

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

AFLUNOV suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
prepandemsko cepivo proti gripi (H5N1) (s površinskimi antigeni, inaktivirano, z adjuvansom)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Sev* virusa influence s površinskimi antigeni (hemaglutinin in nevraminidaza):

sevu A/turkey/Turkey/1/05 (H5N1) podoben sev (NIBRG-23) 7,5 mikrogramov**
na 0,5 ml odmerek

* namnožen v oplojenih kokošjih jajcih iz jat zdravih piščancev

** izraženo v mikrogramih hemaglutinina

Adjuvans MF59C.1 vsebuje:

skvalen	9,75 miligrama na 0,5 ml
polisorbat 80	1,175 miligrama na 0,5 ml
sorbitantrioleat	1,175 miligrama na 0,5 ml

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Cepivo vsebuje 1,899 miligrama natrija in 0,081 miligrama kalija na odmerek 0,5 ml.

Cepivo AFLUNOV lahko vsebuje sledi jaje in piščančjih beljakovin, ovalbuminov, kanamicina in neomicin sulfata, barijevega sulfata, formaldehida in cetiltrimetilamonijevega bromida (CTAB), ki se uporabljajo v proizvodnem procesu (glejte poglavje 4.3).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
mlečno-bela tekočina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Aktivna imunizacija proti podtipu H5N1 virusa influence A.

Ta indikacija temelji na podatkih o imunogenosti za zdrave osebe, starejše od 18 let, po cepljenju z dvema odmerkoma cepiva, ki vsebuje sevu A/turkey/Turkey/1/05 (H5N1) podoben sev (glejte poglavje 5.1).

Cepivo AFLUNOV je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje:

Odrasli in starejši bolniki (stari več kot 18 let):

En odmerek 0,5 ml se uporabi na izbrani dan.

Drugi odmerek 0,5 ml cepiva je treba dati po presledku vsaj 3 tednov.

Cepivo AFLUNOV je bilo ovrednoteno pri zdravih odraslih (starih med 18 in 60 let) in zdravih starejših odraslih (starih več kot 60 let) po režimu primarnega cepljenja 1. in 22. dan in obnovitveno cepljenje (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Pri starejših od 70 let so izkušnje omejene (glejte poglavje 5.1).

V primeru uradne objave pandemije gripe zaradi virusa A/H5N1 se lahko osebam, predhodno cepljenim z enim ali dvema odmerkoma cepiva AFLUNOV, ki vsebuje hemaglutininski (HA) antigen, izpeljan iz drugačne gruče enakega podtipa gripe kot pandemski sev gripe, lahko prejmejo en odmerek cepiva AFLUNOV namesto dveh, ki sta potrebna za predhodno necepljene osebe (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost cepiva AFLUNOV pri preiskovancih, starih do 18 let, še nista bili dokazani.

Trenutno razpoložljivi podatki pri preiskovancih, starih od 6 mesecev do 18 let, so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. Podatkov pri otrocih, starih do 6 mesecev, ni na voljo.

Način uporabe

Imunizacija se opravi z intramuskularnim injiciranjem v deltoidno mišico.

4.3 Kontraindikacije

Anafilaktične (tj. življenjsko nevarne) reakcije v anamnezi na katerokoli sestavino cepiva ali ostanke v sledih (jajčne in kokošje beljakovine, ovalbumin, kanamicinsulfat in neomicinsulfat, barijev sulfat, formaldehid in cetiltrimetilamonijev bromide (CTAB)) v cepivu.

Vendar pa je lahko v pandemski situaciji, ki jo povzroči sev, vključen v to cepivo, posameznika z anafilakso v anamnezi, kot je opredeljeno zgoraj, ustrezno cepiti, če je v takšnem primeru takoj na voljo oprema za reševanje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Previdnost je potrebna pri cepljenju oseb z znano preobčutljivostjo (poleg anafilaktične reakcije) na zdravilno učinkovino, katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali snov v sledovi (jajčne ali piščančje beljakovine, ovalbumin, kanamicinsulfat in neomicinsulfat, barijev sulfat, formaldehid in cetiltrimetilamonijev bromid (CTAB)).

Za to cepivo H5N1 so na voljo zelo omejeni podatki za osebe s sočasnimi boleznimi, vključno z osebe z oslabljenim imunskim sistemom.

Tako kot pri vseh cepivih, ki se injicirajo, je treba zagotoviti ustrezno obliko zdravljenja in zdravniškega nadzora, ki bi bila v primeru anafilaktične reakcije na cepljenje nemudoma na voljo.

Imunizacijo pri bolnikih s povišano telesno temperaturo ali akutno okužbo je treba preložiti.

V nobenem primeru se ne sme cepiva dati intravaskularno ali intradermalno.

Podatkov o subkutani uporabi cepiva AFLUNOV ni. Zato morajo zdravstveni delavci oceniti prednosti in možna tveganja, povezana z dajanjem cepiva, pri bolnikih s trombocitopenijo ali motnjami krvavitev, ki kontraindicirajo intramuskularno injiciranje, razen kadar so možne koristi večje od tveganja krvavitev.

Pri bolnikih z endogeno ali iatrogeno zmanjšanim imunskim odzivom je protitelesni odziv lahko nezadosten. Zaščitni imunski odziv morda ne bo dosežen pri vseh cepljenih osebah (glejte poglavje 5.1).

V kliničnih preskušanjih so opazili določeno stopnjo navzkrižne zaščite proti različicam virusa H5N1 (glejte poglavje 5.1).

Ker je priporočljivo cepljenje z drugim odmerkom, je treba opozoriti, da ni podatkov o varnosti, imunogenosti ali učinkovitosti, ki podpirajo zamenljivost cepiva AFLUNOV z drugimi monovalentnimi cepivi H5N1.

Po katerem koli cepljenju ali celo pred njim, se lahko kot psihogeni odziv na injiciranje z iglo, pojavi sinkopa (omedlevica). Spremlja jo lahko več nevroloških znakov, kot so prehodne motnje vida, parestezija in tonično-klonični gibi udov med okrevanjem. Pomembno je, da se postopek opravi na mestu, kjer se je možno izogniti poškodbam zaradi omedlevice.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatki, pridobljeni pri odraslih, kažejo, da sočasno dajanje cepiva H5N1 z adjuvansom in sezonskih (površinsko inaktiviran, brez adjuvansa) antigenov ne povzroči medsebojnega delovanja niti za sezonske seve, niti za sev H5N1. Protitelesni odziv enkratne radialne hemolize (SRH- Single Radial Haemolysis) proti homolognemu viru H5N1 Vietnam je 43. dan dosegel vse kriterije po CHMP za sezonske seve in sev H5N1. Sočasne uporabe ni spremljal večji delež lokalnih ali sistemskih reakcij v primerjavi z uporabo cepiva AFLUNOV samega.

