

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AFLUNOV инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка
Ваксина срещу зоонозен грип (H5N1) (повърхностен антиген, инактивиран, с адювант)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Повърхностни антигени на грипен вирус (хемаглутинин и невраминидаза)* от щам:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-подобен щам (NIBRG-23) (клон 2.2.1) 7,5 микрограма**
на доза от 0,5 ml

* култивиран в оплодени кокоши яйца от млади здрави птици

** изразен в микрограма хемаглутинин.

Адювант MF59C.1, съдържащ:

сквален	9,75 милиграма за 0,5 ml
полисорбат 80	1,175 милиграма за 0,5 ml
сорбитанов триолеат	1,175 милиграма за 0,5 ml
натриев цитрат	0,66 милиграма за 0,5 ml
лимонена киселина	0,04 милиграма за 0,5 ml

Помощни вещества с известно действие:

Ваксината съдържа 1,899 милиграма натрий и 0,081 милиграма калий на доза от 0,5 ml.

AFLUNOV може да съдържа следи от остатъчни количества от яйца и пилешки белтъци, овалбумин, канамицин, неомицин сулфат, формалдехид, хидрокортизон и цетилтриметиламониев бромид, които се използват в производствения процес (вж. точка 4.3).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка.
Млечнобяла течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Активна имунизация срещу H5N1 подтип на грипния вирус тип А.

Това показание се основава на данни за имуногенност при здрави лица на възраст 18 и повече години след приложение на две дози от ваксината, съдържаща A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-подобен щам (вж. точки 4.4 и 5.1).

AFLUNOV трябва да се използва съгласно официалните указания.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и лица в старческа възраст (≥ 18 години):

Една доза от 0,5 ml на избрана дата.

Втора доза от 0,5 ml трябва да се приложи след интервал от най-малко 3 седмици.

AFLUNOV е оценявана при здрави възрастни (на възраст 18-60 години) и здрави лица в старческа възраст (над 60 години) след схема за първична ваксинация на ден 1, ден 22 и реваксинация (вж. точки 4.8 и 5.1).

Опитът при лица в старческа възраст над 70 години е ограничен (вж. точка 5.1).

В случай на официално обявена грипна пандемия, причинена от вирус тип A/H5N1, на лица, които преди това са били ваксинирани с една или две дози AFLUNOV, съдържаща хемаглутининов (HA) антиген, получен от различен клон на същия подтип на грипния вирус като пандемичния грипен щам, може да бъде приложена единична доза AFLUNOV вместо две дози, изисквани при лицата, които преди това не са били ваксинирани (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на AFLUNOV при деца на възраст до 18 години все още не са установени.

Наличните понастоящем данни при деца на възраст от 6 месеца до 18 години са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени. Липсват данни при деца на възраст по-малка от 6 месеца.

Начин на приложение

Имунизацията трябва да се извършва чрез интрамускулно инжектиране в делтоидния мускул.

4.3 Противопоказания

Анамнеза за анафилактична (т.е. животозастрашаваща) реакция към някоя от съставките или към следите от остатъчни продукти (яйчни и пилешки белтъци, овалбумин, канамицин, неомицинов сулфат, формалдехид, хидрокортизон и цетилтриметиламониев бромид) на тази ваксина.

Все пак при пандемична ситуация, причинена от включен в тази ваксина щам, може да е подходящо ваксината да се приложи на лица с анамнеза за анафилаксия, както е определена по-горе, при условие че са налице средства за реанимация при нужда.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Трябва да се внимава при прилагане на тази ваксина върху хора с известна свръхчувствителност към активното вещество, към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или остатъчни вещества (яйца и пилешки белтъци, овалбумин, канамицин, неомицин сулфат, формалдехид, хидрокортизон и цетилтриметиламониев бромид).

Както при всички инжекционни ваксини, винаги трябва да бъде осигурено подходящо медицинско лечение и наблюдение в редките случаи на анафилактична реакция след прилагане на ваксината.

Имунизацията трябва да се отложи при пациенти с фебрилно заболяване до отшумяване на фебрилитета.

При никакви обстоятелства ваксината не трябва да се прилага вътресъдово или вътрекожно.

Няма данни за подкожното приложение на AFLUNOV. Следователно медицинските специалисти трябва да преценят ползите и потенциалните рискове от прилагането на

ваксината а лица с тромбоцитопения или друго нарушение на кръвосъсирването, което би било противопоказание за интрамускулното инжектиране, освен ако потенциалната полза надхвърля риска от кървенето.

Защита срещу грип

Няма установен имунен корелат за защита срещу грип А (H5N1).

Въз основа на хуморалните имунни отговори към ваксиналния щам A/turkey/Turkey/1/2005 след две дози AFLUNOV, защитен имунен отговор може да не бъде постигнат при всички ваксинирани. Освен това образуването на антитела при пациенти с ендегенна или ятрогенна имunosупресия може да е недостатъчно, за да осигури защита.

Известна степен на имунитет с кръстосана реактивност е наблюдаван срещу клонове на H5N1 вируси, различни от този на ваксиналния щам. Обаче степента на защита, която може да се постигне към H5N1 щамове от друг клон е неизвестна (вж. точка 5.1).

След като е препоръчана втора доза, трябва да се отбележи, че няма данни за безопасност, имуногенност или ефикасност в подкрепа на взаимозаменяемостта на AFLUNOV с други моновалентни ваксини, съдържащи щам H5N1.

След ваксиниране, а дори и преди това, може да настъпи синкоп (припадък) като психогенен отговор към инжектирането с игла. Това може да бъде придружено от определени неврологични признаци, като преходно зрително смущение, парестезия и тонично-клонични движения на крайниците по време на възстановяването. Важно е да съществуват процедури за избягване на нараняване вследствие на припадък.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

AFLUNOV може да се прилага едновременно със сезонни грипни ваксини без адювант и имунизацията трябва да се направи на различни крайници.

Няма данни за едновременното прилагане на AFLUNOV заедно с ваксини, различни от сезонни ваксини срещу грип без адювант. Ако се обмисля едновременно прилагане с друга ваксина, имунизацията трябва да се извърши на различни крайници. Трябва да се отбележи, че нежеланите реакции могат да се засилят.

Имунологичният отговор може да е намален, ако пациентът е подложен на имunosупресивно лечение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ограничени данни са получени от жени, забременели в хода на клинични проучвания с AFLUNOV или подобни пандемични H1N1v ваксини с адювант MF59C.1.

Смята се обаче, че по време на H1N1 пандемията през 2009 г. повече от 90 000 жени са били ваксинирани по време на бременност с ваксината Focetria (H1N1 пандемична ваксина, подобна на AFLUNOV), която съдържа същото количество адювант MF59C.1 като AFLUNOV.

