

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

AFLUNOV szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben.
Zoonótikus influenza elleni vakcina (H5N1) (felszíni antigén, inaktivált, adjuvánsához kötött).

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az alábbi törzshöz tartozó influenzavírus felszíni antigénjei (hemagglutinin és neuraminidáz)*:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-szerű törzs (NIBRG-23) (2.2.1 altípus) 7,5 mikrogramm**
0,5 ml-es adagban

* egészséges baromfiállományból származó, megtermékenyített tyúktojásban szaporítva
** hemagglutinin, mikrogrammban kifejezve.

MF59C.1 adjuváns, tartalma:

szkvalén	9,75 milligramm per 0,5 ml
poliszorbát 80	1,175 milligramm per 0,5 ml
szorbitán-trioleát	1,175 milligramm per 0,5 ml
nátrium-citrát	0,66 milligramm per 0,5 ml
citromsav	0,04 milligramm per 0,5 ml

Az AFLUNOV nyomokban tartalmazhatja a gyártás során felhasznált anyagok maradványait: tojás- és csirkefehérjék, ovalbumin, kanamicin, neomicin-szulfát, formaldehid, hidrokortizon, valamint cetil-trimetil-ammónium-bromid (lásd 4.3 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Szuszenziós injekció előretöltött fecskendőben.
Tejfehér folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Influenza A vírus H5N1 altípusa elleni aktív immunizálás 6 hónapos és annál idősebb személyeknél.

Az AFLUNOV a hivatalos útmutatások szerint alkalmazandó.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

6 hónapos és annál idősebb személyek: két adag (egyenként 0,5 ml), legalább 3 hetes időközzel.

Az első adagot követően 6 hónappal később beadott harmadik adagra (emlékeztető oltásra) vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre 70 évesnél idősebbekkel kapcsolatban (lásd 5.1 pont).

Hivatalosan bejelentett, A/H5N1 vírus által okozott világjárvány esetén azok a személyek, akiket előzetesen olyan AFLUNOV egy vagy két adagjával vakcináltak, ami azonos influenza altípusból, de eltérő csoportból (clade) származó haemagglutinin (HA) antigént tartalmazott, mint a világjárványt okozó influenza törzsé, az előzetesen be nem oltott személyeknél szükséges két adag helyett elegendő, ha csak egy adag AFLUNOV-ot kapnak (lásd 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők

A 6 hónaposnál fiatalabb gyermekekre vonatkozóan nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A vakcinát intramuscularis injekcióban kell beadni, csecsemőknél lehetőleg a comb anterolaterális részébe, idősebb személyeknél a felkar deltaizmába.

4.3 Ellenjavallatok

A vakcina bármelyik összetevőjével vagy a nyomokban jelen lévő maradványanyagokkal (tojás- és csirkefehérjékkel, ovalbuminnal, kanamicin, neomicin-szulfáttal, illetve formaldehid, hidrokortizon és cetil-trimetil-ammonium-bromiddal) szemben fellépő anaphylaxiás (azaz életet veszélyeztető) reakció a kórtörténetben.

Az ebben a vakcinában található törzs által okozott pandémiás helyzetben azonban helyes lehet ennek a vakcinának a fentiekben meghatározott, anaphylaxiás kórtörténetű egyéneknek történő beadása is, feltéve, hogy szükség esetén azonnal rendelkezésre állnak a reanimációhoz szükséges felszerelések.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen fel kell tüntetni.

Óvatosság szükséges, ha ezt a vakcinát olyan személyeknek adják be, akiknél ismert túlérzékenység áll fenn a hatóanyaggal, a 6.1 pontban felsorolt segédanyagok bármelyikével, illetve a maradványanyagokkal (tojás- és csirkefehérjékkel, ovalbuminnal, kanamicin, neomicin-szulfáttal, illetve formaldehiddel, hidrokortizon és cetil-trimetil-ammonium-bromiddal szemben.

Minden más, injekcióban adott vakcinához hasonlóan, a vakcina beadását követően ritkán előforduló anaphylaxiás esemény esetére a megfelelő orvosi kezelésnek és felügyeletnek mindig rendelkezésre kell állnia.

Lázás megbetegedésben szenvedő beteg esetén a védőoltást el kell halasztani, amíg a láz megszűnik.

Immunkompromittált betegek

Az immunszuppresszív terápia, genetikai defektus, HIV-fertőzés vagy egyéb okok miatt immunkompromittált egyének csökkent immunválaszt mutathatnak az aktív immunizálásra.

A vakcina semmilyen körülmények között nem alkalmazható intravascularisan vagy intradermalisan.

Nincsenek az AFLUNOV subcutan alkalmazásával kapcsolatos adatok. Ennélfogva, a thrombocytopeniában vagy bármilyen olyan, véralvadási zavarban szenvedő egyének esetén, amely az intramuscularis injekció ellenjavallatát képezné, az orvosnak fel kell mérnie a vakcina beadásának előnyeit és lehetséges kockázatait, kivéve, ha a lehetséges előny meghaladja a vérzés kockázatát.

Influenza elleni védelem

Az influenza A (H5N1) esetében nem állapítottak meg immunkorrelációs védelmet. Nem minden beoltott személynél alakul ki protektív immunválasz.

A vakcina törzsétől eltérő H5N1 altípusokkal szemben bizonyos mértékű kereszt-reaktív immunitást figyeltek meg. A H5N1 más altípusaival szemben kiváltható védelem mértéke azonban nem ismert (lásd 5.1 pont).

Nem áll rendelkezésre olyan biztonságossági, immunogenitási vagy hatásossági adat, amely alátámasztaná az AFLUNOV más, H5N1 monovalens vakcinákkal való felcserélhetőségét.

Bármilyen vakcina beadását követően, illetve néha azt megelőzően is, a tűszúrásra adott pszichés válaszreakcióként ájulás következhet be. Ezt számos neurológiai tünet kísérheti, például átmeneti látászavar, paraesthesia és a végtagok tónusos-klónusos mozgása az eszmélet visszanyerése során. Fontos, hogy olyan óvintézkedések legyenek életben, amelyek segítségével elkerülhetőek az ájulás miatt bekövetkező sérülések.

Ismert hatású segédanyagok

Nátrium

Ez a vakcina kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Kálium

Ez a vakcina kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az AFLUNOV alkalmazható nem adjuvált szezonális influenza vakcinákkal együtt, az oltást más-más végtagokon kell elvégezni.

Nincsen adat az AFLUNOV egyéb, nem adjuvált szezonális influenzán kívüli vakcinákkal történő együttes adásával kapcsolatban. Ha egyéb oltóanyaggal való egyidejű alkalmazást terveznek, az immunizálást más-más végtagokon kell elvégezni. Megjegyzendő, hogy ilyen esetben a mellékhatások felerősödhetnek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az AFLUNOV-val, vagy MF59C.1-gyel adjuvált AFLUNOV-hoz hasonló pandémiás H1N1v vakcinákkal végzett klinikai vizsgálatok alatt teherbe esett nőktől származó korlátozott mennyiségű adat nem tárja fel a vakcina terhesség idején való alkalmazásával kapcsolatos kockázatokat.

Becslések szerint azonban a 2009-es H1N1-es járvány alatt több mint 90 000 nőt oltottak be Focetria-val (egy AFLUNOV-hoz hasonló H1N1 pandémiás vakcina) terhesség alatt, amely ugyanolyan mennyiségű MF59C.1 adjuvánst tartalmaz, mint az AFLUNOV.

A forgalomba hozatal utáni spontán jelentett nemkívánatos események és egy beavatkozással járó vizsgálat nem utalnak a Focetria-expozíció terhességre kifejtett közvetlen vagy közvetett károsító hatásaira.

Továbbá a Focetria-expozíció terhesség alatti biztonságosságának felmérésére tervezett két nagy obszervációs vizsgálat nem mutatott növekedést terhességi cukorbetegség, preeclampsia, abortusz, halvaszületés, alacsony születési súly, koraszülés, újszülöttkori halál és veleszületett rendellenességek arányaiban a legalább 10 000 oltott terhes nőnél és gyermekeiknél, a nem oltott kontroll alanyokhoz képest.

Mivel az AFLUNOV-ot várhatóan nem alkalmazzák sürgősségi helyzetben, elővigyázatosságból a terhesség alatti alkalmazása elhalasztható.