Zato podatki kažejo, da se lahko cepivo AFLUNOV daje sočasno s sezonskimi cepivi proti gripi brez adjuvansa (vendar je treba cepivi injicirati v različni okončini).

Podatkov o sočasni uporabi cepiva AFLUNOV z drugimi cepivi ni.

Če je potrebna sočasna uporaba z drugim cepivom, je treba imunizacijo opraviti na drugi okončini. Opozoriti je treba, da so lahko neželeni učinki izrazitejši.

Če bolnik prejema imunosupresivna zdravila, je lahko imunski odziv manjši.

Po cepljenju proti gripi so poročali o lažno pozitivnih rezultatih seroloških testov z metodo ELISA za odkrivanje protiteles proti virusu humane imunskopomanjkljivosti 1 (HIV-1), virusu hepatitis C in zlasti proti humanemu T-celičnemu limfotropnemu virusu tipa 1 (HTLV-1). V takšnih primerih je bil rezultat na osnovi metode Western Blot negativen. Prehodno lažni pozitivni rezultati so lahko posledica nastajanja protiteles IgM kot odziv na cepivo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Obstajajo omejeni podatki pri ženskah, ki so v teku kliničnih preskušanj s cepivoma AFLUNOV (H5N1) ali H1N1v z adjuvansom MF59C.1 zanosile.

Ocenjuje se, da je bilo med nosečnostjo cepljenih več kot 90.000 žensk s cepivom Focetria H1N1v, ki vsebuje enako količino adjuvansa MF59C.1 kot cepivo AFLUNOV. Vendar so informacije o izidih trenutno omejene. Predhodni podatki iz spontano poročenih dogodkov iz in potekajočih študijah, ki potekajo po začetku trženja (register nosečnosti in prospektivne intervencijske študije) ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na cepiva proti gripi z adjuvansom MF59 glede na nosečnost, plodnost, razvoj embria/fetusa, porod ali razvoj po rojstvu.

Ker se ne pričakuje, da bi se cepivo AFLUNOV uporabljalo v nujnih situacijah, se lahko uporaba med nosečnostjo preloži kot previdnostni ukrep.

Zdravstveni delavci morajo oceniti koristi in možna tveganja cepljenja nosečih žensk ob upoštevanju uradnih priporočil.

Dojenje

Podatkov o uporabi cepiva AFLUNOV med dojenjem ni. Pred cepljenjem doječe matere s cepivom AFLUNOV je treba pretehtati možne koristi za mater in tveganja za otroka

Plodnost

Študija pri kuncih ni pokazala vpliva cepiva AFLUNOV na sposobnost razmnoževanja ali razvoja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Nekateri neželeni učinki, navedeni v poglavju 4.8, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Pogostnost neželenih učinkov so ocenili v sedmih kliničnih preskušanjih pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več), ki so zajela čez 4.300 odraslih in starejših oseb, ki so prejele cepivo AFLUNOV (vsaj 7,5 µg HA, z adjuvansom). 3.872 oseb je bilo starih med 18 in 60 let, 365 oseb med 61 in 70 let in 89 oseb je bilo starejših od 70 let.

Skladno s podatki, ki so jih opazili v preskušanjih pričakovanih neželenih učinkov, je splošni trend kazal upad poročil za lokalne neželene učinke po drugem cepljenju v primerjavi s prvo injekcijo. Ne glede na odmerek antigena so o skoraj vseh sistemskih neželenih učinkih poročali na dan cepljenja (1. dan) ali v 3 dneh naslednjih dneh.

Podatki o varnosti obnovitvenega odmerka trenutne formulacije cepiva AFLUNOV so omejeni na tri preskušanja (V87P1, V87P2 in V87P1E1), v katera je bilo vključenih 116 odraslih in 56 starejših oseb. Niso poročali o povečanju števila neželenih učinkov ob dajanju tretjega odmerka 6 mesecev-18 mesecev kasneje po seriji začetnih odmerkov. Poročali so o rahlem povečanju reakcij pri odraslih, ki so obnovitveni odmerek prejeli 18 mesecev po prvi seriji odmerkov. Pri starejših osebah je bilo pri tretjem obnovitvenem odmerku več poročil o reakcijah le v primerjavi z drugim obnovitvenim odmerkom.

b. Seznam neželenih učinkov

Stopnje neželenih učinkov, o katerih so poročali po kateremkoli odmerku cepljenja (tj. 1, 2. ali obnovitvenem) so bile podobne in so našteje v skladu z naslednjo pogostnostjo:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Redki: konvulzije

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: znojenje

Občasni: urtikarija

Redki: otekanje oči

Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti

Zelo pogosti: mialgija

Pogosti: artralgija

Bolezni prebavil

Pogosti: navzea

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: oteklina na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, zatrdlina na mestu injiciranja, rdečina na mestu injiciranja, utrujenost

Pogosti: ekhimoza na mesto injiciranja, zvišana telesna temperatura, slabo počutje, tresavica

Občasni: gripi podobna bolezen

Redki: anafilaksa

Večina teh neželenih učinkov običajno izzveni v 1–2 dneh brez zdravljenja.

Spremljanje v obdobju trženja

Podatkov iz spremljanja v obdobju trženja za cepivo AFLUNOV ni.

c. Opis izbranih neželenih učinkov

O naslednjih neželenih učinkih so poročali iz spremljanja v obdobju trženja s cepivom Focetria H1N1v (odobreno za uporabo pri otrocih, starih več kot 6 mesecev, odraslih in starejših bolnikih, pri čemer je sestava podobna sestavi cepiva AFLUNOV):

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

limfadenopatija

Srčne bolezni

palpitacije, tahikardija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

astenija

Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti

oslabelost mišic, bolečine v okončinah

Bolezni dihal

kašelj

Bolezni kože in podkožja

generalizirane kožne reakcije vključno s pruritusom, urtikarijo ali nespecifičnim izpuščajem; angioedem

Bolezni prebavil

prebavne motnje kot so navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu in diareja

Bolezni živčevja

glavobol, vrtoglavica, zaspanost, sinkopa. Nevrološke bolezni kot so nevralgija, parestezija, konvulzije in nevritis

Bolezni imunskega sistema

alergijske reakcije, anafilaksa vključno z dispnejo, bronhospazem, edem grla, ki v redkih primerih povzroči šok

Iz spremljanja v obdobju trženja so poročali o naslednjih neželenih učinkih s sezonskimi trivalentnimi cepivi brez adjuvansov v vseh starostnih skupinah in pri sezonskem trivalentnem cepivu z adjuvansom s podobno sestavo, kot jo ima cepivo AFLUNOV (s površinskimi antigeni, inaktivirano, z adjuvansom MF59C.1), ki je odobreno za uporabo pri osebah, starih več kot 65 let:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

trombocitopenija (v nekaterih primerih se število trombocitov zmanjša na manj kot 5000/mm³ in je reverzibilno)

