

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AFLUNOV süstesuspensioon süstlis.

Zoonootilise gripiviiruse vaktsiin (H5N1) (pinnaantigeen, inaktiveeritud, adjuveeritud).

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Gripiviiruse pinnaantigeenid (hemaglutiniin ja neuraminidaas)* tüvest:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) sarnane tüvi (NIBRG-23) (klaad 2.2.1) 7,5 mikrogrammi**
0,5 ml annuse kohta

* paljundatud tervete kanade viljastatud kanamunades

** väljendatud hemaglutiniini mikrogrammides

Adjuvant MF59C.1 sisaldab:

skvaleeni	9,75 milligrammi 0,5 ml kohta
polüsorbaati 80	1,175 milligrammi 0,5 ml kohta
sorbitaantriolaati	1,175 milligrammi 0,5 ml kohta
naatriumtsitraati	0,66 milligrammi 0,5 ml kohta
sidrunhapet	0,04 milligrammi 0,5 ml kohta

Teadaolevat toimet omavad abiained

Vaktsiini 0,5 ml annus sisaldab 1,899 mg naatriumi ja 0,081 mg kaaliumi.

AFLUNOV võib sisaldada muna- ja kanavalkude jääke, ovalbumiini, kanamütsiini, neomütsiinsulfaati, formaldehüüdi, hüdrokortisooni ja tsetüültrimetüülammooniumbromiidi, mida kasutatakse tootmisoprotsessis (vt lõik 4.3).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon süstlis.

Piimjasvalge vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aktiivne immuniseerimine A-gripiviiruse alatüübi H5N1 vastu.

Näidustuse aluseks on tervetelt, üle 18-aastastelt isikutelt kogutud immunogeensuse andmed pärast kahe annuse A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) sarnast tüve (vt lõigud 4.4 ja 5.1) sisaldava vaktsiini manustamist.

AFLUNOV'i tuleb kasutada vastavalt ametlikele soovitudele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja eakad (18-aastased ja vanemad)

Üks 0,5 ml annus valitud kuupäeval.

Teine 0,5 ml annus tuleb manustada pärast vähemalt kolmenädalast intervalli.

AFLUNOV'i on hinnatud tervetel täiskasvanutel (18...60-aastastel) ja tervetel eakatel (> 60-aastastel) pärast esmavaktsineerimise graafiku 1. ja 22. päeva ning korduvvaktsineerimise järgselt (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Kogemused eakatega vanuses üle 70 aasta on piiratud (vt lõik 5.1).

Ametlikult väljakuulutatud A/H5N1 viiruse poolt põhjustatud gripipandeemia korral piisab isikutel, keda on eelnevalt vaktsineeritud AFLUNOV'i ühe või kahe annusega, mis sisaldas gripi pandeemilise tüvena sama gripi alatüübi erinevast rühmast tuletatud hemaglutiniini (HA) antigeeni, AFLUNOV'i ühest annusest. Eelnevalt vaktsineerimata isikutele tuleb manustada kaks annust. (vt lõik 5.1).

Lapsed

AFLUNOV'i ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole veel tõestatud.

Antud hetkel teadaolevad andmed 6 kuu kuni 18 aasta vanuste laste kohta on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Andmed kasutamise kohta alla 6 kuu vanustel lastel puuduvad.

Manustamisviis

Immuniseerimine tuleb läbi viia intramuskulaarse süstena deltalihasesse.

4.3 Vastunäidustused

Anamneesis anafülaktiline (st eluohtlik) reaktsioon vaktsiini ükskõik millise koostisosa või jääkide suhtes (muna- ja kanavalgud, ovalbumiin, kanamütsiin, neomütsiinsulfaat, formaldehüüd, hüdrokortisooni ja tsetüültrimetüülammooniumbromiid).

Siiski tuleb juhul, kui pandeemilise olukorra põhjustaja on käesolevas vaktsiinis sisalduv tüvi, kaaluda vaktsiini manustamist isikutele, kellel on anamneesis ülalkirjeldatud anafülaktiline reaktsioon, tingimusel, et kõik reanimatsiooniks vajalikud vahendid on vajadusel käepärast.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Biooloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatud ravimi nimetus ja partii number selgelt dokumenteerida.

Vaktsiini tuleb ettevaatusega manustada isikutele, kellel on teadaolev ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes koostisosade ja jääkide (muna- ja kanavalgud, ovalbumiin, kanamütsiin, neomütsiinsulfaat, formaldehüüd, hüdrokortisooni ja tsetüültrimetüülammooniumbromiid) suhtes.

Nagu kõikide süstitavate vaktsiinide puhul, peab vaktsiini manustamise järgselt tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni korral olema kiiresti kättesaadav vastav meditsiiniline abi ja järelevalve.

Kui pandeemiline olukord võimaldab, tuleb palavikuga kulgeva haigusega patsientidel lükata immuniseerimine edasi kuni palaviku taandumiseni.

Vaktsiini ei tohi mingil juhul manustada intravaskulaarselt ega intradermaalselt.

AFLUNOV'i subkutaanse manustamise kohta andmed puuduvad. Seetõttu peavad tervishoiutöötajad kaaluma vaktsiini manustamise kasu ja võimalikke riske isikutel, kes kannatavad trombotsütopeenia või muu veritsushäire all, mis vastunäidustavad intramuskulaarse injektsiooni, välja arvatud juhud, mil võimalik kasu ületab veritsemise riski.

Gripivastane kaitse

A-gripiviiruse (H5N1) jaoks ei ole immuunsuse ja kaitse vastastikust seost kindlaks tehtud.

Lähtuvalt humoraalsest immuunvastusest vaktsiinitüvele A/turkey/Turkey/1/2005 ei ole kindel, et kõikidel vaktsineeritudel tekib pärast kahe annuse AFLUNOV'i manustamist kaitsev immuunvastus. Lisaks võib endogeense või iatogeense immunosupressiooniga patsientide immuunvastus olla ebapiisav.

Täheldatud on mõningast ristreaktiivset immuunsust vaktsiinitüvest erinevatele H5N1 viiruse kladidele. Samas on muude kladide H5N1 tüvede vastase kaitse potentsiaalne ulatus teadmata (vt lõik 5.1).

Kuna teise annuse manustamine on soovitatav, tuleb pidada silmas seda, et puuduvad ohutusalsed, immunogeensusega või efektiivsusega seotud andmed, mis toetaksid AFLUNOV'i asendamist teiste H5N1 monovalentsete vaktsiinidega.

Pärast või isegi enne ükskõik missugust vaktsineerimist võib tekkida sünkoop (minestamine) psühhogeense reaktsiooni tõttu nõelatorkele. Sellega võivad kaasneda mitmesugused neuroloogilised nähud, näiteks mööduvad nägemishäired, paresteesiad ja jäsemete toonilis-kloonilised liigutused taastumisperioodil. Oluline on rakendada meetmeid minestamisest tingitud vigastuste vältimiseks.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

AFLUNOV'i võib manustada koos adjuveerimata sesoonse gripiviiruse vaktsiinidega ja immuniseerimissüstid tuleb teha erinevatesse jäsemetesse.

Puuduvad andmed AFLUNOV'i koosmanustamise kohta teiste vaktsiinidega peale adjuveerimata sesoonse gripiviiruse vaktsiinide.

Kui kaalutakse samaaegset vaktsineerimist mõne teise vaktsiiniga, tuleb immuniseerimine teha erinevatel jäsemetel. Tuleb võtta arvesse, et kõrvaltoimed võivad intensiivistuda.

Immuunvastuse tekkimine võib olla takistatud juhul, kui patsient saab immunosupressioonravi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Piiratud hulgal andmeid koguti naistelt, kes rasestusid AFLUNOV'i või sarnaste MF59C.1ga adjuveeritud H1N1v pandeemia vaktsiinidega läbi viidud kliiniliste uuringute käigus.

Samas said 2009 H1N1 pandeemia ajal hetkearvestuse kohaselt üle 90 000 raseda naise vaktsiini Focetria (AFLUNOV'ile sarnane H1N1v pandeemia vaktsiin), mis sisaldab AFLUNOV'iga võrdses koguses adjuvanti MF59C.1.

