

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AFLUNOV injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

* kasvatettu terveiden kanojen hedelmöitettyissä kananmunissa

** ilmaistaan mikrogrammoina hemagglutiniinia.

MF59C.1-adjuvantti sisältää:

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

AFLUNOV saattaa sisältää jäämiä valmistusprosessissa käytettävistä kananmuna- ja kanaproteiineista, ovalbumiinista, kanamysiinista, neomysiinisulfaatista, formaldehydista, hydrokortisonia ja setyylitrimetyyliammoniumbromidista (ks. kohta 4.3).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.

Maidonvalkoinen neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aktiivinen immunisaatio influenssa A-viruksen alatyyppejä H5N1 vastaan vähintään 6 kuukauden ikäisille henkilöille.

AFLUNOV-rokotetta tulee käyttää virallisten suositusten mukaan.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vähintään 6 kuukauden ikäiset henkilöt: anna kaksi annosta (kukin 0,5 ml) vähintään 3 viikon välein.

Tiedot kolmannesta rokoteannoksesta (tehoste), joka annettiin 6 kuukauden kuluttua ensimmäisestä rokoteannoksesta, ovat vähäisiä (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

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

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

Pediatriset potilaat

Tietoa alle 6 kuukauden ikäisistä lapsista ei ole saatavilla.

Antotapa

Rokote annetaan lihaksensisäisenä injektiona, imeväisille mieluiten reiden etu-ulkosyrjään ja vanhemmille henkilöille hartialihaksen alueelle.

4.3 Vasta-aiheet

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteon kaupp nimi ja eränumero pitää kirjata selkeästi potilastietoihin.

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

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

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

Immuunipuutteiset henkilöt

Immunosuppressiivisen hoidon, geenivirheen, HIV-infektion tai muiden syiden vuoksi immuunipuutteisilla henkilöillä voi olla heikentynyt immuunivaste aktiiviselle immunisaatiolle.

Rokotetta ei missään tapauksessa saa antaa suoneen tai ihonsisäisesti.

AFLUNOV-rokotteen annosta ihon alle ei ole tietoja.

Hoitoalan ammattilaisten on siksi punnittava rokotteenannon hyödyt ja mahdolliset riskit, jos potilaalla on trombosytopenia tai jokin verenvuotohäiriö, jonka vuoksi lihakseen annettava injektio on vasta-aiheinen, elleivät mahdolliset hyödyt ole verenvuotoriskiä suuremmat.

Suojaus influenssaa vastaan

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

Kaikille rokotetuille ei välttämättä saada aikaan suojaavaa vastetta.

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

AFLUNOV-rokotteen ja muiden monovalenttien H5N1-rokotteiden vaihdettavuutta tukevia turvallisuus-, immunogeenisuus- tai tehotietoja ei ole.

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Natrium

Tämä rokote sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Kalium

Tämä rokote sisältää alle 1 mmol kaliumia (39 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tiedot naisista, jotka tulivat raskaaksi MF59C.1-adjuvanttia sisältävien AFLUNOV- tai samanlaisten pandeemisten H1N1v-rokotteiden klinisten tutkimusten aikana, olivat vähäisiä ja siten riittämättömiä, jotta niistä olisi saatu tietoja rokotteeseen raskauden aikana liittyvistä riskeistä.

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

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

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

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Aflunov-valmisteeellä ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jotkut kohdassa 4.8 mainituista haittavaikutuksista saattavat kuitenkin tilapäisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Joko A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa tai A/Vietnam/1194/2004-kantaa sisältävän H5N1-rokotteen turvallisuutta yhdessä MF59C.1-adjuvantin (7,5 tai 15 mikrogrammaa hemagglutiniinia, HA) kanssa on arvioitu yhdeksässä kliinisessä tutkimuksessa terveillä henkilöillä. Tutkimuksiin osallistui yhteensä 5 055 aikuista, iästä (7,5 tai 15 mikrogrammaa hemagglutiniinia, HA) ja pediatria (7,5 mikrogrammaa hemagglutiniinia, HA) henkilöä. Tutkimushenkilöistä 4 041 oli 18–60-vuotiaita aikuisia, 540 iäkkäitä, vähintään 61-vuotiaita. Pediatrisista tutkimushenkilöistä 214 oli ikäryhmässä 6–35 kuukautta, 167 ikäryhmässä 3–8 vuotta ja 93 ikäryhmässä 9–17 vuotta.

Turvallisuusprofiili kokonaisuutena oli samankaltainen aikuisilla, iäkkäillä ja pediatria tutkimushenkilöillä.