Bolezni imunskega sistema

vaskulitis s prehodno vpletjenostjo ledvic in eksudativnim multiformnim eritemom

Bolezni živčevja

nevrološke bolezni kot so encefalomyelitis in Guillain Barréjev sindrom

d. Pediatrična populacija

Pojavnost neželenih učinkov so ovrednotili v enem kliničnem preskušanju (študija V87P6) pri otrocih (starih od 6 mesecev do 17 let): ne glede na starost je bila reaktogenost višja po prvem kot po drugem odmerku cepljenja. Reaktogenost po tretjem odmerku, danem 12 mesecev po prvem odmerku, je bila višja kot po obeh, prvem in drugem odmerku. Odstotek oseb, ki so poročale o lokalnih reakcijah, je bil višji v skupini s starejšimi bolniki, pretežno zaradi več poročil o bolečinah. Pri malčkih so bile najpogostejše pričakovane lokalne reakcije eritem in napetost; razdražljivost in neobičajen jok sta bili najpogosteje poročani pričakovani sistemski reakciji. Pri otrocih in mladostnikih je bila najpogosteje poročana lokalna reakcija bolečina, najpogosteje poročani pričakovani sistemski reakciji pa sta bili utrujenost in glavobol. V vseh starostnih skupinah je bio odstotek poročane povišane telesne temperature nizek.

	1. injekcija	2. injekcija	3. injekcija
	cepivo Aflunov	cepivo Aflunov	cepivo Aflunov
Malčki (6-<36 mesecev)	n = 145	n = 138	n = 124
vsi	76 %	68 %	80 %
lokalni	47 %	46 %	60 %
sistemski	59 %	51 %	54 %
zvišana telesna temperatura ≥ 38 °C (≥ 40 °C)	0 %	0 %	0 %
vsi drugi neželeni učinki	54 %	49 %	35 %
Otroci (3-<9 let)	n = 96	n = 93	n = 85
vsi	72 %	68 %	79 %
lokalni	66 %	58 %	74 %
sistemski	32 %	33 %	45 %
zvišana telesna temperatura ≥ 38 °C (≥ 40 °C)	4 %	2 %	6 %
vsi drugi neželeni učinki	36 %	31 %	19 %
Mladostniki (9-<18 let)	n = 93	n = 91	n = 83
vsi	91 %	82 %	89 %
lokalni	81 %	70 %	81 %
sistemski	69 %	52 %	69 %
zvišana telesna temperatura ≥ 38 °C (≥ 40 °C)	0 %	1 %	2 %
vsi drugi neželeni učinki	30 %	27 %	22 %

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih cepiva po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji cepiva. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku cepiva na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Cepivo proti gripi, oznaka ATC: J07BB02.

To poglavje opisuje klinične izkušnje s cepivom AFLUNOV po dajanju dveh odmerkov in obnovitvenega odmerka.

Imunski odziv na homologni sev [A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) in A/turkey/Turkey/1/05 (H5N1)]:

Odrasli (18–60 let)

Pri 312 zdravih odraslih so izvedli klinično preskušanje (študija V87P1) s kombinacijo cepiva H5N1 in adjuvansa MF59C.1. V 3-tedenskem presledku so 156 zdravih odraslih oseb cepili s cepivom, ki je vsebovalo H5N1 (A/Vietnam/1194/2004; 7,5 µg HA/odmerek z adjuvansom). V drugem kliničnem preskušanju (študija V87P13) so vključili 2.693 odraslih, ki je v 3-tedenskem presledku prejelo dva odmerka cepiva, ki vsebuje H5N1 (A/Vietnam/1194/2004; 7,5 µg HA/odmerek z adjuvansom). Imunogenosti so ocenili v podskupini (n = 197) populacije v študiji. V tretjem kliničnem preskušanju (študija V87P11) je bilo vključenih 194 odraslih oseb, ki so prejele dva odmerka cepiva, ki je vsebovalo H5N1 (A/H5N1/turkey/Turkey/1/05; 7,5 µg HA/odmerek z adjuvansom), danih s tritedenskim presledkom. Imunogenost so ocenili v podskupini (n = 182) študijske populacije.

Stopnja serozaščite*, delež serokonverzije* in faktor serokonverzije** za protitelo proti HA na H5N1 A/Vietnam/1194/2004 in na A/H5N1/turkey/Turkey/1/05 pri odraslih, izmerjeno s testom SRH, so bili kot sledi:

Protitelo proti HA (SRH)	Študija V87P1 21. dan po 2. odmerku n = 149	Študija V87P13 21. dan po 2. odmerku n = 197	Študija V87P11 21 dni po 2. odmerku n = 182
Stopnja serozaščite (95-odstotni IZ)*	85 % (79–91)	91 % (87–95)	91 % (85–94)
Delež serokonverzije (95-odstotni IZ)*	85 % (78–90)	78 % (: 72–84)	85 % (79–90)
Faktor serokonverzije (95-odstotni IZ)**	7,74 (6,6–9,07)	4,03 (3,54–4,59)	6 (5,2–6,93)

Protitelo proti HA (SRH)	Študija V87P13 21. dni po 2. odmerku n = 69	Study V87P13 21. dni po 2. odmerku n = 128	-
Serostatus ob izhodišču	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Stopnja serozaščite (95-odstotni IZ)*	87 % (77–94)	94 % (88–97)	-
Stopnja serokonverzije (95-odstotni IZ)*	87 % (77–94)	73 % (65–81)	-
Faktor serokonverzije (95-odstotni IZ)**	8,87 (7,09–11)	2,71 (2,38–3,08)	-

* izmerjeno s testom SRH ≥ 25 mm²

** razmerja geometričnih srednjih vrednosti (GMR) za SRH

Rezultati MN za homologni A/Vietnam/1194/2004 kažejo na stopnjo serozaščite v razponu od 67 % (60–74) do 85 % (78–90) in stopnjo serokonverzije v razponu od 65 % (58–72) do 83 % (77–89). Imunski odziv na cepljenje, ocenjen z mikronevtralizacijskim (MN) testom, je v skladu z rezultati, pridobljenimi s testom SRH.

V študiji V87P11 kažejo rezultati MN proti homolognemu A/H5N1/turkey/Turkey/1/05 na stopnjo serozaščite 85 % (79–90) in stopnjo serokonverzije 93 % (89–96).

Imunski odziv na cepljenje, ocenjeno s testom MN, je v skladu z rezultati, pridobljenimi s SRH.

