohäiriöt, kuten pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu ja ripuli.

### Hermosto

Päänsärky, huimaus, uneliaisuus, pyörtyminen. Neurologiset häiriöt, kuten neuralgia, parestesiat, kouristukset ja neuriitti.

### Immuunijärjestelmä

Allergiset reaktiot, anafylaksia mukaan lukien, dyspnea, bronkospasmi, kurkunpään edeema, joka johtaa harvinaisissa tapauksissa sokkiin.

Seuraavia haittatapahtumia on lisäksi raportoitu kaikilla ikäryhmillä kausittaisten adjuvanttoimattomien trivalenttien rokotteiden markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa sekä AFLUNOV-rokotteeseen kaltaisen adjuvanttia sisältävän trivalentin kausirokotteeseen osalta (pinta-antigeeni, inaktivoitu, MF59C.1-adjuvanttia sisältävä), joka on hyväksytty käytettäväksi iäkkäille vähintään 65-vuotiaille henkilöille:

### Veri ja imukudos

Trombosytopenia (joissakin tapauksissa peruuntuva verihiutalemäärä alle 5000/mm<sup>3</sup>).

### Immuunijärjestelmä

Vaskuliitti ja siihen liittyvät ohimenevät munuaisoireet sekä eksudaatiivinen erythema multiforme.

### Hermosto

Neurologiset häiriöt, kuten enkefalomyeliitti ja Guillain-Barrén oireyhtymä

#### d. Pediatriiset potilaat

Lapsilla (6 kuukauden – 17 vuoden ikäisillä) häirtävyyttä on arvioitu yhdessä kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus V87P6): Reaktogeenisuus oli iästä riippumatta suurempaa ensimmäisen annoksen jälkeen kuin toisen rokotuksen. Reaktogeenisuus kolmannen annoksen jälkeen, joka annettiin 12 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta, oli suurempi kuin ensimmäisen ja toisen annoksen jälkeen. Paikallisia reaktioita raportoineiden prosentuaalinen määrä oli suurempi vanhemmissa ikäluokissa, mikä johtui pääasiassa isommasta määrästä kipua koskevia raportteja. Pikkulapsilla yleisimmin raportoituja ennakoituja paikallisia reaktioita olivat ihon punoitus ja arkuus; yleisimmin raportoituja ennakoituja systeemisiä reaktioita olivat ärtyneisyys ja epätavallinen itku. Vanhemmilla lapsilla ja nuorilla yleisimmin raportoitu ennakoitu paikallinen reaktio oli kipu; yleisimmin raportoituja ennakoituja systeemisiä reaktioita olivat väsymys ja päänsärky. Kaikissa ikäluokissa vain pieni osa tutkimuspotilaista raportoi kuumetta.

	<b>Rokotus 1</b>	<b>Rokotus 2</b>	<b>Rokotus 3</b>
	<b>Aflunov</b>	<b>Aflunov</b>	<b>Aflunov</b>
<b>Pikkulapset (6 – &lt; 36 kuukautta)</b>	<b>N=145</b>	<b>N=138</b>	<b>N=124</b>
Kaikki häirtävyydet	76 %	68 %	80 %
Paikalliset	47 %	46 %	60 %
Systeemiset	59 %	51 %	54 %
Kuume $\geq 38$ °C ( $\geq 40$ °C)	0 %	0 %	0 %
Muut häirtävyydet	54 %	49 %	35 %
<b>Lapset (3 – &lt; 9-vuotiaat)</b>	<b>N=96</b>	<b>N=93</b>	<b>N=85</b>
Kaikki häirtävyydet	72 %	68 %	79 %
Paikalliset	66 %	58 %	74 %
Systeemiset	32 %	33 %	45 %
Kuume $\geq 38$ °C ( $\geq 40$ °C)	4 %	2 %	6 %
Muut häirtävyydet	36 %	31 %	19 %
<b>Nuoret (9 – &lt; 18-vuotiaat)</b>	<b>N=93</b>	<b>N=91</b>	<b>N=83</b>
Kaikki häirtävyydet	91 %	82 %	89 %
Paikalliset	81 %	70 %	81 %
Systeemiset	69 %	52 %	69 %
Kuume $\geq 38$ °C ( $\geq 40$ °C)	0 %	1 %	2 %
Muut häirtävyydet	30 %	27 %	22 %

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Influenssarokote, ATC-koodi: J07BB02.

Tässä kohdassa kuvataan kliiniset kokemukset AFLUNOV-valmisteesta kahden annoksen ja tehosteannoksen antamisen jälkeen.

Immuunivaste homologisille kannoille [A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) ja A/turkey/Turkey/1/05 (H5N1)]

#### Aikuiset (18–60-vuotiaat)

Kliininen tutkimus (tutkimus V87P1) tehtiin H5N1-rokotteella, joka sisälsi MF59C.1-adjuvanttia. Tutkimukseen osallistui 312 tervettä aikuista. Kaksi rokoteannosta, jotka sisälsivät H5N1 (A/Vietnam/1194/2004; 7,5 µg HA/annos adjuvantoitu), annettiin kolmen viikon välein 156 terveelle aikuiselle. Toiseen kliiniseen tutkimukseen (tutkimus V87P13) osallistui 2 693 aikuista, jotka saivat kaksi rokoteannosta H5N1-rokotetta (A/Vietnam/1194/2004; 7,5 µg HA/annos adjuvantoitu) kolmen viikon välein. Immunogeenisuus arvioitiin tutkimuspopulaation osajoukolla (n=197). Kolmanteen kliiniseen tutkimukseen (tutkimus V87P11) osallistui 194 aikuista, jotka saivat kaksi rokoteannosta H5N1-rokotetta (A/H5N1/turkey/Turkey/1/05; 7,5 µg HA/annos adjuvantoitu) kolmen viikon välein. Immunogeenisuus arvioitiin tutkimuspopulaation osajoukossa (n=182).

