

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

AFLUNOV suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.
Cjepivo protiv zoonozne influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano).

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Površinski antigeni virusa influence (hemaglutinin i neuraminidaza)* soja:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-sličan soj (NIBRG-23) (klada 2.2.1) 7,5 mikrograma**
po dozi od 0,5 ml

* umnožen u oplodjenim kokošjim jajima iz jata zdravih kokoši

** izraženo u mikrogramima hemaglutinina.

Adjuvans MF59C.1 koji sadrži:

skvalen	9,75 miligrama na 0,5 ml
polisorbitat 80	1,175 miligrama na 0,5 ml
sorbitan trioleat	1,175 miligrama na 0,5 ml
natrijev citrat	0,66 miligrama na 0,5 ml
citratna kiselina	0,04 miligrama na 0,5 ml

Pomoćne tvari s pomoćnim učinkom

Cjepivo sadrži 1,899 miligrama natrija i 0,081 miligrama kalija po dozi od 0,5 ml.

AFLUNOV može sadržavati ostatke jaja i pilećih proteina, ovalbumina, kanamicina, neomicinsulfata, formaldehida, hidrokortizona i cetiltrimetilamonijeva bromida koji se upotrebljavaju tijekom postupka proizvodnje (vidjeti dio 4.3).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.
Mliječnobijela tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aktivna imunizacija protiv podtipa H5N1 virusa influence A.

Ova indikacija temelji se na podacima o imunogenosti u zdravih ispitanika u dobi od 18 godina naviše nakon primjene dviju doza cjepiva koje sadrži A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-sličan soj (vidjeti dio 4.4 i 5.1).

AFLUNOV se mora koristiti u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i starije osobe (18 godina naviše):

Jedna doza od 0,5 ml na odabrani datum.

Drugu je dozu od 0,5 ml potrebno dati nakon intervala od najmanje 3 tjedna.

AFLUNOV je procijenjen u zdravih odraslih osoba (u dobi od 18 do 60 godina) i zdravih starijih osoba (u dobi od 60 godina naviše) uz raspored primarnog cijepljenja po principu na dan 1, pa 22 dana te booster cijepljenje (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Postoji ograničeno iskustvo u osoba starijih od 70 godina (vidjeti dio 5.1).

U slučaju službeno proglašene pandemije influence prouzročene virusom A/H5N1 osobe prethodno cijepljene s jednom ili dvije doze cjepiva AFLUNOV koje je sadržavalo antigen hemaglutinin (HA) dobiven iz različite klade (genetske podskupine) istog podtipa influence kao pandemijski soj influence mogu primiti samo jednu dozu cjepiva AFLUNOV umjesto dviju doza koje su potrebne u prethodno necijepljenih pojedinaca (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost cjepiva AFLUNOV u ispitanika mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene.

Trenutno dostupni podaci u ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 18 godina opisani su u dijelu 5.1 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Nema dostupnih podataka za djecu mlađu od 6 mjeseci.

Način primjene

Imunizacija se provodi intramuskularnom injekcijom u deltoidni mišić.

4.3 Kontraindikacije

Anamneza anafilaktičke (tj. po život opasne) reakcije na bilo koji sastojak ovog cjepiva ili na ostatne tvari koje se u cjepivu nalaze u tragovima (jaja i pileće proteine, ovalbumin, kanamicin, neomicinsulfat, formaldehid, hidrokortizon i cetiltrimetilamonijev bromid).

Međutim, u pandemijskoj situaciji prouzročenoj sojem koji je uključen u ovo cjepivo, možda će biti potrebno dati cjepivo pojedincima s anafilaksijom u anamnezi kao što je gore definirano, pod uvjetom da su prostorije za oživljavanje odmah dostupne u slučaju potrebe.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivosti bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Potreban je oprez pri primjeni cjepiva u osoba s poznatom preosjetljivošću na djelatnu tvar, na bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 i na tvari u tragovima (jaja i pileće proteine, ovalbumin, kanamicin, neomicinsulfat, formaldehid, hidrokortizon i cetiltrimetilamonijev bromid).

Kao i kod svih injekcijskih cjepiva, odgovarajuće liječenje i medicinski nadzor trebaju uvijek biti lako dostupni u slučaju pojave rijetkog anafilaktičkog događaja nakon primjene cjepiva.

U bolesnika s febrilnom bolešću imunizaciju se mora odgoditi dok se vrućica ne povuče.

Cjepivo se ni u kojim okolnostima ne smije primijeniti intravaskularno ili intradermalno.

Nema podataka o supkutanoj primjeni cjepiva AFLUNOV. Stoga zdravstveni radnici moraju procijeniti koristi i moguće rizike primjene cjepiva u pojedinaca s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem s krvarenjem zbog kojeg bi bila kontraindicirana intramuskularna injekcija, osim ako moguće koristi nadilaze rizik od krvarenja.

Zaštita od influence

Nije utvrđen imunološki korelat zaštite za influencu A (H5N1).

Zaštitni imunosni odgovor se možda neće postići u svih cijepljenih osoba. Odgovor protutijela u bolesnika s endogenom ili jatrogenom imunosupresijom može biti nedostatan. Na temelju humoralnog imunonosnog odgovora na A/turkey/Turkey/1/2005 soj iz cjepiva, nakon primitka dvije doze cjepiva AFLUNOV, zaštitni imunosni odgovor ne mora se postići u svih cijepljenih. Nadalje, stvaranje antitijela u bolesnika s endogenom ili jatrogenom imunosupresijom može biti nedovoljno za omogućavanje zaštite. Izvjesni stupanj križnog reaktivnog imunonosnog odgovora primjećen je protiv virusa H5N1 koji pripadaju kladama različitim od klada soja iz cjepiva. Stupanj zaštite koji se postiže za sojeve H5N1 drugih klada nije poznat (vidjeti dio 5.1).

Budući da se preporučuje druga doza, treba uzeti u obzir da ne postoje podaci o sigurnosti, imunogenosti ili djelotvornosti koji bi poduprli međusobnu zamjenjivost cjepiva AFLUNOV i drugih monovalentnih H5N1 cjepiva.

Sinkopa (nesvjestica) može uslijediti nakon, ili čak i prije bilo kojeg cijepljenja kao psihogeni odgovor na ubod iglom. Može biti praćena s nekoliko neuroloških znakova kao što su prolazni poremećaj vida, parestezija i toničko-klonički pokreti udova tijekom oporavka. Važno je osigurati odgovarajuće mjere zaštite kako bi se izbjegle ozljede prilikom nesvjestice.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Cjepivo AFLUNOV se može primijeniti istodobno s neadjuvantiranim cjepivima protiv sezonske influence a imunizacija se mora provesti na različitim udovima.

Nema podataka o istodobnoj primjeni cjepiva AFLUNOV s drugim cjepivima osim neadjuvantiranih sezonskih cjepiva protiv influence.

Ako se razmatra istodobna primjena s drugim cjepivom, imunizaciju treba provesti na suprotnim udovima. Važno je napomenuti da se nuspojave mogu pojačati.

Imunološki odgovor može biti slabiji ako je bolesnik podvrgnut imunosupresijskoj terapiji.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci dobiveni su od žena koje su zatrudnjele tijekom kliničkih ispitivanja s cjepivom AFLUNOV ili sličnim pandemijskim H1N1v cjepivima adjuvantiranim s MF59C.1.