Turuletulekujärgselt spontaanselt teatatud kõrvaltoimed ja sekkumisuuring ei näita Focetria kasutamise otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele.

Lisaks ei näidanud kahe mahuka, Focetria rasedusaegse ekspositsiooni ohutust hindava jälgimisuuringu andmed rasedusaegse diabeedi, preeklampsia, abortide, surnultsündide, väikese sünnikaalu, enneaegsuse, vastsündinute surma ja kaasasündinud väärarengute esinemise sagenemist peaaegu 10 000 vaktsineeritud rasedal ja nende lastel võrreldes kontrollrühma vaktsineerimata uuritavatega.

Kuna AFLUNOV pole ette nähtud kasutamiseks hädaolukorras, tuleb selle rasedusaegset manustamist ettevaatuse huvides edasi lükata.

Tervishoiutöötajad peavad kaaluma vaktsiini manustamisest saadavat kasu ja võimalikke riske rasedatel naistel, arvestades ametlike soovitusetega.

Imetamine

AFLUNOV'i kasutamise kohta rinnaga toitmise ajal andmed puuduvad. Enne AFLUNOV'i manustamist rinnaga toitmise ajal tuleb kaaluda potentsiaalset kasu emale ning võimalikke riske imikule.

Fertiilsus

Inimeste fertiilsuse kohta andmed puuduvad. Küülikutel läbi viidud katsed ei viidanud AFLUNOV'i reproduktiivsele ega arengutoksilisusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõned lõigus 4.8 mainitud kõrvaltoimed võivad mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõrvaltoimete esinemist hinnati tervetel isikutel seitsme kliinilise uuringu käigus, kus osales üle 4300 AFLUNOV'i (vähemalt 7,5 µg HA, adjuveeritud) saavat täiskasvanut ja eakat. Uuringus osales 3872 isikut vanuses 18...60 aastat, 365 isikut vanuses 61...70 aastat ja 89 isikut vanuses üle 70 aasta. A/turkey/Turkey/1/2005 või A/Vietnam/1194/2004 tüve sisaldava AFLUNOV'iga tehtud kliiniliste uuringute ohutusprofiilid olid sarnased.

Kooskõlas eeldatud reaktsioonide hindamisel saadud uuringuandmetega kaasnes teise vaksineerimisega üldiselt vähem lokaalseid reaktsioone kui esimese injektsiooniga. Peaaegu kõik süsteemsed reaktsioonid ilmsid sõltumata antigeeni annusest kas vaksineerimise päeval (1. päev) või kolme järgneva päeva jooksul.

Olemasolevad ohutusandmed AFLUNOV'i korduvannuse kohta piirduvad andmetega kolmest uuringust (V87P1, V87P2 ja V87P1E1), kus osales 116 täiskasvanut (18...60-aastased) ja 56 eakat (≥ 61 -aastased). Kui korduvannus manustati vähemalt 6 kuud kuni 18 kuud pärast esialgsete annuste seeriat, reaktsioonide arv ei suurenenud. Täiskasvanutel täheldati reaktsioonide arvu vähest suurenemist korduvannuse manustamisel 18 kuud pärast esialgsete annuste seeriat. Eakatel teatati reaktsioonide arvu suurenemisest kolmanda korduvannuse manustamise järgselt ainult võrreldes teise korduvannusega.

Kõrvaltoimete tabel

Kõigi vaksineerimiste (st 1., 2. või korduvvaksineerimise) puhul teatati sarnastest kõrvaltoimetest ning need on loetletud järgmiste MedDRA esinemissageduste ja organsüsteemi klasside põhjal:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$).

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Närvisüsteemi häired	Peavalu		
Seedetrakti häired		Iiveldus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Higistamine	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia	Artralgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Turse süstekohas, valu süstekohas, induratsioon süstekohas, punetus süstekohas, väsimus, haiglane enesetunne, külmavärinad	Ekhümoos süstekohas, palavik	Anafülaksia

Enamik kõrvaltoimeid kaob tavaliselt 1...2 päeva jooksul ilma ravita.

Kliinilised uuringud patsientide erirühmades

Lisaks ülalkirjeldatud, tervetel täiskasvanutel tehtud uuringutele, hinnati kõrvaltoimeid kahes kliinilises uuringus V87_25 ja V87_26, kus osalesid täiskasvanud (18...60-aastased) ja eakad (≥ 61-aastased) uuritavad, kes olid kas terved, põdesid põhihaigust või immunosupressiivset haigust.

	Uuring V87_25				Uuring V87_26			
	Haigid		Terved		Nõrgenenud immuunsüsteemiga		Terved	
	Täis- kasvanud (20...60- aastased)*	Eakad (61...84- aastased)*	Täis- kasvanud (19...60- aastased)*	Eakad (61...79- aastased)*	Täis- kasvanud (20...60- aastased)*	Eakad (61...84- aastased)*	Täis- kasvanud (18...59- aastased)*	Eakad (61...91- aastased) *
Osalejate arv	N = 145	N = 149	N = 59	N = 58	N = 147	N = 148	N = 58	N = 62

*kaasatud uuringupopulatsiooni tegelik vanusevahemik

Uuringutes V87_25 ja V87_26 oli AFLUNOV'i ohutus tervetel uuritavatel kooskõlas eelnevatest kliinilistest uuringutest saadud ohutusandmetega. Samas täheldati nõrgenenud immuunsüsteemiga 18...60-aastastel uuritavatel iivelduse esinemissageduse mõningast suurenemist (13,0%). Lisaks täheldati nii nõrgenenud immuunsüsteemiga kui ka põhihaigust põdevatel täiskasvanud ja eakatel uuritavatel artralgia esinemissageduse suurenemist (kuni 23,3%).

Neis kahes uuringus koguti lisaks veel andmeid järgmiste kõrvaltoimete kohta, mille esinemissagedused kõigi AFLUNOV'i saanud uuritavate hulgas, olenemata vanusest või tervises seisundist, olid järgmised: kõhulahtisus (kuni 11,9%), isutus (kuni 10,9%) ja oksendamine (kuni 1,7%). Mõlemas uuringus teatasid põhihaigust põdevad ja immunosupressiivsete haigusseisunditega uuritavad kõhulahtisusest, isutusest ja oksendamise sagedamini kui terved uuritavad (olenemata vanusest).

Turuletulekujärgne järelvalve
Turuletulekujärgsed andmed pärast AFLUNOV'i manustamist puuduvad.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus
Focetria (H1N1v pandeemia vaktsiin, mis sarnaneb AFLUNOV'ile), mis sisaldab samas koguses adjuvanti MF59C.1 nagu AFLUNOV ja mis on saanud loa kasutamiseks lastel alates 6 kuu vanusest ning täiskasvanutel ja eakatel, turuletulekujärgselt on teatatud lisaks ka järgnevate kõrvaltoimete esinemisest.

Vere ja lümfisüsteemi häired
Lümfadenopaatia

Immuunsüsteemi häired
Allergilised reaktsioonid, anafülaksia, sealhulgas düspnoe, bronhospasm, larüngeaalne ödeem, mis harvadel juhtudel võib šokki põhjustada

Närvisüsteemi häired
Peavalu, pearinglus, unisus, sünnkoop. Neuroloogilised häired, nagu neuralgia, paresteesia, krampid ja neuriit

Südame häired
Palpitatsioon, tahhükardia

Respiratoorsed häired
Köha

Seedetrakti häired
Seedetrakti häired, nagu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu ja diarröa

Naha ja nahaaluskoe kahjustused
Üldised nahareaktsioonid, sealhulgas sügelemine, nõgestõbi või mittespetsiifiline lööve, angioödeem

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused
Lihasenõrkus, valu jäsemetes

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid
Asteenia

Kõikides vanuserühmades kasutatavate sesoonsete adjuveerimata kolmevalentsete vaktsiinide ja sesoonse kolmevalentse, MF59C.1-ga adjuveeritud, alamrühma gripivaktsiini, mis on saanud loa kasutamiseks eakatel üle 65 aasta vanustel isikutel, turuletulekujärgselt on teatatud lisaks järgnevate kõrvaltoimete esinemisest.

