

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AFLUNOV süstesuspensioon süstlis.

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Gripiviiruse pinnaantigeenid (hemaglutiniin ja neuraminidaas)* tüvest:

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

* paljundatud tervete kanade viljastatud kanamunades

** väljendatud hemaglutiniini mikrogrammides

Adjuvant MF59C.1 sisaldab:

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

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon süstlis.

Piimjasvalge vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aktiivne immuniseerimine A-gripiviiruse alatüübi H5N1 vastu alates 6 kuu vanusest.

AFLUNOV'i tuleb kasutada vastavalt ametlikele soovitudele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

6 kuu vanused ja vanemad isikud: manustada kaks annust (kumbki 0,5 ml), vähemalt 3-nädalase vahega.

Andmed kuus kuud pärast esimest annust manustatud kolmanda annuse (võimendusannus) kohta on piiratud (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

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

Ametlikult väljakuulutatud A/H5N1 viiruse poolt põhjustatud gripipandeemia korral piisab isikutel, keda on eelnevalt vaksineeritud AFLUNOV'i ühe või kahe annusega, mis sisaldas gripi pandeemilise

tüvena sama gripi alatüübi erinevast rühmast tuletatud hemaglutiniini (HA) antigeeni, AFLUNOV'i ühest annusest. Eelnevalt vaksineerimata isikutele tuleb manustada kaks annust. (vt lõik 5.1).

Lapsed

Andmed kasutamise kohta alla 6 kuu vanustel lastel puuduvad.

Manustamisviis

Vaktsiini manustatakse intramuskulaarse süstina, eelistatavalt imikutel reie anterolateraalssesse piirkonda või vanematel isikutel õlavarre deltalihase piirkonda.

4.3 Vastunäidustused

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

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

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

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

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

Nõrgenenud immuunsusega isikud

Immunosupressiivse ravi, geenidefekti, HIV-infektsiooni tõttu või teistel põhjustel nõrgenenud immuunsusega isikutel võib immuunvastus aktiivsele immuniseerimisele olla nõrgem.

Vaktsiini ei tohi mingil juhul manustada intravaskulaarselt ega intradermaalselt.

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

Gripivastane kaitse

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

Kaitsev immuunvastus ei pruugi tekkida kõikidel vaksineeritutel.

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

Puuduvad ohutusalsed, immunogeensusega või efektiivsusega seotud andmed, mis toetaksid AFLUNOV'i asendamist teiste H5N1 monovalentsete vaktsiinidega.

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

Teadaolevat toimet omavad abiained

Naatrium

Vaktsiin sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Kaalium

Vaktsiin sisaldab kaaliumi vähem kui 1 mmol (39 mg) annuses, st põhiliselt kaaliumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Piiratud hulgal andmed, mida koguti naistelt, kes rasestusid AFLUNOV'i või sarnaste MF59C.1-ga adjuveeritud H1N1v pandeemia vaktsiinidega läbi viidud kliiniliste uuringute käigus, olid ebapiisavad raseduse ajal vaktsineerimisega seotud riskide tuvastamiseks.

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

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

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

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Aflunov ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõned lõigus 4.8 mainitud toimed võivad siiski autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet ajutiselt mõjutada.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Adjuvandiga MF59C.1 kombineeritud H5N1 vaktsiini, mis sisaldas tüve A/turkey/Turkey/1/2005 või A/Vietnam/1194/2004, ohutust hinnati üheksas kliinilises uuringus tervetel uuringus osalejatel, milles osales 5055 täiskasvanut ja eakat (7,5 või 15 mikrogrammi hemaglutiniini (HA) ja last (7,5 mikrogrammi HA). Uuringus osales 4041 täiskasvanut vanuses 18 kuni 60 aastat ja 540 eakat vanuses 61 aastat ja vanemad. Laste rühmas oli 214 uuringus osalejat vanuses 6 kuni 35 kuud, 167 osalejat vanuses 3 kuni 8 aastat ja 93 osalejat vanuses 9 kuni 17 aastat.

Kokkuvõttes oli ohutusprofiil täiskasvanutel, eakatel ja lastel sarnane.

