

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

AFLUNOV suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.
zoonotsko cepivo proti gripi (H5N1) (s površinskimi antigeni, inaktivirano, z adjuvansom)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Sev* virusa influence s površinskimi antigeni (hemaglutinin in nevraminidaza):

sevu A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) podoben sev (NIBRG-23) (gruča 2.2.1) 7,5 mikrogramov**
na 0,5 ml odmerka

* namnožen v oplojenih kokošjih jajcih iz jat zdravih piščancev

** izraženo v mikrogramih hemaglutinina

Adjuvans MF59C.1 vsebuje:

skvalen	9,75 miligrama na 0,5 ml
polisorbat 80	1,175 miligrama na 0,5 ml
sorbitantrioleat	1,175 miligrama na 0,5 ml
natrijev citrat	0,66 miligrama na 0,5 ml
citronska kislina	0,04 miligrama na 0,5 ml

Cepivo AFLUNOV lahko vsebuje sledi jaje in piščančjih beljakovin, ovalbuminov, kanamicina, neomicin sulfata, formaldehida, hidrokortizonov in cetiltrimetilamonijevega bromida, ki se uporabljajo v proizvodnem procesu (glejte poglavje 4.3).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
mlečno-bela tekočina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Aktivna imunizacija proti virusu influence A podtipa H5N1 pri osebah, starih 6 mesecev ali več.

Cepivo AFLUNOV je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Osebe, stare 6 mesecev ali več: dajte dva odmerka (0,5 ml vsak), vsaj 3 tedne narazen.

Podatki o tretjem (obnovitvenem) odmerku 6 mesecev po prvem odmerku so omejeni (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Pri starejših od 70 let so izkušnje omejene (glejte poglavje 5.1).

V primeru uradne objave pandemije gripe zaradi virusa A/H5N1 lahko osebe, predhodno cepljene z enim ali dvema odmerkoma cepiva AFLUNOV, ki vsebuje hemaglutininski (HA) antigen, izpeljan

iz drugačne gruč enakega podtipa gripe kot pandemski sev gripe, prejmejo en odmerek cepiva AFLUNOV namesto dveh, ki sta potrebna za predhodno necepljene osebe (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Podatkov pri otrocih, starih do 6 mesecev, ni na voljo.

Način uporabe

Cepivo se daje z intramuskularnim injiciranjem, po možnosti v anterolateralni predel stegna pri dojenčkih ali v predel deltoidne mišice nadlakti pri starejših osebah.

4.3 Kontraindikacije

Anafilaktične (tj. življenjsko nevarne) reakcije v anamnezi na katerokoli sestavino cepiva ali ostanke v sledeh (jajčne in kokošje beljakovine, ovalbumin, kanamicinsulfat, neomicinsulfat, formaldehid, hidrokortizon in cetiltrimetilamonijev bromid) v cepivu.

Vendar pa je lahko v pandemski situaciji, ki jo povzroči sev, vključen v to cepivo, posameznika z anafilakso v anamnezi, kot je opredeljeno zgoraj, ustrezno cepiti, če je v takšnem primeru takoj na voljo oprema za reševanje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Previdnost je potrebna pri cepljenju posameznikov z znano preobčutljivostjo na učinkovino, katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali snov v sledovih (jajčne ali piščančje beljakovine, ovalbumin, kanamicinsulfat, neomicinsulfat, formaldehid, hidrokortizon in cetiltrimetilamonijev bromid).

Tako kot pri vseh cepivih, ki se injicirajo, je treba zagotoviti ustrezno obliko zdravljenja in zdravniškega nadzora, ki bi bila v primeru anafilaktične reakcije na cepljenje nemudoma na voljo.

Če stanje pandemije dovoljuje, je treba imunizacijo pri bolnikih s febrilno boleznijo preložiti, dokler zvišana telesna temperatura ne izzveni.

Imunokompromitirane osebe

Imunokompromitirane osebe, bodisi zaradi imunosupresivnega zdravljenja, genetske okvare, okužbe s HIV ali drugih vzrokov, imajo lahko zmanjšan imunski odziv na aktivno imunizacijo.

V nobenem primeru se ne sme cepiva dati intravaskularno ali intradermalno.

Podatkov o subkutani poti uporabe cepiva AFLUNOV ni. Zato morajo zdravstveni delavci oceniti prednosti in možna tveganja, povezana z dajanjem cepiva, pri bolnikih s trombocitopenijo ali motnjami krvavitve, ki kontraindicirajo intramuskularno injiciranje, razen kadar so možne koristi večje od tveganja krvavitve.

Zaščita pred gripo

Povezava med imunskim odzivom in zaščito pred gripo tipa A (H5N1) ni znana.