Данните от спонтанно съобщавани нежелани събития и едно интервенционално проучване по време на постмаркетинговия период не дават основания да се предполагат преки или непреки вредни ефекти върху бременността от експозицията на Focetria.

Освен това, две големи обсервационни проучвания за оценка на безопасността на експозицията на Focetria по време на бременност, не показват увеличаване на честотата на гестационен диабет, прееклампсия, аборти, мъртвородени, ниско тегло при раждане, преждевременно раждане, неонатална смърт, вродени малформации при почти 10 000 ваксинирани бременни жени и техните деца, в сравнение с неваксинирани контроли.

Тъй като се очаква AFLUNOV да не се използва в спешна ситуация, прилагането ѝ по време на бременност може да бъде отложено като предпазна мярка.

Медицинските специалисти трябва да преценят ползата и потенциалните рискове от прилагането на ваксината при бременни жени, като вземат предвид официалните препоръки.

Кърмене

Липсват данни относно приложението на AFLUNOV по време на кърмене. Потенциалните ползи за майката и рисковете за кърмачето трябва да бъдат обсъдени преди прилагането на AFLUNOV по време на кърмене.

Фертилитет

Липсват данни за фертилитета при хора. Проучване при зайци не показва репродуктивна токсичност или токсичност на AFLUNOV, свързана с развитието (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Някои от нежеланите лекарствени реакции, посочени в точка 4.8, могат да повлияят на способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Честотата на нежеланите реакции е оценявана в седем клинични проучвания при здрави участници, включващи над 4 300 възрастни и лица в старческа възраст, на които е прилагана AFLUNOV (най-малко 7,5 µg HA, с адювант). От тях 3 872 са били на възраст 18-60 години, 365 на възраст 61-70 години и 89 на възраст над 70 години. Профилът на безопасност в клиничните проучвания с приложение на AFLUNOV, съдържащ щам A/Vietnam/1194/2004 или A/turkey/Turkey/1/2005 е подобен.

В съответствие с данните, наблюдавани в проучването за търсените реакции, налице е и обща тенденция за намаление на съобщенията за местни реакции след втората ваксинация в сравнение с първата инжекция. Независимо от дозата на антигена, почти всички системни реакции са съобщени в деня на ваксинацията (ден 1) или непосредствено през следващите 3 дни.

Данните за безопасността на доза за реваксинация на AFLUNOV са ограничени до три проучвания (V87P1, V87P2 и V87P1E1), включващи 116 възрастни (18-60 години) и 56 участници в старческа възраст (≥ 61 години). Не е съобщено за увеличение на реакциите при прилагане на доза за реваксинация 6–18 месеца по-късно, след първоначалната серия на прилагане. Леко увеличение на реакциите при възрастни е съобщено при прилагане на доза за реваксинация 18 месеца след първоначалната серия на прилагане. При лицата в старческа възраст съобщените реакции се увеличават с третата доза за реваксинация само в сравнение с втората доза.

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотите на нежеланите реакции, съобщени след всички дози за ваксинация (т.е. 1-ва, 2-ра или реваксинация) са подобни и са изброени съгласно следната конвенция за честота на MedDRA и по системно-органични класове:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
Нарушения на нервната система	главоболие		
Стомашно-чревни нарушения		гадене	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		изпотпяване	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия	артралгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	подуване на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, уплътняване на мястото на инжектиране, зачервяване на мястото на инжектиране, умора, неразположение, студени тръпки	екхимоза на мястото на инжектиране, повишена температура	анафилаксия

По-голямата част от тези нежелани реакции обикновено изчезват в рамките на 1-2 дни без лечение.

Клинични изпитвания при специални популации

Нежеланите реакции при специални популации са оценени в две клинични проучвания, V87_25 и V87_26, включващи възрастни (18-60 години) и участници в старческа възраст (≥ 61 години), които са били или здрави, или с подлежащи заболявания или с имunosупресия.

	Проучване V87_25				Проучване V87_26			
	Със заболявания		Здрави		Имунокомпрометиран и		Здрави	
	Възрастни (20-60 години)*	Старческа възраст (61-84 години)*	Възрастни (19-60 години)*	Старческа възраст (61-79 години)*	Възрастни (20-60 години)*	Старческа възраст (61-84 години)*	Възрастни (18-59 години)*	Старческа възраст (61-91 години)*
Брой участници	N = 145	N = 149	N = 59	N = 58	N = 147	N = 148	N = 58	N = 62

*действителен възрастов диапазон на включената популация

В проучвания V87_25 и V87_26 безопасността на AFLUNOV при здрави възрастни и участници в старческа възраст съответства на съществуващите данни за безопасност от предишни клинични проучвания. При имунокомпрометирани участници на възраст от 18 до 60 години обаче, са съобщавани малко по-често случаи на гадене (13,0%). Освен това както при

възрастните участници, така и при участниците в старческа възраст, които са имунокомпрометирани или с подлежащи заболявания, е съобщена по-висока честота на случаите на артралгия (до 23,3%).

В тези две проучвания допълнително са събрани данни за следните нежелани реакции, съобщени със следните честоти при всички участници, получавали AFLUNOV, независимо от тяхната възраст или здравен статус: диария (до 11,9%), загуба на апетит (до 10,9%) и повръщане (до 1,7%). И в двете проучвания участниците с подлежащи заболявания и имunosупресия са съобщили по-висока честота на диария, загуба на апетит и повръщане, в сравнение със здравите участници (независимо от възрастта).

Постмаркетингово наблюдение

Няма налични данни за постмаркетингово наблюдение след прилагане на AFLUNOV.