Olenemata antigeeni annusest või vanuserühmast olid enamik manustamisjärgsetest paiksetest ja süsteemsetest kõrvaltoimetest lühiajalised, algasid vaktsineerimisele lähedasel ajal ning olid kerge või mõõduka raskusega. Kõigis uuringutes täheldati pärast teist vaktsineerimist üldist suundumust paiksete kõrvaltoimete arvu vähenemisele võrreldes esimese vaktsineerimisega.

Kõrvaltoimete tabel

Kõige sagedamad ($\geq 10\%$) kõrvaltoimed 18 kuni 60 aasta vanustel täiskasvanutel olid valu süstekohas (59%), müalgia (34%), peavalu (26%), süstekoha punetus (24%), väsimus (24%), süstekoha kõvastumine (21%), süstekoha paistetus (15%), külmavärinad (13%) ja halb enesetunne (13%).

Kõige sagedamad ($\geq 10\%$) kõrvaltoimed eakatel uuringus osalejatel (≥ 61 aastat) olid valu süstekohas (35%), müalgia (24%), süstekoha punetus (17%), peavalu (16%), külmavärinad (12%), väsimus (10%) ja halb enesetunne (10%).

Kõige sagedamad ($\geq 10\%$) kõrvaltoimed 3 kuni 17 aasta vanustel lastel ja noorukitel olid valu süstekohas (95%), peavalu (61%), müalgia (60%), väsimus (41%), süstekoha punetus (60%), süstekoha kõvastumine (34%), süstekoha paistetus (34%), halb enesetunne (32%), iiveldus (25%), higistamine (18%), külmavärinad (19%), kõhulahtisus (18%) ja süstekoha ekhümoos (16%).

Kõige sagedamad ($\geq 10\%$) kõrvaltoimed 6 kuni 35 kuu vanustel imikutel ja lastel olid süstekoha punetus (62%), ärrituvus (57%), valulikkus (55%), ebatavaline nutmine (48%), unisus (45%), süstekoha kõvastumine (38%), süstekoha paistetus (37%), söömisharjumuste muutus (36%), kõhulahtisus (34%), palavik (27%), süstekoha ekhümoos (19%), oksendamine (10%), higistamine (10%) ja ebatavaline higistamine (10%).

Kõigi vaktsineerimiste (st esimese, teise või korduvvaktsineerimise) puhul igas vanuses uuringus osalejatelt küsitud ja spontaanselt teatatud kõrvaltoimed on loetletud järgmiste MedDRA esinemissageduste ja organsüsteemi klasside põhjal:

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

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Immuunsüsteemi häired				Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söömisharjumuste muutus ¹	Isutus		
Närvisüsteemi häired	Peavalu			
Seedetrakti häired	Iiveldus ² , kõhulahtisus ² , oksendamine ²			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Higistamine ² , ebatavaline higistamine ¹		Nõgestõbi	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia	Artralgia		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Turse süstekohas, valu süstekohas, süstekoha valulikkus ¹ , induratsioon süstekohas, punetus süstekohas, süstekoha ekhümoos ² , väsimus, haiglane enesetunne, külmavärinad/värisem ine, unisus ¹ , ärrituvus ¹ , ebatavaline nutmine ¹ , palavik ³	Süstekoha veritsemine		

¹ Esines ainult 6–35 kuu vanustel lastel.

² Esinemissagedus sage täiskasvanutel (18...60 aastat) ja eakatel (≥ 61 aastat)

³ Esinemissagedus väga sage ainult 6 kuu...8 aasta vanustel lastel. Esinemissagedus sage noorukitel ja täiskasvanutel (9...60 aastat) ja aeg-ajalt eakatel (≥ 61 aastat)

Enamik kõrvaltoimeid kaob tavaliselt 3 päeva jooksul ilma ravita.

Kliinilised uuringud patsientide erirühmades

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

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

Neis kahes uuringus koguti lisaks veel andmeid järgmiste kõrvaltoimete kohta, mille esinemissagedused kõigi AFLUNOV'i saanud uuritavate hulgas, olenemata vanusest või tervises seisundist, olid järgmised: kõhulahtisus (kuni 11,9%), isutus (kuni 10,9%) ja oksendamine (kuni

1,7%). Mõlemas uuringus teatasid põhihaigust põdevad ja immunosupressiivsete haigusseisunditega uuritavad kõhulahtisusest, isutusest ja oksendamisest sagedamini kui terved uuritavad (olenemata vanusest).