Aikuisten serosuojaluku\*, serokonversioluku\* ja serokonversiokerroin\*\* H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -kannan ja A/H5N1/turkey/Turkey/1/05-kannan anti-HA-vasta-aineelle olivat yksittäisellä radiaalisella hemolyysitestillä (SRH) mitattuna:

Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Tutkimus V87P1 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=149	Tutkimus V87P13 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=197	Tutkimus V87P11 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=182
Serosuojaluku (95 % CI)*	85 % (79–91)	91 % (87–95)	91 % (85–94)
Serokonversioluku (95 % CI)*	85 % (78–90)	78 % (72–84)	85 % (79–90)
Serokonversiokerroin (95 % CI)**	7,74 (6,6–9,07)	4,03 (3,54–4,59)	6 (5,2–6,93)

Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Tutkimus V87P13 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=69	Tutkimus V87P13 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=128	-
Lähtötilanteen vasta-ainepitoisuus	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>	-
Serosuojaluku (95 % CI)*	87 % (77–94)	94 % (88–97)	-
Serokonversioluku (95 % CI)*	87 % (77–94)	73 % (65–81)	-
Serokonversiokerroin (95 % CI)**	8,87 (7,09–11)	2,71 (2,38–3,08)	-

\* mitattuna SRH-testillä ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* SRH:n suhteiden geometriset keskiarvot (GMR:t)



Mikroneutralointitestillä (MN) mitattu serosuojausluku homologista A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan oli 67 % (60–74) – 85 % (78–90) ja serokonversioluku oli 65 % (58–72) – 83 % (77–89). Mikroneutralointitestillä (MN) mitattu immuunivaste rokotukselle on samansuuntainen kuin SRH-testillä saadut tulokset.

Tutkimuksessa V87P11 mikroneutralointitestillä (MN) mitattu serosuojausluku homologista A/H5N1/turkey/Turkey/1/05-kantaa vastaan oli 85 % (79–90) ja ja serokonversioluku oli 93 % (89–96).

MN-testillä mitattu immuunivaste rokotukseen vastaa SRH-testillä saatuja tuloksia.

Vasta-aineiden säilyvyys peruserokotusten jälkeen mitattiin tässä populaatiossa HI-, SRH- ja MN-testeillä. Päivän 202 vasta-ainepitoisuudet olivat pienentyneet 1/5–1/2 verrattuna 43 päivää peruserokotusohjelman jälkeen saavutettuihin vasta-ainepitoisuuksiin.

Vaiheen 2 kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus V87P3) aikuisilla 18–65-vuotiailla, jotka olivat 6–8 vuotta aikaisemmin saaneet kaksi annosta MF59-adjuvantia sisältävää H5N3-rokotetta/A/Duck/Singapore/97, annettiin kaksi tehosteannosta AFLUNOV-valmistetta. SRH-tulokset täyttivät ensimmäisen annoksen jälkeen (mikä jäljittelee prepandeemista peruserokotussarjaa ja yhtä heterologista tehosteannosta) kaikki CHMP:n kriteerit.

#### Iäkkäät (≥ 60-vuotiaat)

Yli 60-vuotiaiden (pieni määrä oli yli 70-vuotiaita) serosuojausluku\*, serokonversioluku\* ja serokonversiokerroin\*\* H5N1 A/Vietnam/1194/2004-kannan ja A/H5N1/turkey/Turkey/1/05-kannan anti-HA-vasta-aineelle olivat yksittäisellä radiaalisella hemolyysitestillä (SRH-testillä) kolmessa kliinisessä tutkimuksessa mitattuna seuraavat:

Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Tutkimus V87P1 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=84	Tutkimus V87P13 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=210	Tutkimus V87P11 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=132
Serosuojausluku (95 % CI)*	80 % (70–88)	82 % (76–87)	82 % (74–88)
Serokonversioluku (95 % CI)*	70 % (59–80)	63 % (56–69)	70 % (61–77)
Serokonversiokerroin (95 % CI)**	4,96 (3,87–6,37)	2,9 (2,53–3,31)	3,97 (3,36–4,69)

Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Tutkimus V87P13 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=66	Tutkimus V87P13 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=143
Lähtötilanteen vasta-ainepitoisuus	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>
Serosuojausluku (95 % CI)*	82 % (70–90)	82 % (75–88)
Serokonversioluku (95 % CI)*	82 % (70–90)	54 % (45–62)
Serokonversiokerroin (95 % CI)**	8,58 (6,57–11)	1,91 (1,72–2,12)

\* mitattuna SRH-testillä ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* SRH:n suhteiden GMR:t

Mikroneutralointitestillä (MN) mitattu serosuojausluku homologista A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan oli 57 % (50–64) – 79 % (68–87) ja serokonversioluku oli 55 % (48–62) – 58 % (47–69). MN-tulokset, jotka olivat samankaltaisia kuin SRH-tulokset, osoittivat vahvan immuunivasteen iäkkäiden populaatiossa rokotussarjan antamisen jälkeen.

Tutkimuksessa V87P11 mikroneutralointitestillä (MN) mitattu serosuojausluku homologista A/H5N1/turkey/Turkey/1/05-kantaa vastaan oli 68 % (59–75) ja serokonversioluku oli 81 % (74–87).

MN-testillä mitattu immuunivaste rokotukseen vastaa SRH-testillä saatuja tuloksia.

