

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

* umnožen u oplodjenim kokošjim jajima iz jata zdravih kokoši

** izraženo u mikrogramima hemaglutinina.

Adjuvans MF59C.1 koji sadrži:

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

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.
Mliječnobijela tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aktivna imunizacija u dobi od 6 mjeseci i nadalje protiv podtipa H5N1 virusa influence A.

AFLUNOV se mora koristiti u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

U dobi od 6 mjeseci nadalje: primijeniti dvije doze (svaka od 0,5 ml) u razmaku od najmanje 3 tjedna.

Podaci o trećoj dozi (docjepljivanje, engl. *booster*) primijenjenoj 6 mjeseci nakon prve doze ograničeni su (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

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

U slučaju službeno proglašene pandemije influence prouzročene virusom A/H5N1 osobe prethodno cijepljene s jednom ili dvije doze cjepiva AFLUNOV koje je sadržavalo antigen hemaglutinin (HA)

dobiven iz različite klade (genetske podskupine) istog podtipa influence kao pandemijski soj influence mogu primiti samo jednu dozu cjepiva AFLUNOV umjesto dviju doza koje su potrebne u prethodno necijepljenih pojedinaca (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka za djecu mlađu od 6 mjeseci.

Način primjene

Cjepivo se primjenjuje intramuskularnom injekcijom, po mogućnosti u anterolateralni dio bedra u dojenčeta ili, u starijih osoba, u područje deltoidnog mišića nadlaktice.

4.3 Kontraindikacije

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

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

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

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

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

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

Imunokompromitirane osobe

Osobe koje su imunokompromitirane zbog terapije imunosupresivima, genskog defekta, infekcije HIV-om ili drugih razloga, mogu imati smanjen imunوسي odgovor na aktivnu imunizaciju.

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

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

Zaštita od influence

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

Zaštitni imunوسي odgovor ne mora biti izazvan u svih osoba koje prime cjepivo.

Izvršni stupanj križnog reaktivnog imunوسي odgovora primijećen je protiv virusa H5N1 koji pripadaju kladama različitim od klada soja iz cjepiva. Stupanj zaštite koji se postiže za sojeve H5N1 drugih klada nije poznat (vidjeti dio 5.1).

Ne postoje podaci o sigurnosti, imunogenosti ili djelotvornosti koji bi poduprli međusobnu zamjenjivost cjepiva AFLUNOV i drugih monovalentnih cjepiva protiv H5N1.

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Kalij

Ovo cjepivo sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci dobiveni od žena koje su zatrudnjele tijekom kliničkih ispitivanja s cjepivom AFLUNOV ili sličnim pandemijskim H1N1v cjepivima adjuvantiranim s MF59C.1 nisu bili dovoljni da bi upućivali na rizike povezane s cjepivom tijekom trudnoće.

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

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

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

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

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Aflunov ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neke od nuspojava spomenutih u dijelu 4.8. mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost cjepiva protiv H5N1 kombiniranog s adjuvansom MF59C.1 koje sadrži ili soj A/turkey/Turkey/1/2005 ili soj A/Vietnam/1194/2004 procijenjena je u devet kliničkih ispitivanja provedenih u zdravih ispitanika, odnosno u 5055 odraslih i osoba starije dobi (7,5 ili 15 mikrograma hemaglutinina, HA) i djece (7,5 mikrograma HA). Populaciju odraslih ispitanika činio je 4041 ispitanik u dobi od 18 do 60 godina, a populaciju starijih činilo je 540 ispitanika u dobi od 61 i više godina. U pedijatrijskoj populaciji 214 ispitanika bilo je u dobi od 6 do 35 mjeseci, 167 ispitanika u dobi od 3 do 8 godina i 93 ispitanika u dobi od 9 do 17 godina.

Ukupno gledano, utvrđen je sličan sigurnosni profil u populacijama odraslih, ispitanika starije dobi i djece.