Procjenjuje se da je 2009, tijekom pandemije H1N1 više od 90 000 žena cijepljeno tijekom trudnoće cjepivom Focetria (pandemijskim H1N1v cjepivom sličnim cjepivu AFLUNOV) koje sadrži istu količinu adjuvansa MF59C.1 kao AFLUNOV.

Spontane prijave štetnih događaja tijekom praćenja nakon stavljanja cjepiva u promet kao i intervencijsko ispitivanje ne ukazuju da izloženost cjepivu Focetria ima izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću.

Nadalje, dva opsežna opservacijska ispitivanja dizajnirana kako bi ocijenila sigurnost izloženosti cjepivu Focetria u trudnoći, nisu pokazala poraz stopa gestacijskog dijabetesa, preeklampsije, pobačaja, mrtvorodenih, niske porođajne težine, prijevremenog poroda, smrti novorođenčadi i urođenih malformacija u skupini od gotovo 10 000 cijepljenih trudnica i njihovih potomaka u usporedbi s necijepljenim kontrolnim skupinama.

Budući da se ne očekuje primjena cjepiva AFLUNOV u hitnoj situaciji, njegova primjena tijekom trudnoće može se odgoditi kao mjera opreza.

Zdravstveni radnici trebaju procijeniti korist i moguće rizike davanja cjepiva trudnicama uzimajući u obzir službene preporuke.

Dojenje

Nema podataka o uporabi cjepiva AFLUNOV tijekom dojenja. Potrebno je razmotriti moguće koristi za majku i rizike za dojenče prije primjene cjepiva AFLUNOV tijekom dojenja.

Plodnost

Nema podataka koji se odnose na plodnost u ljudi. Ispitivanje na kunićima nije pokazalo reproduktivnu ili razvojnu toksičnost cjepiva AFLUNOV (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Neke od nuspojava spomenutih u dijelu 4.8. mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Incidencija nuspojava procijenjena je u sedam kliničkih ispitivanja sa zdravim odraslim ispitanicima u koja je bilo uključeno više od 4300 odraslih osoba i osoba starije dobi koje su primile AFLUNOV (najmanje 7,5 µg HA, adjuvantirano). Bilo je 3872 ispitanika u dobi od 8 do 60 godina, 365 ispitanika u dobi od 61 do 70 godina i 89 ispitanika starijih od 70 godina. Sigurnosni profil sličan je u svim provedenim kliničkim ispitivanjima cjepiva AFLUNOV koje je sadržavalo ili soj A/turkey/Turkey/1/2005 ili soj A/Vietnam/1194/2004.

U skladu s podacima dobivenim ispitivanjem izazvanih reakcija, zabilježen je opći trend smanjivanja broja prijavljenih lokalnih reakcija nakon drugog cijepljenja u usporedbi s prvom dozom. Bez obzira na dozu antigena, gotovo sve sistemske reakcije prijavljene su na dan cijepljenja (1. dan) ili tijekom sljedeća 3 dana.

Podaci o sigurnosti booster doze cjepiva AFLUNOV ograničeni su na tri ispitivanja (V87P1, V87P2 i V87P1E1) koja su uključivala 116 odraslih osoba (18-60 godina) i 56 starijih osoba (≥61 godine). Nije prijavljeno nikakvo povećanje reakcija kod primjene booster doze 6-18 mjeseci nakon početne serije cijepljenja. Blago povećanje reakcija u odraslih osoba prijavljeno kod primjene booster doze 18 mjeseci nakon početne serije cijepljenja. U starijih osoba prijavljene reakcije povećale su se s trećom booster dozom samo u usporedbi s drugom dozom.

Tablični popis nuspojava

Stope nuspojava prijavljenih nakon bilo koje doze primljenog cjepiva (tj. 1., 2. ili boostera) bile su slične i navedene su prema MedDRA definicijama učestalosti nuspojava i klasifikaciji organskih sustava:

Vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 i <1/10), manje često (≥1/1000 i <1/100), rijetko (≥1/10 000 i <1/1000) i vrlo rijetko (<1/10 000).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja		
Poremećaji probavnog sustava		mučnina	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		znojenje	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija	artralgija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	oticanje na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije, otvrdnuće na mjestu injekcije, crvenilo na mjestu injekcije, umor, malaksalost, zimica	ekhimoza na mjestu injekcije, vrućica	anafilaksija

Većina ovih nuspojava uglavnom nestaje u roku od 1 do 2 dana bez liječenja.

Klinička ispitivanja u posebnim populacijama bolesnika

Nuspojave u posebnim populacijama procjenjivane su u dva klinička ispitivanja, V87_25 i V87_26, koja su uključivala odrasle ispitanike (18-60 godina) i ispitanike starije dobi (≥61 godine) koji su bili ili zdravi ili su imali postojeće medicinsko stanje ili stanje imunosupresije.

	Ispitivanje V87_25				Ispitivanje V87_26			
	Medicinsko stanje		Zdravi		Imunokompromitirani		Zdravi	
	Odrasli (20-60 godina)*	Starije osobe (61-84 godine)*	Odrasli (19-60 godina)*	Starije osobe (61-79 godina)*	Odrasli (20-60 godina)*	Starije osobe (61-84 godine)*	Odrasli (18-59 godina)*	Starije osobe (61-91 godina)*
Broj ispitanika	N=145	N=149	N=59	N=58	N=147	N=148	N=58	N=62

*trenutni raspon dobi populacije uključene u ispitivanje

U ispitivanjima V87_25 i V87_26, sigurnost cjepiva AFLUNOV u zdravih odraslih i starijih ispitanika bila je konzistentna s podacima o sigurnosti primjene dobivenim u prethodnim kliničkim ispitivanjima. Međutim, u imunokompromitiranih ispitanika u dobi od 18 do 60 godina, prijavljena je nešto viša stopa mučnine (13,0%). Nadalje, više stope artralgije (do 23,3%) zabilježene su i u odraslih i u starijih ispitanika koji su bili imunokompromitirani ili s postojećim medicinskim stanjem.

Sljedeće poticane prijave nuspojava prikupljene su dodatno u ova dva ispitivanja i zabilježene sa sljedećom učestalosti javljanja u svim skupinama ispitanika koji su primili cjepivo AFLUNOV neovisno o dobi i zdravstvenom stanju: dijareja (do 11,9%), gubitak apetita (do 10,9%) i povraćanje (do 1,7%). U oba ispitivanja, ispitanici s postojećim medicinskim stanjem i stanjem imunosupresije prijavili su veću učestalost pojave dijaree, gubitka apetita i povraćanja u usporedbi sa zdravim ispitanicima (neovisno o dobi).

Praćenje nakon stavljanja gotovog lijeka u promet
Nema dostupnih podataka o praćenju nakon stavljanja gotovog lijeka u promet nakon primjene cjepiva AFLUNOV.