Obstojnost protiteles po primarnem cepljenju v tej populaciji je bila ocenjena s testi HI, SRH in MN. V primerjavi z ravnimi protiteles, pridobljenimi 43. dan po zaključku primarnega režima cepljenja, so bile ravni protiteles 202. dan zmanjšane za 1/5 do 1/2 glede na predhodne ravni.

V 2. fazi kliničnega preskušanja (študija V87P3) so odrasli, stari od 18 do 65 let, ki so 6-8 let pred tem prejeli 2 primarna odmerka cepiva H5N3 virusa/A/Duck/Singapore/97 z adjuvansom MF59, prejeli 2 obnovitvena odmerka cepiva AFLUNOV. Rezultati SRH po prvem odmerku, ki posnemajo predpandemično primarno cepljenje in enojni heterologni obnovitveni odmerek, so ustrezali vsem kriterijem CHMP.

Starejši (>60 let)

Stopnja serozaščite*, delež serokonverzije* in faktor serokonverzije** za protitelo proti HA na H5N1 A/Vietnam/1194/2004 in na A/H5N1/turkey/Turkey/1/05 (študija V87P11) pri osebah, starih več kot 60 let (omejeno število oseb je bilo starih nad 70 let), izmerjeno s testom SRH, ocenjeno v treh kliničnih preskušanjih, so bili kot sledi:

Protitelo proti HA (SRH)	Študija V87P1 21. dan po 2. odmerku n = 84	Študija V87P13 21. dan po 2. odmerku n = 210	Študija V87P11 21. dni po 2. odmerku n = 132
Stopnja serozaščite (95-odstotni IZ)*	80 % (70–88)	82 % (76–87)	82 % (74–88)
Delež serokonverzije (95-odstotni IZ)*	70 % (59–80)	63 % (56–69)	70 % (61–77)
Faktor serokonverzije (95-odstotni IZ)**	4,96 (3,87–6,37)	2,9 (2,53–3,31)	3,97 (3,36–4,69)

Protitelo proti HA (SRH)	Študija V87P13 21. dni po 2. odmerku n = 66	Study V87P13 21. dni po 2. odmerku n = 143
Serostatus ob izhodišču	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Stopnja serozaščite (95-odstotni IZ)*	82 % (70–90)	82 % (75–88)
Stopnja serokonverzije (95-odstotni IZ)*	82 % (70–90)	54 % (45–62)
Faktor serokonverzije (95-odstotni IZ)**	8,58 (6,57–11)	1,91 (1,72–2,12)

* izmerjeno s testom SRH ≥ 25 mm²

** GMR za SRH

Rezultati MN za homologni A/Vietnam/1194/2004 kažejo na stopnjo serozaščite v razponu od 57 % (50–64) do 79 % (68–87) in stopnjo serokonverzije v razponu od 55 % (48–62) do 58 % (47–69). Podobno kot rezultati SRH kažejo tudi rezultati MN močan imunski odgovor po končani seriji primarnega cepljenja v populaciji starejših oseb.

V študiji V87P11 kažejo rezultati MN proti homolognemu A/H5N1/turkey/Turkey/1/05 na stopnjo serozaščite 68 % (59–75) in stopnjo serokonverzije 81 % (74–87).

Imunski odziv na cepljenje, ocenjeno s testom MN, je v skladu z rezultati, pridobljenimi s SRH.

Obstojnost protiteles po primarnem cepljenju v tej populaciji je bila ocenjena s testi HI, SRH in MN. V primerjavi z ravnimi protiteles, pridobljenimi 43. dan po zaključku primarnega režima cepljenja, so bile ravni protiteles 202. dan zmanjšane za 1/5 do 1/2 glede na predhodne ravni, izmerjene s testi zaviranja hemaglutinacije (HI), SRH in MN. Do 50 % starejših oseb, imuniziranih s cepivom AFLUNOV, je bilo v šestem mesecu serozaščitenih.

Tretji (obnovitveni) odmerek cepiva AFLUNOV je bil dan po 6 ali več mesecih po primarnem cepljenju. Rezultati so prikazani s testom SRH.

Stopnja serozaščite*, delež serokonverzije* in faktor serokonverzije** za protitelo proti HA na H5N1 A/Vietnam/1194/2004, izmerjeno s testi SRH, so bili kot sledi:

	Študija V87P1 odrasli obnovitev po 2. odmerku	Študija V87P2 odrasli obnovitev po 2. odmerku	Študija V87P1 starejše osebe obnovitev po 2. odmerku
SRH	n = 71	n = 13	n = 38
Stopnja serozaščite (95-odstotni IZ)*	89 % (79–95)	85 % (55–98)	84 % (69–94)
Delež serokonverzije (95-odstotni IZ)*	83 % (72–91)	69 % (39–91)	63 % (46–78)
Faktor serokonverzije (95-odstotni IZ)**	5,96 (4,72–7,53)	2,49 (1,56–3,98)	5,15 (3,46–7,66)

* izmerjeno s testom SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** GMR za SRH

Za starejše osebe so izkušnje omejene.

- Podporni podatki za odrasle

a) Križne reakcije

Imunski odziv na križne reakcije, ki jih je izzval A/H5N1/Vietnam/1194/2004 v primerjavi z A/H5N1/turkey/Turkey/1/05 in A/H5N1/Indonesia/5/05

Nekaj heterolognega imunskega odziva proti sevu A/H5N1/turkey/Turkey/1/05 (NIBRG23; gruča 2.2) in A/H5N1/Indonesia/5/05 (gruča 2.1) so zaznali tako po drugem kot po tretjem cepljenju, kar kaže na križno reaktivnost cepiva gruče 1 proti sevom gruče 2.

Stopnja serozaščite*, stopnja serokonverzije* in faktor serokonverzije** za protitelesa proti HA na sev H5N1 A/turkey/Turkey/1/05 po 2. odmerku pri odraslih, starih od 18 do 60 let, izmerjeno s testoma SRH in HI, so bili kot sledi:

	Protitelo proti HA (SRH)	Študija V87P12 21. dni po 2. odmerku n = 60	Študija V87P3 21. dni po 2. odmerku n = 30	Študija V87P13 21. dni po 2. odmerku n = 197
SRH	Stopnja serozaščite (95-odstotni IZ)*	65 % (52–77)	90 % (73–98)	59 % (52–66)
	Delež serokonverzije (95-odstotni IZ)*	65 % (52–77)	86 % (68–96)	49 % (42–56)
	Faktor serokonverzije (95-odstotni IZ)**	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	Stopnja serozaščite (95-odstotni IZ)*	28 % (17–41)	24 % (10–44)	23 % (18–30)
	Delež serokonverzije (95-odstotni IZ)*	28 % (17–41)	21 % (8–40)	19 % (14–25)
	Faktor serokonverzije (95-odstotni IZ)**	2,3 (1,67–3,16)	1,98 (1,22–3,21)	1,92 (1,64–2,25)

* izmerjeno s testom SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** GMR za SRH

° izmerjeno s testom HI ≥ 40

°° GMR za HI

Rezultati MN za tri klinične študije v zgornji preglednici kažejo na stopnjo serozaščite proti sevu A/turkey/Turkey/05 v razponu od 10 % (2–27) do 39 % (32–46), in na stopnjo serokonverzije proti temu sevu med 10 % (2–27) in 36 % (29–43). Rezultati MN so pokazali GMR proti sevu A/turkey/Turkey/05 v razponu od 1,59 do 2,95.