Bez obzira na dozu antigena ili dobnu skupinu, većina lokalnih i sistemskih nuspojava nastalih nakon primjene cjepiva bile su kratkog trajanja, započele su ubrzo nakon cijepljenja i bile su blage ili umjerene težine. U svim je ispitivanjima primijećen opći trend smanjenog prijavljivanja lokalnih nuspojava nakon drugog cijepljenja u usporedbi s prvim.

Tablični popis nuspojava

Najčešće nuspojave ($\geq 10\%$) prijavljene u odraslih u dobi od 18 do 60 godina bile su bol na mjestu injekcije (59%), mialgija (34%), glavobolja (26%), crvenilo na mjestu injekcije (24%), umor (24%), induracija na mjestu injekcije (21%), oticanje na mjestu injekcije (15%), zimica (13%) i malaksalost (13%).

U ispitanika starije dobi (≥ 61 godine), najčešće prijavljene nuspojave ($\geq 10\%$) bile su bol na mjestu injekcije (35%), mialgija (24%), crvenilo na mjestu injekcije (17%), glavobolja (16%), zimica (12%), umor (10%) i malaksalost (10%).

U djece i adolescenata u dobi od 3 do 17 godina, najčešće prijavljene nuspojave ($\geq 10\%$) bile su bol na mjestu injekcije (95%), glavobolja (61%), mialgija (60%), umor (41%), crvenilo na mjestu injekcije (60%), induracija na mjestu injekcije (34%), oticanje na mjestu injekcije (34%), malaksalost (32%), mučnina (25%), znojenje (18%), zimica (19%), proljev (18%) i ekhimoza na mjestu primjene injekcije (16%).

U dojenčadi i male djece u dobi od 6 do 35 mjeseci, najčešće prijavljene nuspojave ($\geq 10\%$) bile su crvenilo na mjestu injekcije (62%), razdražljivost (57%), osjetljivost (55%), neuobičajena plačljivost (48%), pospanost (45%), induracija na mjestu injekcije (38%), oticanje na mjestu injekcije (37%), promjene u navikama hranjenja (36%), proljev (34%), vrućica (27%), ekhimoza na mjestu injekcije (19%), povraćanje (10%), znojenje (10%) i neuobičajeno znojenje (10%).

Nuspojave, poticane i spontano prijavljene nakon bilo koje doze primljenog cjepiva (tj. prve, druge ili docjepne doze) u svim dobnim skupinama, navedene su prema MedDRA definicijama učestalosti nuspojava i klasifikaciji organskih sustava:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane	promjena u navikama hranjenja ¹	gubitak apetita		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja			
Poremećaji probavnog sustava	mučnina ² , proljev ² , povraćanje ²			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	znojenje ² , neuobičajeno znojenje ¹		urtikarija	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija	artralgija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	oticanje na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije, osjetljivost na mjestu injekcije ¹ , induracija na mjestu injekcije, crvenilo na mjestu injekcije, ekhimoza na mjestu injekcije ² , umor, malaksalost, zimica/drhtanje, pospanost ¹ , razdražljivost ¹ , neuobičajena plačljivost ¹ , vrućica ³	krvarenje na mjestu injekcije		

¹ Prijavljeno samo u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 6 do 35 mjeseci.

² Prijavljeno kao česta nuspojava u odraslih ispitanika (18–60 godina) i ispitanika starije dobi (≥ 61 godine).

³ Prijavljeno kao vrlo česta nuspojava samo u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 8 godina. Prijavljeno kao česta nuspojava u adolescenata i odraslih u dobi od 9 do 60 godina i kao manje česta u starijih ispitanika (≥ 61 godine).

Većina ovih nuspojava uglavnom nestaje u roku od 3 dana bez liječenja.