Vasta-aineiden säilyvyys peruserokotusohjelman jälkeen väheni tässä populaatiossa HI-, SRH- ja MN-testeillä mitattuna 1/2:sta 1/5:aan rokotuksen jälkeisestä pitoisuudesta päivänä 202 verrattuna päivään 43 peruserokotusohjelman jälkeen hemagglutinaation inhibitio (HI)-, SRH- ja MN-testeillä

mitattuna. Jopa 50 %:lla iäkkäistä AFLUNOV-valmisteella immunisaation saaneista henkilöistä oli serosuoja kuuden kuukauden kohdalla.

Kolmas (tehoste)annos AFLUNOV-rokotetta annettiin aikaisintaan kuusi kuukautta peruserokotusohjelman jälkeen. Tulokset osoitetaan SRH-testillä.

Serosuojaluku\*, serokonversioluku\* ja serokonversiokerroin\*\* H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -kannan anti-HA-vasta-aineelle olivat yksittäisellä radiaalisella hemolyysitestillä (SRH) mitattuna seuraavat:

	Tutkimus V87P1, aikuiset tehoste toisen annoksen jälkeen	Tutkimus V87P2, aikuiset tehoste toisen annoksen jälkeen	Tutkimus V87P1, iäkkäät tehoste toisen annoksen jälkeen
SRH	N=71	N=13	N=38
Serosuojaluku (95 % CI)*	89 % (79–95)	85 % (55–98)	84 % (69–94)
Serokonversio-luku (95 % CI)*	83 % (72–91)	69 % (39–91)	63 % (46–78)
Serokonversio-kerroin (95 % CI)**	5,96 (4,72–7,53)	2,49 (1,56–3,98)	5,15 (3,46–7,66)

\* mitattuna SRH-testillä  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* SRH:n suhteiden GMR:t

Iäkkäistä on vähän tietoa

- Supportiiviset tutkimustiedot aikuisista

a) Ristireaktiivisuus

*A/H5N1/Vietnam/1194/2004-kannan aikaansaama ristireaktiivinen immuunivaste A/H5N1/turkey/Turkey/1/05-kantaa ja A/H5N1/Indonesia/5/05-kantaa vastaan*

Sekä toisen että kolmannen rokotuksen jälkeen havaittiin jonkin verran heterologista immuunivastetta A/H5N1/turkey/Turkey/1/05-kantaa (NIBRG23; haara 2.2) ja A/H5N1/Indonesia/5/05-kantaa (haara 2.1) vastaan, mikä viittaa haaran 1 rokotteen ristireaktiivisuuteen haaran 2 kantoja vastaan.

Toisen annoksen jälkeen 18–60-vuotiaiden aikuisten serosuojaluku\*, serokonversioluku\* ja serokonversiokerroin\*\* H5N1 A/turkey/Turkey/1/05 -kannan anti-HA-vasta-aineelle olivat yksittäisellä radiaalisella hemolyysitestillä (SRH) ja hemagglutinaation inhibitiokokeella (HI) mitattuina seuraavat:

	Anti-HA-vasta-aine	Tutkimus V87P12 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=60	Tutkimus V87P3 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=30	Tutkimus V87P13 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=197
SRH	Serosuojaluku (95 % CI)*	65 % (52–77)	90 % (73–98)	59 % (52–66)
	Serokonversio-luku (95 % CI)*	65 % (52–77)	86 % (68–96)	49 % (42–56)
	Serokonversio-kerroin (95 % CI)**	4,51 (3,63–5,61)	7,67 (6,09–9,67)	2,37 (2,1–2,67)
		N=60	N=30	N=197
HI	Serosuojaluku (95 % CI) <sup>o</sup>	28 % (17–41)	24 % (10–44)	23 % (18–30)
	Serokonversio-luku (95 % CI) <sup>o</sup>	28 % (17–41)	21 % (8–40)	19 % (14–25)
	Serokonversio-kerroin (95 % CI) <sup>oo</sup>	2,3 (1,67–3,16)	1,98 (1,22–3,21)	1,92 (1,64–2,25)

\* mitattuna SRH-testillä  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* SRH:n suhteiden GMR:t

<sup>o</sup> mitattu HI-testillä  $\geq 40$

<sup>oo</sup> HI:n GMR:t

Edellä olevassa taulukossa esitettyjen kolmen kliinisen tutkimuksen MN-tulokset osoittivat, että serosuojausluku A/turkey/Turkey/05-kantaa vastaan oli 10 % (2–27) – 39 % (32–46) ja serokonversioluku oli 10 % (2–27) – 36 % (29–43). MN-tulokset osoittivat geometrisen keskiarvon (GMR) A/turkey/Turkey/05-kantaa vastaan olevan 1,59–2,95.

*A/H5N1/turkey/Turkey/1/05-kannan aikaansaama ristireaktiivinen immuunivaste  
A/H5N1/Indonesia/5/05-kantaa ja A/H5N1/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan*

Tutkimuksessa V87P11 havaittiin toisen rokotuksen jälkeen heterologinen immuunivaste A/H5N1/Indonesia/5/05-kantaa (haara 2.1) vastaan, mikä viittaa haaran 2.2 rokotteen ristireaktiivisuuteen haaran 2.1 kantoja vastaan.