Vere ja lümfisüsteemi häired
Trombotsütopeenia (mõnel juhul on taastuvate vereliistakute arv väiksem kui 5000/mm³)

Närvisüsteemi häired
Neuroloogilised häired, nt entsefalomüeliit ja Guillain-Barré sündroom

Vaskulaarsed häired
Vaskuliit koos võimaliku kaasneva neerude mööduva haaratusega

Naha ja nahaaluskoe kahjustused
Multiformne erüteem

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Süstitud jäseme ulatuslik turse, mis kestab kauem kui üks nädal, tselluliidilaadne reaktsioon süstekohas (mõned juhud, kus turse, valu ja punetus mõõtmega üle 10 cm kestis üle ühe nädala).

Lapsed

Lastel (6 kuud kuni 17 aastat) on AFLUNOV'i (A/Vietnam/1194/2004) kõrvaltoimeid uuritud ühes kliinilises uuringus (V87P6). Reaktogeensus oli sõltumata vanusest pärast esimest vaktsinatsiooni annust kõrgem kui pärast teist. Reaktogeensus pärast kolmandat annust, mis manustati 12 kuud pärast esimest annust, oli suurem kui esimese ja teise annuse järgselt. Lokaalseid reaktsioone esines protsentuaalselt rohkem vanemates vanuserühmades, peamiselt sagedamini esineva valu tõttu. Väikelaste seas olid kõige sagedamini esinevad ootuspärased lokaalsed reaktsioonid erüteem ja tundlikkus, kõige sagedamini esinevad ootuspärased süsteemsed reaktsioonid ärrituvus ja tavatud nutuhood. Laste ja noorukite seas oli kõige sagedamini esinev lokaalne reaktsioon valu, kõige sagedamini esinevad süsteemsed reaktsioonid väsimus ja peavalu. Palavikku esines kõigis vanuserühmades harva.

	1. süst	2. süst	3. süst
	AFLUNOV	AFLUNOV	AFLUNOV
Väikelapsed (6...< 36 kuud)	N = 145	N = 138	N = 124
Mis tahes kõrvaltoime	76%	68%	80%
Lokaalne	47%	46%	60%
Süsteemne	59%	51%	54%
Palavik $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	0%	0%	0%
Muud kõrvaltoimed	54%	49%	35%
Lapsed (3...< 9 aastat)	N = 96	N = 93	N = 85
Mis tahes kõrvaltoime	72%	68%	79%
Lokaalne	66%	58%	74%
Süsteemne	32%	33%	45%
Palavik $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	4%	2%	6%
Muud kõrvaltoimed	36%	31%	19%
Noorukid (9...< 18 aastat)	N = 93	N = 91	N = 83
Mis tahes kõrvaltoime	91%	82%	89%
Lokaalne	81%	70%	81%
Süsteemne	69%	52%	69%
Palavik $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	0%	1%	2%
Muud kõrvaltoimed	30%	27%	22%

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gripivaktsiin, ATC-kood: J07BB02.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

AFLUNOV'i kliinilisi uuringuid on tehtud kas eelnevalt kasutatud tüvega A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (klaad 1) või praegu kasutusel oleva vaktsiinitüvega A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (klaad 2.2.1).

Immuunvastus AFLUNOV'ile [A/Vietnam/1194/2004-le (H5N1) ja A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)]

Täiskasvanud (vanuses 18...60 aastat)

AFLUNOV'iga (A/Vietnam/1194/2004) tehtud II faasi kliiniline uuring (V87P1) viidi läbi 312 tervel täiskasvanul. 156 tervele täiskasvanule manustati kolmenädalaste vahedega kaks annust AFLUNOV'i. Immunogeensust hinnati 149 uuritaval. III faasi kliinilises uuringus (V87P13) osales 2693 täiskasvanut, kellest 2566-le manustati kolmenädalaste vahedega kaks annust AFLUNOV'i (A/Vietnam/1194/2004). Immunogeensust hinnati 197 uuritava alaühikrühmas. Kolmandas kliinilises uuringus (V87P11) osales 194 täiskasvanut, kellele manustati kolmenädalaste vahedega kaks annust AFLUNOV'i (A/turkey/Turkey/1/2005). Immunogeensust hinnati 182 uuritaval.

Täiskasvanutel olid SRH-testide põhjal määratud seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr** ja serokonversiooni faktor*** anti-HA-antikehade suhtes H5N1 A/Vietnam/1194/2004-le ja H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005-le järgmised.

Anti-HA-antikeha (SRH)	Uuring V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N = 149	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N = 197	Uuring V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 päeva pärast 2. annust N = 182
Seroprotektsiooni määr (95% usaldusvahemik)*	85% (79...91)	91% (87...95)	91% (85...94)
Serokonversiooni määr (95% usaldusvahemik)**	85% (78...90)	78% (72...84)	85% (79...90)
Serokonversiooni faktor (95% usaldusvahemik)***	7,74 (6,6...9,07)	4,03 (3,54...4,59)	6 (5,2...6,93)

Anti-HA-antikeha (SRH)	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N = 69	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N = 128	-
Ravieelne serostaatus	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Seroprotektsiooni määr (95% usaldusvahemik)*	87% (77...94)	94% (88...97)	-
Serokonversiooni määr (95% usaldusvahemik)**	87% (77...94)	73% (65...81)	-
Serokonversiooni faktor (95% usaldusvahemik)***	8,87 (7,09...11)	2,71 (2,38...3,08)	-

* Seroprotektsioon: SRH pindala ≥ 25 mm²

** Serokonversiooni määratleti kui SRH pindala ≥ 25 mm² uuritavatel, kes olid enne ravi algust seronegatiivsed (1. päeva SRH pindala ≤ 4 mm²) või olulist (vähemalt 50%) suurenemist SRH pindalas osalejatel, kes olid enne ravi algust seroposiitvused (1. päeva SRH pindala > 4 mm²)

*** SRH geomeetriliste keskmiste suhe (*geometric mean ratios*, GMR-id)

Mikroneutralisatsiooni (MN) tulemused homoloogse A/Vietnam/1194/2004 suhtes viitavad seroprotektsiooni määrale vahemikus 67% (60...74) kuni 85% (78...90) ja serokonversiooni määrale

vahemikus 65% (58...72) kuni 83% (77...89). MN-testiga määratud immuunvastus vaktsiinile ühildub SRH-testidega saadud tulemustega.

Uuringust V87P11 saadud MN tulemused homoloogse A/turkey/Turkey/1/2005 suhtes viitavad seroprotektsiooni määrale 85% (79...90) ja serokonversiooni määrale 93% (89...96). MN-testiga määratud immuunvastus vaktsiinile ühildub SRH-testiga saadud tulemustega.

Esmavaktsineerimisele järgnevat antikehade püsivust hinnati hemaglutinatsiooni inhibeerimise (HI-), SRH- ja MN-testidega. Võrreldes antikehade tiitriga, mis saavutati 43. päeval pärast esmast vaktsineerimist, vähenesid antikehade tiitrid 202. päevaks 1/5 kuni 1/2 võrra.

Eakad (≥ 61 -aastased)

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr** ja serokonversiooni faktor*** anti-HA-antikehade suhtes H5N1-le (A/Vietnam/1194/2004 ja H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005) üle 61-aastastel uuritavatel (piiratud arv osalejaid oli vanuses üle 70 aasta, N = 123), määratuna kolmes kliinilises uuringus hinnatud SRH-testide põhjal, olid järgmised.