Klinička ispitivanja u posebnim populacijama bolesnika

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

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

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

Praćenje nakon stavljanja lijeka u promet

Nema iskustva s primjenom cjepiva AFLUNOV nakon stavljanja u promet.

Osim štetnih događaja iz kliničkih ispitivanja, u razdoblju praćenja nakon stavljanja u promet cjepiva H1N1v Focetria (tijekom pandemije influence 2009. godine odobreno je za primjenu u dobi od 6 mjeseci nadalje, a sadržavalo je isti adjuvans MF59 i bilo je proizvedeno istim postupkom kao i AFLUNOV) prijavljeni su sljedeći štetni događaji:

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Limfadenopatija

Poremećaji imunološkog sustava

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

Poremećaji živčanog sustava

Omaglica, somnolencija, sinkopa, presinkopa, neuralgija, parestezija, konvulzije i neuritis

Srčani poremećaji

Palpitacije, tahikardija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja

Kašalj

Poremećaji probavnog sustava

Bol u abdomenu

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Slabost mišića, bol u udovima

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Astenija

Sljedeći dodatni štetni događaji prijavljeni su tijekom praćenja nakon stavljanja u promet sezonskih neadjuvantiranih trovalentnih cjepiva u svim dobnim skupinama i sezonskog trovalentnog MF59

adjuvantiranog podjediničnog cjepiva protiv influence, a koje je odobreno za primjenu u starijih osoba u dobi od 65 godina navise:

Poremećaji krvi i limfnog sustava

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

Poremećaji živčanog sustava

Neurološki poremećaji kao što su encefalomijelitis i Guillain Barréov sindrom

Krvožilni poremećaji

Vaskulitis koji može biti povezan s prolaznom zahvaćenošću bubrega

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Multiformni eritem

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

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

Odrasli (18-60 godina)

Kliničko ispitivanje faze II (V87P1) provedeno je s cjepivom AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) u 312 zdravih odraslih osoba. Dvije doze cjepiva AFLUNOV primijenjene su s razmakom od tri tjedna u 156 zdravih odraslih osoba. Imunogenost je procjenjivana u 149 ispitanika.

U kliničko ispitivanju faze III (V87P13) uključene su 2693 odrasle osobe od kojih je 2566 primilo dvije doze cjepiva AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) primijenjene u razmaku od tri tjedna. Imunogenost je procijenjena u podskupini (N=197) ispitanika.

U treće kliničko ispitivanje (V87P11) uključene su 194 odrasle osobe koje su primile dvije doze cjepiva AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) u razmaku od tri tjedna. Imunogenost je procijenjena u 182 ispitanika.

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

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

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

* Seroprotekcija: SRH površina ≥25 mm²

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

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

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

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

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

Starije osobe (≥61 godina)

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

analizom i procijenjeni u tri klinička ispitivanja bili su sljedeći:

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

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

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

* Seroprotekcija: SRH površina ≥25 mm²

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

*** GMR vrijednosti SRH

Rezultati MN analize na homologni virus A/Vietnam/1194/2004 (ispitivanja V87P1 i V87P13) upućuju na stopu seroprotekcije i serokonverzije u rasponu od 57% (50-64) do 79% (68-87), odnosno od 55% (48-62) do 58% (47-69). Rezultati MN analize, slični rezultatima SRH analize, pokazali su snažan imunski odgovor nakon dovršetka primarnog cijepljenja u populaciji starijih ispitanika.