Turuletulekujärgne järelvalve

Turuletulekujärgsed kogemused AFLUNOV'i kasutamise kohta puuduvad.

Lisaks kliinilistes uuringutes registreeritud kõrvaltoimetele teatati H1N1v Focetria vaktsiini (lubatud kasutamiseks 2009. aasta gripipandeemia ajal alates 6 kuu vanusest ning sisaldab sama MF59 adjuvanti ja toodetud sama tootmisprotsessiga kui AFLUNOV) turuletulekujärgse järelvalve käigus järgmistest kõrvaltoimetest.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Lümfadenopaatia

Immuunsüsteemi häired

Allergilised reaktsioonid, anafülaksia, sealhulgas düspnoe, bronhospasm, larüingealne ödeem, mis harvadel juhtudel võib šokki põhjustada

Närvisüsteemi häired

Pearinglus, unisus, sünkoop, presünkoop, neuralgia, paresteesia, krampid ja neuriit

Südame häired

Palpitatsioon, tahhükardia

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Köha

Seedetrakti häired

Kõhuvalu

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Üldised nahareaktsioonid, sealhulgas sügelemine, mittespetsiifiline lööve, angioödeem

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Lihasenõrkus, valu jäsemetes

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Asteenia

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

Vere ja lümfisüsteemi häired

Trombotsütopeenia (mõnel juhul on taastuvate vereliistakute arv väiksem kui 5000/mm³)

Närvisüsteemi häired

Neuroloogilised häired, nt entsefalomüeliit ja Guillain-Barré sündroom

Vaskulaarsed häired

Vaskuliit koos võimaliku kaasneva neerude mööduva haaratusega

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Multiformne erüteem

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gripivaktsiin, ATC-kood: J07BB02.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

Täiskasvanud (vanuses 18...60 aastat)

AFLUNOV'iga (A/Vietnam/1194/2004) tehtud II faasi kliiniline uuring (V87P1) viidi läbi 312 tervel täiskasvanul. 156 tervele täiskasvanule manustati kolmenädalaste vahedega kaks annust AFLUNOV'i. Immunogeensust hinnati 149 uuritaval.

III faasi kliinilises uuringus (V87P13) osales 2693 täiskasvanut, kellest 2566-le manustati kolmenädalaste vahedega kaks annust AFLUNOV'i (A/Vietnam/1194/2004). Immunogeensust hinnati 197 uuritavaga alamrühmas.

Kolmandas kliinilises uuringus (V87P11) osales 194 täiskasvanut, kellele manustati kolmenädalaste vahedega kaks annust AFLUNOV'i (A/turkey/Turkey/1/2005). Immunogeensust hinnati 182 uuritaval.

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

Anti-HA-antikeha (SRH)	Uuring V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N = 149	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N = 197	Uuring V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 päeva pärast 2. annust N = 182
Seroprotektsiooni määr (95% usaldusvahemik)*	85% (79...91)	91% (87...95)	91% (85...94)
Serokonversiooni määr (95% usaldusvahemik)**	85% (78...90)	78% (72...84)	85% (79...90)

Serokonversiooni faktor (95% usaldusvahemik)***	7,74 (6,6...9,07)	4,03 (3,54...4,59)	6 (5,2...6,93)
---	-------------------	--------------------	----------------

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

* Seroprotektsioon: SRH pindala ≥ 25 mm²

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

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

Mikroneutralisatsiooni (MN) tulemused homoloogse A/Vietnam/1194/2004 suhtes viitavad seroprotektsiooni määrale vahemikus 67% (60...74) kuni 85% (78...90) ja serokonversiooni määrale vahemikus 65% (58...72) kuni 83% (77...89). MN-testiga määratud immuunvastus vaktsiinile ühildub SRH-testidega saadud tulemustega.

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

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

Eakad (≥ 61-aastased)

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

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

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

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

* Seroprotektsioon: SRH pindala ≥ 25 mm²

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

*** SRH GMR-id

MN tulemused homoloogse A/Vietnam/1194/2004 suhtes (uuringud V87P1 ja V87P13) viitavad seroprotektsiooni määrale vahemikus 57% (50...64) kuni 79% (68...87) ja serokonversiooni määrale vahemikus 55% (48...62) kuni 58% (47...69). Sarnaselt SRH tulemustele, näitasid ka MN tulemused eelvaktsineerimistele järgnevat tugevat immuunvastust eakate isikute populatsioonis.