Anti-HA-antikeha (SRH)	Uuring V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N = 84 ^a	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N = 210 ^b	Uuring V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 päeva pärast 2. annust N = 132 ^c
Seroprotektsiooni määr (95% usaldusvahemik)*	80% (70...88)	82% (76...87)	82% (74...88)
Serokonversiooni määr (95% usaldusvahemik)**	70% (59...80)	63% (56...69)	70% (61...77)
Serokonversiooni faktor (95% usaldusvahemik)* **	4,96 (3,87...6,37)	2,9 (2,53...3,31)	3,97 (3,36...4,69)

Anti-HA-antikeha (SRH)	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N = 66	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N = 143
Ravieelne serostaatus	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Seroprotektsiooni määr (95% usaldusvahemik)*	82% (70...90)	82% (75...88)
Serokonversiooni määr (95% usaldusvahemik)**	82% (70...90)	54% (45...62)
Serokonversiooni faktor (95% usaldusvahemik)***	8,58 (6,57...11)	1,91 (1,72...2,12)

^a Vanus 62...88 aastat; ^b vanus 61...68 aastat; ^c vanus 61...89 aastat

* Seroprotektsioon: SRH pindala ≥ 25 mm²

** Serokonversiooni määratleti kui SRH pindala ≥ 25 mm² uuritavatel, kes olid enne ravi algust seronegatiivsed (1. päeva SRH pindala ≤ 4 mm²) või olulist (vähemalt 50%) suurenemist SRH pindalas osalejatel, kes olid enne ravi algust seropositiivsed (1. päeva SRH pindala > 4 mm²)

*** SRH GMR-id

MN tulemused homoloogse A/Vietnam/1194/2004 suhtes viitavad seroprotektsiooni määrale vahemikus 57% (50...64) kuni 79% (68...87) ja serokonversiooni määrale vahemikus 55% (48...62) kuni 58% (47...69). Sarnaselt SRH tulemustele, näitasid ka MN tulemused eelvaktsineerimistele järgnevat tugevat immuunvastust eakate isikute populatsioonis.

Uuringul V87P11 saadud MN tulemused homoloogse A/turkey/Turkey/1/2005 suhtes viitavad seroprotektsiooni määrale 68% (59...75) ja serokonversiooni määrale 81% (74...87). MN-testiga määratud immuunvastus vaktsiinile ühildub SRH-testiga saadud tulemustega.

Uuringutest V87P1, V87P11 ja V87_13 saadud andmete põhjal hinnati esmasele vaktsineerimisele järgnevat antikehade püsivust eakatel HI-, SRH- ja MN-testidega, mille kohaselt langes antikehade tiiter 202. päeval 1/2 kuni 1/5-ni vaktsineerimisjärgsest tiitrist võrreldes esmase vaktsineerimise järgse 43. päeva tiitriga. Kuni 50% eakatest (vanus 62...88 aastat, N = 33) AFLUNOV'iga vaktsineeritud uuringus V87P1 osalejatest saavutas kuuendal kuul seroprotektsiooni.

Kolmas (korduv) AFLUNOV'i annus manustati kuus kuud pärast esmast vaktsineerimist. Tulemused on näidatud SRH põhjal.

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr** ja serokonversiooni faktor*** anti-HA-antikehade suhtes H5N1 A/Vietnam/1194/2004-le, määratuna SRH-testide põhjal, olid järgmised.

	Uuring V87P1 Täiskasvanud korduvvaktsiin pärast 2. annust	Uuring V87P2 Täiskasvanud korduvvaktsiin pärast 2. annust	Uuring V87P1 Eakad korduvvaktsiin pärast 2. annust
SRH	N = 71	N = 13	N = 38
Seroprotektsiooni määr (95% usaldusvahemik)*	89% (79...95)	85% (55...98)	84% (69...94)
Serokonversiooni määr (95% usaldusvahemik)**	83% (72...91)	69% (39...91)	63% (46...78)
Serokonversiooni faktor (95% usaldusvahemik)***	5,96 (4,72...7,53)	2,49 (1,56...3,98)	5,15 (3,46...7,66)

* Seroprotektsioon: SRH pindala $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonversiooni määratleti kui SRH pindala $\geq 25 \text{ mm}^2$ uuritavatel, kes olid enne ravi algust seronegatiivsed (1. päeva SRH pindala $\leq 4 \text{ mm}^2$) või olulist (vähemalt 50%) suurenemist SRH pindalas osalejatel, kes olid enne ravi algust seropositiivsed (1. päeva SRH pindala $> 4 \text{ mm}^2$)

*** SRH GMR-id

Ristreaktiivsus täiskasvanutel

*H5N1 A/Vietnam/1194/2004 poolt esile kutsutud ristreaktiivne immuunvastus
H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005-le ja H5N1 A/Indonesia/5/2005-le*

Nii teise kui kolmanda vaktsiini järgselt täheldati mõningast heteroloogset immuunvastust A/turkey/Turkey/1/2005-le (NIBRG23; klaad 2.2.1) ja A/Indonesia/5/2005-le (klaad 2.1), viidates 1. rühma vaktsiinide ristreaktiivsusele 2. klaadi tüvede vastu.

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr** ja serokonversiooni faktor*** anti-HA-antikehade suhtes H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005-le pärast teist annust täiskasvanutel vanuses 18...60 aastat, määratuna SRH- ja HI-testide põhjal, olid järgmised.

	Anti-HA-antikeha	Uuring V87P12 21 päeva pärast 2. annust N = 60	Uuring V87P3 21 päeva pärast 2. annust N = 30	Uuring V87P13 21 päeva pärast 2. annust N = 197
SRH	Seroprotektsiooni määr (95% usaldusvahemik)*	65% (52...77)	90% (73...98)	59% (52...66)
	Serokonversiooni määr (95% usaldusvahemik)**	65% (52...77)	86% (68...96)	49% (42...56)

	Serokonversiooni faktor (95% usaldusvahemik)***	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	Seroprotektsiooni määr (95% usaldusvahemik)°	28% (17...41)	24% (10...44)	23% (18...30)
	Serokonversiooni määr (95% usaldusvahemik)°	28% (17...41)	21% (8...40)	19% (14...25)
	Serokonversiooni faktor (95% usaldusvahemik)°°	2,3 (1,67...3,16)	1,98 (1,22...3,21)	1,92 (1,64...2,25)

* Seroprotektsioon: SRH pindala $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonversiooni määratleti kui SRH pindala $\geq 25 \text{ mm}^2$ uuritavatel, kes olid enne ravi algust seronegatiivsed (1. päeva SRH pindala $\leq 4 \text{ mm}^2$) või olulist (vähemalt 50%) suurenemist SRH pindalas osalejatel, kes olid enne ravi algust seropositiivsed (1. päeva SRH pindala $> 4 \text{ mm}^2$)

*** SRH GMR-id

° määratud HI-testiga ≥ 40

°° HI GMR-id

Kolme ülalolevas tabelis toodud kliinilise uuringu MN tulemused A/turkey/Turkey/2005 suhtes viitavad seroprotektsiooni määrade vahemikus 10% (2...27) kuni 39% (32...46) ja serokonversiooni määrade vahemikus 10% (2...27) kuni 36% (29...43). MN-testi tulemused näitasid GMR vastust A/turkey/Turkey/2005-le vahemikus 1,59 kuni 2,95.

*H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 poolt esile kutsutud ristreaktiivne immuunvastus
H5N1 A/Indonesia/5/2005-le ja H5N1 A/Vietnam/1194/2004-le*

Uuringus V87P11 täheldati teise vaktsiini järgselt mõningast heteroloogset immuunvastust A/Indonesia/5/2005-le (klaad 2.1), viidates 2.2 rühma vaktsiinide ristreaktiivsusele 2.2.1 klaadi tüvede vastu.

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr** ja serokonversiooni faktor*** anti-HA-antikehade suhtes H5N1 A/Indonesia/5/2005-le ja A/Vietnam/1194/2004-le pärast teist annust täiskasvanutel (18...60 aastat) ja eakatel (≥ 61 aastat), määratuna SRH- ja HI-testide põhjal, olid järgmised.