Opis odabranih nuspojava

Sljedeći štetni događaji prijavljeni su tijekom praćenja nakon stavljanja u promet cjepiva Focetria (pandemijskog cjepiva protiv H1N1 sličnog cjepivu AFLUNOV) koji sadrži jednaku količinu adjuvanta MF59C.1 kao i cjepivo AFLUNOV, odobrenog za primjenu u djece u dobi od 6 mjeseci i starije, odraslih i starijih osoba.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Limfadenopatija

Poremećaji imunološkog sustava

Alergijske reakcije, anafilaksija uključujući dispneju, bronhospazam i edem larinksa, koji u rijetkim slučajevima dovode do šoka

Poremećaji živčanog sustava

Glavobolja, omaglica, somnolencija, sinkopa, neurološki poremećaji poput neuralgije, parestezije, konvulzija i neuritisa

Srčani poremećaji

Palpitacije, tahikardija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Kašalj

Poremećaji probavnog sustava

Gastrointestinalni poremećaji poput mučnine, povraćanja, boli u abdomenu i dijaree

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Generalizirane kožne reakcije, uključujući svrbež, urtikariju ili nespecifični osip, angioedem

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Slabost mišića, bol u udovima

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Astenija

Sljedeći dodatni štetni događaji prijavljeni su tijekom praćenja nakon stavljanja u promet sezonskih neadjuvantiranih trovalentnih cjepiva u svim dobnim skupinama i sezonskog trovalentnog MF59 adjuvantiranog podjediničnog cjepiva protiv influence, a koje je odobreno za primjenu u starijih osoba u dobi od 65 godina navise:

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Trombocitopenija (u nekim slučajevima broj trombocita reverzibilno se spustio na manje od 5000 mm³)

Poremećaji živčanog sustava

Neurološki poremećaji kao što su encefalomijelitis i Guillain Barréov sindrom

Krvožilni poremećaji

Vaskulitis koji može biti povezan s prolaznom zahvaćenošću bubrega

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Multiformni eritem

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Prekomjerno oteknuće ekstremiteta u koji je ubrizgano cjepivo, a koje traje duže od jednog tjedna, reakcija nalik celulitisu na mjestu injekcije (nekoliko slučajeva oteknuća, bola i crvenila na mjestu injekcije, veličine preko 10 cm i s trajanjem dužim od jednog tjedna)

Pedijatrijska populacija

Incidencija nuspojava cjepiva AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) procijenjena je u jednom kliničkom ispitivanju (V87P6) u djece (u dobi od 6 mjeseci do 17 godina). Bez obzira na dob reaktogenost je bila viša nakon prve doze nego nakon drugog cijepljenja. Reaktogenost nakon treće doze, primijenjene 12 mjeseci nakon prve doze, bila je viša nego nakon prve i druge doze. Postoci ispitanika koji su prijavili lokalne reakcije bili su viši u starijim dobnim skupinama, uglavnom zbog većeg broja prijava boli. Eritem i pojačana osjetljivost bili su najčešće prijavljene izazvane lokalne reakcije u male djece, a razdražljivost i neuobičajena plačljivost bile su najčešće prijavljene izazvane sistemске reakcije. Najčešće prijavljena izazvana lokalna reakcija u djece i adolescenata bila je bol, dok su umor i glavobolja bili najčešće prijavljene izazvane sistemске reakcije. U svim dobnim skupinama mali postoci ispitanika prijavili su vrućicu.

	Injekcija 1	Injekcija 2	Injekcija 3
	AFLUNOV	AFLUNOV	AFLUNOV
Mala djeca (6-<36 mjeseci)	N=145	N=138	N=124
Bilo koja	76%	68%	80%
Lokalna	47%	46%	60%
Sistemska	59%	51%	54%
Vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	0%	0%	0%
Bilo koja druga nuspojava	54%	49%	35%
Djeca (3-<9 godina)	N=96	N=93	N=85
Bilo koja	72%	68%	79%
Lokalna	66%	58%	74%
Sistemska	32%	33%	45%
Vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	4%	2%	6%
Bilo koja druga nuspojava	36%	31%	19%
Adolescenti (9-<18 godina)	N=93	N=91	N=83
Bilo koja	91%	82%	89%
Lokalna	81%	70%	81%
Sistemska	69%	52%	69%
Vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	0%	1%	2%
Bilo koja druga nuspojava	30%	27%	22%

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Cjepivo protiv influence, ATK oznaka: J07BB02.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička ispitivanja s cjepivom AFLUNOV provedena su ili sa prethodnim sojem A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (klada 1) ili sa trenutnim A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (klada 2.2.1).

Imunološki odgovor na cjepivo AFLUNOV A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) i A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)

Odrasli (18-60 godina)

Kliničko ispitivanje faze II (V87P1) provedeno je s cjepivom AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) na 312 zdravih odraslih osoba. Dvije doze cjepiva AFLUNOV primijenjene su s razmakom od tri tjedna u 156 zdravih odraslih osoba. Imunogenost je procjenjivana u 149 ispitanika. U kliničko ispitivanju faze III (V87P13) uključene su 2693 odrasle osobe od kojih je 2566 primilo dvije doze cjepiva AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) primijenjene u razmaku od tri tjedna. Imunogenost je procijenjena u podskupini (N=197) ispitanika. U treće kliničko ispitivanje (V87P11) uključene su 194 odrasle osobe koje su primile dvije doze cjepiva AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) u razmaku od tri tjedna. Imunogenost je procijenjena u 182 ispitanika.

Stopa seroprotekcije*, stopa serokonverzije** i čimbenik serokonverzije*** za anti-HA protutijela na virus H5N1 A/Vietnam/1194/2004 i na virus H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u odraslih osoba izmjereni SRH analizom bili su sljedeći:

Anti-HA protutijelo (SRH)	Studija V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=149	Studija V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=197	Studija V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dan nakon 2. doze N=182
Stopa seroprotekcije (95%CI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Stopa serokonverzije (95%CI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Čimbenik serokonverzije (95%CI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anti-HA protutijelo (SRH)	Studija V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=69	Studija V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=128	-
Početni serostatus	<4 mm ²	≥4 mm ²	-
Stopa seroprotekcije (95%CI)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Stopa serokonverzije (95%CI)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Čimbenik serokonverzije (95%CI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

* Seroprotekcija: SRH površina ≥25 mm²

** Serokonverzija je definirana kao SRH površina ≥25 mm² u ispitanika koji su bili seronegativni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana ≤4 mm²) ili značajni (njamanje 50%-tni) porast

SRH površine za ispitanike koji su bili seropozitivni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana $>4 \text{ mm}^2$)

*** omjeri srednje geometrijske vrijednosti (GMR, engl. geometric mean ratios) SRH-a

Rezultati mikroneutralizacije (MN) na homologni virus A/Vietnam/1194/2004 upućuju na stopu seroprotekcije i serokonverzije u rasponu od 67% (60-74) do 85% (78-90), odnosno od 65% (58-72) do 83% (77-89). Imunološki odgovor na cijepljenje procijenjen MN analizom u skladu je s rezultatima dobivenim SRH analizom.

Rezultati MN analize u Studiji V87P11 na homologni virus A/turkey/Turkey/1/2005 upućuju na stopu seroprotekcije i serokonverzije od 85% (79-90), odnosno 93% (89-96). Imunološki odgovor na cijepljenje procijenjen MN analizom u skladu je s rezultatima dobivenim SRH analizom.

Postojanost protutijela nakon primarnog cijepljenja u ovoj populaciji procijenjena je na temelju inhibicije hemaglutinacije (HI), SRH i MN analiza. U usporedbi s razinama protutijela dobivenim 43. dan nakon dovršetka rasporeda prvog cijepljenja, razine protutijela 202. dana smanjile su se za 1/5 do 1/2 u odnosu na prethodne vrijednosti.