Antigeeniannoksesta, antigeenialatyypistä ja ikäryhmästä riippumatta useimmat paikalliset ja systeemiset haittavaikutukset olivat lyhytkestoisia, ilmaantuivat pian rokotteiden antamisen jälkeen ja olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Kaikissa tutkimuksissa yhdenmukainen suuntaus oli, että toisen rokotuksen jälkeen raportoitui vähemmän paikallisia haittavaikutuksia kuin ensimmäisen jälkeen.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Yleisimmin raportoidut (≥ 10 %) haittavaikutukset 18–60 vuoden ikäisillä aikuisilla olivat pistoskohdan kipu (59 %), lihaskipu (34 %), päänsärky (26 %), pistoskohdan punoitus (24 %), väsymys (24 %), pistoskohdan induraatio (21 %) pistoskohdan turvotus (15 %), vilunväristykset (13 %) ja huonovointisuus (13 %).

Yleisimmin raportoidut (≥ 10 %) haittavaikutukset iäkkäillä (≥ 61 vuoden ikäisillä) henkilöillä olivat pistoskohdan kipu (35 %), lihaskipu (24 %), pistoskohdan punoitus (17 %), päänsärky (16 %), vilunväristykset (12 %), väsymys (10 %) ja huonovointisuus (10 %).

Yleisimmin raportoidut (≥ 10 %) haittavaikutukset 3–17 vuoden ikäisillä lapsilla ja nuorilla olivat pistoskohdan kipu (95 %), päänsärky (61 %), lihaskipu (60 %), väsymys (41 %), pistoskohdan punoitus (60 %), pistoskohdan induraatio (34 %), pistoskohdan turvotus (34 %), huonovointisuus (32 %), pahoinvointi (25 %), hikoilu (18 %), vilunväristykset (19 %), ripuli (18 %) ja pistoskohdan mustelma (16 %).

Yleisimmin raportoidut (≥ 10 %) haittavaikutukset 6–35 kuukauden ikäisillä imeväisillä ja lapsilla olivat pistoskohdan punoitus (62 %), ärtyneisyys (57 %), arkuus (55 %), epätavallinen itku (48 %), uneliaisuus (45 %), pistoskohdan induraatio (38 %) pistoskohdan turvotus (37 %), ruokailutottumusten muutos (36 %) ripuli (34 %), kuume (27 %), pistoskohdan mustelma (19 %), oksentelu (10 %), hikoilu (10 %) ja epätavallinen hikoilu (10 %).

Nimenomaisesti kerätyt ja spontaanisti raportoidut haittavaikutukset jokaisen rokoteannoksen jälkeen (ts. ensimmäisen, toisen tai tehosteannoksen jälkeen) kaikenikäisillä tutkimushenkilöillä on lueteltu seuraavien MedDra-esiintymistiheyksien ja elinjärjestelmäluokkien mukaisesti:

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

MedDRA- elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Immuunijärjestelmä				Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokailu- tottumusten muutos ¹	Ruoka- haluttomuus		
Hermosto	Päänsärky			
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi ² , ripuli ² , oksentelu ²			
Iho ja ihonalainen kudos	Hikoilu ² , epätavallinen hikoilu ¹		Urtikaria	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu	Nivelkipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan turvotus, pistoskohdan kipu, pistoskohdan arkuus ¹ , pistoskohdan induraatio, pistoskohdan punoitus, pistoskohdan mustelma ² , väsymys, huonovointisuus, vilunväristykset/ vapina, uneliaisuus, ärtyneisyys ¹ , epätavallinen itku ¹ , kuume ³	Pistoskohdan verenvuoto		

¹ Raportoitiin ainoastaan 6–35 kuukauden ikäisillä pediatriisilla tutkimushenkilöillä.

² Raportoitiin esiintymistiheydellä yleinen aikuisilla (18–60-vuotiailla) ja iäkkäillä (≥ 61 -vuotiailla) tutkimushenkilöillä.

³ Raportoitiin esiintymistiheydellä hyvin yleinen vain 6 kuukauden – 8 vuoden ikäisillä pediatriisilla tutkimushenkilöillä, esiintymistiheydellä yleinen 9–60 vuoden ikäisillä nuorilla ja aikuisilla tutkimushenkilöillä sekä esiintymistiheydellä melko harvinainen iäkkäillä (≥ 61 -vuotiailla) tutkimushenkilöillä.

Suurin osa näistä haittavaikutuksista häviää yleensä 3 vuorokaudessa ilman hoitoa.