Anti-HA antikeha		V87P11 täiskasvanud (18...60 aastat) N = 182		V87P11 eakad (61...89 aastat) N = 132	
		A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004	A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004
SRH	Seroprotektsiooni määr (95% usaldusvahemik)*	83 (77...88)	62 (54...69)	61 (52...69)	45 (37...54)
	Serokonversiooni määr (95% usaldusvahemik)*	79 (72...85)	60 (53...68)	64 (56...73)	44 (35...53)
	Serokonversiooni faktor (95% usaldusvahemik)**	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	Seroprotektsiooni määr (95% usaldusvahemik)°	50 (43...57)	47 (40...55)	34 (26...42)	39 (31...48)
	Serokonversiooni määr (95% usaldusvahemik)°	49 (42...56)	44 (37...51)	32 (25...41)	34 (26...42)
	Serokonversiooni faktor (95% usaldusvahemik)°°	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 kaasatud uuringupopulatsiooni tegelik vanusevahemik

* Seroprotektsioon: SRH pindala $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonversiooni määratleti kui SRH pindala $\geq 25 \text{ mm}^2$ uuritavatel, kes olid enne ravi algust seronegatiivsed (1. päeva SRH pindala $\leq 4 \text{ mm}^2$) või olulist (vähemalt 50%) suurenemist SRH pindalas osalejatel, kes olid enne ravi algust seropositiivsed (1. päeva SRH pindala $> 4 \text{ mm}^2$)

- *** SRH GMR-id
- määratud HI-testiga ≥ 40
- HI GMR-id

MN tulemused A/Indonesia/5/2005 suhtes viitavad seroprotektsiooni määrale 38% (31...45) täiskasvanutel (18...60 aastat) ja 14% (8...20) eakatel (≥ 61 aastat); serokonversiooni määrale 58% (50...65) täiskasvanutel ja 30% (23...38) eakatel. GMR oli 4,67 (3,95...5,56) täiskasvanutel ja 2,19 (1,86...2,58) eakatel.

MN tulemused A/Vietnam/1194/2004 suhtes viitavad seroprotektsiooni määrale 10% (6...16) täiskasvanutel (18...60 aastat) ja 6% (3...11) eakatel (≥ 61 aastat); serokonversiooni määrale 19% (13...25) täiskasvanutel ja 7% (4...13) eakatel. GMR oli 1,86 (1,63...2,12) täiskasvanutel ja 1,33 (1,17...1,51) eakatel.

Pikaajalise korduvvaktsiini immuunmälu:

Ühekordne vaktsineerimine AFLUNOV'iga (A/Vietnam/1194/2004) kutsus esile kõrge ja kiire seroloogilise vastuse isikutel, keda oli 6...8 aastat varem vaktsineeritud kahe annuse teistsuguse surrogaat-H5N-vaktsiiniga, millel oli AFLUNOV'iga sama formulatsioon, kuid erinev tüvi, H5N3.

I faasi kliinilises uuringus (V87P3) manustati kaks AFLUNOV'i (A/Vietnam/1194/2004) korduvannust täiskasvanutele vanuses 18...65 aastat, keda 6...8 aastat varem oli eelnevalt vaktsineeritud kahe annuse MF59-adjuveeritud H5N3 vaktsiiniga A/Duck/Singapore/97. Esimese annuse järgsed SRH-testi põhjal määratud tulemused, mis matkivad pandeemiaeelset eelnevat vaktsineerimist koos ühekordse heteroloogse korduvvaktsiini annusega, näitasid 100% seroprotektsiooni ja serokonversiooni määrasid (74...100) ja SRH pindala 18-kordset suurenemist (GMR).

Erinevad vaktsineerimisgraafikud:

Kliinilistes uuringutes, kus 240 uuritava vanuses 18...60 aastat hinnati nelja erinevat vaktsineerimisgraafikut, ja kus teine annus manustati kas 1, 2, 3 või 6 nädalat pärast AFLUNOV'i (A/Vietnam/1194/2004) esimese annuse manustamist, saavutati kõigis vaktsiinigraafiku rühmades kolm nädalat pärast 2. vaktsineerimist suured (SRH-testi põhjal määratud) antikeha tiitrid. SRH seroprotektsiooni määrad jäid vahemikku 86...98%, serokonversiooni määrad vahemikku 64...90% ja GMR vahemikku 2,92...4,57. Immuunvastus oli nõrgem rühmas, kus 2. annus manustati üks nädal hiljem ja tugevam rühmas, kus manustamisintervallid olid pikemad.

Põhihaigust põdevate või immunosupressiivsete haigusseisunditega uuritavad:

AFLUNOV'i (A/turkey/Turkey/1/2005) immunogeensust täiskasvanud (18...60-aastastel) ja eakatel (≥ 61 -aastastel) uuritavatel, kes põdesid põhihaigust (uuring V87_25) või kellel oli immunosupressiivne haigusseisund (peamiselt HIV-infektsiooniga uuritavad) (uuring V87_26), võrreldi tervete täiskasvanute (18...60-aastaste) ja eakatega (≥ 61 -aastastega) kahes randomiseeritud kontrollrühmadega III faasi kliinilises uuringus (võrdlusravim oli hooajaline kolmevalentne inaktiveeritud, MF59-adjuveeritud alamrühma gripivaktsiin, mis oli saanud kasutusloa eakatel uuritavatel vanuses 65 aastat ja vanemad). Uuringutes V87_25 ja V87_26 oli vastavalt 96 ja 67 osalejat üle 70-aastased. Mõlemas uuringus olid AFLUNOV'i immunogeensuse näitajateks nii esimese kui ka teise annuse järgselt HI, SRH ja MN testid.

Keskmine geomeetriline pindala*, seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr* ja serokonversiooni faktor** anti-HA-antikehade suhtes H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005-le, määratuna SRH ja HI põhjal 21 päeva pärast 2. annust, olid järgmised.

Uuring V87_25				
	Täiskasvanud (20...60-aastased) ^a	Täiskasvanud (19...60-aastased) ^a	Eakad (61...84-aastased) ^a	Eakad (61...79-aastased) ^a

Anti-HA-antikeha (SRH)	Haigusseisunditega N = 140	Terved N = 57	Haigusseisunditega N = 143	Terved N = 57
Geomeetriline keskmine pindala (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)
Seroprotektsiooni määr (95% usaldusvahemik)*	65,00 (56,5...72,9)	89,47 (78,5...96)	58,74 (50,2...66,9)	57,89 (44,1...70,9)
Serokonversiooni määr (95% usaldusvahemik)*	72,86 (64,7...80)	98,25 (90,6...99,96)	64,34 (55,9...72,2)	66,67 (52,9...78,6)
Serokonversiooni faktor (95% usaldusvahemik)*	3,33 (2,94...3,77)	6,58 (5,53...7,83)	2,37 (2,10...2,66)	2,96 (2,41...3,64)
Uuring V87_26				
	Täiskasvanud (20...60-aastased) ^a	Täiskasvanud (18...59-aastased) ^a	Eakad (61...84-aastased) ^a	Eakad (61...91-aastased) ^a
Anti-HA-antikeha (SRH)	Nõrgenenud immuunsüsteemiga N = 143	Terved N = 57	Nõrgenenud immuunsüsteemiga N = 139	Terved N = 62
Geomeetriline keskmine pindala (95% CI)*	26,50 (22,49...31,22)	48,58 (40,01...58,99)	26,85 (23,01...31,33)	23,91 (18,89...30,26)
Seroprotektsiooni määr (95% usaldusvahemik)*	60,84 (52,3...68,9)	87,72 (76,3...94,9)	58,99 (50,3...67,3)	53,23 (40,1...66)
Serokonversiooni määr (95% usaldusvahemik)*	61,54 (53...69,5)	89,47 (78,5...96)	64,75 (56,2...72,7)	56,45 (43,3...69)
Serokonversiooni faktor (95% usaldusvahemik)*	3,16 (2,69...3,73)	7,10 (5,85...8,62)	3,15 (2,70...3,68)	2,83 (2,24...3,58)

^a kaasatud uuringupopulatsiooni tegelik vanusevahemik

*määratud SRH-testiga: seroprotektsioon: SRH pindala $\geq 25 \text{ mm}^2$, serokonversioon: SRH pindala $\geq 25 \text{ mm}^2$ uuritavatel, kelle ravieelne SRH pindala oli $\leq 4 \text{ mm}^2$ või vähemalt 50% suurenemine SRH pindalas osalejatel, kelle ravieelne SRH pindala oli $> 4 \text{ mm}^2$.

**SRH geomeetriliste keskmiste suhe

Kahe kliinilise uuringu HI tulemused olid väärtustelt halvemad kui eelnevates uuringutes.