Az egészségügyi ellátást végzőknek – figyelembe véve a hivatalos ajánlásokat – fel kell mérniük a vakcina terhes nőknél történő alkalmazásának előnyét és lehetséges kockázatait.

Szojtatás

Nincs adat az AFLUNOV szojtatás alatt történő alkalmazásával kapcsolatban. Mielőtt az AFLUNOV-ot szojtatás alatt alkalmaznák, mérlegelni kell a lehetséges anyai előnyöket és a csecsemőre gyakorolt lehetséges kockázatokat.

Termékenység

A fertilitásra gyakorolt hatásra vonatkozóan nincsenek humán adatok. Nyulakon végzett vizsgálat nem igazolt reprodukzív vagy fejlődési toxicitást az AFLUNOV vonatkozásában (lásd 5.3 pont). A hím állatok termékenységét nem vizsgálták.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az AFLUNOV nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A 4.8 pontban említett egyes nemkívánatos hatások azonban befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az MF59C.1 adjuvánssal kombinált, az A/turkey/Turkey/1/2005 vagy az A/Vietnam/1194/2004 törzset tartalmazó H5N1 vakcina biztonságosságát kilenc klinikai vizsgálatban értékelték egészséges alanyoknál 5055 felnőtt és idős (7,5 vagy 15 mikrogramm HA), illetve gyermek (7,5 mikrogramm HA) bevonásával. Négyezer-negyvenegy (4041) felnőtt alany 18 és 60 év közötti, 540 időskorú alany pedig 61 éves vagy idősebb volt. A gyermekgyógyászati betegcsoportban 214 alany volt 6 és 35 hónap közötti, 167 alany 3 és 8 év közötti, 93 alany pedig 9 és 17 év közötti volt.

Az összesített biztonságossági profil hasonló volt a felnőtt, az idős és a gyermekgyógyászati betegcsoportokban.

Az antigén dózistól vagy a korcsoporttól függetlenül a beadás után jelentkező lokális és szisztémás mellékhatások többsége rövid ideig állt fenn, nem sokkal az oltás beadása után lépett fel, és enyhe vagy közepesen súlyos volt. Mindegyik vizsgálat adatai szerint általános tendencia volt, hogy a második oltás után kevesebb helyileg kialakult mellékhatásról számoltak be, mint az első injekció esetén.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 18 és 60 év közötti felnőttek körében a leggyakrabban ($\geq 10\%$) jelentett mellékhatások az injekció beadási helyén jelentkező fájdalom (59%), a myalgia (34%), a fejfájás (26%), az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír (24%), a fáradtság (24%), az injekció beadási helyén jelentkező induratio (21%), az injekció beadási helyén jelentkező duzzanat (15%), a hidegrázás (13%) és a rosszullet (13%) voltak.

Idős alanyoknál (≥ 61 év) a leggyakrabban ($\geq 10\%$) jelentett mellékhatások az injekció beadási helyén jelentkező fájdalom (35%), a myalgia (24%), az injekció helyén jelentkező bőrpír (17%), a fejfájás (16%), a hidegrázás (12%), a fáradtság (10%) és a rosszullet (10%) voltak.

A 3 és 17 év közötti gyermekek és serdülők körében a leggyakrabban ($\geq 10\%$) jelentett mellékhatások az injekció beadási helyén jelentkező fájdalom (95%), a fejfájás (61%), a myalgia (60%), a fáradtság (41%), az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír (60%), az injekció beadási helyén jelentkező induratio (34%), az injekció beadási helyén jelentkező duzzanat (34%), a rosszullet (32%), a hányinger (25%), a verejtékezés (18%), a hidegrázás (19%), a hasmenés (18%) és az injekció beadási helyén jelentkező ecchymosis (16%) voltak.

A 6 és 35 hónap közötti csecsemőknél és gyermekeknél a leggyakrabban ($\geq 10\%$) jelentett mellékhatások az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír (62%), az irritabilitás (57%), az érzékenység (55%), a szokatlan sírás (48%), az álmoság (45%), az injekció beadási helyén jelentkező induratio (38%), az injekció beadási helyén jelentkező duzzanat (37%), az étkezési szokások megváltozása (36%), a hasmenés (34%), a láz (27%), az injekció beadási helyén jelentkező ecchymosis (19%), a hányás (10%), a verejtékezés, (10%) és a szokatlan verejtékezés (10%) voltak.

Bármilyen vakcinációs adag (vagyis az első, a második vagy az emlékeztető) után a jelentett várt és nem várt mellékhatások az alanyok életkor szerinti csoportjaiban a következő MedDRA gyakorisági kategóriák és szervrendszerenkénti csoportok szerint kerülnek felsorolásra:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); Ritka ($1/10\ 000 - < 1/1000$); Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

MedDRA szervrendszerenkénti csoportosítás	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Anafilaxia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Étkezési szokások megváltozása ¹	Étvágytalanság		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger ² , hasmenés ² , hányás ²			
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Verejtékezés ² , szokatlan verejtékezés ¹		Urticaria	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia	Arthralgia		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Duzzanat az injekció beadási helyén, fájdalom az injekció beadási helyén, érzékenység az injekció beadási helyén ¹ , induratio az injekció beadási helyén, bőrpír az injekció beadási helyén, ecchymosis az injekció beadási helyén ² , fáradtság, rossz közérzet,	Vérzés az injekció beadási helyén		

	hidegrázás/reszketés, álmoság ¹ , irritabilitás ¹ , szokatlan sírás ¹ , láz ³			
--	---	--	--	--

¹ Csak 6-35 hónap közötti gyermekgyógyászati alanyoknál jelentették.

² Felnőtteknél (18-60 év között) és időseknél (≥ 61 év) gyakori mellékhatásként jelentették.

³ Csak 6 hónap és 8 év közötti gyermekgyógyászati alanyoknál jelentették nagyon gyakori mellékhatásként. 9 és 60 év közötti gyermekeknél, serdülőknél és felnőtteknél gyakori mellékhatásként, időseknél (≥ 61 év) ritka mellékhatásként jelentették.

Ezen mellékhatások többsége rendszerint 3 napon belül, kezelés nélkül megszűnik.

Klinikai vizsgálatok különleges betegcsoportokban

A mellékhatásokat két klinikai vizsgálatban értékelték, a V87_25 és V87_26 vizsgálatokban, amelyekben felnőtt (18-60 év) és idős (≥ 61 év) alanyok vettek részt, akik vagy egészségesek voltak, vagy valamilyen alapbetegségben szenvedtek, illetve immunkomprimáltak voltak.

A V87_25 és V87_26 vizsgálatokban az AFLUNOV biztonságossága egészséges felnőtt és idős alanyoknál megfelelt a korábbi klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági adatoknak. Az immunkomprimált 18-60 éves alanyoknál azonban a hányinger kissé magasabb arányait (13,0%) jelentették. Továbbá arthralgia magasabb arányait (akár 23,3%) jelentették mind az immunkomprimált, mind pedig az alapbetegségben szenvedő felnőtt és idős alanyoknál.

Ebben a két vizsgálatban a következő további kiváltott mellékhatásokat gyűjtötték össze, amelyeket a következő gyakorisággal jelentettek az összes vizsgálati alanyok között, akik AFLUNOV-ot kaptak, függetlenül a kortól vagy az egészségi állapottól: hasmenés (legfeljebb 11,9%), étvágytalanság (legfeljebb 10,9%) és hányás (legfeljebb 1,7%). Mindkét vizsgálatban az alapbetegségben és immunszuppresszív állapotokban szenvedő alanyoknál a hasmenés, étvágytalanság és hányás nagyobb gyakoriságát jelentették az egészséges alanyokhoz képest (kortól függetlenül).

A forgalomba hozatalt követő megfigyelések

Az AFLUNOV-val kapcsolatban nem áll rendelkezésre forgalomba hozatal utáni tapasztalat.