Описание на избрани нежелани реакции

Следните нежелани реакции са съобщени от постмаркетинговото наблюдение на ваксината Focetria (H1N1 пандемична ваксина, подобна на AFLUNOV), която съдържа същото количество адювант MF59C.1, както AFLUNOV, разрешена за употреба при деца на възраст 6 и повече месеца, възрастни, както и хора в старческа възраст:

Нарушения на кръвта и лимфната система

Лимфаденопатия

Нарушения на имунната система

Алергични реакции, анафилаксия, включително задух, бронхоспазъм, оток на ларинкса, в редки случаи водещи до шок

Нарушения на нервната система

Главоболие, замаяност, сънливост, синкоп. Неврологични нарушения като невралгия, парестезия, гърчове и неврит

Сърдечни нарушения

Палпитации, тахикардия

Респираторни нарушения

Кашлица

Стомашно-чревни нарушения

Стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане, болки в корема и диария

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Генерализирани кожни реакции, включително сърбеж, уртикария или неспецифичен обрив, ангиоедем

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Мускулна слабост, болки в крайниците

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Астения

Следните допълнителни нежелани реакции са съобщени от постмаркетинговото наблюдение със сезонни тривалентни ваксини без адювант във всички възрастови групи и със сезонна тривалентна ваксина срещу грип с адювант MF59, разрешена за употреба при хора в старческа възраст на 65 или повече години:

Нарушения на кръвта и лимфната система

Тромбоцитопения (в някои случаи намаляване на броя на тромбоцитите под 5000 mm³, което е обратимо)

Нарушения на нервната система

Неврологични нарушения, като енцефаломиелит и синдром на Guillain-Barré

Съдови нарушения

Васкулит, който може да е свързан с преходно засягане на бъбреците

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Еритема мултиформе

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Масивен оток на инжектирания крайник, който трае повече от една седмица, подобна на целулит реакция на мястото на инжектиране (някои случаи на подуване, болка и зачервяване, обхващащи повече от 10 cm и продължаващи повече от 1 седмица).

Педиатрична популация

Честотата на нежеланите реакции към AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) е оценена в едно клинично изпитване (V87P6) при деца (на възраст от 6 месеца до 17 години). Независимо от възрастта, реактогенността е по-висока след първата доза в сравнение с втората ваксинация. Реактогенността след третата доза, приложена 12 месеца след първата доза, е по-висока в сравнение както след първата, така и след втората доза. Процентите на участниците, съобщаващи за местни реакции, са по-високи в групите с по-голяма възраст, което се дължи главно на по-честите съобщения за болка. При проходащи деца най-често съобщаваните търсени местни реакции са еритем и болезненост; раздразнителност и необичаен плач са най-често съобщаваните търсени системни реакции. При деца и юноши болката е най-често съобщаваната търсена местна реакция, а умората и главоболието са най-често съобщаваните търсени системни реакции. Във всички възрастови групи малък процент от участниците съобщават за повишаване на температурата.

	Инжекция 1 AFLUNOV	Инжекция 2 AFLUNOV	Инжекция 3 AFLUNOV
Прохождащи деца (6-< 36 месеца)	N = 145	N = 138	N = 124
Всякакви нежелани реакции	76%	68%	80%
Местни	47%	46%	60%
Системни	59%	51%	54%
Треска $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	0%	0%	0%
Всякаква друга нежелана реакция	54%	49%	35%
Деца (3-< 9 години)	N = 96	N = 93	N = 85
Всякакви нежелани реакции	72%	68%	79%
Местни	66%	58%	74%
Системни	32%	33%	45%
Треска $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	4%	2%	6%
Всякаква друга нежелана реакция	36%	31%	19%
Юноши (9-< 18 години)	N = 93	N = 91	N = 83
Всякакви нежелани реакции	91%	82%	89%
Местни	81%	70%	81%
Системни	69%	52%	69%
Треска $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	0%	1%	2%
Всякаква друга нежелана реакция	30%	27%	22%

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ваксина срещу грип, АТС код: J07BB02.

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничните изпитвания с AFLUNOV са проведени или с използвания в началото ваксинален щам A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (клон 1) или с настоящия щам A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (клон 2.2.1).

Имунен отговор към AFLUNOV A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) и A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)

Възрастни (18-60 години)

Клинично проучване фаза II (V87P1) е проведено с AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) при 312 здрави възрастни. Две дози AFLUNOV са приложени през интервал от три седмици на 156 здрави възрастни. Имуногенността е оценена при 149 участници. В друго клинично проучване фаза III (V87P13) са включени 2 693 възрастни участници и 2 566 са получили две дози AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004), които са приложени през интервал от три седмици. Имуногенността е оценена в подгрупа (N = 197) от участниците. В трето клинично проучване (V87P11) са включени 194 възрастни участници, които са получили две дози AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005), приложени през интервал от три седмици. Имуногенността е оценена при 182 участници.

Честотата на серопротекция*, степента на сероконверсия** и факторът на сероконверсия*** за анти-НА антиялото към H5N1 A/Vietnam/1194/2004 и към H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 при възрастни, измерени с помощта на SRH тест, са следните:

Анти-НА антияло (SRH)	Проучване V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 дни след 2 ^{ра} доза N = 149	Проучване V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 дни след 2 ^{ра} доза N = 197	Проучване V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 дни след 2 ^{ра} доза N = 182
Честота на серопротекция (95% CI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Честота на сероконверсия (95% CI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Фактор на сероконверсия (95% CI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Анти-НА антияло (SRH)	Проучване V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 дни след 2 ^{ра} доза N = 69	Проучване V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 дни след 2 ^{ра} доза N = 128	-
Серологичен статус на изходно ниво	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Честота на серопротекция (95% CI)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Честота на сероконверсия (95% CI)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Фактор на сероконверсия (95% CI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

- * Серопротекция: площ на SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$
- ** Сероконверсията е дефинирана като площ на SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ за участници, които са били серонегативни на изходно ниво (Ден 1 площ на SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$) или значимо (най-малко 50%) увеличаване на площта на SRH за участници, които са били серопозитивни на изходно ниво (Ден 1 площ на SRH $> 4 \text{ mm}^2$)
- *** средногеометрични съотношения (GMRs) на SRH

Резултатите от микронеутрализационния (MN) тест срещу хомоложен A/Vietnam/1194/2004 показват честота на серопротекция и сероконверсия съответно в диапазона от 67% (60-74) до 85% (78-90) и 65% (58-72) до 83% (77-89). Иmunният отговор към ваксинацията, измерен с MN тест, съответства на резултатите, получени с SRH тест.

В проучване V87P11 MN резултатите срещу хомоложен A/turkey/Turkey/1/2005 показват честота на серопротекция и сероконверсия съответно 85% (79-90) и 93% (89-96). Иmunният отговор към ваксинацията, измерен с MN тест, съответства на резултатите, получени с SRH тест.

Задържането на антителата след първична ваксинация в тази популация се измерва с инхибиране на хемаглутинацията (HI), SRH и MN тестове. В сравнение с нивата на антителата, получени в ден 43 след завършването на схемите за първична ваксинация, нивата на антителата в ден 202 са понижени с 1/5 до 1/2 спрямо предишните си нива.