Imunski odziv na križne reakcije, ki jih je izzval A/H5N1/Vietnam/1194/2004 v primerjavi z A/H5N1/Indonesia/5/05 in A/H5N1/Vietnam/1194/2004

Heterologni imunski odziv na A/H5N1/Indonesia/5/05 (gruča 2.1) so zaznali v študiji V87P11 po drugem cepljenju, kar kaže na križno reaktivnost cepiva gruče 2.2 glede na seve gruče 2.1.

Stopnja serozaščite*, stopnja serokonverzije* in factor serokonverzije** za protitelesa proti-HA na A/H5N1/Indonesia/5/05 in A/H5N1/Vietnam/1194/2004 po 2. odmerku pri odraslih (18–60 let) in starejših (> 60 let), izmerjena s testoma SRH in HI, so bili kot sledi:

Protitelo proti HA		V87P11 odrasli (18–60 let) n = 186		V87P11 starejši (> 60 let) n = 142	
		A/Indonesia/ 5/05	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/05	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Stopnja serozaščite (95-odstotni IZ)*	83 (77–88)	62 (54–69)	61 52–69	45 (37–54)
	Delež serokonverzije (95-odstotni IZ)*	79 (72–85)	60 (53–68)	64 (56–73)	44 (35–53)
	Faktor serokonverzije (95-odstotni IZ)**	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	Stopnja serozaščite (95-odstotni IZ) ^o	50 (43–57)	47 (40–55)	34 (26–42)	39 (31–48)
	Delež serokonverzije (95-odstotni IZ) ^o	49 (42–56)	44 (37–51)	32 (25–41)	34 (26–42)
	Faktor serokonverzije (95-odstotni IZ) ^{oo}	4,71 (3,74–5,93)	4,25 (3,36–5,37)	2,69 (2,18–3,32)	2,8 (2,2–3,55)

* izmerjeno s testom SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** razmerja geometričnih povprečij za SRH

^o izmerjeno s testom ≥ 40

^{oo} razmerja geometričnih srednjih vrednosti za HI

Rezultati MN za A/H5N1/Indonesia/5/05 so pokazali stopnjo serozaščite 38 % (31–45) za odrasle (18–60 let) in 14 % (8–20) za starejše (> 60 let); stopnjo serokonverzije 58 % (50–65) za odrasle in 30 % (23–38) za starejše ter končno GMR 4,67 (3,95–5,56) za odrasle in 2,19 (1,86–2,58) za starejše.

Rezultati MN za A/H5N1/Vietnam/1194/2004 so pokazali stopnjo serozaščite 10 % (6–16) za odrasle (18–60 let) in 6 % (3–11) za starejše (> 60 let); stopnjo serokonverzije 19 % (13–25) za odrasle in 7 % (4–13) za starejše ter končno GMR 1,86 (1,63–2,12) za odrasle in 1,33 (1,17–1,51) za starejše.

b) Dolgoročni obnovitveni imunski spomin

Eno cepljenjem s cepivom AFLUNOV (H5N1, A/Vietnam/1194/2004) je povzročilo visok in hiter serološki odziv pri osebah, ki so bile 6–8 let pred tem primarno imunizirane z dvema odmerkoma različnih nadomestnih cepiv za H5N, z enako formulacijo kot cepivo AFLUNOV, a s sevom H5N3.

c) Preskušanja z različnimi režimi cepljenja:

V kliničnem preskušanju, v katerem so ocenili 4 različne režime cepljenja pri 240 osebah, starih 18 do 60 let, kjer je drugi odmerek sledil bodisi 1, 2, 3 ali 6 tednov po prvem odmerku cepiva AFLUNOV, so bili kriteriji SRH po CHMP doseženi za vse režime cepljenja po 3. tednih po 2. cepljenju. Moč imunskega odziva je bila nižja v skupini, ki je prejela 2. odmerek 1 teden kasneje in višja v skupini z daljšimi režimi presledkov.

- Razpoložljivi podatki za pediatrično populacijo

Opravili so klinično preskušanje (študija V87P6) za kombinacijo cepiva H5N1 in adjuvansa MF59C.1 pri 471 otrocih, starih od 6 mesecev do 17 let. V časovnem presledku treh tednov so dali dva odmerka cepiva AFLUNOV in tretji odmerek 12 mesecev po prvem odmerku. Po 3 tednih od 2. cepljenja (43. dan) so vse starostne skupine (tj. 6–35 mesecev, 3–8 let in 9–17 let) dosegle visoko raven protiteles na sev (A/Vietnam/1194/2004), ocenjeno s testoma SRH in HI, kot je predstavljeno v spodnji preglednici*. V tem preskušanju niso opazili neželenih učinkov, povezanih s cepivom.

		Malčki (6-<36 mesecev)	Otroci (3-<9 let)	Mladostniki (9-<18 let)
		n = 134	n = 91	n = 89
HI	% SZ (95-odstotni IZ) 43. dan	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
	GMR 43. dan do 1. dan	129 (109–151)	117 (97–142)	67 (51–88)
	% SK (95-odstotni IZ) 43. dan	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
SRH		n = 133	n = 91	n = 90
	% SZ (95-odstotni IZ) 43. dan	100 % (97–100)	100 % (96–100)	100 % (96–100)
	GMR (95-odstotni IZ) 43. dan do 1. dan	16 (14–18)	15 (13–17)	14 (12–16)
	% SK (95-odstotni IZ) 43. dan	98 % (95–100)	100 % (96–100)	99 % (94–100)

* V odsotnosti kriterijev CHMP za imunogenost za otroke so bili za ocenitev seroloških podatkov po cepljenju otrok uporabljeni kriteriji CHMP za imunogenost za ocenitev sezonskih cepiv proti gripi za odrasle.