Starije osobe (>61 godina)

Stopa seroprotekcije*, stopa serokonverzije** i čimbenik serokonverzije*** za anti-HA protutijela na virus H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 i na virus A/turkey/Turkey/1/2005) u ispitanika u dobi od 61 godinu i starijih (ograničen broj ispitanika bio je stariji od 70 godina; N=123) izmjereni SRH analizom i procijenjeni u tri klinička ispitivanja bili su sljedeći:

Anti-HA protutijelo (SRH)	Studija V87P1 A/Vietnam/1194/200421 dan nakon 2. doze N=84 ^a	Studija V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=210 ^b	Studija V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dan nakon 2. doze N=132 ^c
Stopa seroprotekcije (95%CI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Stopa serokonverzije (95%CI)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Čimbenik serokonverzije (95%CI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anti-HA protutijelo (SRH)	Studija V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=66	Studija V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=143
Početni serostatus	$<4 \text{ mm}^2$	$\geq 4 \text{ mm}^2$
Stopa seroprotekcije (95%CI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Stopa serokonverzije (95%CI)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Čimbenik serokonverzije (95%CI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

^a dob 62-88 godina; ^b dob 61-68 godina; ^c dob 61-89 godina

* Seroprotekcija: SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonverzija je definirana kao SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$ u ispitanika koji su bili seronegativni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana $\leq 4 \text{ mm}^2$) ili značajni (najmanje 50%-tni) porast SRH površine za ispitanike koji su bili seropozitivni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana $>4 \text{ mm}^2$)

*** GMR vrijednosti SRH

Rezultati MN analize na homologni virus A/Vietnam/1194/2004 upućuju na stopu seroprotekcije i serokonverzije u rasponu od 57% (50-64) do 79% (68-87), odnosno od 55% (48-62) do 58% (47-69). Rezultati MN analize, slični rezultatima SRH analize, pokazali su snažan imunološki odgovor nakon dovršetka primarnog cijepljenja u populaciji starijih ispitanika.

Rezultati MN analize u Studiji V87P11 na homologni virus A/turkey/Turkey/1/2005 upućuju na stopu seroprotekcije i serokonverzije od 68% (59-75) odnosno 81% (74-87). Imunološki odgovor na cijepljenje procijenjen MN analizom sličan je rezultatima SRH analize.

Na temelju podataka prikupljenih u ispitivanjima V87P1, V87P11 i V87_13, postojanost protutijela nakon prvog cijepljenja u starijih ispitanika procijenjena na temelju HI, SRH i MN analiza smanjila se s 1/2 na 1/5 njihove postvakcinalne razine 202. dana u usporedbi s 43. danom nakon dovršetka rasporeda primarnog cijepljenja. Do 50% (N=33) starijih ispitanika u dobi od 62 do 88 godina imuniziranih cjepivom AFLUNOV u ispitivanju V87P1 imalo je serozaštitu šest mjeseci.

Treća (booster) doza cjepiva AFLUNOV primijenjena je 6 mjeseci nadalje nakon prvog cijepljenja. Rezultati su prikazani SRH vrijednostima.

Stopa seroprotekcije*, stopa serokonverzije** i čimbenik serokonverzije*** za anti-HA protutijela na virus H5N1 A/Vietnam/1194/2004 izmjereni SRH analizama bili su sljedeći:

	Studija V87P1 odrasli booster nakon 2. doze	Studija V87P2 odrasli booster nakon 2. doze	Studija V87P1 starije osobe booster nakon 2. doze
SRH	N=71	N=13	N=38
Stopa seroprotekcije (95%CI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Stopa serokonverzije (95%CI)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Čimbenik serokonverzije (95%CI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Seroprotekcija: SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonverzija je definirana kao SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$ u ispitanika koji su bili seronegativni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana $\leq 4 \text{ mm}^2$) ili značajni (najmanje 50%-tni) porast SRH površine za ispitanike koji su bili seropozitivni na početku ispitivanja (površina SRH 1. dana $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR vrijednosti SRH

Podaci o križnoj reaktivnosti u odraslih

Križno reaktivan imunološki odgovor izazvan virusom A/Vietnam/1194/2004 na viruse A/turkey/Turkey/1/2005 i A/Indonesia/5/2005

Stanoviti heterologni imunološki odgovor na viruse A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; klada 2.2.1) i A/Indonesia/5/2005 (klada 2.1) bio je uočljiv nakon drugog i nakon trećeg cijepljenja, upućujući na križnu reaktivnost za soj klade 1 iz cjepiva i sojeve klade 2.

Stopa seroprotekcije*, stopa serokonverzije** i čimbenik serokonverzije*** za anti-HA protutijela na virus H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 nakon 2. doze u odraslih osoba u dobi od 18 do 60 godina, izmjereni SRH i HI analizama bili su sljedeći:

	Anti-HA protutijelo	Studija V87P12 21 dan nakon 2. doze N=60	Studija V87P3 21 dan nakon 2. doze N=30	Studija V87P13 21 dan nakon 2. doze N=197
SRH	Stopa seroprotekcije (95%CI)*	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Stopa serokonverzije (95%CI)**	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)

	Čimbenik serokonverzije (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	Stopa seroprotekcije (95%CI) ^o	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Stopa serokonverzije (95%CI) ^o	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Čimbenik serokonverzije (95%CI) ^{oo}	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Seroprotekcija: SRH površina ≥ 25 mm²

** Serokonverzija je definirana kao SRH površina ≥ 25 mm² u ispitanika koji su bili seronegativni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana ≤ 4 mm²) ili značajni (najmanje 50%-tni) porast SRH površine za ispitanike koji su bili seropozitivni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana > 4 mm²)

*** GMR vrijednosti SRH

o izmjereno HI analizom ≥ 40

oo omjeri srednje geometrijske vrijednosti (GMR) HI-a

Rezultati MN analize za tri klinička ispitivanja u gornjoj tablici pokazali su stopu seroprotekcije na virus A/turkey/Turkey/2005 u rasponu od 10% (2-27) do 39% (32-46) te stopu serokonverzije od 10% (2-27) do 36% (29-43). Rezultati MN analize pokazali su da je srednja geometrijska vrijednost (GMR) protiv virusa A/turkey/Turkey/2005 u rasponu od 1,59 do 2,95.

Križno reaktivan imunološki odgovor izazvan virusom A/turkey/Turkey/1/2005 na viruse A/Indonesia/5/2005 i A/Vietnam/1194/2004

Heterologni imunološki odgovor na virus A/Indonesia/5/2005 (klada 2.1) bio je uočljiv u studiji V87P11 nakon drugog cijepljenja, upućujući na križnu reaktivnost za soj klade 2.2.1 iz cjepljiva i sojeve klade 2.1.