Старческа възраст (≥ 61 години)

Честотата на серопротекция*, степента на сероконверсия** и факторът на сероконверсия*** за анти-НА антитялото към H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 и към A/turkey/Turkey/1/2005) при участници на възраст над 61 години (ограничен брой участници са били на възраст над 70 години; N = 123), измерени с помощта на SRH тест, оценени в три клинични проучвания, са следните:

Анти-НА антитяло SRH	Проучване V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 дни след 2 ^{па} доза N = 84 ^a	Проучване V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 дни след 2 ^{па} доза N = 210 ^b	Проучване V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 дни след 2 ^{па} доза N = 132 ^b
Честота на серопротекция (95% CI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Честота на сероконверсия (95% CI)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Фактор на сероконверсия (95% CI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Анти-НА антитяло (SRH)	Проучване V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 дни след 2 ^{па} доза N = 66	Проучване V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 дни след 2 ^{па} доза N = 143
Серологичен статус на изходно ниво	$< 4 \text{ mm}^2$	$\geq 4 \text{ mm}^2$
Честота на серопротекция (95% CI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Честота на сероконверсия (95% CI)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Фактор на сероконверсия (95% CI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

^a На възраст 62-88 години; ^b На възраст 61-68 години; ^b На възраст 61-89 години

- * Серопротекция: площ на SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$
- ** Сероконверсията е дефинирана като площ на SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ за участници, които са били серонегативни на изходно ниво (Ден 1 площ на SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$) или значимо (най-малко 50%) увеличаване на площта на SRH за участници, които са били серопозитивни на изходно ниво (Ден 1 площ на SRH $> 4 \text{ mm}^2$)
- *** GMRs на SRH

MN резултатите срещу хомоложен A/Vietnam/1194/2004 показват честота на серопротекция и сероконверсия съответно в диапазона от 57% (50-64) до 79% (68-87) и 55% (48-62) до 58%

(47-69). MN резултатите, подобно на SRH резултатите, показват силен имунен отговор след завършване на първичната серия на ваксинация в популация на лица в старческа възраст.

В проучване V87P11 MN резултатите срещу хомоложен A/turkey/Turkey/1/2005 показват честота на серопротекция и сероконверсия съответно 68% (59-75) и 81% (74-87). Имунният отговор към ваксинацията, измерен с MN тест, е подобен на резултатите, получени с SRH тест.

Въз основа на данните от проучвания V87P1, V87P11 и V87_13 задържането на антителата след първична ваксинация при участници в старческа възраст, измерено с HI, SRH и MN тестове, намалява от 1/2 до 1/5 от тяхното постваксинално ниво в ден 202 в сравнение с ден 43 след завършването на първичните схеми. До 50% (N = 33) от участниците в старческа възраст, 62 до 88 години, имунизирани с AFLUNOV в проучване V87P1, са със серопротекция след 6 месеца.

Трета (реваксинация) доза AFLUNOV е приложена 6 месеца напред след първичната ваксинация. Резултатите са показани за SRH.

Честотата на серопротекция*, степента на сероконверсия** и факторът на сероконверсия*** за анти-НА антитялото към H5N1 A/Vietnam/1194/2004, измерени с помощта на SRH тест, са следните:

	Проучване V87P1 – Възрастни реваксинация след 2 ^{ра} доза	Проучване V87P2 – Възрастни реваксинация след 2 ^{ра} доза	Проучване V87P1 – Лица в старческа възраст реваксинация след 2 ^{ра} доза
SRH	N = 71	N = 13	N = 38
Честота на серопротекция (95% CI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Честота на сероконверсия (95% CI)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Фактор на сероконверсия (95% CI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Серопротекция: площ на SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Сероконверсията е дефинирана като площ на SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ за участници, които са били серонегативни на изходно ниво (Ден 1 площ на SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$) или значимо (най-малко 50%) увеличаване на площта на SRH за участници, които са били серопозитивни на изходно ниво (Ден 1 площ на SRH $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMRs на SRH

Данни за кръстосана реактивност при възрастни

Кръстосанореактивен имунен отговор, предизвикан от H5N1 A/Vietnam/1194/2004 срещу H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 и H5N1 A/Indonesia/5/2005

Известен хетероложен имунен отговор срещу A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; клон 2.2) и A/Indonesia/5/2005 (клон 2.1) се открива както след втората, така и след третата ваксинация, което показва кръстосана реактивност на ваксината от клон 1 срещу щамове от клон 2.

Честотата на серопротекция*, степента на сероконверсия** и факторът на сероконверсия*** за анти-НА антителата към H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 след 2^{ра} доза при възрастни на 18-60 години, измерени със SRH и HI тестове, са следните:

Анти-НА антитяло	Проучване V87P12 21 дни след 2 ^{ра} доза N = 60	Проучване V87P3 21 дни след 2 ^{ра} доза N = 30	Проучване V87P13 21 дни след 2 ^{ра} доза N = 197

SRH	Честота на серопротекция (95% CI)*	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Честота на сероконверсия (95% CI)**	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Фактор на сероконверсия (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	Честота на серопротекция (95% CI)°	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Честота на сероконверсия (95% CI)°	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Фактор на сероконверсия (95% CI)°°	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Серопротекция: площ на SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Сероконверсията е дефинирана като площ на SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ за участници, които са били серонегативни на изходно ниво (Ден 1 площ на SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$) или значимо (най-малко 50%) увеличаване на площта на SRH за участници, които са били серопозитивни на изходно ниво (Ден 1 площ на SRH $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMRs на SRH

° измерени с HI тест ≥ 40

°° GMRs на HI

MN резултатите за трите клинични проучвания в таблицата по-горе показват честота на серопротекция и честота на сероконверсия срещу A/turkey/Turkey/2005 съответно в диапазона от 10% (2-27) до 39% (32-46) и от 10% (2-27) до 36% (29-43). MN резултатите дават GMR срещу A/turkey/Turkey/2005 в диапазона от 1,59 до 2,95.

Кръстосанореактивен имунен отговор, предизвикан от A/turkey/Turkey/1/2005 срещу A/Indonesia/5/2005 и A/Vietnam/1194/2004

Хетероложен имунен отговор срещу A/Indonesia/5/2005 (клон 2.1) се открива в Проучване V87P11 след втората ваксинация, което показва кръстосана реактивност на ваксината от клон 2.2.1 срещу щамове от клон 2.1.