Erityisryhmille tehdyt kliiniset tutkimukset

Erityisryhmillä ilmeneviä haittavaikutuksia on arvioitu kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, V87_25 ja V87_26, joihin osallistui aikuisia (18-60-vuotiaita) ja iäkkäitä (≥ 61 -vuotiaita) henkilöitä, jotka olivat joko terveitä tai joilla oli jokin perussairaus tai -sairauksia tai immunosuppressiivisia sairauksia.

Molemmissa tutkimuksissa V87_25 ja V87_26 AFLUNOV-valmisteen turvallisuus terveillä aikuisilla ja iäkkäillä henkilöillä oli yhdenmukainen edellisistä kliinisistä tutkimuksista saatujen turvallisuustietojen kanssa. 18–60-vuotiailta immuunivajepotilailta ilmoitettiin kuitenkin hieman lukumäärällisesti enemmän pahoinvointia (13,0 %). Lisäksi sekä aikuisilta että iäkkäiltä tutkimushenkilöiltä, jotka olivat immuunipuutteisia tai joilla oli perussairauksia, ilmoitettiin lukumäärällisesti enemmän nivelkipua (enintään 23,3 %).

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

Markkinoille tulon jälkeinen seuranta

AFLUNOV-valmisteen käytöstä ei ole markkinoille tulon jälkeistä kokemusta.

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitujen haittatapahtumien lisäksi seuraavia haittatapahtumia on raportoitu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa Focetria H1N1v-rokotteella (joka hyväksyttiin käytettäväksi vähintään 6 kuukauden ikäisille henkilöille vuoden 2009 influenssapandemian aikana ja joka sisältää samaa MF59-adjuvanttia ja on valmistettu samaa prosessia käyttäen kuin AFLUNOV).

Veri ja imukudos

Lymfadenopatia

Immuunijärjestelmä

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

Hermosto

Huimaus, uneliaisuus, pyörtyminen, presynkopee, neuralgia, parestesiat, kouristukset ja neuriitti

Sydän

Sydämentykytys, sydämen tiheälyöntisyys

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yskä

Ruoansulatuselimistö

Vatsakipu

Iho ja ihonalainen kudος

Yleistyneet ihoreaktiot, kuten kutina, määrittelemätön ihottuma, angioedeema

Luusto, lihakset ja sidekudos

Lihasten heikkous, kipu raajoissa

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

Voimattomuus

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

Veri ja imukudos

Trombositopenia (joissakin tapauksissa peruuntuva verihiutalemäärä alle 5000/mm³)

Hermosto

Neurologiset häiriöt, kuten enkefalomyeliitti ja Guillain–Barrén oireyhtymä

Verisuonisto

Vaskuliitti, johon saattaa liittyä ohimeneviä munuaisoireita

Iho ja ihonalainen kudos

Erythema multiforme

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

Epäillyistä haattavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haattavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haattatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haattavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Influenssarokote, ATC-koodi: J07BB02.

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

Aikuiset (18–60-vuotiaat)

Vaiheen II kliininen tutkimus (V87P1) tehtiin AFLUNOV-rokotteella (A/Vietnam/1194/2004). Tutkimukseen osallistui 312 tervettä aikuista. Kaksi AFLUNOV-rokoteannosta annettiin kolmen viikon välein 156 terveelle aikuiselle. Immunogeenisuus arvioitiin 149 tutkimushenkilöllä.

Vaiheen III kliiniseen tutkimukseen (V87P13) osallistui 2 693 aikuista, ja 2 566 sai kaksi rokoteannosta AFLUNOV-rokotetta (A/Vietnam/1194/2004) kolmen viikon välein. Immunogeenisuus arvioitiin tutkimushenkilöiden osajoukossa (N=197).

Kolmanteen kliiniseen tutkimukseen (V87P11) osallistui 194 aikuista, jotka saivat kaksi rokoteannosta AFLUNOV-rokotetta (A /turkey/Turkey/1/2005) kolmen viikon välein. Immunogeenisuus arvioitiin 182 tutkimushenkilöllä.

