

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AFLUNOV injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.

Eläinperäinen influenssarokote (H5N1) (pinta-antigeeni, inaktivoitu, adjuvanttia sisältävä).

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) - kannan kaltainen virus (NIBRG-23) (haara 2.2.1)

7,5 mikrogrammaa\*\* 0,5 ml:n annosta kohti

\* kasvatettu terveiden kanojen hedelmöityyissä kananmunissa

\*\* ilmaistaan mikrogrammoina hemagglutiniinia.

MF59C.1-adjuvantti sisältää:

skvaleeni	9,75 milligrammaa 0,5 ml:n annosta kohti
polysorbaatti 80	1,175 milligrammaa 0,5 ml:n annosta kohti
sorbitaanitrioleaatti	1,175 milligrammaa 0,5 ml:n annosta kohti
natriumsitraatti	0,66 milligrammaa 0,5 ml:n annosta kohti
sitruunahappo	0,04 milligrammaa 0,5 ml:n annosta kohti

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

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

AFLUNOV saattaa sisältää jäämiä valmistusprosessissa käytettävistä kananmuna- ja kanaproteiineista, ovalbumiinista, kanamysiinista, neomysiinisulfaattista, formaldehydistä, hydrokortisonia ja setyyli(trimetyyli)ammoniumbromidista (ks. kohta 4.3).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.

Maidonvalkoinen neste.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Aktiivinen immunisaatio influenssa A-viruksen alatyyppejä H5N1 vastaan.

Tämä käyttöaihe perustuu terveiltä, vähintään 18-vuotiailta aikuisilta saatuihin immunogeenisuustietoihin. Koehenkilöille annettiin kaksi annosta

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) - kannan kaltaista virusta sisältävää rokotetta (ks. kohta 4.4. ja 5.1).

AFLUNOV-rokotetta tulee käyttää virallisten suositusten mukaan.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät (vähintään 18-vuotiaat):

Yksi 0,5 ml:n annos valittuna päivänä.

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

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

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

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

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

Tietoa alle 6 kuukauden ikäisistä lapsista ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Immunisaatio toteutetaan antamalla lihaksensisäinen injektio hartialihakseen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Aiemmin esiintynyt anafylaktinen (ts. hengenvaarallinen) reaktio tämän rokotteen jollekin aineosalle tai sen sisältämille hivenjäämille (kananmuna- ja kanaproteiinit, ovalbumiini, kanamysiini, neomysiinisulfaatti, formaldehydi, hydrokortisonia ja setyyli(trimetyyli)ammoniumbromidi).

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

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

#### Jäljitettävyyden

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteen kauppanimi ja eränumero pitää kirjata selkeästi potilastietoihin.

Tämä rokote tulee antaa varoen henkilölle, jonka tiedetään olevan yliherkkä vaikuttavalle aineelle, jollekin kohdassa 6.1 mainituille apuaineelle tai jäämille (kananmuna- ja kanaproteiinit, ovalbumiini, kanamysiini, neomysiinisulfaatti, formaldehydi, hydrokortisonia ja setyyli(trimetyyli)ammoniumbromidi).

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

Kuumesairaalalla potilaalla suojarokotuksen antamista tulee lykätä siihen asti kunnes kuume on hävinnyt.

Rokotetta ei missään tapauksessa saa antaa suoneen tai ihonsisäisesti.

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

### Suojaus influenssaa vastaan

Influenssa A:lle (H5N1) ei ole olemassa immunitettia osoittavaa suojauskorrelaattia.

Perustuen niihin humoraalisiin immuunivasteisiin, joita A/turkey/Turkey/1/2005 -rokotekanta sai aikaan kahden AFLUNOV-annoksen jälkeen, kaikille rokotteen saajille ei välttämättä saada aikaan suojaavaa vastetta. Lisäksi vasta-ainevaste voi olla riittämätön suojan tuottamiseksi, jos potilaalla on endogeeninen tai iatrogeeninen immunosuppressio.

Jonkin verran ristireaktiivista immunitettia on havaittu muiden haarojen kuin rokotekannan haaran H5N1-virusia vastaan. Ei kuitenkaan tiedetä, kuinka suuressa määrin suoja voidaan saada aikaan muiden haarojen H5N1-kantoja vastaan (ks. kohta 5.1).

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

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

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

AFLUNOV voidaan antaa samanaikaisesti adjuvantoimattomien kausi-influenssarokotteiden kanssa ja tällöin immunisaatio on tehtävä antamalla injektiot eri raajoihin.

Tietoja AFLUNOV-rokotteen samanaikaisesta käytöstä muiden rokotteiden kuin adjuvantoimattomien kausi-influenssarokotteiden kanssa ei ole.

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

Immunosuppressiohoitoa saavilla potilailla immunologinen vaste voi jäädä heikommaksi.

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

#### Raskaus

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

On kuitenkin arvioitu, että vuoden 2009 H1N1-pandemian aikana yli 90 000 naista rokotettiin raskauden aikana Focetria-rokotteella (AFLUNOV-rokotteen kaltainen H1N1-pandemiarokote), joka sisältää saman määrän MF59C.1-adjuvanttia kuin AFLUNOV.

Markkinoille tulon jälkeen spontaanisti ilmoitetut haittavaikutukset ja interventiotutkimus eivät viittaa Focetria-altistuksen raskauden aikana aiheuttamiin suoriin tai epäsuoriin haittavaikutuksiin.

Myöskään kaksi laajaa havainnointitutkimusta, joissa tarkoituksena oli arvioida Focetria-altistuksen turvallisuutta raskauden aikana, eivät osoittaneet seuraavien tapahtumien lukumäärien lisääntymistä lähes 10 000 rokotetulla raskaana olevilla naisella ja heidän jälkeläisillään verrattuna rokottamattomiin verrokkeihin: raskaudenaikainen diabetes, pre-eklampsia, keskenmenot, kuolleena syntyminen, pieni syntymäpaino, ennenaikaisuus, neonataalikuolemat ja synnynnäiset epämuodostumat.