SZ = serozaščita

SK = serokonverzija

Rezultati MN za sev A/Vietnam/1194/2004 kažejo na stopnjo serozaščite 99 % (95-odstotni IZ: 94–100), stopnjo serokonverzije v razponu od 97 % (95-odstotni IZ: 91–99) do 99% (95-odstotni IZ: 96–100) in GMR v razponu od 29 (95-odstotni IZ: 25–35) do 50 (95-odstotni IZ: 44–58).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s cepivom AFLUNOV za eno ali več podskupin pediatrične populacije za aktivno imunizacijo proti podtipu H5N1 virusa influence A. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

Informacije iz predkliničnih preskušanj

Sposobnost za indukcijo zaščite proti homolognim in heterolognim cepilnim sevom so ocenili predklinično s provokacijskim modelom pri belem dihurju. Preskušali so cepivo AFLUNOV, ki je vsebovalo HA seva A/Vietnam/1194/2004 (homologni na provokacijski sev) in cepivo H5N1, podobno cepivu AFLUNOV, ki je vsebovalo hemaglutinin iz seva A/turkey/Turkey/1/2005 podobnega sevu (heterologni na provokacijski cev). 8 dihurjev v skupini je prejelo en (21. dan) ali dva (0. in 21. dan) odmerka cepiva, ki je vsebovalo 3,75 ali 7,5 mikrograma antigena. Živali v kontrolni skupini so prejemale samo adjuvans. Živali so intranazalno 42. dan prejele letalen odmerek virusa A/Vietnam/1203/04. Živali so spremljali 16–17 dni po provokaciji, kar je omogočilo izčrpno ocenitev napredovanja bolezni, vključno s časom od pojava simptomov, smrtnosti ali naknadnega okrevanja.

Zaščitene so bile vse živali (100 %), ki so prejele 2 odmerka cepiva AFLUNOV in 94 % živali, ki so prejele en odmerek cepiva AFLUNOV. 87 % živali, provociranih z virusom heterolognim na sev, je bilo zaščiteno po 2 odmerkah cepiva in 56 % živali, ki so prejele en odmerek heterolognega cepiva. Vse kontrolne živali so v roku 7 dni od provokacije poginile. Cepljenje je živali zaščitilo pred letalno provokacijo z virusom, homolognim in heterolognim na cepivo.

V podobni študiji so z intranazalno provokacijo počakali približno 4 mesece po drugem odmerku cepiva, ki je vsebovalo bodisi 3,75 ali 7,5 mikrograma antigena. V tej študiji je bilo pred homologno

provokacijo zaščiteneh 100 % živali in pred heterologno provokacijo 81 % živali. Cepljenje je zaščitilo živali pred letalno provokacijo tudi, ko so bili titri protitelesa HI nizki ali nedoločljivi.

Testirali so tudi učinkovitost pred provokacijo s heterolognim virusom seva A/Indonesia/5/05. Skupine 6 dihurjev so prejele en odmerek cepiva (21. dan), ki je vseboval 3,75 mikrograma antigena ali dva odmerka cepiva (0. in 21. dan), ki je vseboval bodisi 1,0 ali 3,75 mikrograma antigena (A/Vietnam/1194/2004). Živali so 49. dan prejele letalno provokacijo prejele po intratrahealni poti. Dva odmerka cepiva sta zaščitila 92 % živali, medtem ko je en odmerek cepiva pred virusom A/Indonesia/5/05 zaščitil 50 % živali. V primerjavi s kontrolno skupino z adjuvansom so bile poškodbe pljuč v cepljeni skupini manjše. Zmanjšali so se tudi razmnoževanje virusa in titri virusa v pljučih, kar kaže, da lahko cepivo zmanjša tveganje prenosa virusa.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki za cepivo AFLUNOV in sezonsko cepivo proti gripi, ki je vsebovalo adjuvans MF59C.1, na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, lokalnega prenašanja, plodnosti pri ženskah in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja (do konca obdobja dojenja) ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
kalijev klorid (E508)
kalijev dihidrogenfosfat (E340)
dinatrijev hidrogenfosfat (E339)
magnezijev klorid heksahidrat (E511)
kalcijev klorid dihidrat (E509)
natrijev citrat (E331)
citronska kislina (E330)
voda za injekcije

Za adjuvans glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,5 ml v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z zamaškom na batu (bromobutilna guma).

Pakiranja po 1 ali 10 napolnjenih injekcijskih brizg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred dajanjem cepivo vizualno preglejte. Če v cepivu opazite delce in/ali je njegov videz neobičajen, ga zavržite.

Pred uporabo počakajte, da doseže cepivo sobno temperaturo. Pred uporabo nežno pretresite.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/10/658/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

29. november 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev biološke zdravilne učinkovine

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

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

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road, Speke, Liverpool
L24 9GR
Velika Britanija

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road, Speke, Liverpool
L24 9GR
Velika Britanija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

- **Uradna sprostitev serije**

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprosti državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Predložitev PSUR za cepivo AFLUNOV med pandemijo gripe:

Med pandemskimi razmerami pogostnost predložitve poročil o varnosti zdravila, ki je določena v členu 24 Uredbe 726/2004/ES, ne bo zadostovala za spremljanje varnosti pandemičnega cepiva, za katerega se v kratkem času pričakuje visoka stopnja izpostavljenosti. Takšne razmere zahtevajo hitro obveščanje o varnostnih informacijah, ki lahko najpomembneje vplivajo na razmerje med koristjo in tveganjem med pandemijo. Takojšnje analize kumulativnih podatkov o varnosti, v luči obsega izpostavljenosti, bodo odločilne za regulatorne odločitve in zaščito populacije, ki bo cepljena. Poleg tega med trajanjem pandemije viri, potrebni za poglobljeno vrednotenje PSUR v obliki, kot je definirana v Pravilih, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti „Rules Governing Medicinal Product in the European Union – Volume 9a“ morda ne bodo zadostovali za hitro identifikacijo novih varnostnih izsledkov.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zato takoj po razglasitvi pandemije in uporabi prepanemičnega zdravila pogosteje predajati redna poenostavljena posodobljena poročila o varnosti zdravila v obliki in s pogostnostjo, opredeljeni v „CHMP Recommendations for the Core Risk Management Plan for Influenza Vaccines prepared from viruses with the potential to cause a pandemic and intended for use outside of the core dossier context“ (EMA/49993/2008) in v vseh nadaljnjih dopolnitvah.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

AFLUNOV suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
prepandemsko cepivo proti gripi (H5N1) (s površinskimi antigeni, inaktivirano, z adjuvansom)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En odmerek (0,5 ml) vsebuje: površinski antigeni (hemaglutinin in nevraminidaza) virusa influence, namnožen v oplojenih kokošjih jajcih iz jat zdravih piščancev, seva:

sevu A/turkey/Turkey/1/05 (H5N1) podoben sev (NIBRG-23) 7,5 mikrogramov hemaglutinina

