

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

AFLUNOV stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu.

Bóluefni gegn influensu sem berst milli manna og dýra (H5N1) (yfirborðs mótefnavaki, óvirkur, ónæmisglæddur).

2. INNIHALDSLÝSING

Yfirborðs mótefnavakar influensuveiru (hemagglutínín og nevraminidasi)* af stofni:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-líkur stofn (NIBRG-23) (grein 2.2.1) 7,5/míkrógrömm* í hverjum 0,5 ml skammti

* ræktað í frjóvguðum hænueggjum frá heilbrigðum hæsnahópum

** tjáð í míkrógrömmum hemagglutíníns.

Ónæmisglæðir MF59C.1 sem inniheldur:

skvalen	9,75 milligrömm í hverjum 0,5 ml
pólýsorbit 80	1,175 milligrömm í hverjum 0,5 ml
sorbitan tríóleat	1,175 milligrömm í hverjum 0,5 ml
natriúmsítrat	0,66 milligrömm í hverjum 0,5 ml
sítrónusýra	0,04 milligrömm í hverjum 0,5 ml

AFLUNOV gæti innihaldið efnaleifar af eggja- og hæsnaprótínunum, eggjahvítu, kanamýcíni, neómýcínsúlfati, formaldehýði, hýdrókortísóni og cetýltrímetylammóníumbromíði sem notuð eru í framleiðsluferlinu (sjá kafla 4.3).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu.

Mjólkurlitaður hvítur vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Virk ónæming gegn influensu A veiru af undirgerð H5N1 hjá einstaklingum 6 mánaða og eldri.

Nota skal AFLUNOV í samræmi við tilmæli heilbrigðisyfirvalda.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Einstaklingar 6 mánaða og eldri: gefið tvo skammta (0,5 ml hvorn) með að minnsta kosti 3 vikna millibili.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um gjöf þriðja skammts (örvunarskammts) 6 mánuðum eftir fyrsta skammtinn (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Reynsla af notkun lyfsins hjá öldruðum eldri en 70 ára er takmörkuð (sjá kafla 5.1).

Ef tilkynnt er opinberlega um inflúensuheimsfaraldur af völdum A/H5N1 veiru, má gefa einstaklingum, sem hafa áður verið bólusettir með einum eða tveimur skömmtum af AFLUNOV, sem inniheldur hemagglútínín (HA) mótefnavaka af ólíkum greinum af sama undirflokki inflúensustofnsins sem veldur heimsfaraldrinum, einn skammt af AFLUNOV í stað tveggja skammta sem nauðsynlegir eru hjá einstaklingum sem hafa ekki áður verið bólusettir (sjá kafla 5.1).

Börn

Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi börn yngri en 6 mánaða.

Lyfjagjöf

Bóluefnið er gefið með inndælingu í vöðva, helst í framanverða hlið á læri hjá ungbörnum eða í axlarvöðvasvæði á upphandlegg hjá eldri einstaklingum.

4.3 Frábendingar

Saga um bráðaofnæmi (þ.e. lífshættuleg viðbrögð) fyrir einhverju innihaldsefnanna eða efnaleifum (eggja- og hænsnapróteínum, eggjahvítu, kanamýcín og neómýcínsúlfati, formaldehýði, hýdrókortísóni og cetýltrimetýlammóníumbromíði) í bóluefninu.

Hins vegar, þegar um er að ræða heimsfaraldur af völdum stofns sem er að finna í þessu bóluefni, getur verið viðeigandi að gefa þetta bóluefni þeim einstaklingum sem eru með sögu um bráðaofnæmi, að því tilskildu að aðstæður til endurlífgunar séu fyrir hendi þegar í stað ef á þarf að halda.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Gæta þarf varúðar þegar bóluefnið er gefið einstaklingum sem vitað er að eru með ofnæmi fyrir virka efninu, einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 og efnaleifum (eggja- og hænsnapróteínum, eggjahvítu, kanamýcín og neómýcínsúlfati, formaldehýði, hýdrókortísóni og cetýltrimetýlammóníumbromíði).

Eins og við á um öll bóluefni sem gefin eru með inndælingu, ætti viðeigandi læknishjálp og eftirlit ávallt að vera fyrir hendi ef upp skyldi koma sjaldgæft bráðaofnæmi eftir gjöf bóluefnisins.

Fresta skal ónæmisaðgerð hjá sjúklingum með sjúkdóm ásamt hita þar til hitinn hverfur.

Ónæmisbældir einstaklingar

Ónæmisbældir einstaklingar, hvort sem það er vegna ónæmisbælandi meðferðar, erfðagalla, HIV-sýkingar eða af öðrum orsökum, geta haft minnkaða ónæmissvörun við virkri ónæmingu.

Bóluefnið má ekki undir nokkrum kringumstæðum gefa í æð eða í húð.

Engin gögn eru til um gjöf AFLUNOV undir húð. Þess vegna þarf heilbrigðisstarfsfólk að meta ávinning og mögulega áhættu af því að gefa bóluefnið einstaklingum með blóðflagnafæð eða einhverjar blæðingartuflanir sem mæla gegn inndælingu í vöðva nema að mögulegur ávinningur sé meiri en blæðingarhætta.

Vörn gegn inflúensu

Engin fylgni hefur verið staðfest milli ónæmissvörunar og varnar gegn inflúensu af gerð A (H5N1). Ekki er víst að allir bólusettir einstaklingar myndi ónæmissvörun sem veitir vörn.

Takmarkað ónæmi vegna víxlsvörunar hefur komið fram gegn H5N1 veirum úr setraðapýrpingum (clades) sem eru frábrugðnar setraðapýrpingum bóluefnisstofnsins. Hins vegar er ekki þekkt hversu mikil vernd næst gegn H5N1 stofnum af öðrum setraðapýrpingum (sjá kafla 5.1).

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi, ómæmingargetu eða virkni liggja fyrir sem styðja að AFLUNOV sé skipt út fyrir annað eingilt H5N1 bóluefni.

Yfirlið (aðsvif) getur komið fyrir í kjölfar eða jafnvel fyrir hvaða bólusetningu sem er, sem sálræn viðbrögð við nálarstungunni. Þeim geta fylgt ýmis konar taugafræðileg einkenni eins og skammvinn sjóntruflun, tilfinningaglöp og þankippahreyfingar (tonic-clonic movements) meðan á bata stendur. Mikilvægt er að gera ráðstafanir til að koma í veg fyrir meiðsli vegna yfirliðs.

Hjálparefni með þekkta verkun

Natríum

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Kalíum

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Gefa má AFLUNOV samhliða árstíðabundnu influensubóluefni sem ekki er ónæmisglætt og framkvæma skal ónæmisaðgerð á mismunandi útlími.

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um samhliða gjöf AFLUNOV með öðrum bóluefnum en árstíðabundnu influensubóluefni sem ekki er ónæmisglætt.

Ef til greina kemur samtímis bólusetning með öðru bóluefni, skal gefa bóluefnin í tvo mismunandi útlími. Veita skal því athygli að aukaverkanir gætu aukist.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar sem fengust frá konum sem urðu barnshafandi á meðan á klínískum rannsóknum stóð með AFLUNOV eða svipuðum H1N1v bóluefnum gegn heimsfaraldri sem voru ónæmisglædd með MF59C.1 nægðu ekki til að veita upplýsingar um áhættu tengda bóluefni á meðgöngu.

Hins vegar er áætlað að meðan á 2009 H1N1 heimsfaraldrinum stóð hafi fleiri en 90.000 konur hafi verið bólusettar með Focetria (H1N1 bóluefni gegn heimsfaraldri sem er svipað AFLUNOV) sem inniheldur sama magn ónæmisglæðisins MF59C.1 og AFLUNOV.

Aukaverkanir sem tilkynnt var um eftir markaðssetningu og inngripsrannsókn gefa ekki til kynna bein eða óbein skaðleg áhrif af útsetningu fyrir Focetria á meðgöngu.

Auk þess sýndu tvær stórar áhorfsrannsóknir sem hannaðar voru til að meta öryggi útsetningar fyrir Focetria á meðgöngu ekki fram á neina aukningu á tíðni meðgöngusykursýki, meðgöngueitrun, fósturláta, andvana fæðinga, lágrar fæðingarþyngdar, fæðingu fyrir tímann, nýburadauða eða meðfæddra vanskapana hjá allt að 10.000 bólusettum konum á meðgöngu og afkvæmum þeirra, samanborið við samanburðarhóp sem ekki fékk bólusetningu.