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

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

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

* Serosuoja: SRH-alue ≥ 25 mm²

** Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: SRH-alue ≥ 25 mm² tutkimuspotilailla, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue ≤ 4 mm²), tai merkitsevä (vähintään 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimuspotilailla, jotka olivat seroposiitivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue > 4 mm²)

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

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

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

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

Iäkkäät (≥ 61-vuotiaat)

Vähintään 61-vuotiaiden (pieni määrä oli yli 70-vuotiaita, N=123) serosuojausluku*, serokonversioluku** ja serokonversiokerroin*** H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 -kannan ja H5N1 A/

turkey/Turkey/1/2005) -kannan anti-HA-vasta-aineelle olivat yksittäisellä radiaalisella hemolyytitestillä (SRH-testillä) kolmessa kliinisessä tutkimuksessa mitattuna seuraavat:

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

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

^a 62–88-vuotiaita; ^b 61–68-vuotiaita; ^c 61–89-vuotiaita

* Serosuoja: SRH-alue ≥ 25 mm²

** Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: SRH-alue ≥ 25 mm² tutkimuspotilailla, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue ≤ 4 mm²), tai merkitsevä (vähintään 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimuspotilailla, jotka olivat seropositiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue > 4 mm²)

*** SRH:n suhteiden GMR:t

MN-mitattu serosuojaluku homologista A/Vietnam/1194/2004-kantaa (tutkimukset V87P1 ja V87P13) vastaan oli 57 % (50–64) – 79 % (68–87) ja serokonversioluku oli 55 % (48–62) – 58 % (47–69). MN-tulokset, jotka olivat samankaltaisia kuin SRH-tulokset, osoittivat vahvan immuunivasteen iäkkäiden populaatiossa rokotussarjan antamisen jälkeen.

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

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

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

Serosuojaluku*, serokonversioluku** ja serokonversiokerroin***
H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -kannan anti-HA-vasta-aineelle olivat yksittäisellä radiaalisella hemolyytitestillä (SRH) mitattuna seuraavat:

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

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

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

*** SRH:n suhteiden GMR:t

Ristireaktiivisuutta koskevat tiedot aikuisilla

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

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

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

	Anti-HA-vasta-aine	Tutkimus V87P12 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=60	Tutkimus V87P3 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=30	Tutkimus V87P13 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=197
SRH	Serosuojaluku (95 % CI)*	65 % (52–77)	90 % (73–98)	59 % (52–66)
	Serokonversio-luku (95 % CI)**	65 % (52–77)	86 % (68–96)	49 % (42–56)
	Serokonversio-kerroin (95 % CI)***	4,51 (3,63–5,61)	7,67 (6,09–9,67)	2,37 (2,1–2,67)
		N=60	N=30	N=197
HI	Serosuojaluku (95 % CI) ^o	28 % (17–41)	24 % (10–44)	23 % (18–30)
	Serokonversio-luku (95 % CI) ^o	28 % (17–41)	21 % (8–40)	19 % (14–25)
	Serokonversio-kerroin (95 % CI) ^{oo}	2,3 (1,67–3,16)	1,98 (1,22–3,21)	1,92 (1,64–2,25)

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

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

- *** SRH:n suhteiden GMR:t
- mitattu HI-testillä ≥ 40
 - HI:n GMR:t

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

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

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

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

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

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

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

*** SRH:n suhteiden geometriset keskiarvot

◦ mitattu HI-testillä ≥ 40

◦◦ HI:n geometriset keskiarvot

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

A/Vietnam/1194/2004-kannan MN-tulokset osoittivat serosuojausluvun olevan aikuisilla (18–60-vuotiailla) 10 % (6–16) ja iäkkäillä (≥ 61 -vuotiailla) 6 % (3–11), serokonversioluvun

olevan aikuisilla 19 % (13–25) ja iäkkäillä 7 % (4–13) ja geometrisen keskiarvon (GMR) olevan aikuisilla 1,86 (1,63–2,12) ja iäkkäillä 1,33 (1,17–1,51).

Pitkäaikainen tehosterokotuksen immuunimuisti:

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

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

Vaihtoehtoiset rokotusohjelmat:

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

Henkilöt, joilla oli perussairauksia tai immunosuppressiivisia sairauksia:

AFLUNOV-valmisteen (A/turkey/Turkey/1/2005) immunogeenisuutta aikuisilla (18–60-vuotiaat) ja iäkkäillä (≥ 61 -vuotiaat) potilailla, joilla on perussairauksia (tutkimus V87_25) tai immunosuppressiivisia sairauksia (kyseessä pääasiassa HIV-infektiopotilaat) (tutkimus V87_26) arvioitiin verrattuna terveisiin aikuisiin (18–60-vuotiaat) ja iäkkäisiin (≥ 61 -vuotiaat) kahdessa satunnaistetussa vaiheen III kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (vertailuvalmisteena käytettiin trivalenttia inaktivoitua MF59-adjuvanttia sisältävää kausi-influenssaan käytettävää komponenttirokotetta, joka on hyväksytty käytettäväksi iäkkäillä, vähintään 65-vuotiailla henkilöillä). Tutkimuspotilaista 96 oli yli 70-vuotiaita tutkimuksessa V87_25 ja tutkimuksessa 87_26 vastaavasti 67 tutkimuspotilasta oli yli 70-vuotiaita. Molemmissa tutkimuksissa AFLUNOV-valmisteen immunogeenisuus osoitettiin HI-, SRH- ja MN-määrittelyillä sekä ensimmäisen että toisen annoksen jälkeen.