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

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

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

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

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

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

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

*** GMR vrijednosti SRH

Podaci o križnoj reaktivnosti u odraslih

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

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

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

	Anti-HA protutijelo	Ispitivanje V87P12 21 dan nakon 2. doze N=60	Ispitivanje V87P3 21 dan nakon 2. doze N=30	Ispitivanje V87P13 21 dan nakon 2. doze N=197
SRH	Stopa seroprotekcije (95%CI)*	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Stopa serokonverzije (95%CI)**	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Čimbenik serokonverzije (95%CI)***	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=60	N=30	N=197
HI	Stopa seroprotekcije (95%CI) ^o	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Stopa serokonverzije (95%CI) ^o	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Čimbenik serokonverzije (95%CI) ^{oo}	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

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

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

*** GMR vrijednosti SRH

^o izmjereno HI analizom ≥ 40

°° omjeri srednje geometrijske vrijednosti (GMR) HI-a

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

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

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

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

Anti-HA protutijelo		V87P11 Odrasle osobe (18-60 godina) N=182		V87P11 Starije osobe (61-89 godina) ^a N=132	
		A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Stopa seroprotekcije (95%CI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 52-69	45 (37-54)
	Stopa serokonverzije (95%CI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Čimbenik serokonverzije (95%CI)***	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
HI		N=194		N=148	
	Stopa seroprotekcije (95%CI) [°]	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Stopa serokonverzije (95%CI) [°]	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Čimbenik serokonverzije (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 trenutni raspon godina populacije uključene u ispitivanje

* Seroprotekcija: SRH površina ≥25 mm²

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

*** GMR vrijednosti SRH

[°] izmjereno HI analizom ≥40

^{°°} GMR vrijednosti HI-a

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

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

Dugoročna imunosna memorija booster cjepiva:

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

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

Alternativni rasporedi cijepljenja:

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

Ispitanici s postojećim medicinskim stanjima ili stanjima imunosupresije:

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

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

Ispitivanje V87_25				
	Odrasli (20-60 godina) ^a	Odrasli (19-60 godina) ^a	Starije osobe (61-84 godine) ^a	Starije osobe (61-79 godina) ^a
Anti-HA protutijelo (SRH)	Medicinsko stanje N=140	Zdravi N=57	Medicinsko stanje N=143	Zdravi N=57
Srednja geometrijska vrijednost površine (95% CI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Stopa seroprotekcije (95% CI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Stopa serokonverzije (95% CI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Faktor serokonverzije (95% CI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)

Ispitivanje V87_26				
	Odrasli (20-60 godina) ^a	Odrasli (18-59 godina) ^a	Starije osobe (61-84 godine) ^a	Starije osobe (61-91 godina) ^a
Anti-HA protutijelo (SRH)	Imunosno kompromitirani N=143	Zdravi N=57	Imunosno kompromitirani N=139	Zdravi N=62
Srednja geometrijska vrijednost površine (95% CI)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Stopa seroprotekcije (95% CI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Stopa serokonverzije (95% CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Faktor serokonverzije (95% CI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

^a trenutni raspon dobi populacije uključene u ispitivanje

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

** omjeri srednje geometrijske vrijednosti SRH

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

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

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

Pedijatrijska populacija

Imunogenost aH5N1 u pedijatrijskoj populaciji ocijenjena je u ispitivanjima V87P6 i V87_30.

Ispitivanje V87P6 provedeno je s cjepivom AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) u 471 djeteta dobi od 6 mjeseci do 17 godina. Dvije doze (7,5 mikrograma HA sa 100% adjuvansa MF59, svaka od 0,5 ml) cjepiva AFLUNOV primijenjene su u razmaku od tri tjedna, a treća doza (7,5 mikrograma HA sa 100% adjuvansa MF59, od 0,5 ml) 12 mjeseci nakon prve doze. Tri tjedna nakon drugog cijepljenja (43. dan) sve dobne skupine (tj. od 6 do 35 mjeseci, 3 do 8 godina i 9 do 17 godina) postigle su visoke razine protutijela na virus (A/Vietnam/1194/2004), što je procijenjeno SRH i HI analizama i prikazano u tablici u nastavku.