Stopa seroprotekcije*, stopa serokonverzije** i čimbenik serokonverzije*** za anti-HA protutijela na viruse H5N1 A/ Indonesia/5/2005 i A/Vietnam/1194/2004 nakon 2. doze u odraslih osoba (18-60 godina) i starijih osoba (≥ 61 godina), izmjereni SRH i HI analizama bili su sljedeći:

Anti-HA protutijelo		V87P11 Odrasle osobe (18-60 godina) N=182		V87P11 Starije osobe (61-89 godina) ^a N=132	
		A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Stopa seroprotekcije (95%CI) [*]	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Stopa serokonverzije (95%CI) ^{**}	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Čimbenik serokonverzije (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	Stopa seroprotekcije (95%CI) ^o	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Stopa serokonverzije (95%CI) ^o	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Čimbenik serokonverzije (95%CI) ^{oo}	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

^a trenutni raspon godina populacije uključene u ispitivanje

* Seroprotekcija: SRH površina ≥ 25 mm²

** Serokonverzija je definirana kao SRH površina ≥ 25 mm² u ispitanika koji su bili seronegativni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana ≤ 4 mm²) ili značajni (najmanje 50%-tni) porast SRH površine za ispitanike koji su bili seropozitivni na početku ispitivanja (površina SRH 1. dana > 4 mm²)

- *** GMR vrijednosti SRH
- izmjereno HI analizom ≥ 40
- GMR vrijednosti HI-a

Rezultati MN analize za virus A/Indonesia/5/2005 pokazali su stopu seroprotekcije od 38% (31-45) u odraslih osoba (18-60 godina) i 14% (8-20) u starijih osoba (≥ 61 godina): stopa serokonverzije od 58% (50-65) u odraslih osoba i 30% (23-38) u starijih osoba te omjer srednje geometrijske vrijednosti (GMR) od 4,67 (3,95-5,56) u odraslih osoba i 2,19 (1,86-2,58) u starijih osoba.

Rezultati MN analize za virus A/Vietnam/1194/2004 pokazali su stopu seroprotekcije od 10% (6-16) u odraslih osoba (18-60 godina) i 6% (3-11) u starijih osoba (≥ 61 godina): stopu serokonverzije od 19% (13-25) u odraslih osoba i 7% (4-13) u starijih osoba te omjer srednje geometrijske vrijednosti (GMR) od 1,86 (1,63-2,12) u odraslih osoba i 1,33 (1,17-1,51) u starijih osoba.

Dugoročna imunološka memorija booster cjepiva:

Samo jedno cijepljenje cjepivom AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) izazvalo je snažan i brz serološki odgovor u ispitanika koji su primarno cijepljeni prije 6-8 godina s dvije doze različitog surogata cjepiva H5N koje je imalo istu formulaciju kao AFLUNOV, ali je sadržavalo soj H5N3.

U kliničkom ispitivanju faze I (V87P3) odrasli ispitanici u dobi od 18 do 65 godina koji su primarno cijepljeni pred 6-8 godina s 2 doze MF59-adjutantiranog cjepiva H5N3/A/Duck/Singapore/97, primili su 2 booster doze cjepiva AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004). SRH rezultati nakon prve doze koja je oponašala primarno cijepljenje preandemijskim cjepivom plus jednokratnu heterolognu booster dozu, pokazalo je stopu seroprotekcije i serokonverzije od 100% (74-100) i 18-sterostruki porast SRH površine (GMR).

Alternativni rasporedi cijepljenja:

U kliničkom ispitivanju kojim su se procjenjivala 4 različita rasporeda cijepljenja na 240 ispitanika u dobi od 18 do 60 godina, gdje je druga doza primijenjena 1, 2, 3 ili 6 tjedana nakon prve doze cjepiva AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004). Tri tjedna nakon 2. cijepljenja su u svim skupinama, određenim prema rasporedu cijepljenja, postignute visoke razine antitijela kako je procijenjeno s SRH. Stope SRH seroprotekcije kretale su se od 86% do 98%, stope serokonverzije od 64% do 90%, a GMR-a između 2,92 i 4,57. Magnituda imunološkog odgovora bila je niža u skupini koja je primila 2. dozu 1 tjedan kasnije, a viša u skupinama s rasporedom koji je imao duže intervale.

Ispitanici s postojećim medicinskim stanjima ili stanjima imunosupresije:

Imunogenost cjepiva AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) u odraslih (18-60 godina) i starijih (≥ 61 godina) ispitanika kod kojih postoji patološko stanje (Ispitivanje V87_25) ili stanje imunosupresije (uglavnom ispitanici s HIV-infekcijom) (Ispitivanje V87_26) u usporedbi sa zdravim odraslim osobama (18-60 godina) i osobama starije dobi (≥ 61 godina), procjenjivana je u dva randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja faze III (sa sezonskim trovalentnim inaktiviranim MF59-adjutantiranim pojediničnim cjepivom protiv influence odobrenim za primjenu u starijih ispitanika u dobi od 65 godina i starijih kao komparatora). U ispitivanju V87_25 bilo je 96 ispitanika starijih od 70 godina, dok ih je u ispitivanju V87_26 bilo 67. U oba ispitivanja su analize HI, SRH i MN nakon prve kao i nakon druge primijenjene doze pokazale imunogenost cjepiva AFLUNOV.

Srednja geometrijska vrijednost površine*, stope seroprotekcije*, stope serokonverzije* i faktora serokonverzije** za anti-HA protutijelo na H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 mjenom analizom SRH 21 dan nakon 2. doze bili su sljedeći:

Studija V87 25				
	Odrasli (20-60 godina) ^a	Odrasli (19-60 godina) ^a	Starije osobe (61-84 godine) ^a	Starije osobe (61-79 godina) ^a
Anti-HA protutijelo (SRH)	Medicinsko stanje N=140	Zdravi N=57	Medicinsko stanje N=143	Zdravi N=57
Srednja geometrijska vrijednost površine (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)
Stopa seroprotekcije (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)
Stopa serokonverzije (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)
Faktor serokonverzije (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)
Studija V87 26				
	Odrasli (20-60 godina) ^a	Odrasli (18-59 godina) ^a	Starije osobe (61-84 godine) ^a	Starije osobe (61-91 godina) ^a
Anti-HA protutijelo (SRH)	Imunološki kompromitirani N=143	Zdravi N=57	Imunološki kompromitirani N=139	Zdravi N=62
Srednja geometrijska vrijednost površine (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)
Stopa seroprotekcije (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)
Stopa serokonverzije (95% CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Faktor serokonverzije (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)

^a trenutni raspon dobi populacije uključene u ispitivanje

* mjereno SRH analizom seroprotekcije: SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$, serokonverzija: SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$ za ispitanike s početnom vrijednošću SRH površine $\leq 4 \text{ mm}^2$ ili minimalni porast od 50% SRH površine za ispitanike s $>4 \text{ mm}^2$.

** omjeri srednje geometrijske vrijednosti SRH

Rezultati za HI u dva klinička ispitivanja pokazali su niže vrijednosti od onih zabilježenih u prethodnim ispitivanjima. Stope serokonverzije protiv homolognog virusa podtipa A/turkey/Turkey/1/2005 kretale su se od 37,50% do 43,10% u zdravih odraslih, i od 19,18% do 26,47% u odraslih s postojećom imunosupresijom ili medicinskim stanjem; stope serokonverzije su se kretale od 21,43% do 30,65% u zdravih odraslih ispitanika, i od 24,49% do 27,86% u starijih ispitanika s imunosupresijom ili postojećim medicinskim stanjem. Slični trendovi primijećeni su za stope seroprotekcije u oba ispitivanja.