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

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

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

Ihmisen hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole. Kaniineilla tehdyissä kokeissa ei havaittu AFLUNOV-valmisteseen liittyvää lisääntymis- eikä kehitystoksisuutta (ks. kohta 5.3).

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

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutusten ilmaantuvuutta on arvioitu terveillä tutkimushenkilöillä seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa, joihin on osallistunut yli 4 300 aikuista ja iäkästä henkilöä, jotka saivat AFLUNOV-rokotetta (vähintään 7,5 µg hemagglutiniinia, adjuvantoitu). Tutkituista 3 872 oli 18–60-vuotiaita, 365 oli 61–70-vuotiaita ja 89 oli yli 70-vuotiaita. Joko A/turkey/Turkey/1/2005- tai A/Vietnam/1194/2004 -kantaa sisältävillä AFLUNOV-valmisteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten turvallisuusprofiilit ovat keskenään vertailukelpoisia.

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

Tiedot AFLUNOVIN tehosteannoksen turvallisuudesta rajoittuvat kolmeen tutkimukseen (V87P1, V87P2 ja V87P1E1), joihin osallistui 116 aikuista (18-60-vuotiaita) ja 56 iäkästä ( $\geq$  61-vuotiaita). Reaktioiden ei raportoitu lisääntyneen, kun tehosteannos annettiin 6–18 kuukauden kuluttua aloitusrokotussarjan jälkeen. Reaktioiden raportoitiin lisääntyneen aikuisilla hieman, kun tehosteannos annettiin yli 18 kuukauden kuluttua aloitusrokotussarjan jälkeen. Iäkkäillä raportoidut reaktiot lisääntyivät kolmannen tehosteannoksen jälkeen vain toiseen annokseen verrattuna.

### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

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

hyvin yleinen ( $\geq$  1/10), yleinen ( $\geq$  1/100,  $<$  1/10); melko harvinainen ( $\geq$  1/1 000,  $<$  1/100); harvinainen ( $\geq$  1/10 000,  $<$  1/1 000); hyvin harvinainen ( $<$  1/10 000).

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Hermosto	Päänsärky		
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi	
Iho ja ihonalainen kudος		Hikoilu	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu	Nivelkipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan turvotus, pistoskohdan kipu, pistoskohdan induraatio, pistoskohdan punoitus, väsymys, huonovointisuus, vilunväristykset	Pistoskohdan mustelma, kuume	Anafylaksia

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

Erityisryhmille tehdyt kliiniset tutkimukset

Erityisryhmillä ilmeneviä haittavaikutuksia on arvioitu kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, V87\_25 ja V87\_26, joihin osallistui aikuisia (18-60-vuotiaita) ja iäkkäitä (≥ 61-vuotiaita) henkilöitä, jotka olivat joko terveitä tai joilla oli jokin perussairaus tai -sairauksia tai immunosuppressiivisia sairauksia.

	Tutkimus V87_25				Tutkimus V87_26			
	Potilaat, joilla oli sairaus		Terveet		Immuunivajepotilaat		Terveet	
	Aikuiset (20-60-vuotiaat)*	Iäkkäät (61-84-vuotiaat)*	Aikuiset (19-60-vuotiaat)*	Iäkkäät (61-79-vuotiaat)*	Aikuiset (20-60-vuotiaat)*	Iäkkäät (61-84-vuotiaat)*	Aikuiset (18-59-vuotiaat)*	Iäkkäät (61-91-vuotiaat)*
Tutkimushenkilöiden lkm	N=145	N=149	N=59	N=58	N=147	N=148	N=58	N=62

\*tutkimukseen osallistuneen populaation ikäjakauma

Molemmissa tutkimuksissa V87\_25 ja V87\_26 AFLUNOV-valmisteen turvallisuus terveillä aikuisilla ja iäkkäillä henkilöillä oli yhdenmukainen edellisistä kliinisistä tutkimuksista saatujen turvallisuustietojen kanssa. 18-60-vuotiailta immuunivajepotilailta ilmoitettiin kuitenkin hieman lukumäärällisesti enemmän pahoinvointia (13,0 %). Lisäksi sekä aikuisilta että iäkkäiltä tutkimushenkilöiltä, jotka olivat immuunipuutteisia tai joilla oli perussairauksia, ilmoitettiin lukumäärällisesti enemmän nivelkipua (enintään 23,3 %).

Lisäksi näissä kahdessa tutkimuksessa kerättiin seuraavia ennakoituja haittavaikutuksia ja niitä raportoitiin esiintyneen seuraavin tiheyksin AFLUNOV-valmistetta iästä tai terveydentilasta riippumatta saaneilla tutkimuspotilailla: ripuli (enintään 11,9 %), ruokahaluttomuus (enintään 10,9 %) ja oksentelu (enintään 1,7 %). Molemmissa tutkimuksissa potilailla, joilla oli perussairauksia ja immunosuppressiivisia sairauksia, raportoitiin esiintyneen enemmän ripulia, ruokahaluttomuutta ja oksentelua verrattuna terveisiin henkilöihin.

Markkinoille tulon jälkeiset tiedot

AFLUNOV-valmisteesta ei ole saatavilla markkinoille tulon jälkeistä tietoa.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen Focetria -rokotteella (samanlainen H1N1-pandemiarokote kuin AFLUNOV), joka sisältää saman määrän MF59C.1 -adjuvanttia kuin AFLUNOV, ja joka on hyväksytty käytettäväksi yli 6 kuukauden ikäisillä lapsilla, aikuisilla ja iäkkäillä:

Veri ja imukudos

Lymfadenopatia

Immuunijärjestelmä

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

Hermosto

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

Sydän

Sydämentykytys, sydämen tiheälyöntisyys

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yskä

Ruoansulatuselimistö

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

Iho ja ihonalainen kudος

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

Luusto, lihakset ja sidekudos

Lihasten heikkous, kipu raajoissa

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Voimattomuus

Seuraavia haittatapahtumia on lisäksi raportoitu kaikilla ikäryhmillä kausittaisten adjuvantoimattomien trivalenttien rokotteiden markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa sekä MF59-adjuvanttia sisältävän trivalentin kausittaisen influenssaa vastaan annettavan komponenttirokotteen osalta, joka on hyväksytty käytettäväksi iäkkäille vähintään 65-vuotiaille henkilöille:

Veri ja imukudos

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

Hermosto

Neurologiset häiriöt, kuten enkefalomyeliitti ja Guillain–Barrén oireyhtymä

Verisuonisto

Vaskuliitti, johon saattaa liittyä ohimeneviä munuaisoireita

Iho ja ihonalainen kudος

Erythema multiforme

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yli yhden viikon ajan kestävä laaja turvotus raajassa, johon rokote on pistetty; selluliitin kaltainen reaktio antopaikassa (joissakin tapauksissa yli 10 cm:n alueelle ulottuva turvotus, kipu ja punoitus, joka kestää yli 1 viikon).