		Djeca (od 6 do 35 mjeseci)	Djeca (od 3 do 8 godina)	Adolescenti (od 9 do 17 godina)
		N=134	N=91	N=89
HI	Stopa seroprotekcije (95% CI)* 43. dan	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Stopa serokonverzije (95% CI)** 43. dan	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Faktor serokonverzije*** 43. dan naspram 1. danu	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Stopa seroprotekcije (95% CI)° 43. dan	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Stopa serokonverzije (95% CI)°° 43. dan	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Faktor serokonverzije (95% CI)°°° 43. dan naspram 1. danu	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Seroprotekcija je definirana kao HI titar $\geq 1:40$.

** Serokonverzija je definirana kao titar od razine ispod granice detekcije do $\geq 1:40$ ili 4-struko povećanje titra detektiranog 1. dana.

*** Omjeri geometrijskih sredina vrijednosti HI titra

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

°° Serokonverzija je definirana kao SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$ u ispitanika koji su na početku bili seronegativni (SRH površina 1. dana $\leq 4 \text{ mm}^2$) ili značajno povećanje (najmanje 50%) SRH površine u ispitanika koji su na početku bili seropozitivni (SRH površina 1. dana $> 4 \text{ mm}^2$).

°°° Omjeri geometrijskih sredina vrijednosti SRH

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

Ispitivanje V87_30 bilo je randomizirano, za promatrače zaslijepljeno, multicentrično ispitivanje u kojemu se mjerila imunogenost šest formulacija cjepiva u smislu omjera H5N1

A/turkey/Turkey/1/2005 i adjuvansa MF59. U tom je ispitivanju 420 pedijatrijskih ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 8 godina podijeljeno u dvije dobne skupine: od 6 do 35 mjeseci (N=210) i od 3 do 8 godina (N=210).

Cjepivo je primijenjeno kao dvije odvojene injekcije u razmaku od 3 tjedna. Razina protutijela na A/turkey/Turkey/1/2005 mjerena je testovima HI i MN tri tjedna nakon drugog cijepljenja (43. dan). Imunosni odgovor na odobrenu formulaciju (7,5 mikrograma HA sa 100% adjuvansa MF59, doza od 0,5 ml) i ispitivanu formulaciju s upola manjom količinom antigena (3,75 mikrograma HA sa 100% adjuvansa MF59, doza od 0,5 ml) prikazan je u nastavku.

Formulacija		7,5 mikrograma HA/ 100% adjuvans MF59		3,75 mikrograma HA/ 100% adjuvans MF59	
Dobne skupine		od 6 do 35 mjeseci	od 3 do 8 godina	od 6 do 35 mjeseci	od 3 do 8 godina
		N=31	N=36	N=36	N=33
HI	Stopa seroprotekcije (95% CI)* 43. dan	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Stopa serokonverzije (95% CI)** 43. dan	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Faktor serokonverzije (95% CI)*** 43. dan naspram 1. danu	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% s titrom $\geq 1:40$ (95% CI) 43. dan	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Stopa serokonverzije (95% CI)** 43. dan	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Faktor serokonverzije (95% CI)*** 43. dan naspram 1. danu	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Seroprotekcija je definirana kao HI titar $\geq 1:40$

** Serokonverzija je definirana kao titar od razine ispod granice detekcije do $\geq 1:40$ ili 4-struko povećanje titra detektiranog 1. dana

*** Omjeri geometrijskih sredina titra

Podaci iz nekliničkih ispitivanja

Djelotvornost je procijenjena na modelu tvorova (ispitivanje 765-N106857) pokusom s virusom koji je homologan i heterologan sojevima cjepiva. Testirano je cjepivo AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004 klada 1) i H5N1 cjepivo slično cjepivu AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005 klada 2.2.1). Životinje su primile jednu ili dvije doze cjepiva koje je sadržavalo 3,75 ili 7,5 mikrograma antigena, nakon čega je 42. dana nakon druge doze cjepiva slijedila intranazalna provokacija (engl. *challenge*) letalnom dozom virusa A/Vietnam/1203/04.