Rezultati za MN protiv homolognog virusa podtipa A/turkey/Turkey/1/2005 ukazuju na stopu serokonverzije od 66,67% u zdravih odraslih, i kreće se od 33,57% do 54,14% u odraslih s imunosupresijom odnosno postojećim medicinskim stanjem; stope serokonverzije kretale su se od 24,39% do 29,03% u zdravih starijih ispitanika i od 31,65% do 39,42% u starijih ispitanika s

imunosupresijom ili postojećim medicinskim stanjem. Slični trendovi primijećeni su za stope seroprotekcije u oba ispitivanja.

U oba ispitivanja, V87_25 i V87_26, niže razine protutijela (izmjerenih analizom HI, SRH i MN) i smanjene stope seroprotekcije u odraslih i starijih ispitanika (≥ 61 godina) s postojećim medicinskim stanjem ili stanjem imunosupresije, upućuju na to da cjepivo AFLUNOV ne mora izazvati jednaku razinu zaštite protiv soja virusa A/H5N1 kao u zdravih odraslih (vidjeti dio 4.4). Ova ispitivanja pružila su ograničene podatke o imunogenosti u ispitanika s nekim postojećim medicinskim stanjem (osobito oštećenjem funkcije bubrega i perifernom kardiovaskularnom bolešću), odnosno stanjem imunosupresije (osobito primaoci transplantiranih organa i bolesnici koji se liječe od raka). U tim ispitivanjima su u zdravih starijih ispitanika također izmjerene niže razine protutijela i smanjene stope seroprotekcije protiv homolognog virusa podtipa H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u usporedbi sa zdravim odraslima, iako su prethodna ispitivanja pokazala induciranje dovoljnog imunogenog odgovora protiv sojeva H5N1 (vidjeti gore za podatke za starije osobe).

Dostupni podaci u pedijatrijskoj populaciji

Kliničko ispitivanje (V87P6) provedeno je s cjepivom AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) u 471 djeteta dobi od 6 mjeseci do 17 godina. Dvije doze cjepiva AFLUNOV primijenjene su u razmaku od tri tjedna, a treća doza 12 mjeseci nakon prve doze. Tri tjedna nakon 2. cijepljenja (43. dan) sve dobne skupine (tj. 6-35 mjeseci, 3-8 godina i 9-17 godina) postigle su visoke razine protutijela na virus (A/Vietnam/1194/2004), što je procijenjeno SRH i HI analizama i prikazano u tablici u nastavku. U ovom ispitivanju nisu zabilježeni ozbiljni štetni događaji povezani s cjepivom.

		Mala djeca (6-<36 mjeseci)	Djeca (3-<9 godina)	Adolescenti (9-<18 godina)
		N=134	N=91	N=89
HI	% seroprotekcije (95% CI) 43. dan	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Omjer srednje geometrijske vrijednosti (GMR) 43. dan do 1. dan	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
	% serokonverzije (95% CI) 43. dan	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
SRH		N=133	N=91	N=90
	% seroprotekcije (95% CI) 43. dan	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Omjer srednje geometrijske vrijednosti (GMR) (95% CI) 43. dan do 1. dan	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)
	% serokonverzije (95% CI) 43. dan	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)

Rezultati MN analiza na virus A/Vietnam/1194/2004 upućuju na stopu seroprotekcije od 99% (95%CI: 94-100), stopu serokonverzije u rasponu od 97% (95%CI: 91-99) do 99% (95%CI: 96-100) i omjer srednje geometrijske vrijednosti (GMR) u rasponu od 29 (95%CI: 25-35) do 50 (95%CI: 44-58).

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva AFLUNOV u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u aktivnoj imunizaciji protiv podtipa H5N1 virusa influence A. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Podaci iz nekliničkih ispitivanja

Djelotvornost je procijenjena na modelu tvorova pokusom s virusom koji je homologan i heterologan sojevima cjepiva. Testirano je AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) i H5N1-slično cjepivo AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005-sličan soj). Životinje su primile jednu ili dvije doze cjepiva koje je sadržavalo 3,75 ili 7,5 mikrograma antigena nakon čega je slijedila postvakcinalijska provokacija (engl. *challenge*) letalnom dozom virusa A/Vietnam/1203/04.

Sve životinje koje su primile 2 doze cjepiva AFLUNOV bile su zaštićene, baš kao i 94% životinja koje su primile samo jednu dozu cjepiva AFLUNOV. 87% životinja izloženih postvakcinalnoj provokaciji virusom koji je heterologan soju cjepiva bilo je zaštićeno nakon 2 doze cjepiva, dok je samo jedna doza heterolognog cjepiva zaštitila 56% životinja.

U sličnom ispitivanju intranazalna primjena virusa bila je odgođena do otprilike 4 mjeseca nakon primjene druge doze cjepiva. U tom je ispitivanju 100% životinja bilo zaštićeno od postvakcinalne provokacije homolognim virusom, a 81% životinja bilo je zaštićeno od postvakcinalne provokacije heterolognim virusom. Cijepljenje je zaštitilo životinje od letalnog ishoda čak i kad su titri protutijela HI bili niski ili neuočljivi.

Djelotvornost je također bila testirana pokusom s heterolognim virusom A/Indonesia/5/2005. Afrički tvorovi primili su jednu ili dvije doze cjepiva (A/Vietnam/1194/2004). Dvije doze cjepiva zaštitile su 92% životinja, a samo jedna doza cjepiva zaštitila je 50% životinja od postvakcinalne provokacije virusom A/Indonesia/5/2005. U cijepljenim je skupinama smanjeno oštećenje pluća. Smanjeno je i izlučivanje virusa i titar virusa u plućima, što upućuje na to da cijepljenje može smanjiti rizik od transmisije virusa.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci dobiveni cjepivom AFLUNOV i sezonskim cjepivom protiv influence koje sadrži adjuvans MF59C.1 ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, lokalne podnošljivosti, ženske plodnosti i reproduktivne i razvojne toksičnosti (do kraja razdoblja dojenja).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
kalijev klorid (E508)
kalijev dihidrogenfosfat (E340)
natrijev hidrogenfosfat dihidrat (E339)
magnezijev klorid heksahidrat (E511)
kalcijev klorid dihidrat (E509)
voda za injekcije

Za adjuvans, vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,5 ml u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s čepom klipa (bromobutilna guma).

Pakiranja od 1 ili 10 napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lagano protresti prije primjene.

Nakon protresanja normalni izgled cjepiva AFLUNOV je mliječnobijela suspenzija.

Vizualno pregledajte suspenziju prije primjene. U slučaju da primijetite bilo kakve čestice i/ili neuobičajen izgled, cjepivo treba baciti.

Neiskorišteno cjepivo i otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/658/001-002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. studenog 2010.
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. srpnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road, Speke, Liverpool
L24 9GR
Ujedinjeno Kraljevstvo

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Podnošenje PSUR-eva kad se AFLUNOV koristi tijekom pandemije influence:

Tijekom pandemijske situacije, godišnja učestalost podnošenja PSUR-eva možda neće biti primjerena za praćenje sigurnosti pandemijskog cjepiva za koje se očekuju visoke razine izlaganja u kratkom roku. Takva situacija zahtijeva brzo objavljivanje informacija o sigurnosti koje mogu imati najveće implikacije za ravnotežu između koristi i rizika u pandemiji. Promptna analiza skupnih informacija o sigurnosti, s obzirom na razmjer izloženosti, bit će ključna za regulatorne odluke i zaštitu populacije cijepljenjem.