#### Pediatriset potilaat

Lapsilla (6 kuukauden – 17 vuoden ikäisillä) AFLUNOV-rokotteen (A/Vietnam/1194/2004) haittavaikutusten esiintyvyyttä on arvioitu yhdessä kliinisessä tutkimuksessa (V87P6).

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

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

## 4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Influenssarokote, ATC-koodi: J07BB02.



## Kliininen teho ja turvallisuus

AFLUNOV-rokotteen kliiniset tutkimukset on tehty käyttäen joko aiempaa A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (haara 1)- tai nykyistä A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (haara 2.2.1) -rokotekantaa.

### Immuunivaste AFLUNOV-kannoille A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) ja A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)

#### Aikuiset (18–60-vuotiaat)

Vaiheen II kliininen tutkimus (V87P1) tehtiin AFLUNOV-rokotteella (A/Vietnam/1194/2004). Tutkimukseen osallistui 312 tervettä aikuista. Kaksi AFLUNOV-rokoteannosta annettiin kolmen viikon välein 156 terveelle aikuiselle. Immunogeenisuus arvioitiin 149 tutkimushenkilöllä. Vaiheen III kliiniseen tutkimukseen (V87P13) osallistui 2 693 aikuista, ja 2 566 sai kaksi rokoteannosta AFLUNOV-rokotetta (A/Vietnam/1194/2004) kolmen viikon välein. Immunogeenisuus arvioitiin tutkimushenkilöiden osajoukossa (N=197). Kolmanteen kliiniseen tutkimukseen (V87P11) osallistui 194 aikuista, jotka saivat kaksi rokoteannosta AFLUNOV-rokotetta (A /turkey/Turkey/1/2005) kolmen viikon välein. Immunogeenisuus arvioitiin 182 tutkimushenkilöllä.

Aikuisten serosuojaaluku\*, serokonversioluku\*\* ja serokonversiokerroin\*\*\* H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -kannan ja H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -kannan anti-HA-vasta-aineelle olivat yksittäisellä radiaalisella hemolyysitestillä (SRH) mitattuna:

Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Tutkimus V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=149	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=197	Tutkimus V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=182
Serosuojaaluku (95 % CI)*	85 % (79–91)	91 % (87–95)	91 % (85–94)
Serokonversioluku (95 % CI)**	85 % (78–90)	78 % (72–84)	85 % (79–90)
Serokonversiokerroin (95 % CI)***	7,74 (6,6–9,07)	4,03 (3,54–4,59)	6 (5,2–6,93)

Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=69	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=128	-
Lähtötilanteen vasta-ainepitoisuus	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>	-
Serosuojaaluku (95 % CI)*	87 % (77–94)	94 % (88–97)	-
Serokonversioluku (95 % CI)**	87 % (77–94)	73 % (65–81)	-
Serokonversiokerroin (95 % CI)***	8,87 (7,09–11)	2,71 (2,38–3,08)	-

\* Serosuoja: SRH-alue ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: SRH-alue ≥ 25 mm<sup>2</sup> tutkimuspotilailla, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue ≤ 4 mm<sup>2</sup>), tai merkitsevä (vähintään 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimuspotilailla, jotka olivat seroposiitivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue > 4 mm<sup>2</sup>)

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

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

Tutkimuksessa V87P11 mikroneutralointitestillä (MN) mitattu serosuojausluku homologista A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa vastaan oli 85 % (79–90) ja serokonversioluku oli 93 % (89–96). MN-testillä mitattu immuunivaste rokotukseen vastaa SRH-testillä saatuja tuloksia.

Vasta-aineiden säilyvyys perusrokotusten jälkeen mitattiin tässä populaatiossa hemagglutinaation inhibitio (HI)-, SRH- ja MN-testeillä. Päivän 202 vasta-ainepitoisuudet olivat pienentyneet 1/5–1/2 verrattuna 43 päivää perusrokotusohjelman jälkeen saavutettuihin vasta-ainepitoisuuksiin.

#### Iäkkäät (≥ 61-vuotiaat)

Vähintään 61-vuotiaiden (pieni määrä oli yli 70-vuotiaita, N=123) serosuojausluku\*, serokonversioluku\*\* ja serokonversiokerroin\*\*\* H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 -kannan ja H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005) -kannan anti-HA-vasta-aineelle olivat yksittäisellä radiaalisella hemolyyysitestillä (SRH-testillä) kolmessa kliinisessä tutkimuksessa mitattuna seuraavat:

Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Tutkimus V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=84 <sup>a</sup>	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=210 <sup>b</sup>	Tutkimus V87P11 A/turkey/Turkey/11/2005 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=132 <sup>c</sup>
Serosuojausluku (95 % CI)*	80 % (70–88)	82 % (76–87)	82 % (74–88)
Serokonversioluku (95 % CI)**	70 % (59–80)	63 % (56–69)	70 % (61–77)
Serokonversiokerroin (95 % CI)***	4,96 (3,87–6,37)	2,9 (2,53–3,31)	3,97 (3,36–4,69)

Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=66	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=143
Lähtötilanteen vasta-ainepitoisuus	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>
Serosuojausluku (95 % CI)*	82 % (70–90)	82 % (75–88)
Serokonversioluku (95 % CI)**	82 % (70–90)	54 % (45–62)
Serokonversiokerroin (95 % CI)***	8,58 (6,57–11)	1,91 (1,72–2,12)

<sup>a</sup> 62–88-vuotiaita; <sup>b</sup> 61–68-vuotiaita; <sup>c</sup> 61–89-vuotiaita

\* Serosuoja: SRH-alue ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: SRH-alue ≥ 25 mm<sup>2</sup> tutkimuspotilailla, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue ≤ 4 mm<sup>2</sup>), tai merkitsevä (vähintään 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimuspotilailla, jotka olivat seropositiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue > 4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* SRH:n suhteiden GMR:t

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

Tutkimuksessa V87P11 mikroneutralointitestillä (MN) mitattu serosuojausluku homologista A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa vastaan oli 68 % (59–75) ja serokonversioluku oli 81 % (74–87). MN-testillä mitattu immuunivaste rokotukseen vastaa SRH-testillä saatuja tuloksia.