Homoloogse A/turkey/Turkey/1/2005 vastase serokonversiooni määrad olid tervetel täiskasvanutel vahemikus 37,50% kuni 43,10% ning immunosupressiivse haigusega või põhihaigust põdevatel täiskasvanutel vahemikus 19,18% kuni 26,47%; tervetel eakatel olid serokonversiooni määrad vahemikus 21,43% kuni 30,65% ning immunosupressiivse haigusega või põhihaigust põdevatel eakatel vahemikus 24,49% kuni 27,86%. Mõlemas uuringus täheldati seroprotektsiooni määrade hindamisel sarnaseid tulemusi.

Homoloogse A/turkey/Turkey/1/2005 MN tulemuste põhjal on seroprotektsiooni määr tervetel täiskasvanutel 66,67% ning immunosupressiivse haigusega või põhihaigust põdevatel täiskasvanutel vahemikus 33,57% kuni 54,14%; tervetel eakatel olid serokonversiooni määrad vahemikus 24,39% kuni 29,03% ning immunosupressiivse haigusega või põhihaigust põdevatel eakatel 31,65% kuni 39,42%. Mõlemas uuringus täheldati seroprotektsiooni määrade hindamisel sarnaseid tulemusi.

Nii uuringus V87_25 kui ka uuringus V87_26 näitab antikehade arvu vähenemine (HI, SRH ja MN testide andmeil) ning seroprotektsiooni määrade vähenemine täiskasvanutel ja eakatel (≥ 61 -aastased) uuritavatel, kes põdesid põhihaigust või kellel olid immunosupressiivsed haigusseisundid, et AFLUNOV ei pruugi neil esile kutsuda samal tasemel kaitset A/H5N1 tüve vastu kui tervetel täiskasvanutel (vt lõik 4.4). Nende uuringute immunogeensusandmed mõnehaigustega, eriti neerukahjustuse ja perifeerse kardiovaskulaarse haigusega, ja immunosupressiivsete haigusseisunditega, eriti implantaatidega ja vähiravi saavatel uuritavatel, on piiratud. Neis uuringutes täheldati väiksemat antikehade sisaldust ja seroprotektsiooni määrade vähenemist homoloogse H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 suhtes ka tervetel eakatel võrreldes tervete täiskasvanutega, ehkki eelnevates uuringutes kinnitati piisav H5N1 tüvede vastane immuunvastus (teavet eakate kohta vt eespool).

Saadaolevad andmed lastelt

Kliiniline uuring AFLUNOV'iga (A/Vietnam/1194/2004) (V87P6) viidi läbi 471 lapsel vanuses 6 kuud kuni 17 aastat. Kolmenädalaste vahedega manustati kaks annust AFLUNOV'i ning 12 kuud pärast esimest annust manustati kolmas annus. Pärast 3 nädala möödumist 2. vaksineerimisest (43. päev) saavutasid kõik vanuserühmad (st lapsed vanuses 6...35 kuud, 3...8 aastat ja 9...17 aastat) suure antikehade tiitri A/Vietnam/1194/2004-le, hinnatuna SRH- ja HI-testide põhjal ning esitatud allolevas tabelis. Selles uuringus ei täheldatud vaktsiiniga seotud raskeid kõrvaltoimeid.

		Väikelapsed (6...< 36 kuud)	Lapsed (3...< 9 aastat)	Noorukid (9...< 18 aastat)
		N = 134	N = 91	N = 89
HI	% SP (95% usaldusvahemik) 43. päev	97% (92...99)	97% (91...99)	89% (80...94)
	GMR 43. päevast 1. päevani	129 (109...151)	117 (97...142)	67 (51...88)
	% SC (95% usaldusvahemik) 43. päev	97% (92...99)	97% (91...99)	89% (80...94)
		N = 133	N = 91	N = 90
SRH	% SP (95% usaldusvahemik) 43. päev	100% (97...100)	100% (96...100)	100% (96...100)
	GMR (95% usaldusvahemik) 43. päevast 1. päevani	16 (14...18)	15 (13...17)	14 (12...16)
	% SC (95% usaldusvahemik) 43. päev	98% (95...100)	100% (96...100)	99% (94...100)

SP = seroprotektsioon

SC = serokonversioon

MN tulemused A/Vietnam/1194/2004 osas viitavad seroprotektsiooni määrale 99% (95% usaldusvahemik: 94...100), serokonversiooni määrale vahemikus 97% (95% usaldusvahemik: 91...99) kuni 99% (95% usaldusvahemik: 96...100), ja GMR...le vahemikus 29 (95% usaldusvahemik: 25...35) kuni 50 (95% usaldusvahemik: 44...58).

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada AFLUNOV'iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta gripiviiruse A alatüübi H5N1 aktiivse immuniseerimise kohta. Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

Teave mittekliinilistest uuringutest

Vaktsiinitüvedele homoloogsete ja heteroloogsete viiruste vastase väljakutse tõhusust hinnati tuhkrumudeliga. Testiti AFLUNOV'i (A/Vietnam/1194/2004) ja AFLUNOV'ile sarnast H5N1 vaktsiini (A/turkey/Turkey/1/2005). Loomad said ühe või kaks annust vaktsiini, mis sisaldas 3,75 või 7,5 mikrogrammi antigeeni, ning seejärel nakatati loomi viiruse A/Vietnam/1203/04 letaalse annusega.

Kaitstud olid kõik loomad, kellele manustati 2 annust AFLUNOV'i ja 94% loomadest, kellele manustati 1 annus AFLUNOV'i. 87% loomadest, kellele esitati väljakutse vaktsiinile heteroloogse viirusega pärast kahte vaktsiini annust, olid kaitstud, ning üksikannus heteroloogset vaktsiini kaitses 56% loomadest.

Teises sarnases uuringus lükati intranasaalne nakatamine edasi kuni umbes 4 kuu möödumiseni 2. vaktsiini annuse manustamisest. Selles uuringus oli 100% loomadest kaitstud homoloogse nakatamise eest ja 81% loomadest heteroloogse nakatamise eest. Vaktsineerimine kaitses loomi letaalse nakatamise eest ka siis, kui HI antikehade tiiter olid madal või tuvastamatu.

Testiti ka efektiivsust nakatamisel heteroloogse viirusega A/Indonesia/5/2005. Tuhkrud said ühe või kaks annust vaktsiini (A/Vietnam/1194/2004). Kaks annust vaktsiini kaitses 92% loomadest ja vaktsiini üksikannus kaitses 50% loomadest, keda nakatati viirusega A/Indonesia/5/2005. Vaktsineeritud rühmades oli kopsukahjustusi vähem. Vähenenud oli ka viraalne levik ja tiiter kopsudes, mis viitab võimalusele, et vaktsineerimine võib vähendada viiruse ülekande riski.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse; lokaalse taluvusvõime; emaslooma viljakuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse (kuni rinnaga toitmise lõpetamiseni) mittekliinilised uuringud AFLUNOV'iga ning adjuvanti MF59C.1 sisaldava sesoonse vaktsiiniga ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid,
kaaliumkloriid (E508),
kaaliumdivesinikfosfaat (E340),
dinaatriumfosfaatdihürdaat (E339),
magneesiumkloriidheksahüdraat (E511),
kaltsiumkloriididihüdraat (E509),
süstevesi.

Adjuvandi kohta vt lõik 2.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,5 ml süstlis (I tüüpi klaas), suletud kolb-punnkorgiga (bromobutüülkummi).

Pakendis 1 või 10 süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist ettevaatlikult loksutada.

Pärast loksutamist näeb AFLUNOV tavaliselt välja nagu piimjas suspensioon.

Kontrollige lahust visuaalselt enne manustamist. Mis tahes osakeste ja/või kõrvalekallete ilmnmisel tuleb vaktsiin kõlbmatuks tunnistada.