Toisen rokotuksen jälkeen aikuisten (18–60-vuotiaiden) ja iäkkäiden (> 60-vuotiaiden) serosuojausluku\*, serokonversioluku\* ja serokonversiokerroin\*\* A/H5N1/Indonesia/5/05 -kannan ja A/H5N1/Vietnam/1194/2004-kannan anti-HA-vasta-aineille olivat yksittäisellä radiaalisella hemolyytitestillä (SRH) ja hemagglutinaation inhibitiokokeella (HI) mitattuina seuraavat:

Anti-HA vasta-aine		V87P11 aikuiset (18–60-vuotiaat) N=186		V87P11 iäkkäät (> 60-vuotiaat) N=142	
		A/Indonesia/ 5/05	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/05	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Serosuojausluku (95 % CI)*	83 (77–88)	62 (54–69)	61 52–69	45 (37–54)
	Serokonversio-luku (95 % CI)*	79 (72–85)	60 (53–68)	64 (56–73)	44 (35–53)
	Serokonversio-kerroin (95 % CI)**	6,24 (5,44–7,16)	4,45 (3,85–5,14)	3,87 (3,31–4,53)	3,03 (2,56–3,58)
		N=194		N=148	
HI	Serosuojausluku (95 % CI) °	50 (43–57)	47 (40–55)	34 (26–42)	39 (31–48)
	Serokonversio-luku (95 % CI) °	49 (42–56)	44 (37–51)	32 (25–41)	34 (26–42)
	Serokonversio-kerroin (95 % CI) °°	4,71 (3,74–5,93)	4,25 (3,36–5,37)	2,69 (2,18–3,32)	2,8 (2,2–3,55)

\* mitattuna SRH-testillä  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* SRH:n suhteiden geometriset keskiarvot

° mitattu HI-testillä  $\geq 40$

°° HI:n geometriset keskiarvot

A/H5N1/Indonesia/5/05-kannan MN-tulokset osoittivat serosuojausluvun olevan aikuisilla (18–60-vuotiailla) 38 % (31–45) ja iäkkäillä (> 60-vuotiailla) 14 % (8–20), serokonversioluvun olevan aikuisilla 58 % (50–65) ja iäkkäillä 30 % (23–38) ja lisäksi geometrisen keskiarvon (GMR) olevan aikuisilla 4,67 (3,95–5,56) ja iäkkäillä 2,19 (1,86–2,58).

A/H5N1/Vietnam/1194/2004-kannan MN-tulokset osoittivat serosuojausluvun olevan aikuisilla (18–60-vuotiailla) 10 % (6–16) ja iäkkäillä (> 60-vuotiailla) 6 % (3–11), serokonversioluvun olevan aikuisilla 19 % (13–25) ja iäkkäillä 7 % (4–13) ja geometrisen keskiarvon (GMR) olevan aikuisilla 1,86 (1,63–2,12) ja iäkkäillä 1,33 (1,17–1,51).

#### b) Pitkäaikainen tehosterokotuksen immuunimuisti

Kerta-annos AFLUNOV-rokotetta (H5N1, A/Vietnam/1194/2004) tuotti voimakkaan ja nopean serologisen vasteen henkilöille, jotka olivat 6–8 vuotta aikaisemmin saaneet kaksi annosta toista H5N-surrogaattirokotetta, jossa oli sama koostumus kuin AFLUNOV-valmisteessa, mutta kantana H5N3.

c) Tutkimus eri rokotusohjelmista:

Kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin neljää eri rokotusohjelmaa 240 iältään 18–60-vuotiaalla aikuisella. Toinen annos annettiin joko 1, 2, 3 tai 6 viikkoa ensimmäisen AFLUNOV-annoksen jälkeen. SRH CHMP:n kriteerit saavutettiin kaikissa rokotusohjelmaryhmissä kolmen viikon kuluttua toisesta rokotuksesta. Immuunivaste oli heikoin ryhmässä, jossa toinen annos annettiin viikon kuluttua, ja voimakkaampi ryhmässä, joissa antoväli oli pidempi.

- Saatavilla olevat tutkimustiedot pediatriasta potilaista

Kliininen tutkimus (tutkimus V87P6) toteutettiin H5N1-rokotteella yhdistettynä MF59C.1-adjuvanttiin. Tutkimuksessa oli mukana 471 lasta, jotka olivat iältään 6 kuukautta – 17 vuotta. Kaksi AFLUNOV-annosta annettiin kolmen viikon välein ja kolmas annos 12 kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen. Kolme viikkoa toisen rokotuksen jälkeen (päivä 43) kaikki ikäryhmät (so. 6–35 kuukautta, 3–8 vuotta ja 9–17 vuotta) saavuttivat korkeat vasta-ainepitoisuudet (A/Vietnam/1194/2004) kannalle SRH- ja HI-testeillä mitattuina, ks. seuraava taulukko\*. Tässä tutkimuksessa ei havaittu rokotukseen liittyviä vakavia haittatapahtumia.

		<b>Pikkulapset (6 – &lt; 36 kuukautta)</b>	<b>Lapset (3 – &lt; 9-vuotiaat)</b>	<b>Nuoret (9 – &lt; 18-vuotiaat)</b>
		<b>N=134</b>	<b>N=91</b>	<b>N=89</b>
HI	% Serosuojaluku (SP) (95 % CI) päivä 43	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
	Geometrinen keskiarvo (GMR) päivä 43 – päivä 1	129 (109–151)	117 (97–142)	67 (51–88)
	% Serokonversio-luku (SC) (95 % CI) päivä 43	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
		<b>N=133</b>	<b>N=91</b>	<b>N=90</b>
SRH	% Serosuojaluku (SP) (95 % CI) päivä 43	100 % (97–100)	100 % (96–100)	100 % (96–100)
	Geometrinen keskiarvo (GMR) (95 % CI) päivä 43 – päivä 1	16 (14–18)	15 (13–17)	14 (12–16)
	% Serokonversio-luku (SC) (95 % CI) päivä 43	98 % (95–100)	100 % (96–100)	99 % (94–100)

\* CHMP:n lapsia koskevien immunogeenisuuskriteerien puuttuessa lasten rokotuksen jälkeen saatuihin serologisiin tietoihin sovellettiin influenssan kausirokotteiden tutkimista aikuisilla koskevia CHMP:n immunogeenisuuskriteereitä.