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

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

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

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

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

* Seroprotektsioon: SRH pindala ≥ 25 mm²

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

Ristreaktiivsus täiskasvanutel

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

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

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

	Anti-HA-antikeha	Uuring V87P12 21 päeva pärast 2. annust N = 60	Uuring V87P3 21 päeva pärast 2. annust N = 30	Uuring V87P13 21 päeva pärast 2. annust N = 197
SRH	Seroproteksiooni määr (95% usaldusvahemik)*	65% (52...77)	90% (73...98)	59% (52...66)
	Serokonversiooni määr (95% usaldusvahemik)**	65% (52...77)	86% (68...96)	49% (42...56)
	Serokonversiooni faktor (95% usaldusvahemik)***	4,51 (3,63...5,61)	7,67 (6,09...9,67)	2,37 (2,1...2,67)
		N = 60	N = 30	N = 197
HI	Seroproteksiooni määr (95% usaldusvahemik) ^o	28% (17...41)	24% (10...44)	23% (18...30)
	Serokonversiooni määr (95% usaldusvahemik) ^o	28% (17...41)	21% (8...40)	19% (14...25)
	Serokonversiooni faktor (95% usaldusvahemik) ^{oo}	2,3 (1,67...3,16)	1,98 (1,22...3,21)	1,92 (1,64...2,25)

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

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

*** SRH GMR-id

^o määratud HI-testiga ≥ 40

^{oo} HI GMR-id

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

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

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

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

Anti-HA antikeha		V87P11 täiskasvanud (18...60 aastat) N = 182		V87P11 eakad (61...89 aastat) N = 132	
		A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Seroprotektsiooni määr (95% usaldusvahemik)*	83 (77...88)	62 (54...69)	61 52...69	45 (37...54)
	Serokonversiooni määr (95% usaldusvahemik)*	79 (72...85)	60 (53...68)	64 (56...73)	44 (35...53)
	Serokonversiooni faktor (95% usaldusvahemik)**	6.24 (5,44...7,16)	4.45 (3,85...5,14)	3.87 (3,31...4,53)	3.03 (2,56...3,58)
		N = 194		N = 148	
HI	Seroprotektsiooni määr (95% usaldusvahemik) ^o	50 (43...57)	47 (40...55)	34 (26...42)	39 (31...48)
	Serokonversiooni määr (95% usaldusvahemik) ^o	49 (42...56)	44 (37...51)	32 (25...41)	34 (26...42)
	Serokonversiooni faktor (95% usaldusvahemik) ^{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 kaasatud uuringupopulatsiooni tegelik vanusevahemik

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

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

*** SRH GMR-id

^o määratud HI-testiga ≥ 40

^{oo} HI GMR-id

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

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

Pikaajalise korduvvaktsiini immuunmälu:

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

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

Erinevad vaksineerimisgraafikud:

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

Põhihaigust põdevate või immunosupressiivsete haigusseisunditega uuritavad:

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

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

Uuring V87_25				
	Täiskasvanud (20...60-aastased) ^a	Täiskasvanud (19...60-aastased) ^a	Eakad (61...84-aastased) ^a	Eakad (61...79-aastased) ^a
Anti-HA-antikeha (SRH)	Haigusseisunditega N = 140	Terved N = 57	Haigusseisunditega N = 143	Terved N = 57
Geomeetriline keskmine pindala (95% CI)*	31,07 (27,43...35,19)	58,02 (48,74...69,06)	29,34 (26,07...33,01)	27,78 (22,57...34,18)
Seroprotektsiooni määr (95% usaldusvahemik)*	65,00 (56,5...72,9)	89,47 (78,5...96)	58,74 (50,2...66,9)	57,89 (44,1...70,9)
Serokonversiooni määr (95% usaldusvahemik)*	72,86 (64,7...80)	98,25 (90,6...99,96)	64,34 (55,9...72,2)	66,67 (52,9...78,6)
Serokonversiooni faktor (95% usaldusvahemik)*	3,33 (2,94...3,77)	6,58 (5,53...7,83)	2,37 (2,10...2,66)	2,96 (2,41...3,64)
Uuring V87_26				
	Täiskasvanud (20...60-aastased) ^a	Täiskasvanud (18...59-aastased) ^a	Eakad (61...84-aastased) ^a	Eakad (61...91-aastased) ^a
Anti-HA-antikeha (SRH)	Nõrgenenud immuunsüsteemiga N = 143	Terved N = 57	Nõrgenenud immuunsüsteemiga N = 139	Terved N = 62
Geomeetriline keskmine pindala (95% CI)*	26,50 (22,49...31,22)	48,58 (40,01...58,99)	26,85 (23,01...31,33)	23,91 (18,89...30,26)