Kasutamata vaktsiin või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/10/658/001-002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29. november 2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17. juuli 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

- **Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine**

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 114 toimub ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine riikliku laboratooriumi või selleks eesmärgiks määratud laboratooriumi poolt.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Perioodilised ohutusaruanded

Perioodiliste ohutusaruannete uuenduste raportite esitamine AFLUNOV'i kasutamisel gripipandeemia ajal:

Pandeemia olukorras ei pruugi piisata perioodiliste ohutusaruannete üks kord aastas esitamise sagedusest pandeemiavaktsiini ohutuse järelevalveks, kuna selle vaktsiini osas eeldatakse lühikese ajavahemiku jooksul suurt ekspositsiooni. Sellises olukorras on nõutav pandeemia korral kasu ja riski suhtele väga suurt mõju avaldada võiva ohutusaralase teabe kiire edastamine. Kogunenud ohutusaralase teabe viivitamatu analüüsimine on ekspositsiooni ulatust arvestades otsustava tähtsusega reguleerivate otsuste tegemiseks ja vaktsineeritava elanikkonna kaitsmiseks.

Sellest lähtuvalt esitab müügiloa hoidja kohe pärast pandeemia väljakuulutamist ning zoonootilise gripivaktsiini kasutamisel sagedamad lihtsustatud perioodilised ohutusaruanded, mille perioodilisus on määratletud riskijuhtimiskavas.

D. RAVIMIPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AFLUNOV süstesuspensioon süstlis.

Zoonootilise gripiviiruse vaktsiin (H5N1) (pinnaantigeen, inaktiveeritud, adjuveeritud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,5 ml annus sisaldab: gripiviiruse pinnaantigeene (hemaglutiniin ja neuraminidaas), paljundatud tervete kanade viljastatud kanamunades, tüvest:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) sarnane tüvi (NIBRG-23) (klaad 2.2.1) 7,5 mikrogrammi hemaglutiniini

Adjuvant: MF59C.1 õli-vees emulsioon, mis sisaldab õlifaasina skvaleeni, mille stabiliseerimiseks on kasutatud polüsorbaati 80, sorbitaantrioleati, naatriumsitraati ja sidrunhapet.

3. ABIAINED

Naatriumkloriid,
kaaliumkloriid (E508),
kaaliumdivesinikfosfaat (E340),
dinaatriumfosfaatdihüdraat (E339),
magneesiumkloriidheksahüdraat (E511),
kaltsiumkloriididihüdraat (E509),
süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensioon.

1 süstel (0,5 ml)

10 süstlit (0,5 ml)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Manustada intramuskulaarselt deltalihasesse.

Hoiatus. Mitte süstida intravaskulaarselt ega intradermaalselt.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Enne kasutamist ettevaatlikult loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/10/658/001 1 süstel
EU/1/10/658/002 10 süstlit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:

NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

AFLUNOV süstevedelik
H5N1 zoonootilise gripi vaktsiin
i.m

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

Hoida külmkapis.
Seqirus S.r.l. – Itaalia

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

AFLUNOV süstesuspensioon süstlis

Zoonootilise gripiviiruse vaktsiin (H5N1) (pinnaantigeen, inaktiveeritud, adjuveeritud)

Enne vaktsiini saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on AFLUNOV ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne AFLUNOV'i saamist
3. Kuidas AFLUNOV'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas AFLUNOV'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on AFLUNOV ja milleks seda kasutatakse

AFLUNOV on vaktsiin täiskasvanutele alates 18. eluaastast, mis on mõeldud manustamiseks pandeemilise potentsiaaliga zoonootilise gripiviiruse (levib lindudelt) puhangute korral H5N1 viiruste (sarnanevad lõigus 6 loetletud vaktsiinitüvedele) põhjustatud gripi ennetamiseks.

Zoonootilised gripiviirused nakatavad aeg-ajalt inimesi ja võivad põhjustada haigusi alates kergest ülemiste hingamisteede infektsioonist (palavik ja kõha) ja lõpetades kiirelt progresseeruva raske kopsupõletiku, ägeda respiratoorse distressi sündroomi, šoki ja koguni surmaga. Inimestel tekivad nakkused eelkõige kokkupuutel nakatunud loomadega, kuid nende levik inimeste seas ei ole kiire.

AFLUNOV on mõeldud manustamiseks olukordades, kus eeldatakse võimalikku pandeemiat, mis on põhjustatud samast või sarnasest gripitüvest.

Kui inimesele manustatakse vaktsiini, siis immuunsussüsteem (keha loomulik kaitsesüsteem) hakkab tootma haiguse vastast kaitset (antikehasid). Mitte ükski vaktsiini koostisosa ei saa põhjustada grippi.

Sarnaselt kõikidele vaktsiinidele ei pruugi AFLUNOV täielikult kaitsta kõiki vaktsineeritud isikuid.

2. Mida on vaja teada enne AFLUNOV'i saamist

Te ei tohi saada AFLUNOV'i:

- kui teil on esinenud äkki tekkinud eluohtlik allergiline reaktsioon AFLUNOV'i mis tahes koostisosa suhtes (loetletud lõigus 6) või mõne järgmise jääkidenähtena esineda võiva aine suhtes: muna- ja kanavalgud, ovalbumiin, formaldehüüd, kanamütsiin ja neomütsiinsulfaat (antibiootikumid), hüdrokortisooni või tsetüültrimetüülammooniumbromiid (CTAB). Allergilise reaktsiooni tunnusteks võib olla sügelev nahalööve, õhupuudus ja näo või keele paistetused. Siiski tuleb pandeemia olukorras kaaluda AFLUNOV'iga vaktsineerimist tingimusel, et kõik vajalikud hädaabi vahendid on allergilise reaktsiooni tekkimise puhul käepärast.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne vaktsiini saamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõdega,

- kui teil on esinenud vaktsiini mõne komponendi, muna- ja kanavalkude, ovalbumiini, formaldehüüdi, kanamütsiini ja neomütsiinsulfaadi (antibiootikum), hüdrokortisooni või tsetüültrimetüülammooniumbromiidi (CTAB) suhtes mis tahes allergiline reaktsioon (vt lõik 6 „Lisainfo“);
- kui teil on palavikuga (üle 38 °C) raske infektsioon. Sel juhul lükatakse vaktsineerimine tavaliselt edasi, kuni te end paremini tunnete. Kergem haigus, nagu külmetus ei tohiks probleeme tekitada, aga teie arst või meditsiiniõde annab teile nõu, kas teid tohib AFLUNOV'iga vaktsineerida;
- kui teile tehakse vereanalüüs mingi kindla viiruse tekitatud infektsiooni leidmiseks. Esimestel nädalatel pärast AFLUNOV'iga vaktsineerimist ei pruugi analüüside vastused olla täpsed. Rääkige neid analüüse taotlevale arstile, et teid on hiljuti vaktsineeritud AFLUNOV'iga;
- immuunpuudulikkuse korral võib AFLUNOV'i manustada, kuid kaitsvat immuunvastust ei pruugi tekkida.

Palun etavitage oma arsti või meditsiiniõde, kui teil on veritsusprobleeme või kui nahale tekivad kergesti sinised laigud.

Võite minestada pärast või isegi enne nõelaga süstimist. Teatage arstile või meditsiiniõele, kui olete varem süstimise ajal minestanud.

AFLUNOV ei pruugi täielikult kaitsta kõiki vaktsineerituid, eriti eakaid ja neid, kelle immuunsüsteem on nõrgenenud, nt HIV-ga patsiendid, ega neid, kes põevad selliseid kroonilisi haigusi nagu suhkurtõbi, kopsuhaigus või südamehaigus. Teatage oma arstile, kui teil on nõrk immuunsüsteem või krooniline põhihaigus.

Eespool loetletud juhtudel TEAVITAGE OMA ARSTI VÕI MEDITSIINIÕDE, sest vaktsineerimine ei pruugi olla soovitatav või tuleb edasi lükata.

Muud ravimid ja AFLUNOV

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, või kui teile on hiljuti manustatud mõnda muud vaktsiini.