SP= Serosuojaluku

SC= Serokonversio-luku

MN-tulokset A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan osoittivat serosuojaluvun olevan 99 % (95 % CI: 94–100), serokonversioluvun olevan 97 % (95 % CI: 91–99) – 99 % (95 % CI: 96–100) ja geometrisen keskiarvon (GMR) olevan 29 (95 % CI: 25–35) – 50 % (95 % CI: 44–58).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Aflunovin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien aktiiviseen immunisaatioon influenssa A -viruksen alatyyppejä H5N1 vastaan. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

Tiedot ei-kliinisistä tutkimuksista

Rokotteen suojatehoa homologisia ja heterologisia kantoja vastaan tutkittiin altistamistutkimuksissa freteillä. Tutkimuksissa tutkittiin AFLUNOV-rokotetta, jonka HA oli peräisin A/Vietnam/1194/2004-kannasta (homologinen altistuskannalle), ja AFLUNOV-valmisteen kaltaista H5N1-rokotetta, joka sisälsi hemagglutiniinia A/turkey/Turkey/2005-kaltaisesta kannasta (heterologinen altistuksessa käytetylle kannalle). Kahdeksan fretin ryhmät saivat yhden (päivä 21) tai kaksi (päivät 0 ja 21) annosta rokotetta, joka sisälsi 3,75 tai 7,5 mikrogrammaa antigeenia. Verrokkiryhmän eläimet saivat pelkkää adjuvanttia. Eläimet altistettiin intranasalisesti päivänä 42 tappavalla annoksella A/Vietnam/1203/04-virusta. Eläimiä seurattiin 16–17 päivää altistumisen jälkeen, jotta saatiin kattava arviointi taudin etenemisestä, mukaan lukien oireiden alkamisaika, kuolleisuus tai paraneminen.

Kaikki (100 %) eläimistä, jotka saivat kaksi AFLUNOV-annosta, ja 94 % yhden AFLUNOV-annoksen saaneista eläimistä sai suojan. 87 % eläimistä, jotka altistettiin rokotteen kannalle heterologisella kannalla, sai suojan kahden rokoteannoksen jälkeen ja yksi annos heterologista rokotetta suojasi 56 % eläimistä. Kaikki verrokkiryhmän eläimet kuolivat seitsemän päivän sisällä altistuksesta. Rokotuksella suojatut eläimet kestivät tappavan altistamisen sekä homologisella että heterologisella viruksella.

Vastaavanlaisessa tutkimuksessa tehtiin intranasaalinen altistus noin neljä kuukautta toisen 3,75 mikrogrammaa tai 7,5 mikrogrammaa antigeenia sisältäneen rokoteannoksen jälkeen. Tässä tutkimuksessa 100 % eläimistä sai suojan homologista altistumista vastaan ja 81 % eläimistä sai suojan heterologista altistumista vastaan. Rokote suojasi eläimet tappavalta altistumiselta jopa silloin, kun HI-vasta-ainetitterit olivat matalat tai niitä ei havaittu.

Tehoa heterologiselle virukselle A/Indonesia/5/05 altistamiselle on myös tutkittu. Kuuden fretin ryhmät saivat yhden rokoteannoksen (päivänä 21), joka sisälsi 3,75 mikrogrammaa antigeenia, tai kaksi rokoteannosta (päivinä 0 ja 21), jotka sisälsivät joko 1,0 tai 3,75 mikrogrammaa antigeenia (A/Vietnam/1194/2004). Tappavalla annoksella altistaminen tehtiin intratrakeaalisesti päivänä 49. Kaksi rokoteannosta suojasi 92 % eläimistä ja yksi annos rokotetta suojasi 50 % eläimistä A/Indonesia/5/05-virusta vastaan. Keuhkovauriot vähenivät rokotetuilla ryhmillä verrattuna adjuvanttia saaneeseen verrokkiryhmään. Viruksen leviäminen ja sen titterit keuhkoissa vähenivät, mikä viittaa siihen, että rokotus saattaa vähentää viruksen tarttumisriskiä.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Ei oleellinen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

AFLUNOV-rokotteesta ja MF59C.1-adjuvanttia sisältävästä kausi-influenssarokotteesta saadut toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, paikallista siedettävyyttä, naaraan hedelmällisyyttä sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta (laktaatiovaiheen loppuun saakka) koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

# **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

## **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Kaliumkloridi (E508)  
Kaliumdivetyfosfaatti (E340)  
Dinatriumfosfaattidihydraatti (E339)  
Magnesiumkloridiheksahydraatti (E511)  
Kalsiumklorididihydraatti (E509)  
Natriumsitraatti (E331)  
Sitruunahappo (E330)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

Adjuvantti, ks. kohta 2

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

0,5 ml:n esitäytetty ruisku (tyypin I lasia) ja mäntä (bromobutylikumia).

Pakkauskoot: 1 tai 10 esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Tarkasta suspensio silmämääräisesti ennen käyttöä. Jos havaitset hiukkasia ja/tai poikkeavuuksia suspension ulkonäössä, rokote on hävitettävä.

Rokotteen annetaan lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä. Ravista varovasti ennen käyttöä.