Zaščitni imunski odziv morda ne bo dosežen pri vseh cepljenih osebah.

V kliničnih preskušanjih so opazili določeno stopnjo navzkrižnih imunskih odzivov na viruse H5N1 iz gruč, drugačnih kot pri cepilnem sevu. Vendar pa stopnja zaščite pred sevi H5N1 iz drugih gruč ni znana (glejte poglavje 5.1).

Ni podatkov o varnosti, imunogenosti ali učinkovitosti, ki podpirajo zamenljivost cepiva AFLUNOV z drugimi monovalentnimi cepivi H5N1.

Po katerem koli cepljenju ali celo pred njim, se lahko kot psihogeni odziv na injiciranje z iglo, pojavi sinkopa (omedlevica). Spremlja jo lahko več nevroloških znakov, kot so prehodne motnje vida, parestezija in tonično-klonični gibi udov med okrevanjem. Pomembno je, da se postopek opravi na mestu, kjer se je možno izogniti poškodbam zaradi omedlevice.

Pomožni snovi z znanim učinkom

Natrij

Cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Kalij

Cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Cepivo AFLUNOV se lahko daje sočasno s sezonskimi cepivi proti gripi brez adjuvansa, pri čemer je treba imunizacijo opraviti na drugi okončini.

Podatkov o sočasni uporabi cepiva AFLUNOV s cepivi, ki niso sezonska cepiva proti gripi brez adjuvansa, ni.

Če je potrebna sočasna uporaba z drugim cepivom, je treba imunizacijo opraviti na drugi okončini. Opozoriti je treba, da so lahko neželeni učinki izrazitejši.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na podlagi omejenih podatkov, pridobljenih pri ženskah, ki so zanosile v teku kliničnih preskušanj s cepivom AFLUNOV ali podobnimi pandemskimi cepivi H1N1v z adjuvansom MF59C.1, ni bilo mogoče določiti s cepivom povezanih tveganj med nosečnostjo.

Vendar se ocenjuje, da je bilo med pandemijo H1N1 leta 2009 med nosečnostjo cepljenih več kot 90.000 žensk s cepivom Focetria (pandemsko cepivo H1N1, podobno cepivu AFLUNOV), ki vsebuje enako količino adjuvansa MF59C.1 kot cepivo AFLUNOV.

Na podlagi neželenih učinkov, o katerih so spontano poročali po pridobitvi dovoljenja za promet, in intervencijske študije se ne predvideva neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov izpostavljenosti cepivu Focetria na nosečnost.

Poleg tega dve veliki opazovalni študiji, zasnovani za oceno varnosti izpostavljenosti cepivu Focetria med nosečnostjo, nista pokazali zvišanja stopenj gestacijskega diabetesa, preeklampsije, splavov, mrtvorojenosti, majhne porodne mase, prezgodnjih porodov, smrti novorojencev in prirojenih malformacij pri skoraj 10.000 cepljenih nosečnicah in njihovem potomstvu v primerjavi z necepljeno kontrolno skupino.

Ker se ne pričakuje, da bi se cepivo AFLUNOV uporabljalo v nujnih situacijah, se lahko uporaba med nosečnostjo preloži kot previdnostni ukrep.

Zdravstveni delavci morajo oceniti koristi in možna tveganja cepljenja nosečih žensk ob upoštevanju uradnih priporočil.

Dojenje

Podatkov o uporabi cepiva AFLUNOV med dojenjem ni. Pred cepljenjem doječe matere s cepivom AFLUNOV je treba pretehtati možne koristi za mater in tveganja za otroka.

Plodnost

Ni podatkov v zvezi s plodnostjo pri človeku. Študija pri kuncih ni pokazala vpliva cepiva AFLUNOV na sposobnost razmnoževanja ali razvoja (glejte poglavje 5.3). Plodnosti pri živalskih samcih niso ocenili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo AFLUNOV nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa nekateri učinki, navedeni v poglavju 4.8, lahko začasno vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost cepiva za H5N1, kombiniranega z adjuvansom MF59C.1, ki vsebuje ali sev A/turkey/Turkey/1/2005 ali sev A/Vietnam/1194/2004, so ocenili v devetih kliničnih preskušanjih pri zdravih osebah, ki so zajela 5055 odraslih, starejših (7,5 ali 15 mikrogramov HA) in otrok (7,5 mikrogramov HA). 4041 odraslih preiskovancev je bilo starih od 18 do 60 let, 540 starejših preiskovancev pa 61 let ali starejših. V pediatrični populaciji je bilo 214 preiskovancev, starih od 6 do 35 mesecev, 167 preiskovancev, starih od 3 do 8 let, in 93 preiskovancev, starih od 9 do 17 let.

Splošni varnostni profil je bil v odrasli, starejši in pediatrični populaciji v celoti podoben.