A klinikai vizsgálatokból származó nemkívánatos események mellett a H1N1v Focetria vakcina (hat hónapos kortól engedélyezve a 2009-es influenza pandémia alatt, ami ugyanazt az MF59 adjuvánszt tartalmazza és ugyanazzal az eljárással gyártják, mint a AFLUNOV-ot) forgalomba hozatalát követő megfigyelése során az alábbi nemkívánatos eseményekről számoltak be.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Lymphadenopathia.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Allergiás reakciók, anaphylaxia – beleértve a dyspnoét, a bronchospasmust és a gégeödémát – amely ritka esetekben sokkhoz vezet.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Szédülés, somnolencia, ájulás, ájulásérzés, neuralgia, paraesthesia, convulsiók és neuritis.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Palpitatio, tachycardia.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Köhögés.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Hasi fájdalom.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Generalizált bőrreakciók, beleértve a pruritust vagy a nem specifikus bőrküttést, angiooedemát.

A csont és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Izomgyengeség, végtagfájdalom.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Asthenia.

A forgalomba hozatalt követő megfigyelések során az alábbiakban felsorolt további mellékhatásokról számoltak be szezonális, nem adjuvált, trivalens vakcinák esetén minden korcsoportban, valamint egy, a 65 éves és annál idősebbek számára szezonális, MF59-cel adjuvált trivalens alegység influenza vakcina esetében:

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Thrombocytopenia (néhány esetben 5000/mm³ alatti thrombocytaszámmal, amely reverzibilis).

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Neurológiai kórképek, például encephalomyelitis és Guillain–Barré-szindróma.

Érbetegségek és tünetek

Vasculitis, amely átmeneti veseérintettséggel járhat.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Erythema multiforme.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A beoltott végtag több mint 1 hétig elhúzódó kiterjedt duzzanata, cellulitis-szerű reakció az injekció helyén (néhány esetben duzzanat, fájdalom és bőrpír, amelynek kiterjedése nagyobb mint 10 cm és 1 hétnél tovább tart).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolásról nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Influenza vakcina, ATC kód: J07BB02.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az AFLUNOV-val a klinikai vizsgálatokat vagy a korábbi A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (1 altípus) vagy a mostani A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) vakcinatörzzsel (2.2.1 altípus) végezték.

Immunválasz az AFLUNOV A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) és az A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-re:

Felnőttek (18-60 évesek)

Az AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) vakcinával 312 egészséges felnőttel végeztek II. fázisú klinikai vizsgálatot (V87P1). 156 egészséges felnőttnek két adag AFLUNOV vakcinát adtak be három hét különbséggel. Az immunogenitást 149 alanyánál értékelték. A III. fázisú klinikai vizsgálatba (V87P13) 2693 felnőtt alanyt vontak be, közülük 2566 alanynak három hét különbséggel két adag AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) vakcinát adtak be. Az immunogenitást az alanyok egy alcsoportjában (N = 197) értékelték. Egy harmadik vizsgálatba (V87P11) 194 felnőtt alanyt vontak be, nekik három hét különbséggel szintén két adag AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) vakcinát adtak be. Az immunogenitást 182 alanyánál értékelték.

Az SRH teszttel mért, a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 és H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 elleni, anti-HA antitestekre vonatkozó szeroprotekciós arány*, szerokonverziós arány** és szerokonverziós faktor*** felnőtteknél a következő volt:

Anti-HA antitest (SRH)	V87P1-vizsgálat A/Vietnam/1194/2004 21 nappal a 2. adagot követően N = 149	V87P13-vizsgálat A/Vietnam/1194/2004 21 nappal a 2. adagot követően N = 197	V87P11-vizsgálat A/turkey/Turkey/1/2005 21 nappal a 2. adagot követően N = 182
Szeroprotekciós arány (95%-os CI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Szerokonverziós arány (95%-os CI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Szerokonverziós faktor (95%-os CI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anti-HA antitest (SRH)	V87P13-vizsgálat A/Vietnam/1194/2004 21 nappal a 2. adagot követően N = 69	V87P13-vizsgálat A/Vietnam/1194/2004 21 nappal a 2. adagot követően N = 128	-
Kiindulási szerológiai státusz	< 4 mm ²	> 4 mm ²	-
Szeroprotekciós arány (95%-os CI)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Szerokonverziós arány (95%-os CI)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Szerokonverziós faktor (95%-os CI)***	8,81 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

* Szeroprotekció: SRH terület ≥ 25 mm²

** A szerokonverziót SRH területben mérve ≥ 25 mm² határozták meg azoknál az alanyoknál, akik a kiindulásnál szeronegatívak voltak (1. nap SRH terület ≤ 4 mm²) vagy az SRH területen szignifikáns (legalább 50%) növekedést mutató alanyok, akik szeropozitívak voltak a kiindulásnál (1. nap SRH terület > 4 mm²)

*** SRH mértani átlagarányok (GMR-ek)

A homológ A/Vietnam/1194/2004 elleni mikro-neutralizációs (MN) eredmények 67%-tól (60-74) 85%-ig (78-90) terjedő szeroprotekciós, illetve 65%-tól (58-72) 83%-ig (77-89) terjedő szerokonverziós arányt jeleznek. A MN teszttel vizsgálva a vakcinációra adott immunválasz összhangban van az SRH-teszttel nyert eredményekkel.

A homológ A/turkey/Turkey/1/2005 elleni MN eredmények a V87P11-es vizsgálatban 85%-os (79-90) szeroprotekciós, illetve 93%-os (89-96) szerokonverziós arányt jeleznek. Az MN-teszttel vizsgálva a vakcinációra adott immunválasz összhangban van az SRH-teszttel nyert eredményekkel.

Ebben a betegcsoportban az antitestek alapimmunizálás utáni perzisztálását haemagglutináció-gátlás (HI), SRH- és MN-tesztekkel vizsgálták. Az alapimmunizálás befejezése utáni 43. napon kapott antitestszintekkel összehasonlítva a 202. napi antitestszintek a korábbi szintjeikhez képest 1/5-ével – 1/2-vel csökkentek.

Idősek (≥ 61 év)

Az SRH-tesztel három klinikai vizsgálatban megállapított, a H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 és a A/turkey/Turkey/1/2005) elleni, anti-HA antitestekre vonatkozó szeroprotekciós arány*, szerokonverziós arány** és szerokonverziós faktor*** a 61 évnél idősebb alanyoknál (korlátozott számú alany volt 70 évesnél idősebb, N = 123) a következő volt:

Anti-HA antitest (SRH)	V87P1-vizsgálat A/Vietnam/1194/2004 21 nappal a 2. adagot követően N = 84 ^a	V87P13-vizsgálat A/Vietnam/1194/2004 21 nappal a 2. adagot követően N = 210 ^b	V87P11-vizsgálat A/turkey/Turkey/1/2005 21 nappal a 2. adagot követően N = 132 ^c
Szeroprotekciós arány (95%-os CI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Szerokonverziós arány (95%-os CI)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Szerokonverziós faktor (95%-os CI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anti-HA antitest (SRH)	V87P13-vizsgálat A/Vietnam/1194/2004 21 nappal a 2. adagot követően N = 66	V87P13-vizsgálat A/Vietnam/1194/2004 21 nappal a 2. adagot követően N = 143
Kiindulási szerostátusz	$< 4 \text{ mm}^2$	$> 4 \text{ mm}^2$
Szeroprotekciós arány (95%-os CI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Szerokonverziós arány (95%-os CI)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Szerokonverziós faktor (95%-os CI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

^a Életkor: 62-88 év; ^b Életkor: 61-68 év; ^c Életkor: 61-89 év

* Szeroprotekció: SRH- terület $\geq 25 \text{ mm}^2$

** A szerokonverziót SRH területben mérve $\geq 25 \text{ mm}^2$ határozták meg azoknál az alanyoknál, akik a kiindulásnál szeronegatívak voltak (1. nap SRH terület $\leq 4 \text{ mm}^2$) vagy az SRH területen szignifikáns (legalább 50%) növekedést mutató alanyok, akik szeropozitívak voltak a kiindulásnál (1. nap SRH terület $> 4 \text{ mm}^2$)

*** SRH GMR-ek

A homológ A/Vietnam/1194/2004 elleni MN eredmények (V87P1 és V87P13 vizsgálat) 57%-tól (50-64) 79%-ig (68-87) terjedő szeroprotekciós, illetve 55%-tól (48-62) 58%-ig (47-69) terjedő szerokonverziós arányt jeleznek. Az alapimmunizációs sorozat befejezése után az MN eredmények, az SRH-eredményekhez hasonlóan, erős immunválaszt igazoltak az idős alanyok betegcsoportjában is.