Seroprotektsiooni määr (95% usaldusvahemik)*	60,84 (52,3...68,9)	87,72 (76,3...94,9)	58,99 (50,3...67,3)	53,23 (40,1...66)
Serokonversiooni määr (95% usaldusvahemik)*	61,54 (53...69,5)	89,47 (78,5...96)	64,75 (56,2...72,7)	56,45 (43,3...69)
Serokonversiooni faktor (95% usaldusvahemik)*	3,16 (2,69...3,73)	7,10 (5,85...8,62)	3,15 (2,70...3,68)	2,83 (2,24...3,58)

^a kaasatud uuringupopulatsiooni tegelik vanusevahemik

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

**SRH geomeetriliste keskmiste suhe

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

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

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

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

Lapsed

aH5N1 immunogeensust lastel hinnati uuringutes V87P6 ja V87_30.

Uuring V87P6 AFLUNOV'iga (A/Vietnam/1194/2004) viidi läbi 471 lapsel vanuses 6 kuud kuni 17 aastat. Kolmenädalaste vahedega manustati kaks annust AFLUNOV'i (7,5 mikrogrammi HA, 100% MF59 adjuvandiga, kumbki 0,5 ml) ning 12 kuud pärast esimest annust manustati kolmas annus (7,5 mikrogrammi HA, 100% MF59 adjuvandiga, 0,5 ml). Pärast 3 nädala möödumist teisest vaktsineerimisest (43. päev) saavutasid kõik vanuserühmad (st lapsed

vanuses 6...35 kuud, 3...8 aastat ja 9...17 aastat) suure antikehade tiitri A/Vietnam/1194/2004-le, hinnatuna SRH- ja HI-testide põhjal ning esitatud allolevas tabelis.

		Lapsed (6...35 kuud)	Lapsed (3...8 aastat)	Noorukid (9...17 aastat)
		N = 134	N = 91	N = 89
HI	Seroprotektsiooni määr (95% usaldusvahemik)* 43. päev	97% (92...99)	97% (91...99)	89% (80...94)
	Serokonversiooni määr (95% usaldusvahemik)** 43. päev	97% (92...99)	97% (91...99)	89% (80...94)
	Serokonversiooni faktor*** 43. päevast 1. päevani	129 (109...151)	117 (97...142)	67 (51...88)
SRH		N = 133	N = 91	N = 90
	Seroprotektsiooni määr (95% usaldusvahemik) ^o 43. päev	100% (97...100)	100% (96...100)	100% (96...100)
	Serokonversiooni määr (95% usaldusvahemik) ^{oo} 43. päev	98% (95...100)	100% (96...100)	99% (94...100)
	Serokonversiooni faktor (95% usaldusvahemik) ^{ooo} 43. päevast 1. päevani	16 (14...18)	15 (13...17)	14 (12...16)

* Seroprotektsioon on määratletud HI tiitriks $\geq 1:40$

** Serokonversioon on määratletud mittetuvastatava tiitriks kuni $\geq 1:40$ või 1. päeva tuvastatava tiitri 4-kordse suurenemisena

*** HI geomeetriliste keskmiste suhted

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

^{oo} Serokonversioon on määratletud SRH pindalana $\geq 25 \text{ mm}^2$ uuringus osalejatel, kes olid enne ravi algust seronegatiivsed (1. päeva SRH pindala $\leq 4 \text{ mm}^2$) või SRH pindala olulise (vähemalt 50%) suurenemisena uuringus osalejatel, kes olid enne ravi algust seropositiivsed (1. päeva SRH pindala $> 4 \text{ mm}^2$)

^{ooo} SRH geomeetriliste keskmiste suhted

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

Uuring V87_30 oli randomiseeritud, vaatlejale pimendatud, mitmekeskuseline uuring H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 ja adjuvandi MF59 kuue koostise immunogeensuse mõõtmiseks. Selles uuringus jagati 420 last vanuses 6 kuust kuni 8 aastani vanuse järgi kahte kohorti: 6 kuni 35 kuu vanused (N = 210) ja 3 kuni 8 aasta vanused (N = 210).