Adjuvans: MF59C.1 olje, ki ga sestavljajo skvalen, polisorbitat 80 in sorbitan trioleat.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev klorid
kalijev klorid (E508)
kalijev dihidrogenfosfat (E340)
dinatrijev hidrogenfosfat (E339)
magnezijev klorid heksahidrat (E511)
kalcijev klorid dihidrat (E509)
natrijev citrat (E311)
citronska kislina (E330)
voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml)
10 napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Daje se intramuskularno v deltoidno mišico.
Opozorilo: ne injicirajte intravaskularno ali intradermalno.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Pred uporabo počakajte, da doseže cepivo sobno temperaturo. Pred uporabo nežno pretresite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Odstranite v skladu z nacionalnimi zahtevami.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/10/658/001 1 napolnjena injekcijska brizga
EU/1/10/658/002 10 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

OVOJNINA ZA BRIZGE

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

AFLUNOV injekcije
cepivo proti gripi (H5N1)
i.m. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte v hladilniku.
Seqirus S.r.l. – Italija

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

AFLUNOV suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
prepandemsko cepivo proti gripi (H5N1) (s površinskimi antigeni, inaktivirano, z adjuvansom)

Preden se cepite, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo AFLUNOV in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste cepljeni s cepivom AFLUNOV
3. Kako se daje cepivo AFLUNOV
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva AFLUNOV
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo aflunov in za kaj ga uporabljamo

AFLUNOV je cepivo, ki se uporablja pri odraslih (starih med 18 do 60 let) in starejših oseb (starih nad 60 let).

Namenjeno je za preprečevanje gripe, ki jo povzroča tip virusa H5N1, pred naslednjo pandemično influenco (gripo) ali med njo.

Pandemična gripa je oblika gripe, ki se pojavi vsakih nekaj desetletij in se hitro razširi po vsem svetu. Simptomi pandemične gripe so podobni simptomom navadne gripe, a so običajno hujši.

Imunski sistem (naravni obrambni sistem telesa) osebe, ki dobi cepivo, začne izločati lastno zaščito (protitelesa) proti bolezni. Nobena sestavina cepiva ne more povzročiti gripe.

Kot druga cepiva morda tudi cepivo AFLUNOV ne bo popolnoma zaščitilo vseh cepljenih oseb.

2. Kaj morate vedeti, preden boste cepljeni s cepivom AFLUNOV

S cepivom AFLUNOV ne smete biti cepljeni:

- če se je pri vas kdaj pojavila nenadna, smrtno nevarna alergijska reakcija na katero koli sestavino cepiva AFLUNOV (navedeno v poglavju 6) ali katere koli ostanke snovi v sledeh, kot sledi: jajčne in piščančje beljakovine, ovalbumin, barijev sulfat, formaldehid, kanamicinsulfat in neomicinsulfat (antibiotika) ali cetiltrimetilamonijev bromide (CTAB). Znaki alergijske reakcije so lahko med drugim kožni osip, zasoplost in oteklost obraza ali jezika. Vendar bo v primeru pandemije cepljenje s cepivom AFLUNOV za vas morda priporočljivo, če bo takoj na voljo ustrezna medicinska oprema za primer alergijske reakcije.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred cepljenjem s tem cepivom se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

- če ste imeli kakršno koli alergijsko reakcijo, ki ni bila nenadna, življenje ogrožajoča, na katero koli sestavino cepiva, na jajčne in piščančje beljakovine, na ovalbumin, formaldehid, kanamicinsulfat in neomicinsulfat (antibiotika) ali cetiltrimetilamonijev bromide (CTAB) (glejte poglavje 6 Vsebina pakiranja in dodatne informacije).
- če imate hudo okužbo z visoko telesno temperaturo (več kot 38 °C). V tem primeru bo zdravnik cepljenje verjetno preložil na kasneje, ko se boste počutili bolje. Blažja okužba kot je prehlad ne predstavlja težave, vendar vam bosta zdravnik ali medicinska sestra svetovala, ali se lahko še vedno cepite s cepivom AFLUNOV,
- če ste imeli krvni pregled zaradi znakov okužbe z nekaterimi virusi. V prvih tednih po cepljenju s cepivom AFLUNOV so lahko rezultati testov napačni. Povejte zdravniku, ki je pregled naročil, da ste bili pred kratkim cepljeni s cepivom AFLUNOV.
- v prisotnosti imunske pomanjkljivosti se cepivo AFLUNOV lahko daje, vendar ni nujno, da bo dosežen zaščitni imunski odziv.

Po katerem koli injiciranju z iglo ali celo pred njim se lahko pojavi omedlevica. Če ste že kdaj omedleli pri injiciranju, to povejte zdravniku ali medicinski sestri.

V vseh zgoraj naštetih primerih OBVESTITE SVOJEGA ZDRAVNIKA, saj morda cepljenje ni priporočljivo ali ga je treba preložiti na kasneje.

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če imate motnjo strjevanja krvi ali ste nagnjeni k podplutbam.

Druga zdravila in cepivo AFLUNOV

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta, ali če ste bili cepljeni z drugim cepivom.

Podatki, pridobljeni pri odraslih, kažejo, da se lahko cepivo AFLUNOV daje sočasno s sezonskimi cepivi proti gripi, ki ne vsebujejo adjuvansa. Ni podatkov o dajanju cepiva AFLUNOV s cepivi, ki niso namenjena proti gripi. Če se cepljenju s cepivom AFLUNOV hkrati z drugimi cepivi ni mogoče izogniti, je treba cepivi injicirati vsako v svojo okončino. V takih primerih so lahko neželeni učinki okrepljeni.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se pred cepljenjem s tem cepivom posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Vaš zdravnik bo presodil razmerje med koristmi in možnimi tveganji cepljenja.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri učinki, navedeni v poglavju 4. „Možni neželeni učinki“, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Cepivo AFLUNOV vsebuje natrij in kalij

Cepivo Aflunov vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) in manj kot 1 mmol kalija (39 mg) na odmerek 0,5 ml, kar pomeni, da je v bistvu brez natrija in kalija.

3. Kako se daje cepivo aflunov

Cepivo vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra v skladu z uradnimi priporočili. Cepivo se injicira v mišico nadlaktka (v deltoidno mišico). Cepivo se ne sme nikoli injicirati v veno.

Odrasli (stari od 18 do 60 let) in starejši bolniki (stari več kot 60 let):

Prejmejo en odmerek 0,5 ml. Drugi odmerek 0,5 ml cepiva je treba dati po presledku vsaj 3 tednov.

Pri starejših od 70 let so izkušnje omejene.

Uporaba pri otrocih

Otroci, stari od 6 mesecev do 17 let

Pri otrocih, starih med 6 meseci in 17 leti, so izkušnje omejene. Cepljenje pri tej starostni skupini trenutno ni priporočeno.