A homológ A/turkey/Turkey/1/2005 elleni MN eredmények a V87P11-es vizsgálatban 68%-os (59-75) szeroprotekciós, illetve 81%-os (74-87) szerokonverziós arányt jeleznek. Az MN-tesztel vizsgálva a vakinációra adott immunválasz hasonló az SRH-tesztel nyert eredményekhez.

Az idős alanyoknál az antitestek alapimmunizálás utáni perzisztálását HI, SRH és MN tesztekkel vizsgálták. Az antitestek szintje a 202. posztvakcinációs napon 1/2-ed, 1/5-öd részére csökkent az alapimmunizálás befejezése utáni 43. napon mért értékekhez képest. Hat hónap múlva az AFLUNOV-val immunizált idős alanyok (62-88 év) maximum 50%-a (N = 33) volt szerológiailag védett.

Az alapimmunizálás után 6 hónappal egy harmadik (emlékeztető) AFLUNOV-adagot alkalmaztak. Az eredmények az SRH alapján kerülnek bemutatásra,

Az SRH-tesztel mért, a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 elleni anti-HA antitestekre vonatkozó szeroprotekciós arány*, szerokonverziós arány** és szerokonverziós faktor*** a következő volt:

	V87P1-vizsgálat – felnőttek emlékeztető oltása (a 2. adag után)	V87P2 vizsgálat – felnőttek emlékeztető oltása (a 2. adag után)	V87P1-vizsgálat – idősök emlékeztető oltása (a 2. adag után)
SRH	N = 71	N = 13	N = 38
Szeroprotekciós arány (95%-os CI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Szerokonverziós arány (95%-os CI)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Szerokonverziós faktor (95%-os CI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Szeroprotekció: SRH- terület $\geq 25 \text{ mm}^2$

** A szerokonverziót SRH területben mérve $\geq 25 \text{ mm}^2$ határozták meg azoknál az alanyoknál, akik a kiindulásnál szeronegatívak voltak (1. nap SRH terület $\leq 4 \text{ mm}^2$) vagy az SRH területen szignifikáns (legalább 50%) növekedést mutató alanyok, akik szeropozitívak voltak a kiindulásnál (1. nap SRH terület $> 4 \text{ mm}^2$)

*** SRH GMR-ek

Keresztreaktivitás felnőtteknél

Az A/Vietnam/1194/2004 által kiváltott A/turkey/Turkey/1/2005 és A/Indonesia/5/2005 törzsekkel szembeni keresztreaktív immunválasz

A második és a harmadik vakcináció után bizonyos mértékű heterológ immunválasz volt kimutatható az A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23, 2.2 altípus) és az A/Indonesia/5/2005 (2.1 altípus) törzssel szemben, amely az 1. altípusból (clade) származó vakcina keresztreaktivitását jelzi a 2. altípusú törzsekkel szemben.

A második adag után, a 18-60 éves felnőtteknél, az SRH és a HI -tesztel mért, a H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 elleni anti-HA antitestekre vonatkozó szeroprotekciós arány*, szerokonverziós arány** és szerokonverziós faktor*** a következő volt:

	Anti-HA antitest	V87P12 vizsgálat 21 nappal a 2. adag követően N = 60	V87P3 vizsgálat 21 nappal a 2. adag követően N = 30	V87P13-vizsgálá t 21 nappal a 2. adag követően N = 197
SRH	Szeroprotekciós arány (95%-os CI)*	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Szerokonverziós arány (95%-os CI)**	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Szerokonverziós faktor (95%-os 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	Szeroprotekciós arány (95%-os CI) ^o	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Szerokonverziós arány (95%-os CI) ^o	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Szerokonverziós faktor (95%-os CI) ^{oo}	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

- * Szeroprotekció: SRH- terület $\geq 25 \text{ mm}^2$
- ** A szerokonverziót SRH területben mérve $\geq 25 \text{ mm}^2$ határozták meg azoknál az alanyoknál, akik a kiindulásnál szeronegatívak voltak (1. nap SRH terület $\leq 4 \text{ mm}^2$) vagy az SRH területen szignifikáns (legalább 50%) növekedést mutató alanyok, akik szeropozitívak voltak a kiindulásnál (1. nap SRH terület $> 4 \text{ mm}^2$)
- *** SRH GMR-ek
 - HI-tesztrel mérve ≥ 40
 - HI GMR-ek

A fenti táblázatban bemutatott három klinikai vizsgálat MN eredményei az A/turkey/Turkey/2005 ellen 10% (2-27) és 39% (32-46) közötti szeroprotekciós arányt, illetve 10% (2-27) és 36% (29-43) közötti szerokonverziós arányt tártak fel. Az MN eredményekben az A/turkey/Turkey/2005 ellen a mértani átlag arány (GMR, geometric mean ratio), 1,59 és 2,95 között volt.

Az A/turkey/Turkey/1/2005 által kiváltott A/Indonesia/5/2005 és A/Vietnam/1194/2004 törzsekkel szembeni keresztreaktív immunválasz

A V87P11-es vizsgálatban a második vakcináció után heterológ immunválasz volt kimutatható az A/Indonesia/5/2005 (2.1 altípus) törzssel szemben, amely a 2.2.1-es altípusból (clade) származó vakcina keresztreaktivitását jelzi a 2.1-es altípusú törzsekkel szemben.

A második adag után, (18-60 éves) felnőtteknél és (≥ 61 év) időseknél, az SRH- és a HI-tesztrel mért, az H5N1 A/Indonesia/5/2005 és A/Vietnam/1194/2004 elleni anti-HA antitestekre vonatkozó szeroprotekciós arány*, szerokonverziós arány** és szerokonverziós faktor*** a következő volt:

Anti-HA antitest		V87P11 vizsgálat felnőttek (18-60 évesek) N = 182		V87P11 idősek (61-89 év) ^a N = 132	
		A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004	A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004
SRH	Szeroprotekciós arány (95%-os CI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 52-69	45 (37-54)
	Szeroprotekciós arány (95%-os CI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Szerokonverziós faktor (95%-os 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	Szeroprotekciós arány (95%-os CI) [◦]	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Szeroprotekciós arány (95%-os CI) [◦]	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Szerokonverziós faktor (95%-os 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 a bevont betegcsoport valós életkor tartománya

* SRH-tesztrel mérve $\geq 25 \text{ mm}^2$

** A szerokonverziót SRH területben mérve $\geq 25 \text{ mm}^2$ határozták meg azoknál az alanyoknál, akik a kiindulásnál szeronegatívak voltak (1. nap SRH terület $\leq 4 \text{ mm}^2$) vagy az SRH területen szignifikáns (legalább 50%) növekedést mutató alanyok, akik szeropozitívak voltak a kiindulásnál (1. nap SRH terület $> 4 \text{ mm}^2$)

*** SRH GMR-ek

◦ HI-tesztrel mérve ≥ 40

◦◦ HI GMR-ek

Az A/Indonesia/5/2005 elleni MN eredmények 38%-os (31-45), illetve 14%-os (8-20) szeroprotekciós arányt jeleztek felnőttek (18-60 évesek), illetve idősek (≥ 61 év) körében és 58%-os (50-65), illetve 30%-os (23-38) szerokonverziós arányt felnőttek, illetve idősek körében. A mértani átlagarány 4,67 (3,95-5,56) volt felnőttek és 2,19 (1,86-2,58) idősek körében.

Az A/Vietnam/1194/2004 elleni MN eredmények 10% (6-16), illetve 6% (3-11) szeroprotekciós arányt jeleztek felnőttek (18-60 évesek), illetve idősek (≥ 61 év) körében és 19% (13-25), illetve 7% (4-13) szerokonverziós arányt felnőttek, illetve idősek körében. A mértani átlagarány 1,86 (1,63-2,12) volt felnőttek és 1,33 (1,17-1,51) idősek körében.

Hosszú távú immunmemória emlékeztető oltás után:

Az AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) vakcinával végzett egyetlen oltás magas szintű és gyors szerológiai választ váltott ki a 6-8 évvel korábban beoltott alanyokban, akik akkor olyan, eltérő, helyettesítő H5N vakcinát kaptak két adagban, amelynek összetétele ugyanaz, mint az AFLUNOV-é, de a H5N3 törzset alkalmazza.