Þar sem er gert ráð fyrir að AFLUNOV sé ekki notað í bráðatilfellum, er hugsanlegt að fresta lyfjagjöfnni til öryggis á meðgöngu.

Heilbrigðisstarfsfólk þarf að meta ávinning og hugsanlega áhættu þess að gefa konum á meðgöngu bóluefnið með hliðsjón af tilmælum heilbrigðisyfirvalda.

Brjóstagjöf

Ekki liggja fyrir nein gögn um notkun AFLUNOV við brjóstagjöf. Íhuga skal hugsanlegan ávinning fyrri móður og áhættu fyrir barnið áður en AFLUNOV er gefið á meðan á brjóstagjöf stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi hjá mönnum. Rannsókn á kaninum hefur ekki sýnt fram á eituverkanir á æxlun og þroska af völdum AFLUNOV (sjá kafla 5.3). Frjósemi karldýra hefur ekki verið metin hjá dýrum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Aflunov hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Engu að síður gætu sumar aukaverkananna sem greint er frá í kafla 4.8 haft tímabundin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi H5N1 bóluefnis með MF59C.1 ónæmisglæði sem inniheldur annaðhvort A/turkey/Turkey/1/2005 eða A/Vietnam/1194/2004 stofn hefur verið metið í níu klínískum rannsóknum hjá heilbrigðum þátttakendum, sem tóku til 5055 fullorðinna, aldraðra (7,5 eða 15 míkrogrömmum af hemagglútíníni, HA) og barna (7,5 míkrogrömmum af hemagglútíníni, HA). Alls voru 4041 fullorðnir þátttakendur á aldrinum 18 til 60 ára og 540 aldraðir þátttakendur 61 árs og eldri. Af börnunum voru 214 þátttakendur 6 til 35 mánaða, 167 þátttakendur voru 3 til 8 ára og 93 þátttakendur voru 9 til 17 ára.

Á heildina litið var öryggi sambærilegt hjá fullorðnum, öldruðum og börnum.

Án tillits til mótefnavakaskammts eða aldurshóps var tímalengd flestra aukaverkanana sem spurt var um eftir bólusetningu stutt, bæði staðbundinna og altækra. Þær komu fram fljótlega eftir bólusetningu og voru vægar eða miðlungsmiklar að alvarleika. Í öllum rannsóknunum fækkaði almennt tilkynningum um staðbundnar aukaverkanir eftir seinni bólusetninguna samanborið við þá fyrri.

Tafla yfir aukaverkanir

Hjá fullorðnum 18 til 60 ára voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um ($\geq 10\%$) verkur á stungustað (59%), vöðvaverkir (34%), höfuðverkur (26%), roði á stungustað (24%), þreyta (24%), herslismyndun á stungustað (21%), þroti á stungustað (15%), kuldahrollur (13%) og lasleiki (13%).

Hjá öldruðum þátttakendum (≥ 61 árs) voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um ($\geq 10\%$) verkur á stungustað (35%), vöðvaverkir (24%), roði á stungustað (17%), höfuðverkur (16%), kuldahrollur (12%), þreyta (10%) og lasleiki (10%).

Hjá börnum og unglingum 3 til 17 ára voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um ($\geq 10\%$) verkur á stungustað (95%), höfuðverkur (61%), vöðvaverkir (60%), þreyta (41%), roði á stungustað (60%), herslismyndun á stungustað (34%), þroti á stungustað (34%), lasleiki (32%), ógleði (25%), svitnun (18%), kuldahrollur (19%), niðurgangur (18%) og flekkblæðing á stungustað (16%).

Hjá ungbörnum og börnum 6 til 35 mánaða voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um ($\geq 10\%$) roði á stungustað (62%), pirringur (57%), eymsli (55%), óvenjulegur grátur (48%), syfja (45%), herslismyndun á stungustað (38%), þroti á stungustað (37%) breyting á matarvenjum (36%), niðurgangur (34%), hiti (27%), flekkblæðing á stungustað (19%), uppköst (10%), svitnun, (10%) og óvenjuleg svitnun (10%).

Aukaverkanir sem tilkynnt var um og sem spurt var um eftir bóluefnisskammta (þ.e. fyrsta, annan eða örvunarskammt) hjá þátttakendum á öllum aldri eru taldar upp samkvæmt eftirfarandi MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni:

Mjög algengar ($\geq 1/10$); Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Ónæmiskerfi				Bráðafnæmi
Efnaskipti og næring	Breytingar á matarvenjum ¹	Lystarleysi		
Taugakerfi	Höfuðverkur			
Meltingarfæri	Ógleði ² , niðurgangur ² , uppköst ²			
Húð og undirhúð	Svitnun ² , óvenjuleg svitnun ¹		Ofsakláði	
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir	Liðverkir		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Bólga á íkomustað, verkur á stungustað, eymsli á stungustað ¹ , herslismyndun á stungustað, roði á stungustað, flekkblæðing á stungustað ² , þreyta, lasleiki, kuldahrollur, syfja ¹ , pirringur ¹ , óvenjulegur grátur ¹ , hiti ³	Blæðing á stungustað		

¹ Eingöngu tilkynnt hjá börnum 6-35 mánaða

² Tilkynnt sem algeng aukaverkun hjá fullorðnum (18-60 ára) og öldruðum (≥ 61 árs)

³ Tilkynnt sem mjög algeng aukaverkun eingöngu hjá börnum 6 mánaða til 8 ára. Tilkynnt sem algeng aukaverkun hjá unglingum og fullorðnum 9-60 ára og sjaldgæf aukaverkun hjá öldruðum (≥ 61 árs)

Flestar þessar aukaverkanir hverfa yfirleitt innan 3 daga án meðferðar.

Klínískar rannsóknir á sérstökum sjúklingahópum

Aukaverkanir voru metnar hjá sérstökum sjúklingahópum í tveimur klínískum rannsóknum, V87_25 og V87_26, á fullorðnum (18-60 ára) og öldruðum (≥ 61 ára) einstaklingum sem voru ýmist heilbrigðir, með undirliggjandi kvilla eða ónæmisbældir.

Í rannsóknum V87_25 og V87_26 var öryggi AFLUNOV hjá heilbrigðum fullorðnum og öldruðum einstaklingum í samræmi við fyrirliggjandi öryggisupplýsingar úr fyrri klínískum rannsóknum. Hjá ónæmisbældum einstaklingum á aldrinum 18 til 60 ára varð hins vegar vart við örlítið hærri tíðni

ógleði (13,0%). Auk þess var tilkynnt um hærri tíðni liðverkja (allt að 23,3%) bæði hjá ónæmisbældum einstaklingum og einstaklingum með undirliggjandi kvilla.

Upplýsingum um eftirfarandi aukaverkanir sem spurt var um var að auki safnað í rannsóknunum tveimur og tilkynnt var um þær af eftirfarandi tíðni hjá öllum einstaklingum í rannsókninni sem fengu AFLUNOV, burtséð frá aldri eða heilsufari : niðurgangur (allt að 11,9%), lystarleysi (allt að 10,9%) og uppköst (allt að 1,7%). Í báðum rannsóknunum tilkynntu einstaklingar sem voru með undirliggjandi kvilla eða ónæmisbældir um hærri tíðni niðurgangs, lystarleysis og uppkasta samanborið við heilbrigða einstaklinga (burtséð frá aldri).

Eftirlit eftir markaðssetningu

Engin reynsla liggur fyrir eftir markaðssetningu AFLUNOV.

Til viðbótar við aukaverkanir sem taldar eru upp úr klínískum rannsóknum voru eftirtaldir aukaverkanir tilkynntar við eftirlit með H1N1v Focetria bóluefni eftir markaðsetningu (samþykkt til notkunar frá 6 mánaða aldri meðan á influensuheimsfaraldri stóð 2009 og sem inniheldur sama MF59 ónæmisglæði og er framleitt eftir sama ferli og AFLUNOV).