Otroci, stari manj kot 6 mesecev

Cepljenje pri tej starostni skupini trenutno ni priporočeno.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Način uporabe:

Pred uporabo počakajte, da doseže cepivo sobno temperaturo. Pred uporabo nežno pretresite.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa cepiva ima lahko tudi cepivo AFLUNOV neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Po cepljenju se lahko pojavijo alergijske reakcije, ki v redkih primerih vodijo v šok. Zdravniki poznajo to nevarnost, zato imajo za take primere pripravljeno nujno medicinsko pomoč.

Neželeni učinki, opisani v nadaljevanju, so se pojavili po cepljenju odraslih oseb in starostnikov s cepivom AFLUNOV v kliničnih študijah:

Zelo pogosti (pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bolečina
- otrdelost kože na mestu injiciranja
- pordečeno in oteklo mesto injiciranja
- bolečina na mestu injiciranja
- bolečine v mišicah
- glavobol
- zvečano potenje
- utrujenost

Pogosti (pojavi se pri 1 do 10 od 100 bolnikov):

- modrice na koži na mestu injiciranja
- zvišana telesna temperatura
- splošno slabo počutje
- tresenje

Občasni (pojavi se pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov):

- gripi podobni simptomi

Redki (pojavi se pri 1 do 10 od 10.000 bolnikov):

- krči
- oteklost oči
- anafilaksa

Ti neželeni učinki običajno izzvenijo v 1–2 dneh brez zdravljenja. Če ne izzvenijo, SE POSVETUJTE Z ZDRAVNIKOM.

Neželeni učinki v kliničnih preskušanjih z otroki in mladostniki (6 mesecev do 17 let starosti)

Splošni neželeni učinki, ki so jih v skupini otrok, starih med 6 in 35 meseci opazili zelo pogosto, so bili pordelost na mestu injiciranja, mišične bolečine, razdražljivost in neobičajen jok. Neželeni učinki, ki so se v skupini otrok, starih med 36 meseci in 17 leti, opazili zelo pogosto, so bili bolečina, glavobol in utrujenost.

Drugi redki neželeni učinki, ki so jih opazili po rutinski uporabi:

Spodaj naštetih neželenih učinkov so se pojavili v dneh ali tednih po cepljenju z drugim cepivom, imenovanim Focetria H1N1v, ki je podobno cepivu AFLUNOV. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo tudi pri cepivu AFLUNOV.

- Generalizirana kožna reakcija, vključno s:
 - srbenjem
 - urtikarijo (koprivnico)
 - izpuščajem ali oteklino kože in sluznice
- Črevesne motnje, kot so:
 - siljenje na bruhanje
 - bruhanje
 - bolečine v trebuhu
 - diareja
- Glavobol, omotičnost, zaspanost, omedlevica
- Nevrološke motnje, kot so:
 - zbadanje ali prebijajoča bolečina vzdolž enega ali več živcev
 - mravljinčenje
 - krči
 - nevritis (vnetje živcev)
- Otekle bezgavke, palpitacije, slabotnost, bolečina okončin in kašelj
- Alergijske reakcije, ki so lahko vključevale kratko sapo, sopenje, oteklost grla ali alergijske reakcije, ki povzročijo nevarno znižanje krvnega tlaka, ki lahko, če stanje ni zdravljeno, povzročijo šok. Zdravniki poznajo to nevarnost, zato imajo za take primere pripravljeno nujno medicinsko pomoč.

Podatki za otroke in mladostnike kažejo rahlo znižanje reaktogenosti po drugem odmerku cepiva brez zvišanja stopnje zvišane telesne temperature.

Dodatno so se učinki, opisani v nadaljevanju, pojavili v dnevih in tednih po cepljenju s cepivi, ki se rutinsko uporabljajo vsako leto za preprečevanje sezonske gripe. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo s cepivom AFLUNOV.

- Zmanjšano število trombocitov v krvi, kar lahko povzroči krvavitve ali modrice.

- Vaskulitis (vnetje krvnih žil, ki lahko povzroči kožne izpuščaje, bolečine v sklepih in težave z ledvicami).
- Eksudativni multififormni eritem (vrsta alergijske kožne reakcije, ki se pojavi v odziv na zdravila, okužbe ali bolezen).

Nevrološke motnje kot so encefalomyelitis (vnetje osrednjega živčevja) in vrsta paralize, znana kot Guillain-Barré sindrom.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva AFLUNOV

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Cepiva AFLUNOV ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in ovojnini. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepiva ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja cepiva, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo AFLUNOV

- Zdravilna učinkovina:

Sev* virusa influence s površinskimi antigeni (hemaglutinin in nevraminidaza):

sevu A/turkey/Turkey/1/05 2004 (H5N1) podobnega seva (NIBRG-23) 7,5 mikrogramov** na 0,5 ml odmerok

* namnožen v oplojenih kokošjih jajcih iz jat zdravih piščancev

** izraženo v mikrogramih hemaglutinina

- Adjuvans MF59C.1:

Cepivo vsebuje na 0,5 ml 9,75 mg skvalena, 1,175 mg polisorbata 80 in 1,175 mg sorbitantrioleata.

- Druge sestavine zdravila:

Druge sestavine zdravila so: natrijev klorid; kalijev klorid; kalijev dihidrogen fosfat; dinatrijev fosfat dihidrat; magnezijev klorid heksahidrat; kalcijev klorid dihidrat, natrijev citrat, citronska kislina in voda za injekcije

Izgled cepiva AFLUNOV in vsebina pakiranja

Cepivo AFLUNOV je suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Suspenzija je mlečno-bela tekočina.

Na voljo je v pripravljeni napolnjeni injekcijski brizgi, ki vsebuje en odmerek 0,5 ml za injiciranje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec:

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road, Speke, Liverpool
L24 9GR
Velika Britanija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien; Luxembourg/Luxemburg; Nederland; България; Danmark; Ελλάδα; Ísland; Italia; Norge; Eesti; Latvija; Lietuva; Ireland; Κύπρος; Hrvatska; Malta; România; Slovenija; Suomi/Finland; Sverige Seqirus S.r.l Tél/Tel: +39 800 456929; +39 0577 539999	
Česká republika Novartis s.r.o. Tel: +420 225 775 111	Österreich Novartis Pharma GmbH Tel: +43 1 86 6570
Deutschland Seqirus GmbH Tel: +49 (800) 26201090	Polska Novartis Poland Sp. z o. o. Tel: +48 22 550 8888
España Novartis Farmacéutica, S. A. Tel: +34 93 306 42 00	Portugal Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. Tel: +351 21 000 8600
France Novartis Pharma SAS Tél: + 33 1 55 47 66 00	Slovenská republika Novartis Slovakia s.r.o. Tel: + 42 022 5775 111
Magyarország Novartis Hungária Kft. Tel: +36 1 457 6500	United Kingdom Seqirus Vaccines Limited Tel: +44 (0) 151 705 5445

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.