Egy I. fázisú klinikai vizsgálatban (V87P3) olyan, 18 és 65 év kor közötti felnőtt alanyoknak, akiket 6-8 évvel korábban az MF59 cel adjuvált H5N3/A/Duck/Singapore/97 vakcina két adagjával oltottak be, az AFLUNOV-ból (A/Vietnam/1194/2004) két emlékeztető adagot kaptak. A prepadémiás alapimmunizálást plusz az egy adagos, heterológ emlékeztető oltást utánzó első adag utáni SRH eredmények 100%-os (70-100) szeroprotekciós és szerokonverziós arányt mutattak és az SRH területen 18-szoros növekedést (GMR).

Alternatív vakcinációs sémák:

Egy klinikai vizsgálatban 4 különböző vakcinációs sémát értékelték 240, 18-60 éves alanyánál. A második adagot 1, 2, 3 vagy 6 héttel az első AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) adag után adták be, és a második vakcinációtól számított 3 hét után minden vakcinációs csoportban magas antitestszinteket értek el, amelyet SRH-rel értékelték. Az SRH szeroprotekciós arányok 86% és 98% között voltak, szerokonverziós arányok 64% és 90% között voltak, a GMR pedig 2,92 és 4,57 között volt. Az immunválasz mértéke kisebb volt abban a csoportban, amelyik a második adagot 1 hét múlva kapta, és nagyobb volt azokban a csoportokban, amelyeknél hosszabb volt az adagolási sémában a két oltás közti időtartam.

Alapbetegségben és immunszuppresszív állapotokban szenvedő alanyok:

Két randomizált, III. fázisú, kontrollos klinikai vizsgálatban (szezonális, MF59-cel adjuvált trivalens alegység influenza vakcina, amelyet 65 éves és annál idősebb alanyoknál engedélyeztek komparátorként) értékelték az AFLUNOV immunogenitását (A/turkey/Turkey/1/2005) alapbetegségben szenvedő felnőtt (18-60 év) és idős alanyoknál (≥ 61 év) (V87_25 vizsgálat) vagy immunszuppresszív állapotokban szenvedő (elsősorban HIV-fertőzött alanyoknál) felnőtt (18-60 év) és idős alanyoknál (≥ 61 év) (V87_26 vizsgálat) az egészséges felnőtt (18-60 év) és idős (≥ 61 év) alanyokéval összehasonlítva. A V87_25 és V87_26 vizsgálatokban 96 illetve 67 alany 70 év feletti volt. Mindkét vizsgálatban az AFLUNOV immunogenitását HI, SRH és MN-tesztekkel mérték mind az első, mind a második dózist követően. Habár megnövekedett immunválaszt tapasztaltak az első dózist követő 22. napon, az adatok a két dózis beadását támasztják alá.

Az SRH-tesztekkel mért, a H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 elleni antiHA antitestekre vonatkozó mértani átlagterületek*, szeroprotekciós arány*, szerokonverziós arány* és a szerokonverziós faktor** 21 nappal a második dózist követően a következők voltak:

V87_25 vizsgálat				
	Felnőttek (20- 60 év) ^a	Felnőttek (19- 60 év) ^a	Idősek (61-84 év) ^a	Idősek (61-79 év) ^a
Anti-HA antitest (SRH)	Betegségekben szenvedők	Egészségesek N = 57	Betegségekben szenvedők	Egészségesek N = 57

	N = 140		N = 143	
Mértani átlagterület (95%-os 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)
Szeroprotekciós arány (95%-os CI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Szerokonverziós arány (95%-os CI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Szerokonverziós faktor (95%-os 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)
Study V87_26				
	Felnőttek (20- 60 év) ^a	Felnőttek (18-59 év) ^a	Idősek (61-84 év) ^a	Idősek (61-91 év) ^a
Anti-HA antitest (SRH)	Immunkomprimált N = 143	Egészségesek N = 57	Immunkomprimált N = 139	Egészségesek N = 62
Mértani átlagterület (95%-os 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)
Szeroprotekciós arány (95%-os CI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Szerokonverziós arány (95%-os CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Szerokonverziós faktor (95%-os 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 a bevont betegcsoport valós életkor tartománya

* SRH-teszttel mért szerokonverzió: SRH terület $\geq 25 \text{ mm}^2$, szerokonverzió: SRH terület $\geq 25 \text{ mm}^2$ azoknál az alanyoknál, akiknek kezdeti SRH területe $\leq 4 \text{ mm}^2$, vagy az SRH terület minimum 50%-os növekedése a $> 4 \text{ mm}^2$ SRH területtel rendelkező betegeknél.

** SRH mértani átlagarányok

A két klinikai vizsgálat HI eredményei alacsonyabb értékeket jeleztek, mint amelyeket az előző vizsgálatokban jelentettek. Egészséges felnőtt alanyoknál a homológ A/turkey/Turkey/1/2005 elleni szerokonverziós arányok 37,50% és 43,10% között voltak, immunszuppresszív állapotokban vagy alapbetegségben szenvedő felnőtt alanyoknál pedig 19,18% és 26,47% között; egészséges idős alanyoknál a szerokonverziós arányok 21,43% és 30,65% között voltak, míg az immunszuppresszív állapotokban vagy alapbetegségben szenvedő idős alanyoknál ez az arány 24,49% és 27,86% között volt. Mindkét vizsgálat szeroprotekciós arányaiban hasonló tendenciát figyeltek meg.

A homológ A/turkey/Turkey/1/2005 elleni MN eredmények 66,67% szerokonverziós arányt jeleznek egészséges felnőtt alanyoknál, és 33,57% és 54,14% közöttit immunszuppresszív állapotokban vagy alapbetegségben szenvedő felnőtt alanyoknál; 24,39% és 29,03% közötti szerokonverziós arányokat egészséges idős alanyoknál, és 31,65% és 39,42% közötti szerokonverziós arányokat immunszuppresszív állapotokban vagy alapbetegségben szenvedő idős alanyoknál. Mindkét vizsgálat szeroprotekciós arányaiban hasonló tendenciát figyeltek meg.

A V87_25 és V87_26 vizsgálatokban az alacsonyabb antitestszintek (HI, SRH és MN tesztekkel vizsgálták) és a csökkent szeroprotekciós arányok immunszuppresszív állapotokban vagy alapbetegségben szenvedő felnőtt és idős (≥ 61 év) alanyoknál arra utalnak, hogy az AFLUNOV az A/H5N1 törzs ellen lehet, hogy nem azonos mértékű védelmet vált ki az egészséges felnőttekhez képest (lásd 4.4 pont). Ezek a vizsgálatok korlátozott mennyiségű immunogenitási adatokat szolgáltatottak valamilyen alapbetegségben (különösen a vesekárosodásban, peripheriás cardiovascularis betegségben) szenvedő betegek, és immunszuppresszív állapotokban szenvedő (különösen a transzplantált és rákkezelés alatt álló) betegek esetében. Ezekben a vizsgálatokban szintén alacsonyabb antitestszinteket és a homológ H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 elleni csökkent szeroprotekciós

arányokat mutattak ki az egészséges idős alanyoknál, az egészséges felnőtt alanyokéhoz képest, habár az előző vizsgálatok az H5N1 törzsek ellen kellően immunogén válaszok kiváltását mutatták (lásd fent az idősekre vonatkozó adatokat).

Gyermekek és serdülők

Az aH5N1 immunogenitását gyermekek és serdülők körében a V87P6 és V87_30 vizsgálatokban értékelték.

Az AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) vakcinával 471, 6 hónapos és 17 éves kor közötti gyermekkel végezték a V87P6 klinikai vizsgálatot. Három hét különbséggel két adag (7,5 mikrogramm HA 100% MF59 adjuvánszal, egyenként 0,5 ml) AFLUNOV-ot alkalmaztak, és az első adag után 12 hónappal egy harmadik adagot (7,5 mikrogramm HA 100% MF59 adjuvánszal, 0,5 ml) is adtak. A második vakcináció után 3 héttel (a 43. napon) az összes korcsoportban (vagyis a 6-35 hónapos, a 3-8 éves és a 9-17 éves alcsoportokban) SRH- és a HI-tesztekkel mérve magas antitestszintet észleltek az (A/Vietnam/1194/2004) ellen, amint ezt az alábbi táblázat mutatja.