Честотат на серопротекция*, степента на сероконверсия** и факторът на сероконверсия*** за анти-НА антителата към H5N1 A/Indonesia/5/2005 и A/Vietnam/1194/2004 след 2^{pa} доза при

възрастни (18-60 години) и лица в старческа възраст (≥ 61 години), измерени със SRH и HI тестове, са следните:

Анти-НА антитяло		V87P11 възрастни (18-60 години) N = 182		V87P11 старческа възраст (61-98 години) ^a N = 132 ^b	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Честота на серопротекция (95%CI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 52-69	45 (37-54)
	Честота на сероконверсия (95%CI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Фактор на сероконверсия (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	Честота на серопротекция (95%CI) ^o	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Честота на сероконверсия (95%CI) ^o	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Фактор на сероконверсия (95%CI) ^{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)

^a действителен възрастов диапазон на включената популация

* Серопротекция: площ на SRH ≥ 25 mm²

** Сероконверсията е дефинирана като площ на SRH ≥ 25 mm² за участници, които са били серонегативни на изходно ниво (Ден 1 площ на SRH ≤ 4 mm²) или значимо (най-малко 50%) увеличаване на площта на SRH за участници, които са били серопозитивни на изходно ниво (Ден 1 площ на SRH > 4 mm²)

*** GMRs на SRH

^o измерени с HI тест ≥ 40

^{oo} GMRs на HI

MN резултатите за A/Indonesia/5/2005 показват честота на серопротекция 38% (31-45) при възрастни (18-60 години) и 14% (8-20) при лица в старческа възраст (≥ 61 години); честота на сероконверсия 58% (50-65) при възрастни и 30% (23-38) при лица в старческа възраст; и накрая GMR 4,67 (3,95-5,56) при възрастни и 2,19 (1,86-2,58) при лица в старческа възраст.

MN резултатите за A/Vietnam/1194/2004 показват честота на серопротекция 10% (6-16) при възрастни (18-60 години) и 6% (3-11) при лица в старческа възраст (≥ 61 години); честота на сероконверсия 19% (13-25) при възрастни и 7% (4-13) при лица в старческа възраст; и накрая GMR 1,86 (1,63-2,12) при възрастни и 1,33 (1,17-1,51) при лица в старческа възраст.

Дългосрочна имунна памет след реваксинация

Еднократна ваксинация с AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) индуцира силен и бърз серологичен отговор при участници, ваксинирани първично 6-8 години преди това с две дози на друга сурогатна H5N ваксина със същия състав като AFLUNOV, но използваща щама H5N3.

В едно клинично проучване фаза I (V87P3) на възрастни участници на възраст 18-65 години, ваксинирани първично 6-8 години преди това с 2 дози H5N3 ваксина/A/Duck/Singapore/97 с MF59 адювант, са били приложени 2 две дози реваксинация с AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004). Резултатите за SRH след първата доза, имитираща предпандемична първична ваксинация, плюс реваксинация с единична хетероложна доза, показват 100% нива на серопротекция и сероконверсия (74- 100) и 18-кратно увеличаване на площта на SRH (GMR).

Алтернативни схеми за ваксинация

В клинично проучване за оценка на 4 различни схеми за ваксинация при 240 участници на възраст от 18 до 60 години, в което втората доза е прилагана 1, 2, 3 или 6 седмици след първата доза AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004), всички групи от схемите за ваксинация след период от 3 седмици след 2^{та} ваксинация са постигнали високи нива на антитела, измерени чрез SRH. SRH нивата на серопротекция варират от 86% до 98%, сероконверсията варира от 64% до 90%, а GMR варира от 2,92 до 4,57. Имуният отговор е бил по-слаб в групата, в която 2^{та} доза е прилагана 1 седмица по-късно, и по-силен в групите с по-продължителни интервали в схемата.

Участници с подлежащи заболявания или с имunosупресия:

Имуногенността на AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) при възрастни (18 до 60 години) и участници в старческа възраст (≥ 61 години) с подлежащи заболявания (Проучване V87_25) или с имunosупресия (основно HIV-инфектирани участници) (Проучване V87_26) в сравнение със здрави възрастни (18 до 60 години) и хора в старческа възраст (≥ 61 години), е оценена в две рандомизирани, фаза III контролирани клинични изпитвания (със сезонна, тривалентна, инактивирана, субединична ваксина срещу грип с адювант MF59, разрешена за употреба при участници в старческа възраст на 65 и повече години, като компаратор). В проучване V87_25 и V87_26 съответно 96 и 67 участници са били на възраст над 70 години. И в двете изпитвания имуногенността на AFLUNOV се доказва чрез HI, SRH и MN тестове както след първата, така и след втората доза.

Средногеометричната площ*, степента на серопротекция*, степента на сероконверсия* и факторът на сероконверсия** за анти-НА антителата към H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 измерени със SRH тестове 21 дни след 2^{та} доза са както следва:

Проучване V87_25				
	Възрастни (20-60 години) ^a	Възрастни (19-60 години) ^a	Старческа възраст (61-84 години) ^a	Старческа възраст (61-79 години) ^a
Анти-НА антитела (SRH)	Със заболявания N = 140	Здрави N = 57	Със заболявания N = 143	Здрави N = 57
Средно геометрична площ (95% CI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Степен на серопротекция (95% CI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Степен на сероконверсия (95% CI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Фактор на сероконверсия (95% CI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Study V87_26				
	Възрастни (20-60 години) ^a	Възрастни (18-59 години) ^a	Старческа възраст (61-84 години) ^a	Старческа възраст (61-91 години) ^a
Анти-НА антитела (SRH)	Имунокомпроме тирани N = 143	Здрави N = 57	Имунокомпроме тирани N = 139	Здрави N = 62
Средно геометрична	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)

площ (95% CI)*				
Степен на серопротекция (95% CI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Степен на сероконверсия (95% CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Фактор на сероконверсия (95% CI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

* действителен възрастов диапазон на включената популация

* серопротекция, измерена със SRH тест: площ на SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ сероконверсия: площ на SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ за участници с площ на SRH на изходно ниво $\leq 4 \text{ mm}^2$ или минимум 50% увеличение в площта на SRH за участници с $> 4 \text{ mm}^2$.

** средногеометрични съотношения на SRH

Резултатите от HI за двете клинични проучвания са показали по-ниски стойности от съобщаваните в предишни проучвания. Степента на сероконверсия спрямо хомоложния A/turkey/Turkey/1/2005 варира от 37,50% до 43,10% при здрави възрастни и от 19,18% до 26,47% при възрастни съответно с имunosупресия или с подлежащи заболявания; степента на сероконверсия варира от 21,43% до 30,65% при здрави участници в старческа възраст и от 24,49% до 27,86% при участници в старческа възраст с имunosупресия или с подлежащи заболявания. В двете проучвания са наблюдавани сходни тенденции в степента на сероконверсия.

Резултатите от MN спрямо хомоложния A/turkey/Turkey/1/2005 показват степен на серопротекция от 66,67% при здрави участници и варира от 33,57% до 54,14% при участници съответно с имunosупресия или с подлежащи заболявания; степента на сероконверсия варира от 24,39% до 29,03% при здрави участници в старческа възраст и от 31,65% до 39,42% при участници в старческа възраст с имunosупресия или с подлежащи заболявания. В двете проучвания са наблюдавани сходни тенденции в степента на серопротекция.