Blóð og eitlar

Eitlakvilli

Ónæmiskerfi

Ofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmi þar með talið mæði, berkjukrampi, barkakýlisbjúgur sem leiðir í sjaldgæfum tilfellum til losts

Taugakerfi

Sundl, svefndrungi, yfirlið, yfirliðstilfinning, taugaverkur, tilfinningarglöp, krampar og taugabólga

Hjarta

Hjartsláttarónot, hraðsláttur

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Hósti

Meltingarfæri

Kviðverkur

Húð og undirhúð

Almenn viðbrögð í húð, þar með talið kláði, almenn útbrot, ofsabjúgur

Stoðkerfi og bandvefur

Máttleysi í vöðvum, verkur í útlimum

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Þróttleysi

Tilkynnt var um eftirfarandi aukaverkanir við lyfjagát eftir markaðssetningu árstíðabundinna þrígildra bóluefna sem ekki voru ónæmisglædd hjá öllum aldurhópum og fyrir árstíðabundið, MF59-ónæmisglætt, þrígilt bóluefni sem samþykkt er til notkunar hjá öldruðum 65 ára og eldri:

Blóð og eitlar

Blóðflagnafæð (í sumum tilfellum blóðflögufjöldi innan við 5000 í mm³, sem gengur til baka)

Taugakerfi

Taugakvillar s.s. heila- og mænubólga og Guillain-Barré heilkenni

Æðar

Æðabólga sem getur tengst skammvinnnum nýrnaeinkennum

Húð og undirhúð Regnbogaroði

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mikill þroti í útlim sem sprautað var í sem varir lengur en viku, viðbrögð sem líkjast húðbeðsbólgu á stungustað (í sumum tilvikum koma bólga, verkur og roði fram á meira en 10 cm svæði og var lengur en 1 viku).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekki hefur verið tilkynnt um tilfelli um ofskömmtnun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Inflúensubóluefni, ATC-flokkur: J07BB02.

Verkun og öryggi

Klínískar rannsóknir með AFLUNOV voru annað hvort framkvæmdar með A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) eða A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) stofni (grein 2.2.1).

Ónæmissvörun við AFLUNOV A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) og A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)

Fullorðnir (18-60 ára)

II. stigs klínísk rannsókn (V87P1) var framkvæmd með AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) hjá 312 heilbrigðum fullorðnum. Tveir skammtar af AFLUNOV voru gefnir 156 heilbrigðum fullorðnum einstaklingum með þriggja vikna millibili. Ónæmingarvirkni var metin hjá 149 einstaklingum.

Í III. stigs klínískri rannsókn (V87P13) voru 2.693 fullorðnir einstaklingar skráðir og fengu 2.566 einstaklingar tvo skammta af AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) sem gefnir voru með þriggja vikna millibili. Ónæmingarvirkni var metin í undirhópi (N=197) einstaklinga.

Í þriðju klínísku rannsókninni (V87P11) tóku þátt 194 fullorðnir sem fengu tvo skammta af AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) sem gefnir voru með þriggja vikna millibili. Ónæmingarvirkni var metin hjá 182 einstaklingum.

Ónæmisvörn*, mótefnavending** og mótefnavendingarþáttur*** and-HA mótefna gegn H5N1 A/Vietnam/1194/2004 og gegn H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hjá fullorðnum mælt með SRH prófi, var eftirfarandi:

And-HA mótefni (SRH)	Rannsókn V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dögum eftir 2. skammt N=149	Rannsókn V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dögum eftir 2. skammt N=197	Rannsókn V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dögum eftir 2. skammt N=182
Ónæmisvörn (95% CI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Mótefnavending (95% CI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Mótefnavendingarþáttur (95% CI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

And-HA mótefni (SRH)	Rannsókn V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dögum eftir 2. skammt N=69	Rannsókn V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dögum eftir 2. skammt N=128	-
Ástand í sermi í upphafi	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	
Ónæmisvörn (95% CI)*	87% (77-94)	94% (88-97)	
Mótefnavending (95% CI)**	87% (77-94)	73% (65-81)	
Mótefnavendingarþáttur (95% CI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	

* ónæmisvörn: SRH svæði ≥ 25 mm²

** mótefnavending var skilgreind sem SRH svæði sem ≥ 25 mm² hjá einstaklingum sem voru sermineikvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði ≤ 4 mm²) eða verulega (a.m.k. 50%) stækkun SRH svæðis hjá einstaklingum sem voru sermijákvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði > 4 mm²)

*** hlutfall margfeldismeðaltals (GMR) SRH

Niðurstöður örhlutleysandi greiningar (MN) með samgena A/Vietnam/1194/2004 benda til tíðni ónæmisvarnar og mótefnavendingar á bilinu 67% (60-74) til 85% (78-90) og 65% (58-72) til 83% (77-89), hvort um sig. Ónæmissvörun við bólusetningu metin með MN prófi er í samræmi við niðurstöður úr SRH prófi.

Í rannsókn V87P11 MN benda niðurstöður gegn samgena A/turkey/Turkey/1/2005 til 85% (79-90) ónæmisvarnar og 93% (89-96) mótefnavendingar. Ónæmissvörun við bólusetningu metin með MN prófi er samskonar og það sem fram kom með SRH prófi.

Varanleiki ónæmissvörunar eftir fyrstu bólusetningu hjá þessu þýði var metinn með hemagglútínín hömlunarprófi (HI), SRH og MN prófum. Miðað við styrk mótefna sem fékkst á degi 43 eftir að frumbólusetningaráætlun var lokið, hafði mótefnastyrkur á degi 202 minnkað um 1/5 til 1/2 frá fyrri styrk.

Aldraðir (≥ 61 árs)

Ónæmisvörn*, mótefnavending** og mótefnavendingarþáttur*** and-HA mótefna gegn H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 og gegn A/turkey/Turkey/1/2005) hjá einstaklingum 61 árs og eldri (takmarkaður fjöldi einstaklinga var eldri en 70 ára; N=123), mælt með SRH prófi í þremur klínískum rannsóknum, var eftirfarandi:

And-HA mótefni (SRH)	Rannsókn V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dögum eftir 2. skammt N=84	Rannsókn V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dögum eftir 2. skammt N=210	Rannsókn V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dögum eftir 2. skammt N=132
----------------------	--	--	---

Ónæmisvörn (95% CI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Mótefnavending (95% CI)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Mótefnavendingarþáttur (95% CI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

And-HA mótefni (SRH)	Rannsókn V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dögum eftir 2. skammt N=66	Rannsókn V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dögum eftir 2. skammt N=143
Ástand í sermi í upphafi	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Ónæmisvörn (95% CI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Mótefnavending (95% CI)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Mótefnavendingarþáttur (95% CI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

^a Á aldrinum 62-88 ára; ^b Á aldrinum 61-68 ára; ^c Á aldrinum 61-89 ára

* ónæmisvörn: SRH svæði ≥ 25 mm²

** mótefnavending var skilgreind sem SRH svæði sem ≥ 25 mm² hjá einstaklingum sem voru sermineikvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði ≤ 4 mm²) eða verulega (a.m.k. 50%) stækkun SRH svæðis hjá einstaklingum sem voru sermijákvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði > 4 mm²)

*** hlutfall margfeldismeðaltals (GMR) SRH

MN niðurstöður með samgena A/Vietnam/1194/2004 (rannsóknir V87P1 og V87P13) benda til tíðni ónæmisvarnar og mótefnavendingar á bilinu 57% (50-64) til 79% (68-87) og 55% (48-62) til 58% (47-69), hvort um sig. MN niðurstöður sýndu, rétt eins og SRH niðurstöður, öfluga ónæmissvörun eftir að fyrstu bólusetningaráætlun var lokið hjá öldruðum einstaklingum.

Í rannsókn V87P11, benda MN niðurstöður gegn samgena A/turkey/Turkey/1/2005 til 68% (59-75) ónæmisvarnar og 81% (74-87) mótefnavendingar. Ónæmissvörun við bólusetningu metin með MN prófi er samskonar og það sem fram kom með SRH prófi.