		Gyermekek (6-35 hónap)	Gyermekek (3-8 év)	Serdülők (9-17 év)
		N = 134	N = 91	N = 89
HI	Szeroprotekciós ráta (95%-os CI)* 43. nap	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Szerokonverziós ráta (95%-os CI)** 43. nap	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Szerokonverziós faktor (95%-os CI)*** a 43. napot az 1. naphoz viszonyítva	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N = 133	N = 91	N = 90
	Szeroprotekciós ráta (95%-os CI)° 43. nap	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Szerokonverziós ráta (95%-os CI)°° 43. nap	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Szerokonverziós faktor (95%-os CI)°°° 43. napot az 1. naphoz viszonyítva	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Szeroprotekció meghatározása: HI titer $\geq 1:40$

** Szerokonverzió meghatározása: nem detektálható titertől $\geq 1:40$ -ig, vagy a detektálható 1. napi titer négyszerese

*** HI mértani átlagarányok

° Szeroprotekció: SRH-terület ≥ 25 mm²

°° Szerokonverzió meghatározása: SRH-terület ≥ 25 mm² azoknál az alanyoknál, akik a kiinduláskor szeronegatívak voltak (1. napi SRH-terület ≤ 4 mm²) vagy szeropozitívak voltak a kiinduláskor (1. napi SRH-terület >4 mm²) és az SRH-terület szignifikánsan (legalább 50%-kal) megnőtt

°°° SRH mértani átlagarányok

Az MN eredmények az A/Vietnam/1194/2004 ellen 99%-os szeroprotekciós arányt jeleznek (95%-os CI: 94-100), a szerokonverziós arány 97%-tól (95%-os CI: 91-99) 99%-ig terjed (95%-os CI: 96-100), a mértani átlagarány pedig 29-től (95%-os CI: 25-35) 50-ig terjed (95% CI: 44-58).

A V87_30 vizsgálat egy randomizált, vizsgáló számára vak, multicentrikus vizsgálat volt, amelyben a H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 és MF59 adjuváns hat formulációjának immunogenitását értékelték. Ebben a vizsgálatban a 420, 6 hónap és 8 év közötti gyermekgyógyászati alanyt életkor alapján két kohorszba osztották: 6 hónap és 35 hónap közöttiekre (n=210), illetve 3 és 8 év közöttiekre (n=210).

A vakcinát két külön injekcióban, 3 hét különbséggel adták be. Az A/turkey/Turkey/1/2005 elleni antitest szinteket HI és MN assay-vel határozták meg 3 héttel a második vakcináció (43. nap) után. Az engedélyezett formuláció (7,5 mikrogramm HA 100% MF59 adjuvánszal, 0,5 ml dózis) és a vizsgálat

feleannyi antigént tartalmazó formulációja (3,75 mikrogramm HA 100% MF59 adjuvánssal, 0,5 ml dózis) által kiváltott immunológiai válasz az alábbi táblázatban látható.

Formuláció		7,5 mikrogramm HA/ 100% MF59 adjuváns		3,75 mikrogramm HA/ 100% MF59 adjuváns	
Korcsoport		6-35 hónap	3-8 év	6-35 hónap	3-8 év
		N=31	N=36	N=36	N=33
HI	Szeroprotekciós ráta (95%-os CI) * 43. nap	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Szerokonverziós ráta (95%-os CI)** 43. nap	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Szerokonverziós faktor (95%-os CI)** 43. napot az 1. naphoz viszonyítva	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% ≥1:40 titerrel (95%-os CI) 43. nap	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Szerokonverziós ráta (95%-os CI)** 43. nap	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Szerokonverziós faktor (95%-os CI)** 43. napot az 1. naphoz viszonyítva	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Szeroprotekció meghatározása: HI titer ≥1:40

** Szerokonverzió meghatározása: nem detektálható titertől ≥1:40-ig, vagy a detektálható 1. napi titer négyszerese

*** Mértani átlagtiter arányok

Nem klinikai vizsgálatokból származó információk

A vakcinatörzsekkel homológ vagy heterológ vírusfertőzés elleni hatásosságot a vadászgörény modellben (765-N106857 vizsgálat) értékelték. AFLUNOV-ot (A/Vietnam/1194/2004 1-es klád) és AFLUNOV-szerű H5N1 vakcinát (A/turkey/Turkey/1/2005 2.2.1-es klád) tesztelték. Az állatok 3,75 vagy 7,5 mikrogramm antigént tartalmazó egy vagy két adag vakcinát kaptak, melyet követően az állatokat az A/Vietnam/1203/04 vírus letális adagjával fertőzték meg intranasalisán a második vakcinadózis utáni 42. napon.

A 2 adag AFLUNOV-ot kapott összes állat védett volt, és az egy AFLUNOV adagot kapott állatok 94%-a volt védett. A vakcina 2 adagja után a vakcinatörzssel heterológ vírussal megfertőzött állatok 87%-a védett volt, és a heterológ vakcina egyetlen adagja az állatok 56%-át védte meg.

Egy hasonló vizsgálatban az intranasalis megfertőzést elhalasztották a vakcina második adagjának beadása után körülbelül 4 hónappal (780-N007104 vizsgálat). Ebben a vizsgálatban az állatok 100%-a védett volt a homológ fertőzés ellen, és az állatok 81%-a volt védett a heterológ fertőzés ellen. A vakcináció megvédte az állatokat a letális fertőzéstől még akkor is, ha a HI antitesttiter alacsonyok vagy kimutathatatlanok voltak.

A 673-N106850 vizsgálatban a 7,5 mikrogramm antigént (A/Vietnam/1194/2004) tartalmazó AFLUNOV immunogén volt, képes volt teljes mértékű védelmet biztosítani a mortalitás ellen és csökkenteni az orrmosásokból származó vírusürítést egy letális homológ fertőzést követően. A CBI-PCS 008 vizsgálatban a 7,5 vagy 15 mikrogramm antigént (A/Vietnam/1194/2004) tartalmazó AFLUNOV képes volt csökkenteni a vírust ürítő állatok arányát, valamint a nem letális homológ fertőzést követő vírusürítés mennyiségét. A szerológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy mindkét dózis

immunogén volt és keresztreaktív antitesteket indukált az A/turkey/Turkey/1/2005 ellen (VIV-PCS-001 vizsgálat).

Tesztelték a heterológ A/Indonesia/5/2005 vírusfertőzés elleni hatásosságot is (2810200 vizsgálat). A vadászgörények egy vagy két adag (A/Vietnam/1194/2004) tartalmazó vakcinát kaptak. A vakcina két adagja az állatok 92%-át, a vakcina egy adagja az állatok 50%-át védte meg az A/Indonesia/5/2005 vírus elleni fertőzéssel szemben. A tüdőkárosodás csökkent a vakcinált csoportokban. A vírusürítés és a vírustiter a tüdőben szintén csökkent, amely arra utal, hogy a vakcináció csökkentheti a vírus átvitelének kockázatát.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem értelmezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – ismételt dózistoxicitási, lokális toleranciára, női fertilitásra, reprodukcióra- és fejlődésre (a szoptatási időtartam végéig) kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó, az AFLUNOV-ról és az MF59C.1 adjuvánst tartalmazó szezonális influenza vakcináról nyert, nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-klorid
kálium-klorid
kálium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-foszfát-dihidrát
magnézium-klorid-hexahidrát
kalcium-klorid-dihidrát
injekcióhoz való víz

Az adjuvánst lásd a 2. pontban.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható! Semmisítse meg, ha a vakcinát lefagyasztották.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,5 ml előretöltött fecskendőben (I. típusú üveg) dugattyúval (brómbutil gumi).

1 vagy 10 előretöltött fecskendő dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Használat előtt óvatosan fel kell rázni.

Felrázás után az AFLUNOV normális kinézete: tejfehér szuszpenzió.

A beadás előtt nézze meg a szuszpenziót. Ha bármilyen részecskét és/vagy a külső megjelenésében bármilyen változást észlel, ne használja fel a vakcinát!