Tutkimuksista V87P1, V87P11 ja V87\_13 saadut tiedot osoittavat, että vasta-aineiden säilyvyys perusrokotusohjelman jälkeen väheni iäkkäillä tutkimushenkilöillä HI-, SRH- ja MN-testeillä mitattuna 1/2:sta 1/5:aan rokotuksen jälkeisestä pitoisuudesta päivänä 202 verrattuna päivään 43 perusrokotusohjelman jälkeen. Jopa 50 %:lla (N=33) iäkkäistä 62-88-vuotiaista AFLUNOV-valmisteella immunisaation tutkimuksessa V87P1 saaneista henkilöistä oli serosuoja kuuden kuukauden kohdalla.

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

Serosuojaluku\*, serokonversioluku\*\* ja serokonversiokerroin\*\*\*

H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -kannan anti-HA-vasta-aineelle olivat yksittäisellä radiaalisella hemolyysitestillä (SRH) mitattuna seuraavat:

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

\* Serosuoja: SRH-alue  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: SRH-alue  $\geq 25 \text{ mm}^2$  tutkimuspotilailla, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ), tai merkitsevä (vähintään 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimuspotilailla, jotka olivat seroposiitivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* SRH:n suhteiden GMR:t

#### Ristireaktiivisuutta koskevat tiedot aikuisilla

*A/Vietnam/1194/2004 -kannan aikaansaama ristireaktiivinen immuunivaste A/turkey/Turkey/1/2005 -kantaan ja H5N1 A/Indonesia/5/2005 -kantaan vastaan*

Sekä toisen että kolmannen rokotuksen jälkeen havaittiin jonkin verran heterologista immuunivastetta H5N1 A/turkey/Turkey/1/05 -kantaan (NIBRG23; haara 2.2.1) ja H5N1 A/Indonesia/5/2005 -kantaan (haara 2.1) vastaan, mikä viittaa haaran 1 rokotteen ristireaktiivisuuteen haaran 2 kantoja vastaan.

Toisen annoksen jälkeen 18–60-vuotiaiden aikuisten serosuojaluku\*, serokonversioluku\*\* ja serokonversiokerroin\*\*\* H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -kannan anti-HA-vasta-aineelle olivat yksittäisellä radiaalisella hemolyysitestillä (SRH) ja hemagglutinaation inhibitiokokeella (HI) mitattuina seuraavat:

	Anti-HA-vasta-aine	Tutkimus V87P12 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=60	Tutkimus V87P3 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=30	Tutkimus V87P13 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=197
SRH	Serosuojaluku (95 % CI)*	65 % (52–77)	90 % (73–98)	59 % (52–66)
	Serokonversio-luku (95 % CI)**	65 % (52–77)	86 % (68–96)	49 % (42–56)
	Serokonversio-kerroin (95 % CI)***	4,51 (3,63–5,61)	7,67 (6,09–9,67)	2,37 (2,1–2,67)
		N=60	N=30	N=197

HI	Serosuojaluku (95 % CI) <sup>o</sup>	28 % (17–41)	24 % (10–44)	23 % (18–30)
	Serokonversio-luku (95 % CI) <sup>o</sup>	28 % (17–41)	21 % (8–40)	19 % (14–25)
	Serokonversio-kerroin (95 % CI) <sup>oo</sup>	2,3 (1,67–3,16)	1,98 (1,22–3,21)	1,92 (1,64–2,25)

\* Serosuoja: SRH-alue  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: SRH-alue  $\geq 25 \text{ mm}^2$  tutkimuspotilailla, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ), tai merkitsevä (vähintään 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimuspotilailla, jotka olivat seropositiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* SRH:n suhteiden GMR:t

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

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

Edellä olevassa taulukossa esitettyjen kolmen kliinisen tutkimuksen MN-tulokset osoittivat, että serosuojaluku A/turkey/Turkey/2005-kantaa vastaan oli 10 % (2–27) – 39 % (32–46) ja serokonversioluku oli 10 % (2–27) – 36 % (29–43). MN-tulokset osoittivat geometrisen keskiarvon (GMR) A/turkey/Turkey/2005-kantaa vastaan olevan 1,59–2,95.

*A/turkey/Turkey/1/2005 -kannan aikaansaama ristireaktiivinen immuunivaste  
A/Indonesia/5/2005 -kantaa ja A/Vietnam/1194/2004 -kantaa vastaan*

Tutkimuksessa V87P11 havaittiin toisen rokotuksen jälkeen heterologinen immuunivaste A/Indonesia/5/2005-kantaa (haara 2.1) vastaan, mikä viittaa haaran 2.2.1 rokotteen ristireaktiivisuuteen haaran 2.1 kantoja vastaan.