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

Tutkimus V87_25				
	Aikuiset (20-60- vuotiaat) ^a	Aikuiset (19-60- vuotiaat) ^a	Iäkkäät (61- 84-vuotiaat) ^a	Iäkkäät (61- 79-vuotiaat) ^a
Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Potilaat, joilla oli sairaus N=140	Terveet N=57	Potilaat, joilla oli sairaus N=143	Terveet N=57
Keskimääräinen geometrinen alue (95 % CI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)

Serosuojaluku (95 % CI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Serokonversioluku (95 % CI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Serokonversiokerro in (95 % CI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Tutkimus V87_26				
	Aikuiset (20-60- vuotiaat) ^a	Aikuiset (18-59- vuotiaat) ^a	Iäkkäät (61- 84-vuotiaat) ^a	Iäkkäät (61- 91-vuotiaat) ^a
Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Immuuni- puutteiset N=143	Terveet N=57	Immuuni- puutteiset N=139	Terveet N=62
Keskimääräinen geometrinen alue (95 % CI)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Serosuojaluku (95 % CI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Serokonversioluku (95 % CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serokonversiokerro in (95 % CI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

^a tutkimukseen osallistuneen populaation ikäjakauma

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

** SRH:n geometristen suhteiden keskiarvot

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

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

Sekä tutkimuksessa V87_25 että tutkimuksessa V87_26 todetut vasta-aineiden alemmat pitoisuudet (mitattuina HI-, SRH- ja MN-testeillä) ja alentuneet serosuojaluvut aikuisilla ja iäkkäillä (≥ 61 -vuotiailla) henkilöillä, joilla oli perussairaus tai immunosuppressiivinen sairaus, viittaavat siihen, että AFLUNOV ei välttämättä saa näillä henkilöillä aikaan samantasoista suojaa A/H5N1-kantaa vastaan kuin terveillä aikuisilla (ks. kohta 4.4). Näistä tutkimuksista saatiin vain vähän immunogeenisuustietoja henkilöiltä, joilla oli joitakin perussairauksia (erityisesti munuaisten vajaatoiminta, ääreisverisuonisairaus) ja immunosuppressiivisia sairauksia (erityisesti elinsiirteen saajat, syöpähoitoa parhaillaan saavat potilaat). Näissä tutkimuksissa myös terveillä iäkkäillä henkilöillä mitattiin pienempiä vasta-ainepitoisuuksia ja pienempiä serosuojalukuja homologista H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -kantaa vastaan verrattuna terveisiin aikuisiin, vaikka aiemmat tutkimukset osoittivat riittävien immunogeenisten vasteiden induktion H5N1-kantoja vastaan (katso edeltä iäkkäitä koskevia tietoja).

Pediatriset henkilöt

aH5N1-rokotteen immunogeenisuutta pediatriisilla henkilöillä arvioitiin tutkimuksissa V87P6 ja V87_30.

Tutkimus V87P6 toteutettiin AFLUNOV-rokotteella (A/Vietnam/1194/2004). Tutkimuksessa oli mukana 471 lasta, jotka olivat iältään 6 kuukautta – 17 vuotta. Kaksi AFLUNOV-annosta (7,5 mikrogrammaa HA:ta ja 100 %:n MF59-adjuvantti, kukin 0,5 ml) annettiin kolmen viikon välein ja kolmas annos (7,5 mikrogrammaa HA:ta ja 100 %:n MF59-adjuvantti, 0,5 ml) 12 kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen. Kolme viikkoa toisen rokotuksen jälkeen (päivä 43) kaikki ikäryhmät (so. 6–35 kuukautta, 3–8 vuotta ja 9–17 vuotta) saavuttivat korkeat vasta-ainepitoisuudet (A/Vietnam/1194/2004) kannalle SRH- ja HI-testeillä mitattuina, ks. seuraava taulukko.