Bármilyen fel nem használt vakcina, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/658/001-002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. november 29.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. július 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road, Speke, Liverpool
L24 9GR
Egyesült Királyság

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

- **Gyártási tételek hivatalos végfelszabadítása**

A gyártási tétel hivatalos végfelszabadítása: az Európai Parlament és Tanács 2001/83/EK irányelvének 114. cikke értelmében, a gyártási tétel hivatalos végfelszabadítását egy állami laboratórium vagy egy erre a célra kijelölt laboratórium végezheti.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés benyújtása, amikor az AFLUNOV-ot influenza világjárvány során alkalmazzák:

Világjárvány esetén az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés benyújtásának éves gyakorisága valószínűleg nem elég egy olyan pandémiás vakcina biztonságosságának monitorozásához, amelynél rövid időn belül magas szintű expozíció várható. Az ilyen helyzet szükségessé teszi az olyan biztonságossági adatokról szóló gyors értesítést, amelyeknek világjárvány esetén a legnagyobb jelentősége lehet az előny/kockázat arányra. Az expozíció mértékére való tekintettel, a szabályozási döntések meghozatalához és a beoltandó populáció védelmének érdekében kulcsfontosságú a felhalmozódott biztonságossági adatok azonnali elemzése.

Ennek következtében, amint a világjárványt bejelentik, és alkalmazzák a zoonotikus vakcinát, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának gyakoribb, egyszerűsített PSUR-okat kell benyújtania, olyan gyakorisággal, ahogyan azt a kockázatkezelési tervben meghatározták.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

AFLUNOV szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben.
Zoonótikus influenza elleni vakcina (H5N1) (felszíni antigén, inaktivált, adjuvánshoz kötött)

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

Egy 0,5 ml-es adag tartalma: influenzavírus felszíni antigénjei (hemagglutinin és neuraminidáz), egészséges baromfiállományból származó, megtermékenyített tyúktojásban szaporítva, a következő törzsből:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-szerű törzs (NIBRG-23) (2.2.1 altípus) 7,5 mikrogramm hemagglutinin

Adjuváns: olajbázisként szkvalénból stabilizátorként poliszorbát 80-ból, szorbitán-trioleátból nátrium-citrátból, citromsavból álló MF59C.1 olaj-víz emulzió.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

nátrium-klorid
kálium-klorid
kálium-dihidrogén-foszfát
dinátrium-foszfát-dihidrát
magnézium-klorid-hexahidrát
kalcium-klorid-dihidrát
injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Szuszenziós injekció.

1 előretöltött fecskendő (0,5 ml)

10 előretöltött fecskendő (0,5 ml)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Intramuscularisan kell beadni a deltaizomba.

Figyelmeztetés: Ne adja intravascularisan vagy intradermalisan!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Használat előtt óvatosan fel kell rázni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Olaszország.

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/10/658/001 1 előretöltött fecskendő

EU/1/10/658/002 10 előretöltött fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A FECSKENDŐ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

AFLUNOV injekció
H5N1 zoonótikus influenza vakcina
IM

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Seqirus S.r.l. – Olaszország

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: információk a felhasználó számára

AFLUNOV szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben

Zoonótikus influenza elleni vakcina (H5N1) (felszíni antigén, inaktivált, adjuvánsához kötött)

Mielőtt beadnák Önnek ezt a vakcinát, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az AFLUNOV és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az AFLUNOV alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az AFLUNOV-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az AFLUNOV-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az AFLUNOV és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az AFLUNOV 6 hónapos és annál idősebb személyeknél alkalmazható vakcina, amelyet világjárvány potenciállal rendelkező zoonótikus (a madaraktól származó) influenzavírusok okozta járványok esetén kell beadni a 6. pontban leírt vakcinatörzshöz hasonló H5N1 vírusok okozta influenza megbetegedés megelőzésére.

A zoonótikus influenza vírusok időnként embereket is megfertőznek és a következő betegségeket okozhatják: enyhe felső légúti fertőzés (láz és köhögés), gyorsan rosszabodó súlyos tüdőgyulladás, akut légúti distressz szindróma (akut, diffúz tüdőkárosodás okozta légzési elégtelenség), sokk és akár halál. Az emberi fertőzéseket általában fertőzött állatokkal történő érintkezés okozzák, de a fertőzés emberről emberre nem terjed könnyen.

Az AFLUNOV beadása akkor is javallt, ha az azonos vagy hasonló törzs okozta lehetséges világjárvány megelőzésére van lehetőség.

Amikor valaki megkapja a vakcinát, az immunrendszer (a szervezet természetes védekező rendszere) a betegség ellen saját védelmet (ellenanyagokat) alakít ki. Az oltóanyag egyik összetevője sem képes influenzát okozni.

Mint minden oltóanyag, az AFLUNOV sem képes teljesen megvédeni minden beoltott személyt.

2. Tudnivalók az AFLUNOV alkalmazása előtt

Nem kaphat AFLUNOV-ot:

- ha Önnek korábban hirtelen kialakuló, életet veszélyeztető allergiás reakciója volt az AFLUNOV bármelyik összetevőjével szemben (amelyek a 6. pontban kerülnek felsorolásra), vagy a következő anyagok bármelyikére, amelyeket a vakcina nyomokban tartalmazhat: tojás- és csirkefehérje, ovalbumin, formaldehid, kanamicin- és neomicin-szulfát

(antibiotikumok), hidrokortizon vagy cetil-trimetil-ammónium-bromid (CTAB). Az allergiás reakció tünetei lehetnek a viszkető bőrkiütés, a légszomj, valamint az arc és a nyelv feldagadása. Világméretű járványhelyzet esetén azonban helyénvaló lehet Önnél az AFLUNOV oltóanyag beadása, feltéve, hogy allergiás reakció esetén azonnal rendelkezésre áll a megfelelő orvosi kezelés.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mielőtt beoltatják Önt az AFLUNOV vakcinával, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha Önnek korábban bármilyen allergiás reakciója volt az oltóanyag bármelyik összetevőjével, a tojás- és a csirkefehérjével, az ovalbuminnal, a formaldehiddel, a kanamicin- és a neomicin-szulfáttal (antibiotikumokkal), hidrokortizonnal vagy a cetil-trimetil-ammónium-bromiddal (CTAB-vel) szemben (lásd 6. pont, További információk).
- ha magas (38 °C feletti) lázzal járó, súlyos fertőzése van. Ha ez igaz Önre, oltását rendszerint elhalasztják, addig, amíg jobban nem lesz. Kiseb fertőzés, mint a megfázás, nem okozhat gondot, de kezelőorvosának, illetve a gondozását végző egészségügyi szakembernek kell mérlegelnie, hogy beolthatják-e Önt az AFLUNOV-val.
- ha bizonyos vírusfertőzések kimutatását célzó vérvizsgálatot végeznek Önnél. Az AFLUNOV-val történt oltást követő első néhány héten ezeknek a vizsgálatoknak az eredménye pontatlan lehet. Mondja meg annak az orvosnak, aki ezeket a vizsgálatokat kéri, hogy nemrégiben AFLUNOV oltást kapott.
- immunhiányos állapotok esetén alkalmazható az AFLUNOV, de lehet, hogy nem vált ki védettséget biztosító immunválaszt.

Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha véralvadási zavara van, vagy könnyen alakulnak ki véraláfutások Önnél.

Bármilyen injekció beadása után, vagy akár már előtte is előfordulhat ájulás. Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha egy korábbi injekció során Ön elájult.

Lehetséges, hogy az AFLUNOV nem véd meg teljesen minden beoltott személyt, különösen az idős és a legyengült immunrendszerű egyéneket, mint pl. HIV betegeket vagy azokat, akik régóta fennálló alapbetegségekkel küzdenek, mint pl. cukorbetegség, tüdőbetegség vagy szívbetegségek. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha legyengült az immunrendszere vagy régóta fennálló alapbetegése van.

Ha a fentiek bármelyike előfordul, **MONDJA EL KEZELŐORVOSÁNAK VAGY A GONDOZÁSÁT VÉGZŐ EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBERNEK**, mert lehet, hogy az oltás beadása nem javasolt, vagy azt el kell halasztani.

Egyéb gyógyszerek és az AFLUNOV

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is, valamint arról, ha a közelmúltban bármilyen más védőoltást kapott.