Varanleiki mótefna eftir fyrstu bólusetningu hjá öldruðum einstaklingum, metinn með HI, SRH og MN prófum, minnkaði um 1/2 til 1/5 af stigi þeirra eftir bólusetningu á degi 202 miðað við dag 43 eftir að fyrstu bólusetningaráætlun var lokið. Allt að 50% (N=33) aldraðra einstaklinga á aldrinum 62 til 88 ára sem fékk AFLUNOV bóluefni í V87P1 rannsókninni var með ónæmisvörn eftir sex mánuði.

Gefinn var þriðji skammturinn (örvunarskammtur) 6 mánuðum eftir frystu bólusetninguna. Niðurstöðurnar eru sýndar samkvæmt SRH prófi.

Ónæmisvörn*, mótefnavendingar** og mótefnavendingarþáttur*** and-HA mótefna gegn H5N1 A/Vietnam/1194/2004 mælt með SRH prófi, var eftirfarandi:

	Rannsókn V87P1 Fullorðnir örvunarskammtur eftir 2. skammt	Rannsókn V87P2 Fullorðnir örvunarskammtur eftir 2. skammt	Rannsókn V87P1 Aldraðir örvunarskammtur eftir 2. skammt
SRH	N=71	N=13	N=38
Ónæmisvörn (95% CI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Mótefnavendingar (95% CI)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Mótefnavendingarþáttur (95% CI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* ónæmisvörn: SRH svæði ≥ 25 mm²

** mótefnavending var skilgreind sem SRH svæði sem ≥ 25 mm² hjá einstaklingum sem voru sermineikvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði ≤ 4 mm²) eða verulega (a.m.k. 50%) stækkun

SRH svæðis hjá einstaklingum sem voru sermijákvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði > 4 mm²)

*** hlutfall margfeldismeðaltals (GMR) SRH

Upplýsingar varðandi krossónæmissvörun hjá fullorðnum

Krossónæmissvörun framkölluð af A/Vietnam/1194/2004 gegn A/turkey/Turkey/1/2005 og A/Indonesia/5/2005

Einhver ósamkynja ónæmissvörun gegn A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; grein 2.2) og A/Indonesia/5/2005 (grein 2.1) mældist bæði eftir aðra og þriðju bólusetninguna, sem bendir til krossónæmissvörunar greinar 1 bóluefnisins gegn stofnunum af grein 2.

Ónæmisvörn*, mótefnavendingar** og mótefnavendingarpáttur*** and-HA mótefna gegn H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 eftir annan skammtinn hjá fullorðnum á aldrinum 18-60 ára, mælt með SRH og HI prófum, var eftirfarandi:

	And-HA mótefni	Rannsókn V87P12 21 dögum eftir 2. skammt N=60	Rannsókn V87P3 21 dögum eftir 2. skammt N=30	Rannsókn V87P13 21 dögum eftir 2. skammt N=197
SR H	Ónæmisvörn (95% CI)*	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Mótefnavending (95% CI)**	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Mótefnavendingarpáttur (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	Ónæmisvörn (95% CI)°	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Mótefnavending (95% CI)°	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Mótefnavendingarpáttur (95% CI)°°	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* ónæmisvörn: SRH svæði ≥ 25 mm²

** mótefnavending var skilgreind sem SRH svæði sem ≥ 25 mm² hjá einstaklingum sem voru sermineikvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði ≤ 4 mm²) eða verulega (a.m.k. 50%) stækkun SRH svæðis hjá einstaklingum sem voru sermijákvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði > 4 mm²)

*** hlutfall margfeldismeðaltals (GMR) SRH

° mælt með HI prófi ≥ 40

°° hlutfall margfeldismeðaltals (GMR) HI

MN niðurstöður úr þeim þremur klínískum rannsóknum í töflunni hér að ofan benda til tíðni ónæmisvarnar og mótefnavendingar gegn A/turkey/Turkey/2005 á bilinu 10% (2-27) til 39% (32-46) og 10% (2-27) til 36% (29-43), hvort um sig. MN niðurstöður gáfu GMR á móti A/turkey/Turkey/2005 á bilinu 1,59 til 2,95.

Krossónæmissvörun framkölluð af A/turkey/Turkey/1/2005 gegn A/Indonesia/5/2005 og A/Vietnam/1194/2004

Ósamkynja ónæmissvörun gegn A/Indonesia/5/2005 (grein 2.1) mældist í rannsókn V87P11 eftir aðra bólusetningu, sem bendir til krossónæmissvörunar greinar 2.2.1 bóluefnisins gegn stofnum af grein 2.1.

Ónæmisvörn*, mótefnavending** og mótefnavendingarþáttur*** and-HA mótefna gegn H5N1 A/Indonesia/5/2005 og A/Vietnam/1194/2004 eftir annan skammtinn hjá fullorðnum (18-60 ára) og öldruðum (≥ 61 árs) mælt með SRH og HI prófum, var eftirfarandi:

And-H A mótefni		V87P11 Fullorðnir (18-60 ára) N=182		V87P11 Aldraðir (61- 89 ára) ^a N=132	
		A/Indonesi a/ 5/2005	A/Vietna m/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietn am/ 1194/20 04
SRH	Ónæmisvörn (95% CI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 52-69	45 (37-54)
	Mótefnavending (95% CI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Mótefnavendingarþáttur (95% CI) ***	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
		N=194		N=148	
HI	Ónæmisvörn (95% CI) °	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Mótefnavending (95% CI) °	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Mótefnavendingarþáttur (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 raunverulegt aldursbil einstaklinga sem tóku þátt

* mælt með SRH prófi $\geq 25 \text{ mm}^2$

** mótefnavending var skilgreind sem SRH svæði sem $\geq 25 \text{ mm}^2$ hjá einstaklingum sem voru sermineikvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði $\leq 4 \text{ mm}^2$) eða verulega (a.m.k. 50%) stækkun SRH svæðis hjá einstaklingum sem voru sermijákvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði $> 4 \text{ mm}^2$)

*** hlutfall margfeldismeðaltals SRH

° mælt með HI prófi ≥ 40

°° hlutfall margfeldismeðaltals HI

MN niðurstöður fyrir A/Indonesia/5/2005 benda til tíðni ónæmisvarnar 38% (31-45) hjá fullorðnum (18-60 years) og 14% (8-20) hjá öldruðum (≥ 61 árs); tíðni mótefnavendingar 58% (50-65) hjá fullorðnum og 30% (23-38) hjá öldruðum og loks hlutfall margfeldismeðaltals 4,67 (3,95-5,56) hjá fullorðnum og 2,19 (1,86-2,58) hjá öldruðum.

MN niðurstöður fyrir A/Vietnam/1194/2004 benda til tíðni ónæmisvarnar 10% (6-16) hjá fullorðnum (18-60 ára) og 6% (3-11) hjá öldruðum (≥ 61 árs); tíðni mótefnavendingar 19% (13-25) hjá fullorðnum og 7% (4-13) hjá öldruðum og loks hlutfall margfeldismeðaltals 1,86 (1,63-2,12) hjá fullorðnum og 1,33 (1,17-1,51) hjá öldruðum.

Langtíma ónæmingarminni með örvunarskammti:

Ein bólusetning með AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) kallaði fram mikil og hraðvirk viðbrögð í sermi hjá einstaklingum sem höfðu fengið fyrsta upphafsbólusetningu 6-8 árum áður með tveimur skömmtum af mismunandi undirflokkum H5N bóluefni, með sömu samsetningu og AFLUNOV en með H5N3 stofni.

Í I. stig klínískri rannsókn (V87P3) fengu fullorðnir einstaklingar á aldrinum 18 til 65 ára, sem höfðu fengið fyrstu upphafsbólusetningu 6 til 8 árum áður með 2 skömmtum af MF59-ónæmisglæddu H5N3 bóluefni/A/Duck/Singapore/97, 2 örvunarskammta af AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004).

Niðurstöður varðandi SRH eftir fyrsta skammtinn eru svipaðar og eftir fyrstu upphafsbólusetningu til

fyrirbyggingar á heimsfaraldri og ósamgena örvunarskammt og sýndu tíðni ónæmisvarnar og mótefnavendingar sem nam 100% (74-100) auk 18-faldrar stækkunar SRH svæðis (GMR).