Käyttämätön rokote tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/10/658/001-002

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.11.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Seqirus Vaccines Ltd  
Gaskill Road, Speke, Liverpool  
L24 9GR  
Iso-Britannia

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Seqirus Vaccines Ltd  
Gaskill Road, Speke, Liverpool  
L24 9GR  
Iso-Britannia

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

- **Erän virallinen vapauttaminen**

Direktiivin 2001/83/EC artiklan 114 mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava valtion laboratoriossa tai tähän tarkoitukseen osoitetussa laboratoriossa.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset (PSUR)

PSUR-katsausten toimittaminen, kun AFLUNOVIA käytetään influenssapandemiatilanteessa: Pandemiatilanteessa PSUR-raporttien toimittamistiheys asetuksen 726/2004/EY artiklan 24 mukaan ei ole riittävä pandemiarokotteen turvallisuuden seurannan kannalta, sillä suuri määrä ihmisiä altistuu rokotteelle lyhyessä ajassa. Tässä tilanteessa tarvitaan nopeaa tiedonvälitystä sellaisten turvallisuustietojen osalta, joilla voi olla suuri vaikutus riski-hyötysuhteen arvioimiseen pandemiatilanteessa. Kumulatiivisten turvallisuustietojen nopea arviointi suhteessa altistumiseen tulee olemaan erittäin tärkeää regulatoristen päätösten kannalta sekä rokotettavan väestön suojaamiseksi. Lisäksi PSUR-raporttien, jotka on laadittava ohjeessa Volume 9a Rules Governing Medicinal Products in the European Union määritellyllä tavalla, perusteelliseen arviointiin vaadittavat resurssit eivät ehkä ole pandemian aikana riittäviä uuden turvallisuuteen liittyvän seikan tunnistamiseen.

Heti kun pandemia on julistettu ja prepandemiarokote on käytössä, myyntiluvan haltijan on toimitettava useammin yksinkertaistettuja turvallisuuskatsauksia, joiden muoto ja toimittamistiheys on määritelty asiakirjassa ”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 the core dossier context” (EMA/49993/2008) ja sen mahdollisissa päivityksissä.



## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### KARTONKIRASIA

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AFLUNOV injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.  
Prepandemiainfluenssarokote (H5N1) (pinta-antigeeni, inaktivoitu, adjuvanttia sisältävä)

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,5 ml:n annos sisältää: Influenssaviruksen pinta-antigeenit (hemagglutiniini ja neuraminidaasi), kasvatettu terveiden kanojen hedelmöitettyissä kananmunissa, kannasta:

A/turkey/Turkey/1/05 (H5N1) -kaltainen kanta (NIBRG-23) 7,5 mikrogrammaa hemagglutiniinia

**Adjuvantti:** MF59C.1-öljy, joka sisältää skvaleenia, polysorbaatti 80:aa ja sorbitaanitrioleaattia.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi  
Kaliumkloridi (E508)  
Kaliumdivetyfosfaatti (E340)  
Dinatriumfosfaattidihydraatti (E339)  
Magnesiumkloridihexahydraatti (E511)  
Kalsiumklorididihydraatti (E509)  
Natriumsitraatti (E311)  
Sitruunahappo (E330)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio

1 kerta-annos esitäytetyssä ruiskussa (0,5 ml)

10 kerta-annosta esitäytetyssä ruiskussa (0,5 ml)

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Annetaan lihaksensisäisesti hartialihakseen.  
Varoitus: Ei saa injisoida suonensisäisesti eikä ihon sisään.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Rokotteen annetaan lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä. Ravista varovasti ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/10/658/001 1 esitäytetty ruisku  
EU/1/10/658/002 10 esitäytettyä ruiskua

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

## 15. KÄYTTÖOHJEET

## 16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
RUISKUN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

AFLUNOV-injektio  
H5N1-influenssarokote  
Lihakseen

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

0,5 ml

**6. MUUTA**

Säilytä jääkaapissa.  
Seqirus S.r.l. – Italia

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

**AFLUNOV injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku**  
prepandemiainfluenssarokote (H5N1) (pinta-antigeeni, inaktivoitu, adjuvanttia sisältävä)

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat rokotuksen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä AFLUNOV on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat AFLUNOV-valmistetta
3. Miten AFLUNOV-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. AFLUNOV-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä AFLUNOV on ja mihin sitä käytetään**

AFLUNOV on rokote aikuisille (18–60-vuotiaille) ja iäkkäille (yli 60-vuotiaille).

Se on tarkoitettu annettavaksi ennen seuraavaa influenssapandemiaa tai sen aikana estämään H5N1-virustyyppin aiheuttama influenssa.

Pandemiainfluenssa on influenssa, jota esiintyy muutaman vuosikymmenen välein ja joka leviää nopeasti ympäri maailmaa. Pandemiainfluenssan oireet ovat samanlaiset kuin tavallisen influenssan oireet, mutta ne voivat olla vaikeammat.

Rokotuksen jälkeen henkilön immuunijärjestelmä (elimistön luonnollinen puolustusjärjestelmä) alkaa muodostaa omaa suojaa (vasta-aineita) tautia vastaan. Mikään rokotteen aineosa ei pysty aiheuttamaan influenssaa.

Kuten kaikki rokotteet, AFLUNOV ei ehkä suojaa kaikkia rokotettuja infektiolta.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat AFLUNOV-valmistetta**

**Sinulle ei saa antaa AFLUNOV-valmistetta**

- jos sinulla on aikaisemmin ollut äkillinen, hengenvaarallinen allerginen reaktio jollekin AFLUNOV-valmisteen aineosalle (lueteltu kohdassa 6) tai jollekin jäämäaineelle: kananmunan tai kanan proteiinille, ovalbumiinille, bariumsulfaatile, formaldehydille, kanamysiinille tai neomysiinisulfaatile (antibiootteja) tai setyyli(trimetyyliammonium)bromidille (CTAB). Allergisen reaktion oireita voivat olla kutiava ihottuma, hengenahdistus ja kasvojen tai kielen turvotus. Rokottaminen AFLUNOV-rokotteella saattaa kuitenkin olla pandemiatilanteessa aiheellista edellyttäen, että asianmukainen hoito on heti saatavilla allergisen reaktion varalta.