		Lapset (6–35 kuukautta)	Lapset (3–8-vuotiaat)	Nuoret (9–17-vuotiaat)
		N=134	N=91	N=89
HI	Serosuojaluku (95 % CI)* päivä 43	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
	Serokonversioluku (95 % CI) ** päivä 43	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
	Serokonversiokerroin*** Päivä 43 – Päivä 1	129 (109–151)	117 (97–142)	67 (51–88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Serosuojaluku (95 % CI)° päivä 43	100 % (97–100)	100 % (96–100)	100 % (96–100)
	Serokonversioluku (95 % CI)°° päivä 43	98 % (95–100)	100 % (96–100)	99 % (94–100)
	Serokonversiokerroin (95 % CI)°°° Päivä 43 – Päivä 1	16 (14–18)	15 (13–17)	14 (12–16)

* Serosuoja määriteltiin seuraavasti: HI-titteri $\geq 1:40$

** Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: titteri ei havaittavissa – $\geq 1:40$, tai 4-kertainen nousu havaittavissa olevasta titteristä päivänä 1

*** HI:n suhteiden geometriset keskiarvot

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

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

°°° SRH:n suhteiden geometriset keskiarvot.

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

Tutkimus V87_30 oli satunnaistettu, havainnoijasokkoutettu monikeskustutkimus, jossa arvioitiin kuuden eri määriä H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -kantaa ja MF59-adjuvanttia sisältävien formulaatioiden immunogeenisuutta. Tutkimuksessa 420 pediatria 6 kuukauden – 8 vuoden ikäistä tutkimushenkilöä jaettiin kahteen ikäkohorttiin: 6–35 kuukauden ikäisiin (N = 210) ja 3–8 vuoden ikäisiin (N = 210).

Rokote annettiin kahtena erillisenä injektiona, joiden välillä oli kolme viikkoa.

A/turkey/Turkey/1/2005-vasta-aineiden pitoisuudet mitattiin HI- ja MN-testien avulla toisen rokotteen jälkeen (päivänä 43). Immunologinen vaste hyväksytylle valmisteelle (7,5 mikrogrammaa HA:ta, 100 %:n MF59-adjuvantti ja 0,5 ml:n annos) ja tutkimusvalmisteelle, jonka antigeenipitoisuus on puolet (3,75 mikrogrammaa HA:ta, 100 %:n MF59-adjuvantti ja 0,5 ml:n annos), on esitetty alla.

Valmiste		7,5 mikrogrammaa HA:ta / 100 %:n MF59-adjuvantti		3,75 mikrogrammaa HA:ta / 100 %:n MF59- adjuvantti	
Ikäryhmät		6–35 kuukautta	3–8 vuotta	6–35 kuukautta	3–8 vuotta
		N = 31	N = 36	N = 36	N = 33
HI	Serosuojaluku (95 % CI) * Päivä 43	87 % (70–96)	86 % (71–95)	86 % (71–95)	88 % (72–97)
	Serokonversioluku (95 % CI)** Päivä 43	87 % (70–96)	86 % (71–95)	86 % (71–95)	88 % (72–97)
	Serokonversiokerroin (95 % CI)*** Päivä 43 – päivä 1	24 (14–40)	22 (14–34)	31 (19–51)	20 (13–31)
MN	%, joiden titteri $\geq$ 1:40 (95 % CI) Päivä 43	100 % (89–100)	100 % (90–100)	100 % (90–100)	100 % (89–100)
	Serokonversioluku (95 % CI)** Päivä 43	100 % (89–100)	100 % (90–100)	100 % (90–100)	100 % (89–100)
	Serokonversiokerroin (95 % CI)*** Päivä 43 – päivä 1	165 (117–231)	125 (92–171)	214 (156–294)	132 (95–182)

* Serosuoja määriteltiin seuraavasti: HI-titteri $\geq$ 1:40

** Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: titteri ei havaittavissa – $\geq$ 1:40, tai 4-kertainen nousu havaittavissa olevasta titteristä päivänä 1

*** Titterien suhteiden geometriset keskiarvot

Tiedot ei-kliinisistä tutkimuksista

Rokotteen suojatehoa homologisia ja heterologisia kantoja vastaan tutkittiin altistamistutkimuksissa freteillä (tutkimus 765-N106857). Tutkimuksissa tutkittiin AFLUNOV-rokotetta (A/Vietnam/1194/2004 haara 1) ja AFLUNOV-valmisteen kaltaista H5N1-rokotetta (A/turkey/Turkey/2005 haara 2.2.1). Eläimet saivat yhden tai kaksi annosta rokotetta, joka sisälsi 3,75 tai 7,5 mikrogrammaa antigeenia, ja sen jälkeen ne altistettiin tappavalle annokselle A/Vietnam/1203/04-virusta intranasaalisesti päivänä 42 toisen rokoteannoksen jälkeen.