Aðrar bólusetningaráætlanir:

Í klíniskri rannsókn þar sem metnar voru 4 mismunandi bólusetningaráætlanir hjá 240 einstaklingum á aldrinum 18 til 60 ára, þar sem annar skammturinn var gefinn annað hvort 1, 2, 3 eða 6 vikum eftir fyrsta AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) skammtinn, náðust há mótefnagildi samkvæmt SRH mati hjá öllum hópum bólusetningaráætlunarinnar eftir 3 vikur frá annarri bólusetningu. Tíðni ónæmisvarnar samkvæmt SRH var á bilinu 86% til 98%, mótefnavending var á bilinu 64% til 90% og GMR á bilinu 2,92 til 4,57. Styrkur ónæmissvörunar var minni í hópnum sem fékk annan skammtinn 1 viku síðar og meiri hjá hópnum þar sem lengra var á milli lyfjagjafa í áætluninni.

Einstaklingar með undirliggjandi sjúkdóma eða bælt ónæmiskerfi:

Ónæmingarvirkni með AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) hjá fullorðnum (18 til 60 ára) og öldruðum (≥ 61 árs) einstaklingum með undirliggjandi sjúkdóma (rannsókn V87_25) eða bælt ónæmiskerfi (einkum HIV-smitaðir einstaklingar) (rannsókn V87_26) var borin saman við heilbrigða fullorðna (18-60 ára) og aldraða (≥ 61 árs) einstaklinga í tveimur slembiröðuðum III. stigs klínískum samanburðarrannsóknum (með undirtegund árstíðabundins þriggils, óvirkjaðs influensubóluefnis, ónæmisglæddu með MF59 sem samanburðarbóluefni, sem samþykkt var til notkunar fyrir aldraða einstaklinga 65 ára og eldri). Í rannsókn V87_25 og V87_26 voru 96 einstaklingar og 67 einstaklingar eldri en 70 ára, í þessari röð. Í báðum rannsóknunum var sýnt fram á ónæmingarvirkni AFLUNOV með HI, SRH og MN prófum bæði eftir fyrsta og annan skammtinn.

Margfeldismeðaltalssvæði*, ónæmisvörn*, mótefnisvending* og mótefnavendingarþáttur** hvað varðar and-HA mótefni gegn H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, mæld með SRH prófum 21 degi eftir annan skammtinn, voru sem hér segir:

Rannsókn V87_25				
	Fullorðnir (20-60 ára) ^a	Fullorðnir (19-60 ára) ^a	Aldraðir (61-84 ára) ^a	Aldraðir (61-79 ára) ^a
And-HA mótefni (SRH)	Sjúkdómar N=140	Heilbrigðir N=57	Sjúkdómar N=143	Heilbrigðir N=57
Margfeldismeðaltal ssvæði (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)
Ónæmisvörn (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)
Mótefnisvending (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)
Mótefnavendingar- þáttur (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)
Rannsókn V87_26				
	Fullorðnir (20-60 ára) ^a	Fullorðnir (19-59 ára) ^a	Aldraðir (61-84 ára) ^a	Aldraðir (61-91 ára) ^a
And-HA mótefni (SRH)	Bælt ónæmiskerfi N=143	Heilbrigðir N=57	Bælt ónæmiskerfi N=139	Heilbrigðir N=62
Margfeldismeðaltal ssvæði (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)
Ónæmisvörn (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)
Mótefnisvending (95% CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Mótefnavendingar- þáttur (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 raunverulegt aldursbil einstaklinga sem tóku þátt
- * mælt samkvæmt ónæmisvörn á SRH prófi: SRH svæði $\geq 25 \text{ mm}^2$, mótefnavending: SRH svæði $\geq 25 \text{ mm}^2$ hjá einstaklingum með SRH svæði $\leq 4 \text{ mm}^2$ í upphafi eða lágmarks 50% aukning SRH svæðis hjá einstaklingum með $> 4 \text{ mm}^2$.
- ** Margfeldismeðaltalshlutfall SRH

HI niðurstöður klínísku rannsóknanna tveggja sýndu lægri gildi en tilkynnt var um í fyrri rannsóknum. Hlutfall mótefnavendingar gegn samgena A/turkey/Turkey/1/2005 var á bilinu 37,50% til 43,10% hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og á bilinu 19,18% til 26,47% hjá fullorðnum einstaklingum með bælt ónæmiskerfi eða undirliggjandi sjúkdóma, í þessari röð; hlutfall mótefnavendingar var á bilinu 21,43% til 30,65% hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum og á bilinu 24,49% til 27,86% hjá öldruðum einstaklingum með bælt ónæmiskerfi eða undirliggjandi sjúkdóma. Niðurstöður voru svipaðar hvað varðar hlutfall ónæmisvarnar í báðum rannsóknum.

MN niðurstöður gegn samgena A/turkey/Turkey/1/2005 gefa til kynna hlutfall mótefnavendingar sem nemur 66,67% hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og á bilinu 33,57% til 54,14% hjá fullorðnum einstaklingum með bælt ónæmiskerfi eða undirliggjandi sjúkdóma, í þessari röð; hlutfall mótefnavendingar var á bilinu 24,39% til 29,03% hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum og á bilinu 31,65% til 39,42% hjá öldruðum einstaklingum með bælt ónæmiskerfi eða undirliggjandi sjúkdóma. Niðurstöður voru svipaðar hvað varðar hlutfall ónæmisvarnar í báðum rannsóknum.

Í báðum rannsóknunum, V87_25 og V87_26, gefa lægri gildi mótefna (samkvæmt mælingum með HI, SRH og MN prófum) og minnkað hlutfall ónæmisvarnar hjá fullorðnum og öldruðum einstaklingum (≥ 61 árs) með undirliggjandi sjúkdóma eða bælt ónæmiskerfi til kynna að AFLUNOV veiti hugsanlega ekki sömu vörn gegn A/H5N1 stofnunum og hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum (sjá kafla 4.4). Þessar rannsóknir veittu takmarkaðar upplýsingar um ónæmingarvirkni hjá einstaklingum með undirliggjandi sjúkdóm (einkum skerta nýrnastarfsemi og útlægan hjarta- og æðakvilla) eða bælt ónæmiskerfi (einkum líffæraþegar og sjúklingar í krabbameinsmeðferð). Í þessum rannsóknum voru lægri mótefnagildi og lægra hlutfall ónæmisvarnar gegn samgena H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 einnig mæld hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum samanborið við heilbrigða fullorðna einstaklinga, þótt fyrri rannsóknir hafi sýnt fram á myndun nægrar ónæmingarvirknisvörunar gegn H5N1 stofnum (sjá hér að ofan hvað varðar upplýsingar um aldraða einstaklinga).

Börn

Ónæmingarvirkni aH5N1 hjá börnum var metin í rannsóknum V87P6 og V87_30.

Rannsókn (V87P6) var framkvæmd með AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) hjá 471 börnum á aldrinum 6 mánaða til 17 ára. Tveir skammtar (7,5 míkrogrömm hemagglútínín (HA) með 100% MF59 ónæmisglæði, 0,5 ml hvor) af AFLUNOV voru gefnir með þriggja vikna millibili og þriðji skammturinn (7,5 míkrogrömm hemagglútínín (HA) með 100% MF59 ónæmisglæði, 0,5 ml) 12 mánuðum eftir fyrsta skammtinn. 3 vikum eftir aðra bólusetninguna (dag 43) náðu allir aldurshópar (þ.e. 6 til 35 mánaða, 3 til 8 ára og 9 til 17 ára) miklum styrk mótefna gegn (A/Vietnam/1194/2004) samkvæmt SRH og HI prófum eins og fram kemur í töflunni hér að neðan.