## **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen tämän rokotteen saamista

- jos olet saanut muun kuin äkillisen hengenvaarallisen allergisen reaktion jostakin rokotteen sisältämästä aineosasta, kananmunan tai kanan proteiinista, ovalbumiinista, formaldehydistä, kanamysiinistä tai neomysiinisulfaattista (antibiootteja) tai setyyli(trimetyyli)ammoniumbromidista (CTAB) (ks. kohta 6. Muuta tietoa)
- jos sinulla on vaikea infektio, johon liittyy korkea kuume (yli 38 °C). Tällaisessa tapauksessa rokotteen antamista yleensä siirretään, kunnes voit paremmin. Lievä infektio, kuten vilustuminen, ei yleensä ole este, mutta silloinkin lääkärin tai sairaanhoitajan on arvioitava, voidaanko sinut rokottaa AFLUNOV-valmisteella
- jos sinulta otetaan verikoe tiettyjen virusinfektioiden osoittamiseksi. Näiden testien tulokset voivat olla vääriä ensimmäisinä viikkoina AFLUNOV-rokotuksen jälkeen. Kerro testejä määräävälle lääkärille, että olet saanut äskettäin AFLUNOV-rokotuksen
- AFLUNOV-valmistetta voidaan antaa immuunivajetapauksissa, mutta suojaavaa vastetta ei välttämättä saada aikaan.

Pyörtyminen on mahdollinen neulanpiston jälkeinen tai sitä edeltävä reaktio. Kerro sen vuoksi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos olet pyörtynyt aiemman pistoksen yhteydessä.

Jos jokin näistä koskee sinua, **KERRO LÄÄKÄRILLE TAI SAIRAANHOITAJALLE**, sillä rokotusta ei mahdollisesti suositella tai sitä on ehkä lykättävä.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on verenvuototauti tai saat helposti mustelmia.

## **Muut lääkevalmisteet ja AFLUNOV**

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, tai jos sinulle on äskettäin annettu jotakin muuta rokotetta.

Aikuisista saadut tiedot osoittavat, että AFLUNOV-rokotus voidaan antaa samanaikaisesti adjuvanttia sisältämättömän kausi-influenssarokotteen kanssa. AFLUNOV-rokotteen annosta muiden kuin influenssarokotteiden kanssa ei ole tietoa. Jos AFLUNOVIN antoa muiden rokotteen kanssa ei voida välttää, rokotteen tulee antaa eri raajoihin. On huomioitava, että haittavaikutukset saattavat tässä tapauksessa voimistua.

## **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän rokotteen saamista. Lääkärin on arvioitava rokotteen antamiseen liittyvät hyödyt ja mahdolliset riskit.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jotkut kohdassa 4. ”Mahdolliset haittavaikutukset” mainitut vaikutukset saattavat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

AFLUNOV sisältää natriumia ja kaliumia

Aflunov sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) ja alle 1 mmol kaliumia (39 mg) 0,5 ml:n annosta kohden eli se on olennaisesti natriumiton ja kaliumiton.

### 3. Miten AFLUNOV-valmistetta annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa rokotteen virallisten suositusten mukaisesti. Rokote pistetään hartialihakseen. Rokotetta ei saa koskaan antaa suoneen.

#### Aikuiset (18–60-vuotiaat) ja iäkkäät (yli 60-vuotiaat):

Yksi 0,5 ml:n annos. Toisen 0,5 ml:n rokoteannoksen saa antaa aikaisintaan kolmen viikon kuluttua.

Tietoa käytöstä yli 70-vuotiaille on vain vähän.

#### **Käyttö lapsille**

6 kuukauden – 17 vuoden ikäiset lapset

Tietoa käytöstä 6 kuukauden – 17 vuoden ikäisille lapsille on vain vähän. Rokottamista ei tällä hetkellä suositella tässä ikäryhmässä.

Alle 6 kuukauden ikäiset lapset

Rokottamista ei tällä hetkellä suositella tässä ikäryhmässä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

#### **Antotapa:**

Rokotteen annetaan lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä. Ravista varovasti ennen käyttöä.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, AFLUNOV-valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Rokottamisen jälkeiset allergiset reaktiot ovat mahdollisia, ja harvinaisissa tapauksissa ne voivat johtaa sokkiin. Lääkärit ovat tietoisia tästä ja osaavat tarvittaessa antaa oikeanlaista ensiapua.

Alla luetellut haittavaikutukset ovat ilmenneet AFLUNOV-rokotteen käytön yhteydessä aikuisilla, mukaan lukien iäkkäillä, tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa:

#### Hyvin yleinen (ilmenee useammalla kuin yhdellä käyttäjällä 10:stä):

- Kipu
- Pistoskohdan ihon kovettumat
- Pistoskohdan punoitus
- Pistoskohdan turvotus
- Pistoskohdan kipu
- Lihassärky
- Päänsärky
- Hikoilu
- Väsymys

#### Yleinen (ilmenee 1–10 käyttäjällä 100:sta):

- Pistoskohdan ihon mustelmat
- Kuume ja pahoinvointi
- Yleinen huonovointisuus
- Vilunväristykset

Melko harvinainen (ilmenee 1–10 käyttäjällä 1 000:sta):

- Flunssan kaltaiset oireet

Harvinainen (ilmenee 1–10 käyttäjällä 10 000:sta):

- Kouristukset
- Silmien turpoaminen
- Anafylaksia

Nämä haittavaikutukset häviävät yleensä 1–2 vuorokaudessa ilman hoitoa. Jos ne pitkittyvät, **KERRO LÄÄKÄRILLE**.