A felnőttek esetén nyert adatok szerint az AFLUNOV beadható egyidőben más, nem adjuvált szezonális influenzaoltásokkal. Nincs információ arról, ha az AFLUNOV oltást más típusú, nem influenza elleni oltásokkal egyidejűleg adják be. Ha az AFLUNOV és más oltások egyszerre történő adását nem lehet elkerülni, akkor az oltásokat különböző végtagokba kell beadni. Tudnia kell, hogy ezekben az esetekben a mellékhatások erőteljesebben jelentkezhetnek.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, az oltás beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Kezelőorvosának fel kell mérnie az oltóanyag alkalmazásának előnyeit és lehetséges kockázatait.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A „Lehetséges mellékhatások” című 4. pontban említett egyes hatások befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az AFLUNOV nátriumot és káliumot tartalmaz.

Az AFLUNOV 0,5 ml-es adagonként 1 mmol-nál (23 mg) kevesebb nátriumot és 1 mmol-nál (39 mg) kevesebb káliumot tartalmaz, vagyis lényegében nátrium- és káliummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni az AFLUNOV-ot?

A védőoltást kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek, a hivatalos ajánlások szerint.

A védőoltásból egy adagot (0,5 ml-t) adnak a felkarjába (a deltaizomba) vagy a combja felső részébe, az izomtömegtől függően. Az oltást sohasem szabad vénába adni.

6 hónapos és annál idősebb személyek:

Egy 0,5 ml-es adagot adnak be. A második 0,5 ml-es adagot legalább 3 hét elteltével kell beadni.

A 70 évnél idősebbek esetén korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre.

6 hónaposnál fiatalabb gyermekek

Az oltás jelenleg nem ajánlott ebben a korcsoportban.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így az AFLUNOV is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, vagy menjen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályára, ha a következő mellékhatást tapasztalja – sürgős orvosi ellátásra vagy kórházi kezelésre lehet szüksége:

- légzési nehézség, szédülés, gyenge és szapora pulzus és bőrkiütés, amelyek egy nagyon súlyos allergiás reakció (anafilaxiás reakció) tünetei

Az alábbiakban felsorolt mellékhatások az AFLUNOV-val végzett klinikai vizsgálatok során fordultak elő.

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 embert érinthet):

- Fájdalom/érzékenység az injekció helyén
- A bőr megkeményedése az injekció helyén
- Bőrpír az injekció helyén
- Duzzanat az injekció helyén
- Véraláfutás a bőrön az injekció helyén*

- Izomfájdalom
- Fejfájás
- Fáradtság
- Általános rossz közérzet
- Hidegrázás
- Verejtékezés*
- Hányinger*
- Étkezési szokások megváltozása**
- Hasmenés
- Hányás
- Verejtékezés és szokatlan verejtékezés**
- Álmoság**
- Irritabilitás**
- Szokatlan sírás**
- Láz***

**Felnőtteknél és időseknél gyakori mellékhatásként jelentették*

*** Csak 6-35 hónap közötti csecsemőknél és kisgyermekeknél jelentették*

**** Csak 6 hónapos és 8 éves kor közötti csecsemőknél és gyermekeknél jelentették nagyon gyakori mellékhatásként. Gyakori mellékhatásként jelentették 9-60 év közötti gyermekeknél, serdülőknél és felnőtteknél, nem gyakori mellékhatásként időseknél (61 év felett).*

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 embert érinthet):

- Ízületi fájdalom
- Vértetés az injekció helyén
- Étvágytalanság

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 embert érinthet):

- Csalánkiütés (urtikária)

Ezek a mellékhatások rendszerint enyhék és 3 napon belül, kezelés nélkül megszűnnek. Ha nem múlnak el, **FORDULJON KEZELŐORVOSÁHOZ!**

Mellékhatások tartósan fennálló alapbetegségben, mint pl. cukorbetegségben, tüdőbetegségben vagy szívbetegségekben szenvedő és legyengült immunrendszerű (immunkompromittált) betegek - mint pl. HIV betegek - esetében:

Nagyon gyakran hányingert, ízületi fájdalmat, hasmenést, étvágytalanságot jelentettek ebben a betegcsoportban.

Ezen kívül gyakran hányást jelentettek.

A rutinszerű alkalmazás után megfigyelt egyéb, ritka mellékhatások:

Az alábbiakban felsorolt további mellékhatások a Focetria H1N1v nevű, az AFLUNOV-hoz hasonló és ugyanazt az adjuvánst tartalmazó vakcinával végzett oltás utáni napokban vagy hetekben fordultak elő. Ezek a mellékhatások az AFLUNOV esetében is előfordulhatnak.

- A testfelület egészét érintő bőrreakciók, beleértve
 - viszketést
 - bőrkiütést vagy a bőr és a nyálkahártyák duzzanatát
 - angioödémát (a bőr rendellenes duzzanatát, általában a szem, ajak, nyelv, kéz vagy láb körül, amely egy allergiás reakció következménye)
- Az emésztőrendszer zavarai, például
 - hasi fájdalom
- Szédülés, álmoság

- Idegrendszeri zavarok, például
 - erős nyilalló vagy lüktető fájdalom egy vagy több ideg lefutása mentén
 - bizsergés
 - görcsrohamok
 - ideggyulladás (neuritisz)
 - ájulás vagy ájulásérzés
- Duzzadt nyirokcsomók, szívdobogásérzés (szabálytalan vagy erőteljes szívdobogás), a normálisnál szaporább szívverés (tahikardia), gyengeség, végtagfájdalom, köhögés és szokatlan gyengeség (aszténia)
- Allergiás reakciók, amelyek esetleg légszomjjal, sípoló légzéssel, a garat feldagadásával, illetve a vérnyomás veszélyes csökkenéséhez vezető, kezelés nélkül esetleg sokkot okozó állapottal járhatnak. Az orvosok tisztában vannak ezzel a lehetőséggel, és ezekre az esetekre megfelelő sürgősségi kezelés áll rendelkezésre.

Ezen túlmenően az alábbiakban felsorolt mellékhatások az influenza megelőzésére évente, rutinszerűen alkalmazott, adjuvánst tartalmazó és adjuvánst nem tartalmazó szezonális vakcinák beadását követő napokban vagy hetekben fordultak elő. Ezek a mellékhatások előfordulhatnak az AFLUNOV alkalmazása esetén is.

- Alacsony vérlemezkeszám, amely vérzést vagy véraláfutást okozhat
- Érgyulladás (vaszkulitisz, az erek gyulladása, amely bőrkiütéseket, ízületi fájdalmat és veseproblémákat okozhat)
- Váladékozással járó bőrbetegség (eritéma multiforme, egy allergiás típusú bőrreakció, amely gyógyszerekre, fertőzésekre vagy betegségekre adott reakcióként lép fel)
- Idegrendszeri kórképek, például agyvelő- és gerincvelő-gyulladás (enkefalomielitisz, a központi idegrendszer gyulladással járó betegsége) és a Guillain–Barré-szindrómának nevezett, bénulással járó betegség
- 10 cm-nél nagyobb és több mint egy hétig fennálló duzzanat, fájdalom és bőrpír az injekció helyén (injekció helyén fellépő cellulitisz szerű reakció)
- A beoltott végtag kiterjedt, több mint egy hétig fennálló duzzanata

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az AFLUNOV-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza az AFLUNOV-ot. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az AFLUNOV?

- A készítmény hatóanyaga:
Az alábbi törzshöz tartozó influenzavírus felszíni antigénjei (hemagglutinin és neuraminidáz)*:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-szerű törzs (NIBRG-23) (2.2.1 altípus) 7,5 mikrogramm**
0,5 ml adagban

* egészséges baromfiállományból származó, megtermékenyített tyúktojásban szaporítva
** hemagglutinin, mikrogrammban kifejezve.
- Adjuváns MF59C.1:
Az oltóanyag 0,5 ml-ként 9,75 mg szkvalént, 1,175 mg poliszorbát 80-at, 1,175 mg szorbitán-trioleátot, 0,66 mg nátrium-citrátot és 0,04 mg citromsavat tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
Az egyéb összetevők a következők: nátrium-klorid, kálium-klorid, kálium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-foszfát-dihidrát, magnézium-klorid-hexahidrát, kalcium-klorid-dihidrát és injekcióhoz való víz.

Milyen az AFLUNOV külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az AFLUNOV szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben.
A szuszpenzió tejfehér folyadék.
Az injekció beadásra kész, előretöltött fecskendő, amely egyetlen, 0,5 ml-es injekciós adagot tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó:

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.