		Börn (6 til 35 mánaða)	Börn (3 til 8 ára)	Unglingar (9 til 17 ára)
		N=134	N=91	N=89
HI	Ónæmisvörn (95% CI)* Dagur 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Mótefnavending (95% CI)** Dagur 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Mótefnavendingarþáttur (95% CI)*** Dagur 43 til dags 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Ónæmisvörn (95% CI)° Dagur 43	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Mótefnavending (95% CI)°° Dagur 43	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Mótefnavendingarþáttur (95% CI)°°° Dagur 43 til dags 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Ónæmisvörn skilgreind sem HI títri $\geq 1:40$

** Mótefnavending skilgreind sem ógreinanlegur títri til $\geq 1:40$, eða 4-föld aukning frá greinalegum títra á degi 1

*** Margfeldismeðaltalshlutfall HI

° Ónæmisvörn: SRH svæði $\geq 25 \text{ mm}^2$

°° Mótefnavending skilgreind sem SRH svæði $\geq 25 \text{ mm}^2$ fyrir þátttakendur sem voru sermineikvæðir í upphafi (SRH svæði $\leq 4 \text{ mm}^2$ á degi 1) eða marktæk (að minnsta kosti 50%) aukning á SRH svæði hjá einstaklingum sem voru sermijákvæðir í upphafi (SRH svæði $> 4 \text{ mm}^2$ á degi 1)

°°° Margfeldismeðaltalshlutfall SRH

MN niðurstöður með A/Vietnam/1194/2004 benda til tíðni ónæmisvarnar 99% (95%CI: 94-100), mótefnamyndunar á bilinu 97% (95% CI: 91-99) til 99% (95% CI: 96-100) og GMR á bilinu frá 29 (95% CI: 25-35) til 50 (95% CI: 44-58).

Rannsókn V87_30 var slembiröðuð, blinduð, fjölsetra rannsókn sem gerð var til að mæla ónæmingarvirkni sex samsetninga H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 og MF59 ónæmisglæðishlutfalls. Í þessari rannsókn var 420 börnum, 6 mánaða til 8 ára, skipt í tvo hópa eftir aldri: 6 til 35 mánaða (N=210) og 3 til 8 ára (N=210).

Bóluefnið var gefið í tveimur aðskildum inndælingum með 3 vikna millibili. Mótefnamagn gegn A/turkey/Turkey/1/2005 var mælt með HI og MN prófum þremur vikum eftir seinni bólusetninguna (á degi 43). Ónæmissvörunin fyrir samþykktu samsetninguna (7,5 míkrogrömm af HA ásamt 100% MF59 ónæmisglæði, 0,5 ml skammti) og rannsóknarsamsetningu með helming mótefnavakainnihalds (3,75 míkrogrömm af HA ásamt 100% MF59 ónæmisglæði, 0,5 ml skammti) er sett fram hér að neðan.

Samsetning		7,5 míkrogrömm HA/ 100% MF59 ónæmisglæðir		3,75 míkrogrömm HA/ 100% MF59 ónæmisglæðir	
Aldurshópar		6 til 35 mánaða	3 til 8 ára	6 til 35 mánaða	3 til 8 ára
		N=31	N=36	N=36	N=33
HI	Ónæmisvörn (95% CI)* Dagur 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Mótefnavending (95% CI)** Dagur 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Mótefnavendingarþáttur (95% CI)*** Dagur 43 til dags 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% með títra $\geq 1:40$ (95% CI) Dagur 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Mótefnavending (95% CI)** Dagur 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Mótefnavendingarþáttur (95% CI)*** Dagur 43 til dags 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Ónæmisvörn skilgreind sem HI títri $\geq 1:40$

** Mótefnavending skilgreind sem ógreinanlegur títri til $\geq 1:40$, eða 4-föld aukning frá greinanlegum títra á degi 1

*** Margfeldismeðaltalshlutfall títra

Upplýsingar sem eru ekki fengnar úr klínískum rannsóknum

Verkun gegn sýklaögrun með samkynja og ósamkynja bóluefnisstofnum í bóluefninu var metin í sýklaáreitislíkani frettu (dýr af marðarætt) (rannsókn 765-N106857). Prófuð voru AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004 grein 1) og AFLUNOV-líkt H5N1 bóluefni (A/turkey/Turkey/2005 bóluefni grein 2.2.1). Dýrin fengu einn eða tvo skammta af bóluefni sem innihélt 3,75 eða 7,5 míkrogrömm af mótefni og síðan ögrunarskammt í nef á degi 42 eftir annan skammtinn af bóluefninu með banvænum skammti af A/Vietnam/1203/04 veiru.

Öll dýrin sem fengu 2 skammta af AFLUNOV höfðu vörn og 94% dýra sem fengu stakan skammt af AFLUNOV höfðu vörn. 87% dýranna sem fengu áreiti með veiru sem var ósamkynja bóluefnisstofninum fengu vörn, og stakur skammtur með ósamkynja bóluefni veitti 56% dýranna vörn.

Í sambærilegri rannsókn var áreiti í nef frestað þar til um það bið 4 mánuðum eftir gjöf annars skammts af bóluefni (rannsókn 780-N007104). Í þessari rannsókn fengu 100% dýranna vörn gegn samkynja áreiti og 81% dýranna fékk vörn gegn ósamkynja áreiti. Bólusetning veitti dýrum vörn gegn banvænu áreiti jafnvel þegar HI mótefnatítur voru lág eða ómælanleg.

Í rannsókn 673-N106850 með AFLUNOV sem innihélt 7,5 míkrogrömm af mótefnavaka (A/Vietnam/1194/2004) var ónæmisvaldandi, veitti fulla vernd gegn dauðsföllum og dró úr brottfalli veira frá nefskoli eftir gjöf á banvænum samgena ögrunarskammti. Í rannsókn CBI-PCS-008 dró AFLUNOV sem innihélt annaðhvort 7,5 eða 15 míkrogrömm af mótefnavaka (A/Vietnam/1194/2004) úr hlutfalli dýra með brottfall veira ásamt magni brottfalls veira eftir gjöf á samgena ögrunarskammti sem ekki var banvænn. Sermiprófanir bentu til þess að báðir skammtarnir væru ónæmisvaldandi og framkölluðu mótefni með krosssvörun gegn A/turkey/Turkey/1/2005 (rannsókn VIV-PCS-001).

Verkun gegn áreiti með ósamkynja veirunni A/Indonesia/5/2005 var einnig prófuð (rannsókn 2810200). Frettur fengu einn eða tvo skammta af bóluefni (A/Vietnam/1194/2004). Tveir skammtar af bóluefni veittu 92% dýranna vörn og stakur skammtur af bóluefni veitti 50% dýranna vörn gegn ögrunarskammti með A/Indonesia/5/2005 veirunni. Lungnaskaði minni í hópnum sem var bólusetur.

Brottfall veira og veirutítur í lungum var einnig minni, sem gefur til kynna að bólusetning kunni að draga úr hættu á veirusmiti.

5.2 Lyfjahvörf

Á ekki við.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar úr rannsóknum með AFLUNOV og árstíðabundnu influensubóluefni, sem inniheldur MF59C.1 ónæmisglæði, benda ekki til sérstakrar áhættu fyrir menn byggt á hefðbundnum rannsóknum á eiturverkun eftir endurtekna skammta, staðbundið þol, frjósemi kvenna og eiturverkum á æxlun og þroska (allt þar til brjóstgjöf lýkur).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Kalíumklóríð
Kalíumtvívetnisfosfat
Dínatríumfosfat díhýdrat
Magnesíumklóríð hexahýdrat
Kalsíumklóríð díhýdrat
Vatn fyrir stungulyf

Um ónæmisglæði, sjá kafla 2.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).
Má ekki frjósa. Fargið ef bóluefnið hefur frosið.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð fláts og innihald

0,5 ml áfyllt sprauta (gler af gerð I) með stimpiltappa (brómóbútýlgúmmí).

Pakkningar með 1 eða 10 áfylltum sprautum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Hristið varlega fyrir notkun.

Eftir að AFLUNOV hefur verið hrist er eðlilegt að það líti út eins og mjólkurhvít dreifa.

Skoðið dreifuna vandlega áður en lyfið er gefið. Ef í því eru agnir og/eða útlit þess er óeðlilegt, skal farga bóluefninu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/658/001-002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. nóvember 2010
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. júlí 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.ema.europa.eu/>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

• **Opinber lokasamþykkt**

Samkvæmt ákvæðum 114. greinar í tilskipun 2001/83/EB annast opinber rannsóknarstofa eða rannsóknarstofa sem tilnefnd er til þess, opinbera lokasamþykkt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/eb og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Skil á samantekt um öryggi lyfsins þegar AFLUNOV er notað á meðan inflúensuhemsfaraldur stendur yfir:

Við heimsfaraldur, kann að vera að árleg tíðni skila á samantekt um öryggi lyfsins sé ekki nægileg til að fylgjast með öryggi bóluefnis vegna heimsfaraldurs þar sem gert er ráð fyrir viðtækri notkun á stuttum tíma. Slíkar aðstæður krefjast þess að upplýsingar um öryggi sem geta haft mikil áhrif á jafnvægi ávinnings og áhættu við heimsfaraldur berist hratt. Skilvirk greining á uppsöfnuðum upplýsingum um öryggi, í ljósi viðtækrar notkunar, munu skipta meginmáli við ákvarðanatöku og vörn þeirra sem stendur til að bólusetja.