Toisen rokotuksen jälkeen aikuisten (18–60-vuotiaiden) ja iäkkäiden ( $\geq 61$ -vuotiaiden) serosuojaluku\*, serokonversioluku\*\* ja serokonversiokerroin\*\*\* H5N1 A/Indonesia/5/2005 -kannan ja A/Vietnam/1194/2004 -kannan anti-HA-vasta-aineille olivat yksittäisellä radiaalisella hemolyytitestillä (SRH) ja hemagglutinaation inhibitiokokeella (HI) mitattuina seuraavat:

Anti-HA vasta-aine		V87P11 aikuiset (18–60-vuotiaat) N=182		V87P11 iäkkäät (61-89-vuotiaat) <sup>a</sup> N=132	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Serosuojaluku (95 % CI)*	83 (77–88)	62 (54–69)	61 52–69	45 (37–54)
	Serokonversio-luku (95 % CI)**	79 (72–85)	60 (53–68)	64 (56–73)	44 (35–53)
	Serokonversio-kerroin (95 % CI)***	6,24 (5,44–7,16)	4,45 (3,85–5,14)	3,87 (3,31–4,53)	3,03 (2,56–3,58)
		N=194		N=148	
HI	Serosuojaluku (95 % CI) <sup>o</sup>	50 (43–57)	47 (40–55)	34 (26–42)	39 (31–48)
	Serokonversio-luku (95 % CI) <sup>o</sup>	49 (42–56)	44 (37–51)	32 (25–41)	34 (26–42)
	Serokonversio-kerroin (95 % CI) <sup>oo</sup>	4,71 (3,74–5,93)	4,25 (3,36–5,37)	2,69 (2,18–3,32)	2,8 (2,2–3,55)

<sup>a</sup> tutkimukseen osallistuneen populaation ikäjakauma

\* Serosuoja: SRH-alue  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: SRH-alue  $\geq 25 \text{ mm}^2$  tutkimuspotilailla, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ), tai merkitsevä (vähintään 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimuspotilailla, jotka olivat seropositiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* SRH:n suhteiden geometriset keskiarvot

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

<sup>oo</sup> HI:n geometriset keskiarvot

A/Indonesia/5/2005-kannan MN-tulokset osoittivat serosuojaaluvun olevan aikuisilla (18–60-vuotiailla) 38 % (31–45) ja iäkkäillä ( $\geq$  61-vuotiailla) 14 % (8–20), serokonversioluvun olevan aikuisilla 58 % (50–65) ja iäkkäillä 30 % (23–38) ja lisäksi geometrisen keskiarvon (GMR) olevan aikuisilla 4,67 (3,95–5,56) ja iäkkäillä 2,19 (1,86–2,58).

A/Vietnam/1194/2004-kannan MN-tulokset osoittivat serosuojaaluvun olevan aikuisilla (18–60-vuotiailla) 10 % (6–16) ja iäkkäillä ( $\geq$  61-vuotiailla) 6 % (3–11), serokonversioluvun olevan aikuisilla 19 % (13–25) ja iäkkäillä 7 % (4–13) ja geometrisen keskiarvon (GMR) olevan aikuisilla 1,86 (1,63–2,12) ja iäkkäillä 1,33 (1,17–1,51).

#### Pitkäaikainen tehosterokotuksen immuunimuisti:

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

Vaiheen I kliinisessä tutkimuksessa (V87P3) aikuisille 18–65-vuotiaille, jotka olivat 6–8 vuotta aiemmin saaneet 2 annosta MF59-adjuvanttia sisältävää H5N3-rokotetta /A/Duck/Singapore/97, annettiin kaksi AFLUNOV-tehosteannosta (A/Vietnam/1194/2004). SRH-tulokset ensimmäisen annoksen jälkeen (mikä jäljittelee prepandeemista peruserokotussarjaa ja yhtä heterologista tehosteannosta) osoittivat serosuojaaluvun ja serokonversioluvun olevan 100 % (74–100) ja nousun SRH-alueella olevan 18-kertainen (GMR).

#### Vaihtoehtoiset rokotusohjelmat:

Kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin neljää eri rokotusohjelmaa 240 iältään 18–60-vuotiaalla aikuisella. Toisen annoksen ajankohta oli joko 1, 2, 3 tai 6 viikkoa ensimmäisen AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) -annoksen jälkeen. Kaikissa rokotusohjelmaryhmissä saavutettiin SRH-testillä mitattuna korkeat vasta-ainepitoisuudet kolmen viikon kuluttua toisesta rokotuksesta. SRH-serosuojaaluvut vaihtelivat välillä 86–98 %, serokonversio vaihteli välillä 64–90 % ja GMR vaihteli välillä 2,92–4,57. Immuunivaste oli heikoin ryhmässä, jossa toinen annos annettiin viikon kuluttua, ja voimakkaampi ryhmässä, joissa antoväli oli pidempi.

#### Henkilöt, joilla oli perussairauksia tai immunosuppressiivisia sairauksia:

AFLUNOV-valmisteen (A/turkey/Turkey/1/2005) immunogeenisuutta aikuisilla (18–60-vuotiaat) ja iäkkäillä ( $\geq$  61-vuotiaat) potilailla, joilla on perussairauksia (tutkimus V87\_25) tai immunosuppressiivisia sairauksia (kyseessä pääasiassa HIV-infektiopotilaat) (tutkimus V87\_26) arvioitiin verrattuna terveisiin aikuisiin (18–60-vuotiaat) ja iäkkäisiin ( $\geq$  61-vuotiaat) kahdessa satunnaistetussa vaiheen III kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (vertailuvalmisteena käytettiin trivalenttia inaktivoitua MF59-adjuvanttia sisältävää kausi-influenssaan käytettävää komponenttirokotetta, joka on hyväksytty käytettäväksi iäkkäillä, vähintään 65-vuotiailla henkilöillä). Tutkimuspotilaista 96 oli yli 70-vuotiaita tutkimuksessa V87\_25 ja tutkimuksessa 87\_26 vastaavasti 67 tutkimuspotilasta oli yli 70-vuotiaita. Molemmissa tutkimuksissa AFLUNOV-valmisteen immunogeenisuus osoitettiin HI-, SRH- ja MN-määrittelyillä sekä ensimmäisen että toisen annoksen jälkeen.