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

U sličnom ispitivanju, intranazalna primjena virusa bila je odgođena do otprilike 4 mjeseca nakon primjene druge doze cjepiva (ispitivanje 780-N007104). U tom je ispitivanju 100% životinja bilo zaštićeno od postvakcinacijske provokacije homolognim virusom, a 81% životinja bilo je zaštićeno od postvakcinacijske provokacije heterolognim virusom. Cijepljenje je zaštitilo životinje od letalnog ishoda čak i kad su titri protutijela HI bili niski ili neuočljivi.

U ispitivanju 673-N106850, cjepivo AFLUNOV koje sadrži 7,5 mikrograma antigena (A/Vietnam/1194/2004) bilo je imunogeno i moglo je pružiti potpunu zaštitu od smrtnog ishoda i smanjiti širenje virusa iz ispiraka nosa nakon letalne provokacije homolognim virusom. U ispitivanju CBI-PCS-008 cjepivo AFLUNOV koje sadrži 7,5 ili 15 mikrograma antigena (A/Vietnam/1194/2004) uspjelo je smanjiti udio životinja koje su širile virus, kao i količinu virusa koju su širile nakon neletalne provokacije homolognim virusom. Serološko testiranje pokazalo je da su obje doze bile imunogene i inducirale su križno reaktivna protutijela protiv A/turkey/Turkey/1/2005 (ispitivanje VIV-PCS-001).

Djelotvornost je također bila testirana pokusom s heterolognim virusom A/Indonesia/5/2005 (ispitivanje 2810200). Afrički tvorovi primili su jednu ili dvije doze cjepiva (A/Vietnam/1194/2004). Dvije doze cjepiva zaštitile su 92% životinja, a samo jedna doza cjepiva zaštitila je 50% životinja od postvakcinacijske provokacije virusom A/Indonesia/5/2005. U cijepljenim je skupinama smanjeno

oštećenje pluća. Smanjeno je i izlučivanje virusa i titar virusa u plućima, što upućuje na to da cijepljenje može smanjiti rizik od transmisije virusa.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
kalijev klorid
kalijev dihidrogenfosfat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
magnezijev klorid heksahidrat
kalcijev klorid dihidrat

voda za injekcije

Za adjuvans, vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).

Ne zamrzavati. Ako je cjepivo bilo zamrznuto, bacite ga.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

Pakiranja od 1 ili 10 napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lagano protresti prije primjene.

Nakon protresanja normalni izgled cjepiva AFLUNOV je mliječnobijela suspenzija.

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

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/10/658/001-002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

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

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

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

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

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

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

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

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev klorid
kalijev klorid
kalijev dihidrogenfosfat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
magnezijev klorid heksahidrat
kalcijev klorid dihidrat
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju.

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

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Primjenjuje se intramuskularno u deltoidni mišić.
Upozorenje: ne injicirati intravaskularno ili intradermalno.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Lagano protresti prije primjene.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italija.

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/658/001 1 napunjena štrcaljka

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA ZA ŠTRCALJKU
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA
--

AFLUNOV injekcija
Cjepivo protiv zoonotske influence H5N1
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

0,5 ml

6. DRUGO

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

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

AFLUNOV suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

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

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je AFLUNOV i za što se koristi

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

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

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

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

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

2. Što morate znati prije nego primite AFLUNOV

Ne smijete primiti AFLUNOV:

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

Upozorenja i mjere opreza

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

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

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

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

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

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

Drugi lijekovi i AFLUNOV

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

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

Trudnoća i dojenje

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

Upravljanje vozilima i strojevima

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

AFLUNOV sadrži natrij i kalij

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

3. Kako se AFLUNOV daje

Vaš će liječnik ili medicinska sestra primijeniti cjepivo u skladu sa službenim preporukama. Doza (0,5 ml) cjepiva injicira se u nadlakticu (deltoidni mišić) ili gornji dio bedra, ovisno o mišićnoj masi. Cjepivo se nikad ne smije dati u krvnu žilu.