Vaktsiini manustati kahe eraldi süstina 3-nädalase vahega. A/turkey/Turkey/1/2005 vastaste antikehade sisaldusi mõõdeti HI ja MN analüüsides kolme nädala möödumisel teisest vaktsineerimisest (43. päev). Allpool on esitatud immunoloogiline vastus heakskiidetud koostisele (7,5 mikrogrammi HA 100% adjuvandiga MF59, 0,5 ml annus) ja uuringuvaktsiini koostis poole antigeenisaldusega (3,75 mikrogrammi HA 100% MF59 adjuvandiga, 0,5 ml annus).

Koostis		7,5 mikrogrammi HA/ 100% adjuvant MF59		3,75 mikrogrammi HA/ 100% adjuvant MF59	
Vanuserühmad		6 kuni 35 kuud	3 kuni 8 aastat	6 kuni 35 kuud	3 kuni 8 aastat
		N = 31	N = 36	N = 36	N = 33
HI	Seroprotektsiooni määr (95% CI) * 43. päev	87% (70...96)	86% (71...95)	86% (71...95)	88% (72...97)
	Serokonversiooni määr (95% CI)**	87% (70...96)	86% (71...95)	86% (71...95)	88% (72...97)

	43. päev				
	Serokonversiooni faktor (95% CI)***	24 (14...40)	22 (14...34)	31 (19...51)	20 (13...31)
	43. päeval 1. päeva suhtes				
MN	% tiitriga $\geq 1:40$ (95% CI) 43. päev	100% (89...100)	100% (90...100)	100% (90...100)	100% (89...100)
	Serokonversiooni määr (95% CI)** 43. päev	100% (89...100)	100% (90...100)	100% (90...100)	100% (89...100)
	Serokonversiooni faktor (95% CI)*** 43. päeval 1. päeva suhtes	165 (117...231)	125 (92...171)	214 (156...294)	132 (95...182)

* Seroprotektsiooni määratleti HI tiitrina $\geq 1:40$

** Serokonversiooni määratleti mittetuvastatava tiitrina kuni $\geq 1:40$ või 1. päeva tuvastatava tiitri 4-kordse suurenemisena.

*** Tiitrite geomeetriliste keskmiste suhted.

Teave mittekliinilistest uuringutest

Vaktsiinitüvedele homologsete ja heteroloogsete viiruste vastase väljakutse tõhusust hinnati tuhkrumudeliga (uuring 765-N106857). Testiti AFLUNOV'i (A/Vietnam/1194/2004 klaad 1) ja AFLUNOV'ile sarnast H5N1 vaktsiini (A/turkey/Turkey/1/2005 klaad 2.2.1). Loomad said ühe või kaks annust vaktsiini, mis sisaldas 3,75 või 7,5 mikrogrammi antigeeni, ning seejärel nakatati loomi intranasaalselt 42. päeval pärast teist vaktsiiniannust viiruse A/Vietnam/1203/04 letaalse annusega.

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

Teises sarnases uuringus lükati intranasaalne nakatamine edasi kuni umbes 4 kuu möödumiseni 2. vaktsiini annuse manustamisest (uuring 780-N007104). Selles uuringus oli 100% loomadest kaitstud homologse nakatamise eest ja 81% loomadest heteroloogse nakatamise eest. Vaktsineerimine kaitses loomi letaalse nakatamise eest ka siis, kui HI antikehade tiiter olid madal või tuvastamatu.