Keskimääräinen geometrinen alue\*, serosuojaaluku\*, serokonversioluku\* ja serokonversiokerroin\*\* H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -kannan anti-HA-vasta-aineelle olivat yksittäisellä radiaalisella hemolyysitestillä (SRH) 21 vuorokautta toisen annoksen jälkeen mitattuna seuraavat:

Tutkimus V87_25				
	Aikuiset (20-60- vuotiaat) <sup>a</sup>	Aikuiset (19-60- vuotiaat) <sup>a</sup>	Iäkkäät (61- 84-vuotiaat) <sup>a</sup>	Iäkkäät (61- 79-vuotiaat) <sup>a</sup>
Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Potilaat, joilla oli sairaus N=140	Terveet N=57	Potilaat, joilla oli sairaus N=143	Terveet N=57
Keskimääräinen geometrinen alue (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)
Serosuojaluku (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)
Serokonversioluku (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)
Serokonversiokerro in (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)
Tutkimus V87_26				
	Aikuiset (20-60- vuotiaat) <sup>a</sup>	Aikuiset (18-59- vuotiaat) <sup>a</sup>	Iäkkäät (61- 84-vuotiaat) <sup>a</sup>	Iäkkäät (61- 91-vuotiaat) <sup>a</sup>
Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Immuuni- puutteiset N=143	Terveet N=57	Immuuni- puutteiset N=139	Terveet N=62
Keskimääräinen geometrinen alue (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)
Serosuojaluku (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)
Serokonversioluku (95 % CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serokonversiokerro in (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)

<sup>a</sup> tutkimukseen osallistuneen populaation ikäjakauma

\* SRH-testillä mitattuna serosuojaluku: SRH-alue  $\geq 25 \text{ mm}^2$ , serokonversio: SRH-alue  $\geq 25 \text{ mm}^2$  henkilöillä, joilla lähtötilanteen SRH-alue  $\leq 4 \text{ mm}^2$  tai SRH-alueen suureneminen vähintään 50 % henkilöillä, joilla SRH-alue  $> 4 \text{ mm}^2$ .

\*\* SRH:n geometrinen suhteiden keskiarvot

Näiden kahden kliinisen tutkimuksen HI-tuloksissa arvot olivat alhaisempia kuin aiemmissa tutkimuksissa raportoidut arvot. Serokonversioluvut homologista A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa vastaan vaihtelivat terveillä aikuisilla välillä 37,50-43,10 % ja aikuisilla, joilla oli immunosuppressiivisia sairauksia tai perussairauksia, vastaavasti välillä 19,18- 26,47 %. Terveillä iäkkäillä henkilöillä serokonversioluvut vaihtelivat välillä 21,43-30,6 % ja iäkkäillä henkilöillä, joilla oli immunosuppressiivisia sairauksia tai perussairauksia, välillä 24,49-27,86 %. Samanlaisia trendejä havaittiin serosuojalukujen osalta molemmissa tutkimuksissa.

MN-luvut homologista A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa vastaan osoittavat serokonversioluvun olevan terveillä aikuisilla 66,67 % ja aikuisilla, joilla oli immunosuppressiivisia sairauksia tai perussairauksia, vastaavasti välillä 33,57-54,14 % Terveillä iäkkäillä henkilöillä serokonversioluvut vaihtelivat välillä 24,39-29,03 % ja iäkkäillä henkilöillä, joilla oli immunosuppressiivisia sairauksia tai perussairauksia, välillä 31,65-39,42 %. Samanlaisia trendejä havaittiin serosuojalukujen osalta molemmissa tutkimuksissa.

Sekä tutkimuksessa V87\_25 että tutkimuksessa V87\_26 todetut vasta-aineiden alemmat pitoisuudet (mitattuina HI-, SRH- ja MN-testeillä) ja alentuneet serosuojaluvut aikuisilla ja iäkkäillä

(≥ 61-vuotiailla) henkilöillä, joilla oli perussairaus tai immunosuppressiivinen sairaus, viittaavat siihen, että AFLUNOV ei välttämättä saa näillä henkilöillä aikaan samantasoista suojaa A/H5N1-kantaa vastaan kuin terveillä aikuisilla (ks. kohta 4.4). Näistä tutkimuksista saatiin vain vähän immunogeenisuustietoja henkilöiltä, joilla oli joitakin perussairauksia (erityisesti munuaisten vajaatoiminta, ääreisverisuonisairaus) ja immunosuppressiivisia sairauksia (erityisesti elinsiirteen saajat, syöpähoitoa parhaillaan saavat potilaat). Näissä tutkimuksissa myös terveillä iäkkäillä henkilöillä mitattiin pienempiä vasta-ainepitoisuuksia ja pienempiä serosuojalukuja homologista H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -kantaa vastaan verrattuna terveisiin aikuisiin, vaikka aiemmat tutkimukset osoittivat riittävien immunogeenisten vasteiden induktion H5N1-kantoja vastaan (katso edeltä iäkkäitä koskevia tietoja).

#### Pediatriisista potilaista saatavissa olevat tiedot

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

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

SP= Serosuojaluku

SC= Serokonversio-luku

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

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

#### Tiedot ei-kliinisistä tutkimuksista

Rokotteen suojatehoa homologisia ja heterologisia kantoja vastaan tutkittiin altistamistutkimuksissa freteillä. Tutkimuksissa tutkittiin AFLUNOV-rokotetta (A/Vietnam/1194/2004) ja AFLUNOV-valmisteen kaltaista H5N1-rokotetta (A/turkey/Turkey/2005-kannan kaltainen virus). Eläimet saivat yhden tai kaksi annosta rokotetta, joka sisälsi 3,75 tai 7,5 mikrogrammaa

antigeenia, ja sen jälkeen ne altistettiin tappavalle annokselle A/Vietnam/1203/04-virusta.

Kaikki eläimet, jotka saivat kaksi AFLUNOV-annosta, saivat suojan, ja 94 % yhden AFLUNOV-annoksen saaneista eläimistä sai suojan. 87 % eläimistä, jotka altistettiin rokotteen kannalle heterologisella kannalla, sai suojan kahden rokoteannoksen jälkeen ja yksi annos heterologista rokotetta suojasi 56 % eläimistä.