Täiskasvanutelt saadud andmed on näidanud, et AFLUNOV'i võib manustada samal ajal mitteadjuveeritud sesoonse gripiviiruse vaktsiiniga. Teavet AFLUNOV'i manustamise kohta koos muude kui gripiviiruse vaktsiinidega ei ole. Kui AFLUNOV'i manustamist koos teiste vaktsiinidega pole võimalik vältida, tuleb kasutatavad vaktsiinid süstida erinevatesse jäsemetesse. Sel juhul peate olema teadlik sellest, et kõrvalnähud võivad olla palju intensiivsemad.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle vaktsiini saamist nõu oma arsti või meditsiiniõdega. Teie arst peab kaaluma vaktsiini manustamise võimalikku kasu ja potentsiaalseid riske.

Autojuhtimine ja masinate töötamine

Mõned lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed” mainitud kõrvaltoimed võivad mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

AFLUNOV sisaldab naatriumi ja kaaliumi

AFLUNOV sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ja vähem kui 1 mmol (39 mg) kaaliumi 0,5 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumi- ja kaaliumivaba“.

3. Kuidas AFLUNOV'i manustatakse

Vaktsiini manustab teie arst või meditsiiniõde ametlike soovitude kohaselt. Vaktsiin süstitakse õlavarrelihasesse (deltalihas). Vaktsiini ei tohi mingil tingimusel süstida veeni.

Täiskasvanud alates 18. eluaastast

Vaktsiini manustatakse üks 0,5 ml annus. Teine 0,5 ml annus tuleb manustada pärast vähemalt kolmenädalast intervalli.

Kogemused eakatega vanuses üle 70 aasta on piiratud.

Kasutamine lastel

Lapsed vanuses 6 kuud kuni 17 aastat

Kogemused lastega vanusevahemikus 6 kuud kuni 17 aastat on piiratud. Praegu ei ole vaktsineerimine selles vanuserühmas soovitatav.

Alla 6-kuused lapsed

Praegu ei ole vaktsineerimine selles vanuserühmas soovitatav.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka AFLUNOV põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Vaktsineerimise tulemusel võivad ilmneda allergilised reaktsioonid, harvadel juhtudel isegi šokk. Arstid on sellest võimalusest teadlikud ning hoiavad hädaabi vahendeid käepärast.

Allpool loetletud kõrvaltoimed on esinenud AFLUNOV'i kasutamisel kliinilistes uuringutes täiskasvanute, sealhulgas eakatega.

Väga sage (tekib rohkem kui 1 kasutajal 10st):

- Valu süstekohas
- Naha kõvenemine süstekohas
- Süstekoha punetus
- Süstekoha paistetused
- Valutavad lihased
- Peavalu
- Väsimus
- Üldine halb enesetunne
- Külma värinad

Sage (tekib 1...10 kasutajal 100st):

- Verevalum süstekohas
- Liigesevalu
- Palavik ja iiveldus
- Higistamine

Harv (tekib 1...10 kasutajal 10 000st):

- Anafülaksia (raske allergiline reaktsioon)

Kõrvaltoimed kaovad tavaliselt 1...2 päeva jooksul ilma ravita. Kui kõrvaltoimed jäävad püsima, PIDAGE NÕU OMA ARSTIGA.

Kõrvaltoimed kroonilise põhihaigusega, nt diabeedi, kopsuhaiguse või südamehaigusega, ja nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientidel (nt HIV-ga patsiendid)

Selles ravirühmas väga sageli teatatud kõrvaltoimed olid iiveldus, liigesevalu, kõhulahtisus ja isutus. Lisaks teatati sageli oksendamisest.

Kõrvaltoimed kliinilistest uuringutest laste ja noorukitega (vanus 6 kuud kuni 17 aastat)

Väga sagedased vanuserühmas 6...35 kuud esinenud üldised kõrvaltoimed olid süstekoha punetus, lihasevalu, ärrituvus ja ebataoline nutt. Vanuserühmas 36 kuud kuni 17 aastat olid väga sagedased kõrvaltoimed valu, peavalu ja väsimus.

Muud rutiinsel kasutamisel ilmnenud harvaesinevad kõrvaltoimed

Allpool loetletud kõrvaltoimeid on esinenud AFLUNOV'iga sarnase teise vaktsiiniga nimega Focetria H1N1v vaktsineerimisele järgnenud päevadel või nädalatel. Need kõrvaltoimed võivad ilmnedagi AFLUNOV'iga.

- Üldised nahareaktsioonid, sealhulgas
 - sügelemine
 - nõgestõbi (villiline lööve)
 - naha ja limaskestade lööve või paistetus
 - angioödem (allergilisest reaktsioonist tingitud ebanormaalne naha tursumine, üldjuhul silmade, huulte, keele, käte ja jalgade piirkonnas)
- Seedetrakti häired, nagu
 - iiveldus
 - oksendamine
 - kõhuvalu
 - diarröa
- Peavalu, pearinglus, uimasus, minestamine
- Neuroloogilised häired, nagu
 - äge torkiv või tukslev valu piki üht või mitut närvi
 - surin
 - krambid
 - neuriit (närvipõletik)
- Lümfisõlmede paistetus, palpitatsioonid (ebaregulaarsed või tugevad südamelöögid), tahhükardia (tavapärasest kiiremad südamelöögid), nõrkus, valu jäsemetes, kõha ja asteenia (ebataoline nõrkus)
- Allergilised reaktsioonid, millega võib kaasneda hingamispuudulikkus, hingeldamine, kurgu paistetus, või mis võivad viia ohtliku vererõhu languseni, mis omakorda võib ravi puudumisel

šokki põhjustada. Arstid on sellest võimalusest teadlikud ning hoiavad hädaabi vahendeid käepärast.

Lastelt ja noorukitelt kogutud andmed viitavad kergele reaktogeensuse langusele pärast vaktsiini teist annust, kusjuures palaviku tõusu ei täheldatud.

Peale selle on allpool loetletud kõrvaltoimeid esinenud mõni päev või mõni nädal pärast vaktsineerimist vaktsiinidega, mida manustatakse rutiinselt igal aastal sesoonse gripi ennetamiseks. Neid kõrvaltoimeid võib esineda ka AFLUNOV'i kasutamisel.

- Väike vereliistakute arv, mis võib põhjustada veritsust või siniseid plekke.
- Vaskuliit (veresoontepõletik, mis põhjustab nahalöövet, valu liigestes ja neeruprobleeme).
- Multiformne erüteem (allergilise nahareaktsiooni vorm, mida kutsuvad esile ravimid, infektsioonid või haigus)
- Neuroloogilised häired, nt entsefalomüeliit (kesknärvisüsteemi põletik), ja paraltüüsi vorm, mida nimetatakse Guillaini-Barré sündroomiks
- Turse, valu ja punetus süstekohas mõõtmega üle 10 cm, mis kestab üle ühe nädala (tselluliidilaadne reaktsioon süstekohas)
- Süstitud jäseme ulatuslik turse, mis püsib üle ühe nädala

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas AFLUNOV'i säilitada

Hoidke seda vaktsiini laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage AFLUNOV'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida AFLUNOV sisaldab

- Toimeaine

Gripiviiruse pinnaantigeenid (hemaglutiniin ja neuraminidaas)* tüvest:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) sarnane tüvi (NIBRG-23) (klaad 2.2.1):
7,5 mikrogrammi** 0,5 ml annuses

* paljundatud tervete kanade viljastatud kanamunades

** väljendatud hemaglutiniini mikrogrammides

- Adjuvant MF59C.1

Vaktsiin sisaldab 0,5 ml annuses 9,75 mg skvaleeni, 1,175 mg polüsorbaati 80 ja 1,175 mg sorbitaantrioleati, 0,66 mg naatriumtsitraati ja 0,04 mg sidrunhapet.

- Teised koostisosad

Teised koostisosad on: naatriumkloriid, kaaliumkloriid, kaaliumdivesinikfosfaat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, magneesiumkloriidheksahüdraat, kaltsiumkloriididihüdraat ja süstevesi.

Kuidas AFLUNOV välja näeb ja pakendi sisu

AFLUNOV on süstesuspensioon süstlis.

Suspensioon on piimjasvalge vedelik.

Ravim tarnitakse kasutamiskõlbavas süstlina, mis sisaldab ühte 0,5 ml süsteannust.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Itaalia.

Tootja

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Holland

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.