Haittavaikutuksia lapsilla ja nuorilla (6 kuukautta – 17 vuotta) tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa  
Hyvin yleisesti raportoituja yleisiä haittavaikutuksia ikäryhmässä 6–35 kuukautta olivat pistoskohdan punoitus, lihaskivut, ärtyisyys ja poikkeava itkeminen. Hyvin yleisesti raportoituja reaktioita ikäryhmässä 36 kuukautta – 17 vuotta olivat kipu, päänsärky ja väsymys.

Muita harvinaisia haittavaikutuksia rutiinikäytön jälkeen:

Alla esitetyt haittavaikutukset ovat esiintyneet päivien tai viikkojen kuluttua Focetria H1N1v -nimisen rokotuksen jälkeen. Tämä rokote on AFLUNOV-rokotteen kaltainen. Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä AFLUNOV-rokotuksen yhteydessä.

- Yleistyneet ihoreaktiot, mukaan lukien
  - Kutina
  - Urtikaria (nokkosihottuma)
  - Ihottuma tai ihon ja limakalvojen turpoaminen.
- Suolistohäiriöt, kuten:
  - Pahoinvointi
  - Oksentelu
  - Vatsakipu
  - Ripuli.
- Päänsärky, huimaus, uneliaisuus, pyöräytys
- Hermoston häiriöt, kuten
  - Voimakas yhtä tai useampaa hermoa pitkin tuntuva pistävä tai sykkivä kipu
  - Pistely
  - Kouristuskohtaukset
  - Neuriitti (hermotulehdus).
- Suurentuneet imusolmukkeet, sydämentykytys, heikotus, kivut raajoissa ja yskä.
- Allergiset reaktiot, joiden yhteydessä mahdollisesti hengenahdistusta, hengityksen vinkuminen, kurkun turpoaminen tai verenpaineen lasku liian matalaksi, mikä voi hoitamattomana johtaa sokkiin. Lääkärit ovat tietoisia tästä ja osaavat tarvittaessa antaa oikeanlaista ensiapua.

Lapsilla ja nuorilla tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot viittaavat haittavaikutusten lievään vähenemiseen toisen rokoteannoksen jälkeen, kuumeen yleisyys ei myöskään lisääntynyt.

Seuraavia haittavaikutuksia on lisäksi todettu vuosittain kausi-influenssan ehkäisyyn annettujen rokotusten jälkeisinä päivinä tai viikkoina. Näitä haittavaikutuksia saattaa ilmetä myös AFLUNOV-rokotuksen seurauksena.

- Verihiutaleiden niukkuus, joka voi johtaa verenvuotoon tai mustelmiin.
- Vaskuliitti (verisuonitulehdus, joka voi aiheuttaa ihottumaa, nivelkipua ja munuaisoireita).

- Monimuotoinen rakkulainen punavihoittuma (eräänlainen allerginen ihoreaktio, jonka aiheuttavat lääkkeet, infektiot tai sairaudet).

Hermoston häiriöt, kuten enkefalomyeliitti (keskushermoston tulehdus), sekä Guillain–Barrén oireyhtymänä tunnettu halvaustyyppe.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. AFLUNOV-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä AFLUNOV-valmistetta pakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä AFLUNOV sisältää**

- Vaikuttava aine:  
Influenssaviruksen pinta-antigeenejä (hemagglutiniini ja neuraminidaasi)\* seuraavasta kannasta:

A/turkey/Turkey/1/05 (H5N1) -kaltainen kanta (NIBRG-23)	7,5 mikrogrammaa** 0,5 ml:n annosta kohti
---	---

\* kasvatettu terveiden kanojen hedelmöitettyissä kananmunissa

\*\* ilmaistaan mikrogrammoina hemagglutiniinia.

- Adjuvantti MF59C.1:  
Yksi 0,5 ml:n rokoteannos sisältää 9,75 mg skvaleenia, 1,175 mg polysorbaatti 80:aa ja 1,175 mg sorbitaanitrioleaattia.
- Muut aineet:  
Muut aineet ovat: natriumkloridi, kaliumkloridi, kaliumdivetyfosfaatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, magnesiumkloridihexahydraatti, kalsiumklorididihydraatti, natriumsitraatti, sitruunahappo, injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

AFLUNOV on injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa.

Suspensio on maidonvalkoinen neste.

Se toimitetaan käyttövalmiissa esitäytetyssä ruiskussa, joka sisältää yhden 0,5 ml:n kerta-annoksen injektiota varten.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija ja valmistaja:**

**Myyntiluvan haltija**

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

**Valmistaja**

Seqirus Vaccines Ltd  
Gaskill Road, Speke, Liverpool  
L24 9GR  
Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

<b>België/Belgique/Belgien; Luxembourg/Luxemburg; Nederland; България; Danmark; Ελλάδα; Ísland; Italia; Norge; Eesti; Latvija; Lietuva; Ireland; Κύπρος; Hrvatska; Malta; România; Slovenija; Suomi/Finland; Sverige</b> Seqirus S.r.l Tél/Tel: +39 800456929; 39 0577 539999	
<b>Česká republika</b> Novartis s.r.o. Tel: +420 225 775 111	<b>Österreich</b> Novartis Pharma GmbH Tel: +43 1 86 6570
<b>Deutschland</b> Seqirus GmbH Tel: +49 (800) 26201090	<b>Polska</b> 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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>.