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

Vastaavanlaisessa tutkimuksessa tehtiin intranasaalinen altistus noin neljä kuukautta toisen rokoteannoksen jälkeen (tutkimus 780-N007104). Tässä tutkimuksessa 100 % eläimistä sai suojan homologista altistumista vastaan ja 81 % eläimistä sai suojan heterologista altistumista vastaan. Rokote suojaasi eläimet tappavalta altistumiselta jopa silloin, kun HI-vasta-ainetitterit olivat matalat tai niitä ei havaittu.

Tutkimuksessa 673-N106850 AFLUNOV-influenssarokote, joka sisälsi 7,5 mikrogrammaa antigeeniä (A/Vietnam/1194/2004), oli immunogeeninen, suojasi täysin kuolleisuudelta ja vähensi viruksen lisääntymistä nenähuuhtelunesteessä tappavan homologisen altistuksen jälkeen. Tutkimuksessa CBI-PCS-008 eläinperäistä influenssaa vastaan tarkoitettu AFLUNOV-influenssarokote, joka sisälsi joko 7,5 tai 15 mikrogrammaa antigeeniä (A/Vietnam/1194/2004), vähensi niiden eläinten määrää, joissa virus lisääntyi, sekä vähensi viruksen lisääntymisen määrää ei-tappavan homologisen altistuksen jälkeen. Serologinen testaus osoitti molempien annosten olevan immunogeenisiä ja tuottavan ristireaktiivisia vasta-aineita A/turkey/Turkey/1/2005 -viruskannalle (tutkimus VIV-PCS-001).

Tehoa heterologiselle virukselle A/Indonesia/5/2005 altistamiselle on myös tutkittu (tutkimus 2810200). Fretit saivat yhden tai kaksi rokoteannosta (A/Vietnam/1194/2004). Kaksi rokoteannosta suojasi 92 % eläimistä ja yksi annos rokotetta suojasi 50 % eläimistä A/Indonesia/5/2005-viruksella altistamista vastaan. Keuhkovauriot vähenivät rokotetuilla ryhmillä. Viruksen leviäminen ja sen titterit keuhkoissa vähenivät, mikä viittaa siihen, että rokotus saattaa vähentää viruksen tarttumisriskiä.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Kaliumkloridi
Kaliumdivetyfosfaatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Magnesiumkloridiheksahydraatti
Kalsiumklorididihydraatti

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Adjuvantti, ks. kohta 2

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäättyä. Hävitä rokote, jos se on ollut jäätynyt.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

Pakkauskoot: 1 tai 10 esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ravista varovasti ennen käyttöä.

Ravistamisen jälkeen AFLUNOV-rokote on normaalilta ulkonäöltään maidonvalkoinen neste.

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

Käyttämätön rokote tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/658/001-002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.11.2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.07.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

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

LIITE II

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

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

• Erän virallinen vapauttaminen

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset (PSUR)

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

PSUR-katsausten toimitaminen, kun AFLUNOVIA käytetään influenssapandemiatilanteessa:

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

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

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

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

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

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIRASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AFLUNOV injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

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

7,5 mikrogrammaa hemagglutiniinia

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi

Kaliumkloridi

Kaliumdivetyfosfaatti

Dinatriumfosfaattidihydraatti

Magnesiumkloridihexahydraatti

Kalsiumklorididihydraatti

Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio

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

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Annetaan lihaksensisäisesti hartialihakseen.

Varoitus: Ei saa injisoida suonensisäisesti eikä ihon sisään.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ravista varovasti ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/658/001 1 esitäytetty ruisku

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}

SN:

NN:

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

AFLUNOV-injektio
Eläinperäinen H5N1-influenssarokote
Lihakseen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,5 ml

6. MUUTA

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

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

AFLUNOV injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä AFLUNOV on ja mihin sitä käytetään

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

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

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

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

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

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

Sinulle ei saa antaa AFLUNOV-valmistetta

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

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen tämän rokotteen saamista

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

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

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

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

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

Muut lääkevalmisteet ja AFLUNOV

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

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

Raskaus ja imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

AFLUNOV sisältää natriumia ja kaliumia

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

3. Miten AFLUNOV-valmistetta annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa rokotteen virallisten suositusten mukaisesti.

Rokoteannos (0,5 ml) pistetään käsivarren yläosaan (hartialihakseen) tai reiden yläosaan lihasmassasta riippuen. Rokotetta ei saa koskaan antaa suoneen.

6 kuukautta täyttäneet henkilöt

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

Tietoa käytöstä yli 70-vuotiaille on vain vähän.