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

Tehoa heterologiselle virukselle A/Indonesia/5/2005 altistamiselle on myös tutkittu. Fretit saivat yhden tai kaksi rokoteannosta (A/Vietnam/1194/2004). Kaksi rokoteannosta suojasi 92 % eläimistä ja yksi annos rokotetta suojasi 50 % eläimistä A/Indonesia/5/2005-viruksella altistamista vastaan. Keuhkovauriot vähenivät rokotetuilla ryhmillä. Viruksen leviäminen ja sen titterit keuhkoissa vähenivät, mikä viittaa siihen, että rokotus saattaa vähentää viruksen tarttumisriskiä.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Ei oleellinen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

# **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

## **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Kaliumkloridi (E508)  
Kaliumdivetyfosfaatti (E340)  
Dinatriumfosfaattidihydraatti (E339)  
Magnesiumkloridihexahydraatti (E511)  
Kalsiumklorididihydraatti (E509)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Adjuvantti, ks. kohta 2

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.



## **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

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

Pakkauskoot: 1 tai 10 esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ravista varovasti ennen käyttöä.

Ravistamisen jälkeen AFLUNOV-rokote on normaalilta ulkonäöltään maidonvalkoinen neste.

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

Käyttämätön rokote tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia.

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

EU/1/10/658/001-002

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.11.2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.07.2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

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

## **LIITE II**

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

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

### Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

Reseptilääke.

### **• Erän virallinen vapauttaminen**

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

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

### Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset (PSUR)

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

PSUR-katsausten toimittaminen, kun AFLUNOVIA käytetään influenssapandemiatilanteessa:

Pandemiatilanteessa PSUR-raporttien vuosittainen toimittamistiheys ei ehkä ole riittävä pandemiarokotteen turvallisuuden seurannan kannalta, sillä suuri määrä ihmisiä altistuu rokotteelle lyhyessä ajassa. Tässä tilanteessa tarvitaan nopeaa tiedonvälitystä sellaisten turvallisuustietojen osalta, joilla voi olla suuri vaikutus hyöty-riskisuhteen arvioimiseen pandemiatilanteessa. Kumulatiivisten turvallisuustietojen nopea arviointi suhteessa altistumiseen tulee olemaan erittäin tärkeää regulatoristen päätösten kannalta sekä rokotettavan väestön suojaamiseksi.

Heti kun pandemia on julistettu ja eläinperäinen rokote on käytössä, myyntiluvan haltijan on toimitettava useammin yksinkertaistettuja PSUR-raportteja, joiden toimittamistiheys on määritelty riskienhallintasuunnitelmassa (RMP).

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

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

### **LIITE III**

### **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### KARTONKIRASIA

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

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

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

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) - kannan kaltainen virus (NIBRG-23) (haara 2.2.1)  
7,5 mikrogrammaa hemagglutiniinia

**Adjuvantti:** MF59C.1-öljy vesiemulsiossa, joka sisältää skvaleenia öljypohjana, joka on stabiloitu polysorbaatti 80:lla, sorbitaanitrioleaattilla, natriumsitraatilla ja sitruunahapolla.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi  
Kaliumkloridi (E508)  
Kaliumdivetyfosfaatti (E340)  
Dinatriumfosfaattidihydraatti (E339)  
Magnesiumkloridihexahydraatti (E511)  
Kalsiumklorididihydraatti (E509)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio

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

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

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

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ravista varovasti ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Hävittävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia.

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/10/658/001 1 esitäytetty ruisku

EU/1/10/658/002 10 esitäytettyä ruiskua

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**



## 15. KÄYTTÖOHJEET

## 16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

## 17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

## 18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}

SN:

NN:

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

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

AFLUNOV-injektio  
Eläinperäinen H5N1-influenssarokote  
Lihakseen

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

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

0,5 ml

**6. MUUTA**

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

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **AFLUNOV injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku**

Eläinperäinen influenssarokote (H5N1) (pinta-antigeeni, inaktivoitu, adjuvanttia sisältävä)

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

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

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

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

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

AFLUNOV on rokote vähintään 18-vuotiaille aikuisille. Se on tarkoitettu annettavaksi eläinperäisten (linnuista lähtöisin olevien) influenssavirusten aiheuttamien epidemioiden, jotka voivat kehittyä pandemioiksi, yhteydessä, estämään H5N1-viruksen(jotka ovat samanlaisia kuin kohdassa 6 ilmoitettu rokotekanta) aiheuttamaa influenssaa.

Eläinperäiset influenssavirukset tarttuvat ajoittain ihmisiin ja voivat aiheuttaa sairauksia, jotka vaihtelevat lievästä ylähengitysteiden infektiosta (kuume ja yskä) taudin nopeaan etenemiseen, jolloin seurauksena voi olla vakava keuhkokuume, äkillinen hengitysvaikeusoireyhtymä, sokki ja jopa kuolema. Ihmisillä todetut infektiot johtuvat pääasiassa kontaktista infektiota kantavien eläinten kanssa, mutta ne eivät leviä helposti ihmisestä toiseen.

AFLUNOV on tarkoitettu annettavaksi myös silloin, kun varaudutaan ennakolta saman tai samankaltaisen kannan aiheuttamaan mahdolliseen pandemiaan.

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

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

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

**Sinulle ei saa antaa AFLUNOV-valmistetta**

- jos sinulla on aikaisemmin ollut äkillinen, hengenvaarallinen allerginen reaktio jollekin AFLUNOV-valmisteen aineosalle (lueteltu kohdassa 6) tai jollekin jäämäaineelle: kananmunan tai kanan proteiinille, ovalbumiinille, formaldehydille, kanamysiinille tai neomysiinisulfaatille (antibiootteja), hydrokortisonia tai setyyli(trimetyyliammonium)bromidille (CTAB). Allergisen reaktion oireita voivat olla kutiava ihottuma, hengenahdistus ja kasvojen tai kielen turvotus.

Rokottaminen AFLUNOV-rokotteella saattaa kuitenkin olla pandemiatilanteessa aiheellista edellyttäen, että asianmukainen hoito on heti saatavilla allergisen reaktion varalta.

## **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen tämän rokotteen saamista

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

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

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

AFLUNOV ei välttämättä anna täydellistä suojaa kaikille rokotetuille, varsinkaan iäkkäille henkilöille ja niille, joilla on heikentynyt immuunipuolustusjärjestelmä (kuten esimerkiksi HIV-potilaat) tai niille, joilla on pitkäaikaisia perussairauksia (kuten esimerkiksi diabetes, keuhkosairaus tai sydänvaivat). Kerro lääkärille, jos sinulla on heikko immuunipuolustusjärjestelmä tai jokin pitkäaikainen perussairaus.