Zbog toga će, čim se proglašuje pandemija i upotrijebi cjepivo protiv zoonozne influence, nositelj odobrenja češće podnositi pojednostavljene PSUR-eve u skladu s učestalošću definiranoj u Planu upravljanja rizicima (RMP).

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

AFLUNOV suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.
Cjepivo protiv zoonozne influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza od 0,5 ml sadrži: površinski antigeni virusa influence (hemaglutinin i neuraminidaza), umnožen u oplodjenim kokošnjim jajima iz jata zdravih kokoši, soja:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-sličan soj (NIBRG-23) (klada 2.2.1) 7,5 mikrograma hemaglutinina

Adjuvans: MF59C.1 emulzija ulja u vodi, koja sadrži skvalen kao uljnu fazu, stabilizirano polisorbitom 80 i sorbitan trioleatom, natrijev citrat i citratnu kiselinu.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev klorid
kalijev klorid (E508)
kalijev dihidrogenfosfat (E340)
natrijev hidrogenfosfat dihidrat (E339)
magnezijev klorid heksahidrat (E511)
kalcijev klorid dihidrat (E509)
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju.

1 napunjena štrcaljka (0,5 ml)
10 napunjenih štrcaljki (0,5 ml)

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Primjenjuje se intramuskularno u deltoidni mišić.
Upozorenje: ne injicirati u žilu ili u kožu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Lagano protresti prije primjene.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italija.

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/658/001 1 napunjena štrcaljka

EU/1/10/658/002 10 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

AFLUNOV injekcija
Cjepivo protiv zoonozne influence H5N1
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,5 ml

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku.
Seqirus S.r.l. - Italija

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

AFLUNOV suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Cjepivo protiv zoonozne influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je AFLUNOV i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite AFLUNOV
3. Kako se AFLUNOV daje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati AFLUNOV
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je AFLUNOV i za što se koristi

AFLUNOV je cjepivo za primjenu u odraslih osoba u dobi od 18 godina nadalje, namijenjeno za primjenu u kontekstu izbijanja gripe izazvane zoonoznim virusom (virusom koji dolazi od ptica) s pandemijskim potencijalom, a radi sprječavanja gripe uzrokovane H5N1 virusima sličnima soju u cjepivu kako je navedeno u dijelu 6.

Virusi zoonozne gripe ponekad inficiraju ljude i mogu izazvati bolest koja se kreće u rasponu od blage infekcije gornjih dišnih putova (vrućica i kašalj) do brzo napredujuće i teške upale pluća, sindroma akutnog respiratornog distresa, šoka pa čak i smrti. Infekcija se u ljudi prvenstveno prenosi kontaktom sa zaraženim životinjama, ali se ne širi lako kontaktom između ljudi.

Cjepivo AFLUNOV je također namijenjeno za primjenu kada se predviđa mogućnost pandemije izazvane istim ili sličnim sojem virusa.

Kada osoba primi cjepivo, imunološki sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) stvara vlastitu zaštitu (protutijela) protiv bolesti. Nijedan sastojak cjepiva ne može izazvati gripu.

Kao i kod svih cjepiva, AFLUNOV možda neće potpuno zaštititi sve osobe koje su cijepljene.

2. Što morate znati prije nego primite AFLUNOV

Ne smijete primiti AFLUNOV:

- ako ste već imali naglu, po život opasnu alergijsku reakciju na bilo koji sastojak cjepiva AFLUNOV (navedeni u dijelu 6) ili na bilo koju tvar koja može biti prisutna u tragovima kako slijedi: jaje i pileće bjelancevine, ovalbumin, formaldehid, kanamicin i neomicinsulfat (antibiotici), hidrokortizon ili cetiltrimetilamonijev bromid (CTAB). Znakovi alergijske reakcije mogu uključivati kožni osip, nedostatak zraka i oticanje lica ili jezika. Međutim, u pandemijskoj će situaciji možda biti potrebno da se cijepite cjepivom AFLUNOV, pod uvjetom da je odgovarajuće liječenje odmah dostupno u slučaju alergijske reakcije.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite ovo cjepivo

- ako ste imali bilo koju alergijsku reakciju na bilo koji sastojak cjepiva, na jaja i pileće bjelanjčevine, ovalbumin, formaldehid, kanamicin i neomicinsulfat (antibiotici), hidrokortizon ili cetiltrimetilamonijev bromid (CTAB) (pogledajte dio 6. za dodatne informacije);
- ako imate tešku infekciju uz vrućicu (iznad 38°C). Ako se to odnosi na Vas, cijepljenje će vjerojatno biti odgođeno dok se ne budete osjećali bolje. Manja infekcija kao što je prehlada ne bi trebala biti problem, no Vaš bi Vas liječnik ili medicinska sestra trebali savjetovati možete li biti cijepljeni cjepivom AFLUNOV;
- ako ste podvrgnuti krvnim pretragama radi traženja dokaza o infekciji određenim virusima. U prvih nekoliko tjedana nakon cijepljenja cjepivom AFLUNOV nalazi tih pretraga možda neće biti točni. Recite liječniku koji zatraži te pretrage da ste nedavno primili AFLUNOV;
- u prisutnosti imunodeficijencije AFLUNOV se može primijeniti, no možda neće doći do zaštitnog imunološkog odgovora;

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako imate problema s krvarenjem ili ako lako dobijete modrice.

Nakon, ili čak i prije bilo kojeg uboda iglom može se javiti nesvjestica. Stoga, obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako ste se onesvijestili kod prijašnjih injekcija.

Cjepivo AFLUNOV ne mora u potpunosti zaštititi svaku cijepljenu osobu, naročito ako se radi o starijim osobama i onim s oslabljenim imunološkim sustavom, kao što su bolesnici s HIV-om, ili oni kod kojih postoje dugotrajni zdravstveni problemi poput dijabetesa, plućnih ili srčanih bolesti. Obavijestite svog liječnika ako imate oslabljen imunostni sustav i neki već postojeći dugotrajni zdravstveni problem.

O bilo kojem od navedenih slučajeva, **OBAVIJESTITE SVOG LIJEČNIKA ILI MEDICINSKU SESTRU** jer cijepljenje možda neće biti preporučljivo ili će ga možda biti potrebno odgoditi.

Drugi lijekovi i AFLUNOV

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta ili ako ste nedavno primili bilo koje drugo cjepivo.

Podaci dobiveni u odraslih osoba pokazali su da se AFLUNOV može primijeniti istodobno s neadjuvantiranim cjepivima protiv sezonske gripe. Nema podataka o primjeni cjepiva AFLUNOV s cjepivima koja nisu cjepiva protiv gripe. Ako se primjena cjepiva AFLUNOV s ostalim cjepivima ne može izbjeći, cjepiva treba injicirati u suprotne udove. U takvim slučajevima morate biti svjesni da bi nuspojave mogle biti pojačane.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite ovo cjepivo. Vaš liječnik treba procijeniti koristi i moguće rizike primjene cjepiva.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neke od nuspojava spomenutih u dijelu 4. "Moguće nuspojave" mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada na strojevima.