В двете проучвания, V87_25 и V87_26, по-ниските нива на антитела (измерени с HI, SRH и MN тестове) и понижената степен на серопротекция при възрастни и участници в старческа възраст (≥ 61 години) с имunosупресия или с подлежащи заболявания предполагат, че AFLUNOV може да не дава същото ниво на защита срещу A/H5N1 щама, в сравнение със здрави възрастни (вж. точка 4.4). Тези проучвания осигуряват ограничени данни за имуногенността при участници с някои подлежащи заболявания (по специално бъбречно увреждане и периферно сърдечно-съдово заболяване) и с имunosупресия (по-специално пациенти с трансплантация и пациенти с противораково лечение). В тези изпитвания по-ниски нива на антителата и понижена степен на серопротекция срещу хомоложния H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 са измерени и при здрави участници в старческа възраст, в сравнение със здрави възрастни, въпреки че предишни проучвания показват индукция на задоволителни имуногенни отговори срещу H5N1 щамове (вж. по-горе в информацията за участници в старческа възраст).

Налични данни при педиатрични популации

Клинично проучване (V87P6) е проведено с AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) при 471 деца и юноши на възраст от 6 месеца до 17 години. Прилагани са две дози AFLUNOV с интервал от три седмици между дозите и трета доза 12 месеца след първата доза. След период от 3 седмици след 2^{та} ваксинация (ден 43) всички възрастови групи (т.е. 6-35 месеца, 3-8 години и 9-17 години) постигат високи нива на антителата към A/Vietnam/1194/2004, съгласно оценките с SRH и HI тестове, представени в таблицата по-долу*. В това проучване не са наблюдавани сериозни нежелани реакции, свързани с ваксината.

		Малки деца (6-< 36 месеца)	Деца (3-< 9 години)	Юноши (9-< 18 години)
		N = 134	N = 91	N = 89
HI	% SP (95% CI) ден 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	GMR ден 43 до ден 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
	% SC (95% CI) ден 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
SRH		N=133	N = 91	N = 90
	% SP (95% CI) ден 43	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	GMR (95% CI) ден 43 до ден 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)
	% SC (95% CI) ден 43	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)

SP= серопротекция

SC= сероконверсия

Резултатите от MN срещу A/Vietnam/1194/2004 показват честота на серопротекция 99% (95% CI: 94-100), честота на сероконверсия в диапазона от 97% (95% CI: 91-99) до 99% (95% CI: 96-100) и GMR в диапазона от 29% (95% CI: 25-35) до 50% (95% CI: 44-58).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от роучванията с AFLUNOV в една или повече подгрупи на педиатричната популация при активна имунизация срещу H5N1 субтип на грипен вирус А (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Информация от неклинични проучвания

Ефикасността при хомоложна и хетероложна вирусна провокация на ваксиналните щамове е оценена в модела с порове. Тествани са AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) и AFLUNOV-подобна H5N1 ваксина (A/turkey/Turkey/1/005-подобен щам). На животните са прилагани една или две дози от ваксина, съдържаща 3,75 или 7,5 микрограма антиген, последвани от провокация с летална доза на вируса A/Vietnam/1203/04.

Всички животни, на които са прилагани 2 дози AFLUNOV, са били защитени, както и 94% от животните, на които е прилагана еднократна доза AFLUNOV. 87% от животните, провокирани с вирус, хетероложен на ваксиналния щам, след 2 дози ваксина са били защитени, а еднократна доза хетероложна ваксина защитава 56% от животните. Всички контролни животни умират в течение на 7 дни след провокацията.

В подобно проучване интраназалната провокация е забавена до приблизително 4 месеца след втората доза ваксина. В това проучване 100% от животните са защитени срещу хомоложна провокация, а 81% от животните са защитени срещу хетероложна провокация. Ваксинацията защитава животните от летална провокация дори когато титрите на HI антителата са ниски или неоткриваеми.

Ефикасността срещу провокация с хетероложен вирус A/Indonesia/5/2005 също е тествана. Порове, на които са прилагани една или две дози ваксина (A/Vietnam/1194/2004). Две дози ваксина защитават 92% от животните, а единична доза от ваксината защитава 50% от животните срещу провокация с вируса A/Indonesia/5/2005. Увреждането на белите дробове е редуцирано във ваксинираните групи. Разпространението на вируса и вирусните титри в белите дробове също са редуцирани, което предполага, че ваксинацията може да намали риска от предаване на вируса.

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни, получени от AFLUNOV и от сезонната грипна ваксина, съдържаща адювант MF59C.1, не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, местна поносимост, фертилитет при жени, както и репродуктивна токсичност и токсичност, свързана с развитието (до края на периода на кърмене).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Калиев хлорид (E508)
Калиев дихидрогенфосфат (E340)
Динатриев фосфат дихидрат (E339)
Магнезиев хлорид хексахидрат (E511)
Калциев хлорид дихидрат (E509)
Вода за инжекции

За адюванта вижте точка 2.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,5 ml в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с бутало (бромобутилова гума).

Опаковки от 1 или 10 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Внимателно разклатете преди употреба.

След разклащане нормалният вид на ваксината AFLUNOV е млечнобяла суспензия.

Огледайте суспензията преди прилагане. При наличие на частици и/или променен външен вид ваксината трябва да се изхвърли.

Неизползваната ваксина или отпадъчните материали от нея трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/658/001-002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 29 ноември 2010 г.
Дата на последно подновяване: 17 юли 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road, Speke, Liverpool
L24 9GR
Великобритания

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

- **Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Подаване на ПДБ, когато AFLUNOV се прилага по време на грипна пандемия:

По време на пандемична ситуация честотата на ежегодно подаване на ПАДБ може да не е подходяща за проследяване на безопасността на пандемичната ваксина, при която се очакват високи нива на експозиция за кратък период от време. Подобна ситуация изисква бързо оповестяване на информацията, свързана с безопасността, което може да има много големи последици за баланса полза-риск при пандемия. Незабавният анализ на кумулативната информация за безопасност в светлината на степента на експозиция ще бъде решаващ за регулаторните решения и защитата на популацията, подлежаща на ваксинация.

Като резултат, веднага след обявяване на пандемия и след прилагане на ваксината срещу зоонозен грип, притежателят на разрешение за употреба (ПРУ) трябва да подава по-чести опростени ПАДБ с периодичност, определена в Плана за управление на риска (ПУР).