Uuringus 673-N106850 oli AFLUNOV, mis sisaldas 7,5 mikrogrammi antigeeni (A/Vietnam/1194/2004), immunogeenne, kaitses täielikult suremuse eest ja vähendas viiruse eritumist nina loputamisel pärast letaalselt homologset nakatamist. Uuringus CBI-PCS-008 vähendas AFLUNOV, mis sisaldas kas 7,5 või 15 mikrogrammi antigeeni (A/Vietnam/1194/2004), viirust eritavate loomade osakaalu ja viiruse eritumise hulka pärast mitteletaalselt homologset nakatamist. Seroloogilised analüüsid näitasid, et mõlemad annused olid immunogeensed ja kutsusid esile ristreaktiivsete antikehade tekkimise A/turkey/Turkey/1/2005 vastu (uuring VIV-PCS-001).

Testiti ka efektiivsust nakatamisel heteroloogse viirusega A/Indonesia/5/2005 (uuring 2819200). Tuhkrud said ühe või kaks annust vaktsiini (A/Vietnam/1194/2004). Kaks annust vaktsiini kaitses 92% loomadest ja vaktsiini üksikannus kaitses 50% loomadest, keda nakatati viirusega A/Indonesia/5/2005. Vaktsineeritud rühmades oli kopsukahjustusi vähem. Vähenenud oli ka viraalne levik ja tiiter kopsudes, mis viitab võimalusele, et vaktsineerimine võib vähendada viiruse ülekande riski.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid,
kaaliumkloriid,
kaaliumdivesinikfosfaat,
dinaatriumfosfaatdihüdraat,
magneesiumkloriidheksahüdraat,
kaltsiumkloriididihüdraat,
süstevesi.

Adjuvandi kohta vt lõik 2.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Mitte lasta külmuda. Külmuda lastud vaktsiin tuleb hävitada.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

Pakendis 1 või 10 süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist ettevaatlikult loksutada.

Pärast loksutamist näeb AFLUNOV tavaliselt välja nagu piimjas suspensioon.

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

Kasutamata vaktsiin või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/10/658/001-002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29. november 2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17. juuli 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

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

Biooloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

- **Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine**

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

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

Perioodilised ohutusaruanded

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

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

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

D. RAVIMIPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AFLUNOV süstesuspensioon süstlis.

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

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

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

3. ABIAINED

Naatriumkloriid,
kaaliumkloriid,
kaaliumdivesinikfosfaat,
dinaatriumfosfaatdihüdraat,
magneesiumkloriidheksahüdraat,
kaltsiumkloriididihüdraat,
süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensioon.

1 süstel (0,5 ml)

10 süstlit (0,5 ml)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Manustada intramuskulaarselt deltalihasesse.

Hoiatus. Mitte süstida intravaskulaarselt ega intradermaalselt.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Enne kasutamist ettevaatlikult loksutada.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Itaalia.

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/10/658/001 1 süstel

EU/1/10/658/002 10 süstlit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:

SN:

NN:

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

SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

AFLUNOV süstevedelik
H5N1 zoonootilise gripi vaktsiin
i.m

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

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

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

AFLUNOV süstesuspensioon süstlis

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

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on AFLUNOV ja milleks seda kasutatakse

AFLUNOV on vaktsiin, mis on mõeldud kasutamiseks pandeemilise potentsiaaliga zoonootilise gripiviiruse (levib lindudelt) puhangute korral H5N1 viiruste (sarnanevad lõigus 6 loetletud vaktsiinitüvele) põhjustatud gripi ennetamiseks alates 6 kuu vanusest.

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

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

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

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

2. Mida on vaja teada enne AFLUNOV'i saamist

AFLUNOV'i ei tohi teile manustada

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne vaktsiini saamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega,

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

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

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

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

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

Muud ravimid ja AFLUNOV

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

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

Rasedus ja imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

AFLUNOV sisaldab naatriumi ja kaaliumi

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

3. Kuidas AFLUNOV'i manustatakse

Vaktsiini manustab teie arst või meditsiiniõde ametlike soovitude kohaselt. Vaktsiiniannus (0,5 ml) süstitakse õlavarde (deltalihasesse) või reie ülaossa, olenevalt lihasmassist. Vaktsiini ei tohi mingil tingimusel süstida veeni.

Isikud alates 6 kuu vanusest

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

Kogemused eakatega vanuses üle 70 aasta on piiratud.