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

## **Muut lääkevalmisteet ja AFLUNOV**

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

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

## **Raskaus ja imetys**

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

## Ajaminen ja koneiden käyttö

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

## AFLUNOV sisältää natriumia ja kaliumia

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

### 3. Miten AFLUNOV-valmistetta annetaan

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

Vähintään 18-vuotiaat aikuiset:

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

Tietoa käytöstä yli 70-vuotiaille on vain vähän.

### Käyttö lapsille

6 kuukauden – 17 vuoden ikäiset lapset

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

Alle 6 kuukauden ikäiset lapset

Rokottamista ei tällä hetkellä suositella tässä ikäryhmässä.

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

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

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

- Kipu pistoskohdassa
- Pistoskohdan ihon kovettumat
- Pistoskohdan punoitus
- Pistoskohdan turvotus
- Lihassärky
- Päänsärky
- Väsymys
- Yleinen huonovointisuus
- Vilunväristykset

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

- Pistoskohdan ihon mustelmat
- Nivelsärky
- Kuume ja pahoinvointi
- Hikoilu

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

- Anafylaksia (vaikeat allergiset reaktiot)

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

Haittavaikutuksia potilailla, joilla on pitkäaikaisia perussairauksia, kuten esimerkiksi diabetes, keuhkosairaus tai sydänvaivat, ja joilla immuunipuolustusjärjestelmä on heikentynyt (immuunipuutteisuus), kuten esimerkiksi HIV-potilaat

Pahoinvointi, nivelsärky, ripuli ja ruokahaluttomuus olivat hyvin yleisesti raportoituja haittavaikutuksia tässä potilasryhmässä. Lisäksi oksentelua raportoitiin usein.

Haittavaikutuksia lapsilla ja nuorilla (6 kuukautta – 17 vuotta) tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa

Hyvin yleisesti raportoituja yleisiä haittavaikutuksia ikäryhmässä 6–35 kuukautta olivat pistoskohdan punoitus, lihaskivut, ärtyisyys ja poikkeava itkeminen. Hyvin yleisesti raportoituja reaktioita ikäryhmässä 36 kuukautta – 17 vuotta olivat kipu, päänsärky ja väsymys.

Muita harvinaisia haittavaikutuksia rutiinikäytön jälkeen:

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

- Yleistyneet ihoreaktiot, mukaan lukien
  - Kutina
  - Urtikaria (nokkosihottuma)
  - Ihottuma tai ihon ja limakalvojen turpoaminen
  - Angioedeema (allergisesta reaktiosta johtuva poikkeava ihoturvotus, yleensä silmien ympärillä, huulissa, kielessä, käsissä tai jaloissa)
- Suolistohäiriöt, kuten:
  - Pahoinvointi
  - Oksentelu
  - Vatsakipu
  - Ripuli
- Päänsärky, huimaus, uneliaisuus, pyörrytys
- Hermoston häiriöt, kuten
  - Voimakas yhtä tai useampaa hermoa pitkin tuntuva pistävä tai sykkivä kipu
  - Pistely
  - Kouristuskohtaukset
  - Neuriitti (hermotulehdus)
- Suurentuneet imusolmukkeet, sydämentykytyys (epäsäännöllinen tai voimakas sydämensyke), sydämen tiheälyöntisyys (normaalia nopeampi sydämensyke), heikotus, kivut raajoissa, yskä ja voimattomuus (epätavallinen heikkous)

- Allergiset reaktiot, joiden yhteydessä mahdollisesti hengenhädistystä, hengityksen vinkuminen, kurkun turpoaminen tai verenpaineen lasku liian matalaksi, mikä voi hoitamattomana johtaa sokkiin. Lääkärit ovat tietoisia tästä ja osaavat tarvittaessa antaa oikeanlaista ensiapua.

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

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

- Verihiutaleiden niukkuus, joka voi johtaa verenvuotoon tai mustelmiin.
- Vaskuliitti (verisuonitulehdus, joka voi aiheuttaa ihottumaa, nivelkipua ja munuaisoireita)
- Monimuotoinen rakkulainen punavihoittuma (eräänlainen allerginen ihoreaktio, jonka aiheuttavat lääkkeet, infektiot tai sairaudet)
- Hermoston häiriöt, kuten enkefalomyeliitti (keskushermoston tulehdus), sekä Guillain–Barrén oireyhtymänä tunnettu halvaustyyppe
- Pistoskohdan turvotus, kipu ja punoitus, joka ulottuu yli 10 cm:n alueelle ja kestää yli viikon (pistoskohdan selluliitin (ihonalaisen sidekudoksen tulehduksen kaltainen reaktio)
- Yli viikon kestävä laaja turvotus raajassa, johon pistos on annettu

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

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

### **Mitä AFLUNOV sisältää**

#### Vaikuttava aine:

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

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) -kannan kaltainen virus (NIBRG-23) (haara 2.2.1)

7,5 mikrogrammaa\*\* 0,5 ml:n annosta kohti

\* kasvatettu terveiden kanojen hedelmöityissä kananmunissa

\*\* ilmaistaan mikrogrammoina hemagglutiniinia.



- Adjuvantti MF59C.1:  
Yksi 0,5 ml:n rokoteannos sisältää 9,75 mg skvaleenia, 1,175 mg polysorbaatti 80:aa, 1,175 mg sorbitaanitrioleaattia, 0,66 mg natriumsitraattia ja 0,04 mg sitruunahappoa.
- Muut aineet:  
Muut aineet ovat: natriumkloridi, kaliumkloridi, kaliumdivetyfosfaatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, magnesiumkloridiheksahydraatti, kalsiumklorididihydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

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

AFLUNOV on injektioneste, suspensio, esitötetyssä ruiskussa.

Suspensio on maidonvalkoinen neste.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja:**

#### **Myyntiluvan haltija**

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia.

#### **Valmistaja**

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Alankomaat

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

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

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