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AFLUNOV инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка
Ваксина срещу зоонозен грип (H5N1) (повърхностен антиген, инактивиран, с адювант)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една доза от 0,5 ml съдържа: Повърхностни антигени на грипен вирус (хемаглутинин и невраминидаза), култивиран в оплодени кокоши яйца от млади здрави птици, от щам:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-подобен щам (NIBRG-23) (клон 2.2.1) 7,5 микрограма хемаглутинин

Адювант: MF59C.1 водномаслена емулсия, съдържаща сквален, като маслената фаза е стабилизирана с полисорбат 80 сорбитанов триолеат, натриев цитрат и лимонена киселина.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид
Калиев хлорид (E508)
Калиев дихидрогенфосфат (E340)
Динатриев фосфат дихидрат (E339)
Магнезиев хлорид хексахидрат (E511)
Калциев хлорид дихидрат (E509)
Вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия

1 предварително напълнена спринцовка (0,5 ml)
10 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интрамускулно приложение в делтоидния мускул.
Предупреждение: Да не се инжектира вътресъдово или интрадермално.

Преди употреба прочетете листовката.

Внимателно разклатете преди употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърляйте в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР (А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/658/001 1 предварително напълнена спринцовка
EU/1/10/658/002 10 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ ЗА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

AFLUNOV инжекция
Ваксина срещу зоонозен грип H5N1
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник.
Seqirus S.r.l. – Италия

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

AFLUNOV инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка
Ваксина срещу зоонозен грип (H5N1) (повърхностен антиген, инактивиран, с адювант)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложена тази ваксина, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява AFLUNOV и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложена AFLUNOV
3. Как да Ви бъде приложена AFLUNOV
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате AFLUNOV
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява AFLUNOV и за какво се използва

AFLUNOV е ваксина за приложение при възрастни на 18 и повече години, предназначена е за приложение при епидемии от вируси на зоонозен грип (от птици) с пандемичен потенциал за предпазване от грип, причинен от H5N1 вируси, подобни на щам на ваксината, посочен в точка 6.

Вирусите на зоонозия грип понякога инфектират хора и може да причинят заболяване, което може да варира от лека инфекция на горните дихателни пътища (температура и кашлица) до бързо развиване на тежка пневмония, синдром на остър респираторен дистрес, шок и дори смърт. Инфекциите при хора се причиняват главно от контакт с инфектирани животни, но не се разпространяват лесно между хората.

AFLUNOV е предназначен да се прилага, когато се очаква възможна пандемия от същия или подобен щам.

Когато човек се ваксинира, имунната система (естествената защитна система на организма) създава своя собствена защита (антитела) срещу заболяването. Нито една от съставките на ваксината не може да причини грип.

Както всички ваксини, AFLUNOV може да не предпази напълно всички хора, които са ваксинирани.

2. Какво трябва да знаете, преди да ви бъде приложена AFLUNOV

Не трябва да Ви се прилага AFLUNOV:

- ако преди това сте имали внезапна животозастрашаваща алергична реакция към някоя съставка на AFLUNOV (изброени в точка 6) или към някое от веществата, които могат да е съдържат в съвсем малки количества, както следва: яйчен и пилешки белтък, овалбумин, формалдехид, канамицин и неомицинов сулфат (антибиотици),

хидрокортизон или цетилтриметиламониев бромид (ЦТАБ). Признаците на алергична реакция могат да включват сърбящ кожен обрив, задух и подуване на лицето или езика. Все пак при пандемична ситуация може да е подходящо да Ви ваксинират с AFLUNOV, при условие че са налице средства за подходящо медицинско лечение в случай на алергична реакция.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви приложат тази ваксина

- ако сте имали алергична реакция към някоя от съставките във ваксината, към яйчен и пилешки белтък, овалбумин, формалдехид, канамицин и неомицинов сулфат (антибиотици), хидрокортизон или цетилтриметиламониев бромид (ЦТАБ) (вж. точка 6 „Допълнителна информация“).
- ако имате тежка инфекция с повишена температура (над 38°C). Ако това се отнася за Вас, Вашата ваксинация обикновено ще бъде отложена, докато се почувствате по-добре. Лека инфекция като простуда не би трябвало да е проблем, но Вашият лекар или медицинска сестра трябва да Ви посъветва дали все пак може да се ваксинирате с AFLUNOV.
- ако Ви се прави кръвен тест за доказване на инфекция с определени вируси. През първите няколко седмици след ваксинация с AFLUNOV резултатите от тези тестове може да не са точни. Кажете на лекаря, който е назначил тези тестове, че наскоро Ви е приложена AFLUNOV.
- AFLUNOV може да се прилага при налична имунна недостатъчност, но е възможно да не бъде предизвикана защитна имунна реакция.

Моля, информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате проблем, свързан с кръвене, или лесно получавате синини.

След или дори преди инжектиране с игла може да настъпи припадък. Затова уведомете лекаря или медицинската сестра, ако сте припадали при предишно инжектиране.

AFLUNOV може да не предпази напълно всеки, който е ваксиниран, особено хора в старческа възраст и такива, които са с отслабена имунна система, като например пациенти с ХИВ или такива, които имат подлежащи дълготрайни заболявания, като например диабет, белодробно заболяване или сърдечни проблеми. Информирайте Вашия лекар, ако имате слаба имунна система или подлежащо дълготрайно заболяване.

Във всички тези случаи **УВЕДОМЕТЕ ВАШИЯ ЛЕКАР ИЛИ МЕДИЦИНСКА СЕСТРА**, тъй като ваксинацията може да не е препоръчителна или може да се наложи да бъде отложена.

Други лекарства и AFLUNOV

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта, или наскоро Ви е приложена друга ваксина.

Данните, получени при възрастни, показват, че AFLUNOV може да се прилага по едно и също време с ваксини срещу сезонен грип без адювант. Няма информация относно приложението на AFLUNOV с ваксини, които не са противогрипни. Ако приложението на AFLUNOV с други ваксини не може да се избегне, ваксините трябва да се инжектират в различни крайници. В такива случаи трябва да сте наясно, че нежеланите реакции могат да бъдат по-интензивни.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви приложат тази ваксина. Вашият лекар трябва да направи оценка на ползите и възможните рискове от прилагането на тази ваксина.

Шофиране и работа с машини

Някои реакции, споменати в точка 4 „Възможни нежелани реакции“ могат да повлияят на способността Ви за шофиране или работа с машини.

AFLUNOV съдържа натрий и калий.