Alle 6 kuukauden ikäiset lapset

Rokottamista ei tällä hetkellä suositella tässä ikäryhmässä.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Kerro välittömästi lääkärille tai hakeudu lähimmälle päivystyspoliklinikalle, jos havaitset seuraavan haittavaikutuksen, sillä saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa tai sairaalahoitoa:

- hengitysvaikeudet, huimaus, heikko ja nopea pulssi sekä ihottuma, jotka ovat anafylaktisen reaktion (hyvin vaikean allergisen reaktion) oireita.

Alla luetellut haittavaikutukset ovat ilmenneet AFLUNOV-rokotteen käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa:

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

- Kipu/arkuus pistoskohdassa
- Pistoskohdan ihon kovettumat
- Pistoskohdan punoitus
- Pistoskohdan turvotus
- Mustelma pistoskohdassa*
- Lihassärky
- Päänsärky
- Väsymys
- Yleinen huonovointisuus
- Vilunväristykset
- Hikoilu*
- Pahoinvointi*
- Ruokailutottumusten muutos**

- Ripuli
- Oksentelu
- Hikoilu ja epätavallinen hikoilu**
- Uneliaisuus**
- Ärtäisyys**
- Epätavallinen itkuisuus**
- Kuume***

**Raportoitiin aikuisilla ja iäkkäillä henkilöillä esiintyvyydellä yleinen*

***Raportoitiin ainoastaan 6–35 kuukauden ikäisillä imeväisillä ja pienillä lapsilla*

****Raportoitiin esiintyvyydellä hyvin yleinen ainoastaan 6 kuukauden – 8 vuoden ikäisillä lapsilla. Raportoitiin 9–60 vuoden ikäisillä nuorilla ja aikuisilla esiintyvyydellä yleinen ja iäkkäillä (yli 61-vuotiailla) esiintyvyydellä melko harvinainen*

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

- Nivelsärky
- Verenvuoto pistoskohdassa
- Ruokahaluttomuus

Melko harvinainen (ilmenee 1–10 käyttäjällä 1000:sta)

- Nokkosihottuma (urtikaria)

Nämä haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja häviävät 3 vuorokaudessa ilman hoitoa. Jos ne pitkittyvät, KERRO LÄÄKÄRILLE.

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

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

Muita harvinaisia haittavaikutuksia rutiinikäytön jälkeen:

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

- Yleistyneet ihoreaktiot, mukaan lukien
 - Kutina
 - Ihottuma tai ihon ja limakalvojen turpoaminen
 - Angioedeema (allergisesta reaktiosta johtuva poikkeava ihoturvotus, yleensä silmien ympärillä, huulissa, kielessä, käsissä tai jaloissa)
- Suolistohäiriöt, kuten:
 - Vatsakipu
- Huimaus, uneliaisuus

- Hermoston häiriöt, kuten
 - Voimakas yhtä tai useampaa hermoa pitkin tuntuva pistävä tai sykkivä kipu
 - Pistely
 - Kouristuskohdotukset
 - Neuriitti (hermotulehdus)
 - Synkopee tai presynkopee (pyörtyminen tai pyörtymistä enteilevät oireet)
- Suurentuneet imusolmukkeet, sydämentykytys (epäsäännöllinen tai voimakas sydämensyke), sydämen tiheälyöntisyys (normaalia nopeampi sydämensyke), heikotus, kivut raajoissa, yskä ja voimattomuus (epätavallinen heikkous)
- Allergiset reaktiot, joiden yhteydessä mahdollisesti hengenahdistusta, hengityksen vinkuminen, kurkun turpoaminen tai verenpaineen lasku liian matalaksi, mikä voi hoitamattomana johtaa sokkiin. Lääkärit ovat tietoisia tästä ja osaavat tarvittaessa antaa oikeanlaista ensiapua.

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

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. AFLUNOV-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä AFLUNOV sisältää

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

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) -kannan kaltainen virus (NIBRG-23) (haara 2.2.1)
7,5 mikrogrammaa** 0,5 ml:n annosta kohti

* kasvatettu terveiden kanojen hedelmöitetyissä kananmunissa
** ilmaistaan mikrogrammoina hemagglutiniinia.
- Adjuvantti MF59C.1:
Yksi 0,5 ml:n rokoteannos sisältää 9,75 mg skvaleenia, 1,175 mg polysorbaatti 80:aa, 1,175 mg sorbitaanitrioleaattia, 0,66 mg natriumsitraattia ja 0,04 mg sitruunahappoa.
- Muut aineet:
Muut aineet ovat: natriumkloridi, kaliumkloridi, kaliumdivetyfosfaatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, magnesiumkloridihexahydraatti, kalsiumklorididihydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

AFLUNOV on injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa.

Suspensio on maidonvalkoinen neste.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja:

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.