Alla 6-kuused lapsed

Praegu ei ole vaktsineerimine selles vanuserühmas soovitatav.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Öelge kohe oma arstile või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda, kui teil tekib järgmine kõrvaltoime – võite vajada kiiret meditsiinilist abi või haiglaravi:

- hingamisraskus, pearinglus, nõrk ja kiire pulss ja nahalööve, mis on anafülaktilise reaktsiooni (väga raske allergiline reaktsioon) sümptomid.

Allpool loetletud kõrvaltoimed on esinenud AFLUNOV'i kasutamisel kliinilistes uuringutes.

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

- Valu/valulikkus süstekohas
- Naha kõvenemine süstekohas
- Süstekoha punetus
- Süstekoha paistetus
- Verevalum süstekohas*
- Valutavad lihased
- Peavalu
- Väsimus
- Üldine halb enesetunne
- Külma värinad
- Higistamine*
- Iiveldus*
- Söömisharjumuste muutus**
- Kõhulahtisus
- Oksendamine
- Higistamine ja ebatavaline higistamine**
- Unisus**
- Ärrituvus**
- Ebatavaline nutmine**
- Palavik***

** Esinemissagedus sage täiskasvanutel ja eakatel*

*** Esines ainult imikutel ja 6 kuni 35 kuu vanustel väikelastel*

**** Esinemissagedus väga sage ainult 6 kuu kuni 8 aasta vanustel lastel. Esinemissagedus sage noorukitel ja täiskasvanutel (9...60 aastat) ja aeg-ajalt eakatel (üle 61 aasta)*

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

- Liigesevalu
- Süstekoha veritsemine
- Isutus

Aeg-ajalt (tekib 1 kuni 10 kasutajal 1000st)

- Nõgestõbi (urtikaaria)

Kõrvaltoimed on tavaliselt kerged ja kaovad 3 päeva jooksul ilma ravita. Kui kõrvaltoimed jäävad püsima, PIDAGE NÕU OMA ARSTIGA.

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

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

Muud rutiinsel kasutamisel ilmnenu harvaesinevad kõrvaltoimed

Allpool loetletud täiendavaid kõrvaltoimeid on esinenud AFLUNOV'iga sarnase ja sama adjuvandiga teise vaktsiiniga nimega Focetria H1N1v vaktsineerimisele järgnenud päevadel või nädalatel. Need kõrvaltoimed võivad ilmneda AFLUNOV'iga.

- Üldised nahareaktsioonid, sealhulgas
 - sügelemine
 - naha ja limaskestade lööve või paistetus
 - angioödeem (allergilisest reaktsioonist tingitud ebanormaalne naha tursumine, üldjuhul silmade, huulte, keele, käte ja jalgade piirkonnas)

- Seedetrakti häired, nagu
 - kõhuvalu
- Pearinglus, uimasus
- Neuroloogilised häired, nagu
 - äge torkiv või tukslev valu piki üht või mitut närvi
 - surin
 - krampid
 - neuriit (närvipõletik)
 - sünnikoop või presünnikoop (minestamine või minestustunne)
- Lümfisõlmede paistetus, palpitatsioonid (ebaregulaarsed või tugevad südamelöögid), tahhükardia (tavapärasest kiiremad südamelöögid), nõrkus, valu jäsemetes, kõha ja astenia (ebatavaline nõrkus)
- Allergilised reaktsioonid, millega võib kaasneda hingamispuudulikkus, hingeldamine, kurgu paistetus, või mis võivad viia ohtliku vererõhu languseni, mis omakorda võib ravi puudumisel šokki põhjustada. Arstid on sellest võimalusest teadlikud ning hoiavad hädaabi vahendeid käepärast.

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

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

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas AFLUNOV'i säilitada

Hoidke seda vaktsiini laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida AFLUNOV sisaldab

- Toimeaine

Gripiviiruse pinnaantigeenid (hemaglutiniin ja neuraminidaas)* tüvest:

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

* paljundatud tervete kanade viljastatud kanamunades

** väljendatud hemaglutiniini mikrogrammides

- Adjuvant MF59C.1

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

- Teised koostisosad

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

Kuidas AFLUNOV välja näeb ja pakendi sisu

AFLUNOV on süstesuspensioon süstlis.

Suspensioon on piimjasvalge vedelik.

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia.

Tootja

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Holland

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

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