AFLUNOV съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) и по-малко от 1 mmol калий (39 mg) в една доза от 0,5 ml, т.е. практически не съдържа натрий и калий.

3. Как да ви бъде приложена AFLUNOV

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви поставят ваксината в съответствие с официалните препоръки.

Ваксината ще бъде инжектирана в мускулите на горната част на ръката (делтоидния мускул). Ваксината не трябва никога да се прилага във вена.

Възрастни на 18 и повече години:

Прилага се една доза от 0,5 ml. Втора доза от 0,5 ml трябва да се приложи след интервал от най-малко 3 седмици.

Опитът при лица в старческа възраст над 70 години е ограничен.

Употреба при деца и юноши

Деца на възраст от 6 месеца до 17 години

Опитът при деца и юноши на възраст между 6 месеца и 17 години е ограничен. Понастоящем не се препоръчва ваксинация при тази възрастова група.

Деца на възраст под 6 месеца

Понастоящем не се препоръчва ваксинация при тази възрастова група.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този лекарствен продукт, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, AFLUNOV може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

След ваксинация може да настъпят алергични реакции, в редки случаи водещи до шок. Лекарите са наясно с тази възможност и разполагат със средства за спешно лечение в такива случаи.

Изброените по-долу нежелани реакции се появяват при AFLUNOV в клинични проучвания с възрастни, включително лица в старческа възраст.

Много чести (засягат повече от 1 на 10 потребители):

- Болка на мястото на инжектиране
- Втвърдяване на кожата на мястото на инжектиране
- Зачервяване на мястото на инжектиране
- Оток на мястото на инжектиране
- Мускулни болки
- Главоболие
- Умора
- Общо неразположение
- Треперене

Чести (засягат от 1 до 10 на 100 потребители):

- Посиняване на кожата на мястото на инжектиране
- Болка в ставите
- Повишена температура и гадене
- Потене

Редки (засягат от 1 до 10 на 10 000 потребители):

- Анафилаксия (остри алергични реакции)

Тези нежелани реакции обикновено изчезват в рамките на 1-2 дни без лечение. Ако се задържат, **КОНСУЛТИРАЙТЕ СЕ С ВАШИЯ ЛЕКАР.**

Нежелани реакции при пациенти с подлежащи дългосрочни заболявания, като например диабет, белодробно заболяване или сърдечни проблеми и отслабена имунна система (имунокомпрометирани), например пациенти с ХИВ

При тази популация много често са съобщавани гадене, болка в ставите, диария и загуба на апетит. Освен това често е било съобщавано и повръщане.

Нежелани реакции от клинични проучвания при деца и юноши (на възраст от 6 месеца до 17 години)

Общите нежелани реакции, съобщавани много често във възрастовата група 6-35 месеца, са зачервяване на мястото на инжектиране, мускулни болки, раздразнителност и необичаен плач. Много често съобщавани реакции във възрастовата група от 36 месеца до 17 години са болка, главоболие и умора.

Други редки нежелани реакции, наблюдавани след рутинно приложение:

Изброените по-долу нежелани реакции са се появили в дните или седмиците след ваксинация с друга ваксина, наречена Focetria H1N1v, сходна с AFLUNOV. Тези нежелани реакции може да се проявят при употребата на AFLUNOV.

- Генерализирани кожни реакции, включително
 - Сърбеж
 - Уртикария (копривна треска)
 - Обрив или оток на кожата и лигавиците
 - Ангиоедем (неестествено отичане на кожата, обикновено в областта на очите, устните, езика, дланите или стъпалата, поради алергична реакция)
- Стомашно-чревни смущения, например:
 - Гадене
 - Повръщане
 - Болки в корема
 - Диария
- Главоболие, замаяност, сънливост, прималяване

- Неврологични нарушения като
 - Силна пробощаща или пулсираща болка по хода на един или повече нерви
 - Мравучкане
 - Припадъци
 - Неврит (възпаление на нервите)
- Подути лимфни възли, сърцебиене (неравномерен или усилен пулс), тахикардия (по-бърз пулс от нормалния), слабост, болки в крайниците, кашлица и астения (необичайна слабост).
- Алергични реакции, които могат да доведат до задух, хрипове, оток на гърлото или опасно понижаване на кръвното налягане, което, ако се остави без лечение, може да доведе до шок. Лекарите са наясно с тази възможност и разполагат със средства за спешно лечение в такива случаи.

Данните при деца и юноши предполагат леко намаляване на нежеланите реакции след втората доза на ваксината, без повишаване на честотата на температурните състояния.

Освен това изброените по-долу нежелани реакции са се появили в дните или седмиците след ваксинацията с ваксини, прилагани рутинно всяка година за предпазване от сезонен грип. Тези нежелани реакции могат да се проявят при AFLUNOV.

- Ниски нива на тромбоцитите, което може да доведе до кръвене или образуване на синини.
- Васкулит (възпаление на кръвоносните съдове, което може да предизвика кожни обриви, ставна болка и проблеми с бъбреците)
- Множествен обрив със зачервяване на кожата и секреция (вид алергична реакция, която се проявява в отговор на лекарства, инфекции или заболяване).
- Неврологични нарушения като енцефаломиелит (възпаление на централната нервна система) и парализа, известна като синдром на Гилен-Баре.
- подуване, болка и зачервяване в мястото на инжектиране, обхващащи повече от 10 cm и продължаващи повече от 1 седмица
- масивен оток на инжектирания крайник, който трае повече от една седмица

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате AFLUNOV

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте AFLUNOV след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа AFLUNOV

- Активно вещество:
Повърхностни антигени на грипен вирус (хемаглутинин и невраминидаза)* от щам:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-подобен щам (NIBRG-23) (клон 2.2.1) 7,5 микрограма**
за доза от 0,5 ml

* култивиран в оплодени кокоши яйца от млади здрави птици
** изразен в микрограма хемаглутинин.
- Адювант MF59C.1:
Ваксината съдържа в 0,5 ml 9,75 mg сквален, 1,175 mg полисорбат 80, 1,175 mg сорбитанов триолеат, 0,66 mg натриев цитрат и 0,04 mg лимонена киселина.
- Другите съставки:
Другите съставки са: натриев хлорид, калиев хлорид, калиев дихидрогенфосфат, динатриев фосфат дихидрат, магнезиев хлорид хексахидрат, калциев хлорид дихидрат и вода за инжекции.

Как изглежда AFLUNOV и какво съдържа опаковката

AFLUNOV представлява инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка. Суспензията е млечнобяла течност.

Предлага се в готова за употреба предварително напълнена спринцовка, съдържаща една доза от 0,5 ml за инжектиране.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител:

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {мм/гггг}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>.