Þess vegna verður markaðsleyfishafinn, um leið og tilkynnt er um heimsfaraldur og bóluefni gegn sjúkdómi sem berst milli manna og dýra er tekið í notkun, að leggja fram tíðari einfaldar samantekt um öryggi lyfsins með sniði og tíðni sem skilgreind eru í Áætlun um áhættustjórnun (RMP).

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISÉÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

PAPPAASKJA

1. HEITI LYFS

AFLUNOV stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu.

Bóluefni gegn influensu sem berst milli manna og dýra (H5N1) (yfirborðs mótefnavaki, óvirkur, ónæmisglæddur).

2. VIRKT EFNI

Einn skammtur með 0,5 ml inniheldur: Yfirborðs mótefnavakar influensuveiru (hemagglútínín og neuraminidasi), ræktuð í frjóvguðum hæueggjum frá heilbrigðum hænsnahópum, af stofni:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-líkur stofn (NIBRG-23) (grein 2.2.1) 7,5 míkrogrömm hemagglútínín

Ónæmisglæðir: MF59C.1 fleyti með olíu í vatni sem inniheldur skvalen sem olíufasa, stöðug með pólýsorbati 80, sorbitantríóleati, natríumsítrati og sítrónusýru.

3. HJÁLPAEFNI

Natríumklóríð

Kalíumklóríð

Kalíumtvívetnisfosfat

Dínatríumfosfat díhýdrat

Magnesiumklóríð hexahýdrat

Kalsíumklóríð díhýdrat

Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, dreifa

1 áfyllt sprauta (0,5 ml)

10 áfylltar sprautur (0,5 ml)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í axlarvöðva.

Viðvörðun: Dælið ekki í bláæð eða í húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Hristið varlega fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið í samræmi við kröfur á hverjum stað

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Ítalía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/658/001 1 áfyllt sprauta

EU/1/10/658/002 10 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:

NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

AFLUNOV inndæling
H5N1 bóluefni gegn inflúensu sem berst milli manna og dýra
i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lotunr.

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,5 ml

6. ANNAD

Geymið í kæli.
Seqirus S.r.l. – Ítalía

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

AFLUNOV stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu

Bóluefni gegn inflúensu sem berst milli manna og dýra (H5N1) (yfirborðsmótefnavaki, óvirkur, ónæmisglæddur).

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um AFLUNOV og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota AFLUNOV
3. Hvernig nota á AFLUNOV
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á AFLUNOV
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um AFLUNOV og við hverju það er notað

AFLUNOV er bóluefni til notkunar hjá einstaklingum 6 mánaða og eldri, ætlað til gjafar ef fram koma inflúensuveirur sem berast milli manna og dýra (frá fuglum) og geta hugsanlega valdið heimsfaraldri, til þess að koma í veg fyrir flensu af völdum H5N1 veira sem líkjast bóluefnisstofninum sem getið er um í kafla 6.

Inflúensuveirur sem berast milli manna og dýra geta stundum sýkt menn og valdið sjúkdómum sem geta verið allt frá vægri sýkingu í efri hluta öndunarfæra (hita og hósta) til hraðversnandi og alvarlegrar lungnabólgu, bráðs andnaðarheilkennis, losts og jafnvel dauða. Sýkingar hjá mönnum stafa fyrst og fremst af snertingu við sýkt dýr, en þær berast ekki auðveldlega milli manna.

AFLUNOV er einnig ætlað til gjafar þegar hugsanlega má búast við heimsfaraldri af völdum sama eða svipaðs stofns.

Þegar einstaklingur er bólusettur, býr ónæmiskerfið (náttúrulegar varnir líkamans) til eigin varnir (mótefni) gegn sjúkdómnum. Ekkert innihaldsefna bóluefnisins getur valdið inflúensu.

Eins og á við um öll lyf, getur AFLUNOV ekki veitt öllum sem fá bóluefnið fullkomna vörn.

2. Áður en byrjað er að nota AFLUNOV

Ekki má nota AFLUNOV:

- ef þú hefur áður fengið brátt lífshættulegt ofnæmi fyrir einhverju innihaldsefna AFLUNOV (talin upp í kafla 6) eða fyrir einhverju efni sem kunna að finnast leifar af í bólefniinu svo sem eftirtalin: eggja- og hæsnaprótein, eggjahvíta, formaldehýð, kanamýcín og neómýcínsúlfat (sýklalyf), hýdrókortísón eða cetýltrimetýlammóníumbromíð (CTAB). Merki um ofnæmi eru meðal annars húðútbrot með kláða, mæði og bólga í andliti eða tungu. Ef hins vegar ríkir heimsfaraldur, getur verið rétt að fá bólusetningu með AFLUNOV að því tilskildu að viðeigandi læknis meðferð sé fyrir hendi ef fram koma ofnæmisviðbrögð.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en bóluefnið er notað

- ef þú hefur fengið ofnæmisviðbrögð fyrir einhverju innihaldsefna bóluefnisins, fyrir eggja- og hæmsnapróteini, eggjahvítu, formaldehýði, kanamýcíni og neomýcínsulfati (sýklalyf), hýdrókortísóni eða cetýltrímetýlammóníumbromíði (CTAB) (sjá kafla 6. Aðrar upplýsingar).
- Ef þú ert með alvarlega sýkingu sem fylgir hiti (meira en 38°C). Ef þetta á við um þig verður bólusetningu þinni yfirleitt frestað þar til þér líður betur. Smávægileg sýking eins og kvef ætti ekki að vera vandamál, en lækinn eða hjúkrunarfræðingurinn ætti að ráðleggja þér um hvort þú eigir samt sem áður að fá bólusetningu með AFLUNOV.
- ef þú þarft að fara í blóðpröfu til að leita að merkjum um ákveðna veirusýkingu. Fyrstu vikurnar eftir bólusetningu með AFLUNOV getur verið að niðurstöður þessara prófa verði ekki réttar. Láttu lækinn sem biður um þessi próf vita að þú hafir nýlega verið bólusett/ur með AFLUNOV.
- ef til staðar er ónæmisbæling má gefa AFLUNOV en verið getur að ekkert mót efni myndist.

Yfirlið getur átt sér stað eftir, eða jafnvel fyrir, nálarstungur. Því skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðing vita ef það hefur liðið yfir þig áður þegar þú fékkst sprautu.

Í sérhverju þessara tilfella, SKALTU LÁTA LÆKNINN EÐA HJÚKRUNARFRÆÐING VITA, þar sem bólusetning getur verið óráðlögð eða fresta gæti þurft henni.

Ekki er víst að AFLUNOV veiti öllum bólusettum einstaklingum fulla vernd, einkum öldruðum einstaklingum og einstaklingum með veikt ónæmiskerfi svo sem HIV-sjúklingum eða einstaklingum með langvarandi undirliggjandi sjúkdóma svo sem sykursýki, lungnasjúkdóm eða hjartakvilla. Láttu lækinn vita ef þú ert með veiklað ónæmiskerfi eða langvarandi undirliggjandi sjúkdóm.

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita ef þú ert með blæðingarvandamál eða færð auðveldlega mar.

Notkun annarra lyfja samhliða AFLUNOV

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils eða ef þú hefur nýlega fengið annað bóluefni.

Upplýsingar frá fullorðnum hafa sýnt að gefa má AFLUNOV á sama tíma og bóluefni gegn árstíðabundinni influensu sem ekki er ónæmisglætt. Engar upplýsingar liggja fyrir um gjöf AFLUNOV með bóluefnum sem eru ekki influensubóluefni. Ef ekki verður komist hjá því að gefa AFLUNOV með öðrum bóluefnum skal sprauta bóluefnunum í mismunandi útlími. Í slíkum tilfellum þarf að hafa í huga að aukaverkanir kunna að verða meiri.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er gefið. Læknirinn þarf að meta ávinning og hugsanlega áhættu þess að gefa þér bóluefnið.