Primjena u osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih:

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

Postoji ograničeno iskustvo u osoba starijih od 70 godina.

Djeca mlađa od 6 mjeseci

Cijepljenje se trenutno ne preporučuje u ovoj dobnoj skupini.

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

4. Moguće nuspojave

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

Odmah se obratite liječniku ili otidite u hitnu službu najbliže bolnice ako osjetite sljedeće nuspojave – možda će Vam trebati hitno liječenje ili hospitalizacija:

- otežano disanje, omaglica, slab i ubrzan puls i kožni osip, što su simptomi anafilaktične reakcije (vrlo teške alergijske reakcije).

Niže navedene nuspojave pojavile su se s cjepivom AFLUNOV u kliničkim ispitivanjima:

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

- bol/osjetljivost na mjestu injekcije
- otvrdnuće kože na mjestu injekcije
- crvenilo na mjestu injekcije
- oticanje na mjestu injekcije
- modrica na koži na mjestu injekcije*
- bol u mišićima
- glavobolja
- umor
- opće loše osjećanje
- drhtanje
- znojenje*
- mučnina*
- promijenjene navike hranjenja**
- proljev
- povraćanje
- znojenje i neuobičajeno znojenje**
- pospanost**

- razdražljivost**
- neuobičajena plačljivost**
- vrućica***

* Prijavljeno uz učestalost „često“ u odraslih i osoba starije dobi.

** Prijavljeno samo u dojenčadi i male djece u dobi od 6 do 35 mjeseci.

*** Prijavljeno kao vrlo česta nuspojava samo u djece u dobi od 6 mjeseci do 8 godina. Prijavljeno kao česta nuspojava u adolescenata i odraslih u dobi od 9 do 60 godina i kao manje česta u starijih osoba (starijih od 61 godine).

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

- bol u zglobovima
- krvarenje na mjestu injekcije
- gubitak apetita

Manje često (javlja se u 1 do 10 na 1000 osoba):

- koprivnjača (urtikarija)

Ove su nuspojave obično blage i nestaju u roku od 3 dana bez liječenja. Ako potraju, OBRATITE SE SVOM LIJEČNIKU.

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

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

Također, često je zabilježeno povraćanje.

Druge rijetke nuspojave primijećene nakon rutinske primjene:

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

- Generalizirane kožne reakcije uključujući:
 - svrbež
 - osip ili oticanje kože i sluznica
 - angioedem (nenormalno oticanje kože, obično oko očiju, usana, jezika, šaka i stopala zbog alergijske reakcije)
- Problemi s probavom poput:
 - bolova u trbuhu
- Omaglica, omamljenost
- Neurološki poremećaji poput
 - jake probadajuće ili pulsirajuće boli duž jednog ili više živaca
 - trnaca
 - napadaja
 - neuritisa (upala živaca)
 - sinkope ili presinkope (nesvjestica ili osjećaj da ćete se onesvijestiti)
- Otečeni limfni čvorovi, palpitacije (nepravilni ili jaki otkucaji srca), tahikardija (otkucaji srca brži nego što je to normalno), slabost, bol u udovima, kašalj i astenija (neuobičajena slabost)
- Alergijske reakcije koje može pratiti nedostatak zraka, zviždanje u plućima (pri disanju), oticanje grla ili one koje dovode do opasnog smanjenja krvnog tlaka koje, ako se ne liječi, može

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

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

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

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati AFLUNOV

Ovo cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što AFLUNOV sadrži

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

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

* umnožen u oplođenim kokošjim jajima iz jata zdravih kokoši

** izraženo u mikrogramima hemaglutinina.

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

Kako AFLUNOV izgleda i sadržaj pakiranja

AFLUNOV je suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Suspenzija je mliječnobijela tekućina.

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač:

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italija

Proizvođač

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Nizozemska

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

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