AFLUNOV sadrži natrij i kalij

AFLUNOV sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) i manje od 1 mmol kalija (39 mg) po dozi od 0,5 ml, tj. zanemarive količine natrija i kalija.

3. Kako se AFLUNOV daje

Vaš će liječnik ili medicinska sestra primijeniti cjepivo u skladu sa službenim preporukama. Cjepivo se injicira u mišiće nadlaktice (deltoidni mišić). Cjepivo se nikad ne smije dati u krvnu žilu.

Odrasli u dobi od 18 godina nadalje:

Daje se jedna doza od 0,5 ml. Drugu je dozu od 0,5 ml potrebno dati nakon intervala od najmanje 3 tjedna.

Postoji ograničeno iskustvo u osoba starijih od 70 godina.

Primjena u djece

Djeca u dobi od 6 mjeseci do 17 godina

Postoji ograničeno iskustvo u djece u dobi od 6 mjeseci do 17 godina. Cijepljenje se trenutačno ne preporučuje u ovoj dobnoj skupini.

Djeca mlađa od 6 mjeseci

Cijepljenje se trenutačno ne preporučuje u ovoj dobnoj skupini.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, AFLUNOV može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nakon cijepljenja može doći do alergijskih reakcija koje u rijetkim slučajevima mogu dovesti do šoka. Liječnici su svjesni te mogućnosti, zbog čega imaju sve spremno za hitno liječenje u takvim slučajevima.

Niže navedene nuspojave pojavile su se s cjepivom AFLUNOV u kliničkim ispitivanjima u odraslih, uključujući starije osobe:

Vrlo često (javlja se u više od 1 na 10 korisnika):

- Bol na mjestu injekcije
- Otvrđnuće kože na mjestu injekcije
- Crvenilo na mjestu injekcije
- Oticanje na mjestu injekcije
- Bol u mišićima
- Glavobolja
- Umor
- Opće loše osjećanje
- Drhtanje

Često (javlja se u 1 do 10 na 100 korisnika):

- Modrice na koži na mjestu injekcije
- Bol u zglobovima
- Vrućica i mučnina
- Znojenje

Rijetko (javlja se u 1 do 10 na 10 000 korisnika):

- Anafilaksija (teške alergijske reakcije)

Ove nuspojave nestaju u roku od 1 do 2 dana bez liječenja. Ako potraju, OBRATITE SE SVOM LIJEČNIKU.

Neželjeni učinci u bolesnika s postojećim dugotrajnim zdravstvenim problemima, poput dijabetesa, plućnih i srčanih bolesti, i bolesnika s oslabljenim imunostim sustavom (imunološki kompromitirani bolesnici) kao što su bolesnici s HIV-om.

Mučnina, bol u zglobovima, proljev i gubitak apetita zabilježeni su vrlo često u toj populaciji. Također, često je zabilježeno povraćanje.

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja u djece i adolescenata (u dobi od 6 mjeseci do 17 godina)

Općenite nuspojave prijavljene vrlo često u dobnoj skupini od 6 do 35 mjeseci bile su crvenilo na mjestu injekcije, bol u mišićima, razdražljivost i neuobičajena plačljivost. Vrlo često reakcije prijavljene u dobnoj skupini od 36 mjeseci do 17 godina bile su bol, glavobolja i umor.

Druge rijetke nuspojave primijećene nakon rutinske primjene:

Niže navedene nuspojave pojavile su se u danima ili tjednima nakon cijepljenja drugim cjepivom naziva Focetria H1N1v, a koje je slično cjepivu AFLUNOV. Te se nuspojave mogu pojaviti s cjepivom AFLUNOV.

- Generalizirane kožne reakcije uključujući:
 - Svrbež
 - Urtikariju (koprivnjaču)
 - Osip ili oticanje kože i sluznica
 - Angioedem (nenormalno oticanje kože, obično oko očiju, usana, jezika, šaka i stopala zbog alergijske reakcije)
- Problemi s probavom poput:
 - Mučnine
 - Povraćanja
 - Bolova u trbuhu
 - Proljeva
- Glavobolja, omaglica, omamljenost, nesvjestica
- Neurološki poremećaji poput
 - Jake probadajuće ili pulsirajuće boli duž jednog ili više živaca
 - Trnci
 - Napadaji
 - Neuritis (upala živaca)
- Otečeni limfni čvorovi, palpitacije (nepravilni ili jaki otkucaji srca), tahikardija (otkucaji srca brži nego što je to normalno), slabost, bol u udovima, kašalj i astenija (neuobičajena slabost)
- Alergijske reakcije koje može pratiti nedostatak zraka, zviždanje u plućima (pri disanju), oticanje grla ili one koje dovode do opasnog smanjenja krvnog tlaka koje, ako se ne liječi, može

dovesti do šoka. Liječnici su svjesni te mogućnosti, zbog čega imaju sve spremno za hitno liječenje u takvim slučajevima

Podaci za djecu i adolescente upućuju na nešto manji broj nuspojava nakon druge doze cjepiva, bez povećanja stope vrućica.

Osim toga, niže navedene nuspojave pojavile su se u danima ili tjednima nakon cijepljenja cjepivima koja se rutinski daju svake godine radi sprječavanja sezonske gripe. Ove nuspojave mogu se pojaviti pri uporabi cjepiva AFLUNOV.

- Smanjen broj trombocita koji može dovesti do krvarenja ili nastanka modrica.
- Vaskulitis (upala krvnih žila koja može prouzročiti kožni osip, bol u zglobovima i probleme s bubrezima)
- Multiformni eritem (vrsta alergijske kožne reakcije koja se pojavljuje kao odgovor na lijekove, infekcije ili bolest)
- Neurološki poremećaji kao što su encefalomijelitis (upala središnjeg živčanog sustava) i vrsta paralize koja se naziva Guillain-Barréov sindrom
- Oteknuće, bol i crvenilo na mjestu injekcije koje se proširuje preko 10 cm i traje duže od jednog tjedna (reakcija nalik celulitisu na mjestu injekcije)
- Prekomjerno oteknuće ekstremiteta u koji je ubrizgano cjepivo, a koje traje duže od jednog tjedna

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati AFLUNOV

Ovo cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

AFLUNOV se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što AFLUNOV sadrži

– Djelatna tvar:

Površinski antigeni virusa influence (hemaglutinin i neuraminidaza)* soja:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-sličan soj (NIBRG-23) (klada 2.2.1) 7,5 mikrograma**
po dozi od 0,5 ml

* umnožen u oplodjenim kokošjim jajima iz jata zdravih kokoši

** izraženo u mikrogramima hemaglutinina.

- Adjuvans MF59C.1:
Cjepivo po dozi od 0,5 ml sadrži 9,75 mg skvalena, 1,175 mg polisorbata 80, 1,175 mg sorbitan trioleta, 0,66 mg natrijevog citrata i 0,04 mg citratne kiseline.
- Drugi sastojci:
Drugi sastojci su: natrijev klorid, kalijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, magnezijev klorid heksahidrat, kalcijev klorid dihidrat i voda za injekcije.

Kako AFLUNOV izgleda i sadržaj pakiranja

AFLUNOV je suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Suspenzija je mliječnobijela tekućina.

Isporučena je u napunjenoj štrcaljki spremnoj za uporabu koja sadrži jednokratnu dozu od 0,5 ml za injekciju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač:

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italija

Proizvođač

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Nizozemska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.