Akstur og notkun véla

Sumar aukaverkanirnar sem nefndar eru í kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“ geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

AFLUNOV inniheldur natríum og kalíum

AFLUNOV inniheldur minna en 1 mmól af natríumi (23 mg) og minna en 1 mmól af kalíumi (39 mg) í hverjum 0,5 ml skammti þ.e.a.s. er nær natríum- og kalíumfrítt.

3. Hvernig nota á AFLUNOV

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér bóluefnið í samræmi við tilmæli heilbrigðisyfirvalda. Skammti (0,5 ml) af bóluefninu verður sprautað í upphandlegg (axlarvöðva) eða efri hluta læris, byggt á vöðvamassa. Bóluefnið má aldrei gefa í æð.

Einstaklingar 6 mánaða og eldri:

Gefinn verður einn skammtur með 0,5 ml. Gefa ætti annan 0,5 ml skammt eftir minnst 3 vikur.

Reynsla af notkun lyfsins hjá öldruðum eldri en 70 ára er takmörkuð.

Börn yngri en 6 mánaða

Ekki er mælt með bólusetningu að svo stöddu hjá þessum aldurshópi.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur AFLUNOV valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu tafarlaust samband við lækni eða farðu á bráðamóttöku á næsta sjúkrahúsi ef þú færð eftirfarandi aukaverkun – þú gætir þurft á bráðri læknishjálp að halda eða innlögn á sjúkrahús:

- öndunarerfiðleikar, sundl, daufur eða hraður púls og húðútbrot sem eru einkenni bráðafnæmisviðbragða (mjög alvarleg ofnæmisviðbrögð).

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér að neðan komu fram við notkun AFLUNOV í klínískum rannsóknum:

Mjög algengar (hjá fleiri en 1 notanda af hverjum 10):

- Verkur/eymsli á stungustað
- Hersli í húð á stungustað
- Roði á stungustað
- Bólga á stungustað
- Mar í húð á stungustað*
- Vöðvaverkir
- Höfuðverkur
- Þreyta
- Almenn vanlíðan
- Skjálfti
- Svitnun*
- Ógleði*
- Breytingar á matarvenjum**
- Niðurgangur
- Uppköst
- Svitnun og óeðlileg svitnun**
- Syfja**
- Þíringur**
- Óvenjulegur grátur**

- Hiti***

* Tilkynntar sem algengar, hjá fullorðnum og öldruðum

** Tilkynntar eingöngu hjá ungbörnum og ungum börnum 6-35 mánaða

*** Tilkynnt sem mjög algeng aukaverkun eingöngu hjá börnum 6 mánaða til 8 ára. Tilkynnt sem algeng aukaverkun hjá unglingum og fullorðnum 9-60 ára og sjaldgæf aukaverkun hjá öldruðum (eldri en 61 árs)

Algengar (hjá 1 til 10 notendum af hverjum 100):

- Liðverkir
- Blæðing á stungustað
- Lystarleysi

Sjaldgæfar (hjá 1 til 10 notendum af hverjum 1.000)

- Ofsakláði

Þessar aukaverkanir eru yfirleitt vægar og hverfa innan 3 daga án meðferðar. Ef þær hverfa ekki, SKALTU Hafa Samband við Lækninn.

Aukaverkanir hjá sjúklingum með langvarandi undirliggjandi sjúkdóma svo sem sykursýki, lungnasjúkdóm eða hjartakvilla og veiklað ónæmiskerfi (bælt ónæmiskerfi) svo sem HIV-sjúklingum
Mjög algengt var að tilkynnt væri um ógleði, liðverki, niðurgang og minnkaða matarlyst hjá þessum einstaklingum. Auk þess var algengt að tilkynnt væri um uppköst.

Aðrar sjaldgæfar aukaverkanir sem fram komi við hefðbundna notkun:

Viðbótaraukaverkanirnar sem eru taldar hér að neðan hafa komið fram nokkrum dögum eða vikum eftir bólusetningu með öðru bóluefni sem kallast Focetria H1N1 og svipar til AFLUNOV og er með sama ónæmisglæði. Þessar aukaverkanir geta komið fram vegna AFLUNOV.

- Almenn viðbrögð í húð, meðal annars
 - Kláði
 - Útbrot eða bólga í húð og slímhimnum
 - Ofsabjúgur (óeðlilegur þroti í húð, yfirleitt kringum augu, varir, tungu, hendur eða fætur, vegna ofnæmisviðbragða).
- Kvillar í meltingarfærum eins og
 - Kviðverkur.
- Sundl, svefndrungi.
- Taugakvillar eins og
 - Alvarlegur stingandi eða mikill verkur meðfram einni eða fleiri taugum
 - Smástingir
 - Köst
 - Taugabólga (bólga í taug)
 - Yfirlið eða yfirliðstilfinning.
- Bólgur eitlar, hjartsláttartruflanir (óreglulegur eða mjög öflugur hjartsláttur), hraðtaktur (hraðari en venjulegur hjartsláttur), slappleiki, verkur í útlimum, hósti og þróttleysi (óvenjulegur slappleiki)
- Ofnæmisviðbrögð, hugsanlega með mæði, blásturshljóði í lungum, bólgu í hálsi eða sem valda hættulegri lækun blóðþrýstings, geta valdið losti ef ekki er veitt meðferð við þeim. Læknar vita af þessari hættu og eru með tiltæka bráðameðferð fyrir slík tilfelli.

Auk þess hafa aukaverkanirnar sem eru taldar hér að neðan komið fram nokkrum dögum eða vikum eftir bólusetningu með bólefnum, með eða án ónæmisglæðis, sem gefin eru venjulega á hverju ári til að koma í veg fyrir árstíðabundna influensu. Þessar aukaverkanir geta komið fram með AFLUNOV.

- Fáar blóðflögur sem getur valdið blæðingu eða mari.
- Smáæðabólga (bólga í æðum sem getur valdið útbrotum í húð, liðverkjum og nýrnakvillum)
- Regnbogaroði (tegund ofnæmisviðbragða í húð sem verður vegna lyfjanotkunar, sýkingar eða sjúkdóms)
- Taugakvillar svo sem mænubólga (bólga í miðtaugakerfi) og tegund lömunar sem kallast Guillain-Barré heilkenni
- Þroti, verkur og roði á stungustað sem nær yfir meira en 10 cm svæði og stendur lengur en eina viku (viðbrögð sem líkjast húðbeðsbólgu á stungustað)
- Mikill þroti í útlím sem sprautað var í sem varir lengur en viku

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á AFLUNOV

Geymið bóluefnið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota AFLUNOV eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og áletruninni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

AFLUNOV inniheldur

– Virkt innihaldsefni:

Yfirborðs mótefnavakar influensuveiru (hemagglutínín og nevramínídasí)* af stofni:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-líkur stofn (NIBRG-23) (grein 2.2.1) 7,5 míkrogrömm** í hverjum 0,5 ml skammti

* ræktuð í frjóvguðum hæueggjum frá heilbrigðum hæsnahópum

** tjáð í míkrogrömmum hemagglutíníns.

– Ónæmisglæðir MF59C.1:

Hver 0,5 ml skammtur af bóluefni inniheldur 9,75 mg skvalen, 1,175 mg pólýsorbat 80, 1,175 mg sorbitantríóleat, 0,66 mg natríumsítrat og 0,04 mg sítrónusýru.

– Önnur innihaldsefni:

Önnur innihaldsefni eru: natríumklóríð, kalíumklóríð, kalíumtvívetnisfosfat, dínatríumfosfat díhýdrat, magnesíumklóríð hexahýdrat, kalsíumklóríð díhýdrat og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti AFLUNOV og pakkningastærðir

FLUNOV er stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu.

Dreifan er mjólkurlitaður hvítur vökvi.

Það fæst í tilbúnum áfylltum sprautum sem innihalda 0,5 ml stakan skammt til inndælingar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi:

Markaðsleyfishafi

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Ítalía

Framleiðandi

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Holland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.ema.europa.eu/>.