Ne glede na odmere antigena ali starostno skupino je bila večina lokalnih in sistemskih neželenih učinkov po cepljenju kratkotrajnih, z začetkom kmalu po cepljenju, in blagih ali zmernih po izraženosti. V vseh kliničnih preskušanjih je bil prisoten splošen trend zmanjšanja števila poročil o lokalnih neželenih učinkih po drugem cepljenju v primerjavi s prvim.

Neželeni učinki v obliki preglednice

Pri odraslih, starih od 18 do 60 let, so bili neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali ($\geq 10\%$), bolečina na mestu injiciranja (59 %), mialgija (34 %), glavobol (26 %), rdečina na mestu injiciranja (24 %), utrujenost (24 %), zatrdlina na mestu injiciranja (21 %), oteklina na mestu injiciranja (15 %), mrzlica (13 %) in splošno slabo počutje (13 %).

Pri starejših preiskovancih (≥ 61 let) so bili neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali ($\geq 10\%$), bolečina na mestu injiciranja (35 %), mialgija (24 %), rdečina na mestu injiciranja (17 %), glavobol (16 %), mrzlica (12 %), utrujenost (10 %) in splošno slabo počutje (10 %).

Pri otrocih in mladostnikih, starih od 3 do 17 let, so bili neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali ($\geq 10\%$), bolečina na mestu injiciranja (95 %), glavobol (61 %), mialgija (60 %), utrujenost (41 %), rdečina na mestu injiciranja (60 %), zatrdlina na mestu injiciranja (34 %), oteklina na mestu injiciranja (34 %), splošno slabo počutje (32 %), navzea (25 %), znojenje (18 %), mrzlica (19 %), driska (18 %) in ekhimoza na mestu injiciranja (16 %).

Pri dojenčkih in otrocih, starih od 6 do 35 mesecev, so bili neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali ($\geq 10\%$), rdečina na mestu injiciranja (62 %), razdražljivost (57 %), občutljivost (55 %), neobičajen jok (48 %), zaspanost (45 %), zatrdlina na mestu injiciranja (38 %), oteklina na mestu injiciranja (37 %), sprememba prehranjevalnih navad (36 %), driska (34 %), zvišana telesna temperatura (27 %), ekhimoza na mestu injiciranja (19 %), bruhanje (10 %), znojenje (10 %) in neobičajno znojenje (10 %).

Neželeni učinki, o katerih so poročali v okviru sistematičnega ali spontanega poročanja po katerem koli odmerku cepiva (tj. prvem, drugem ali obnovitvenem) v vseh starostnih skupinah, so naštetih glede na naslednjo opredelitev pogostnosti in organskih sistemov po MedDRA:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
Bolezni imunskega sistema				anafilaksija
Presnovne in prehranske motnje	sprememba prehranjevalnih navad ¹	izguba apetita		
Bolezni živčevja	glavobol			
Bolezni prebavil	navzea ² , driska ² , bruhanje ²			
Bolezni kože in podkožja	znojenje ² , neobičajno znojenje ¹		urtikarija	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija	artralgija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	oteklina na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, občutljivost na mestu injiciranja ¹ , zatrđlina na mestu injiciranja, rdečina na mestu injiciranja, ekhimoza na mestu injiciranja ² , utrujenost, splošno slabo počutje, mrzlica/drgetanje, zaspanost ¹ , razdražljivost ¹ , neobičajen jok ¹ , zvišana telesna temperatura ³	krvavitev na mestu injiciranja		

¹ O teh neželenih učinkih so poročali samo pri pediatričnih preiskovancih, starih od 6 do 35 mesecev.

² O teh neželenih učinkih so poročali kot o pogostih pri odraslih (18-60 let) in starejših (≥ 61 let).

³ O tem neželenem učinku so poročali kot o zelo pogostem samo pri pediatričnih preiskovancih, starih od 6 mesecev do 8 let. O njem so poročali kot o pogostem pri mladostnikih in odraslih, starih od 9 do 60 let, in kot občasem pri starejših (≥ 61 let).

Večina teh neželenih učinkov običajno izzveni v 3 dneh brez zdravljenja.

Klinična preskušanja pri posebnih populacijah

Neželene učinke pri posebnih populacijah so ocenili v dveh kliničnih preskušanjih, V87_25 in V87_26, z odraslimi (18-60 let) in starejšimi osebami (≥ 61 let), ki so bile zdrave ali pa so imele osnovna bolezenska stanja ali oslavljen imunski odziv.

V študijah V87_25 in V87_26 je bila varnost cepiva AFLUNOV pri zdravih odraslih in starejših osebah skladna z obstoječimi podatki o varnosti iz prejšnjih kliničnih preskušanj. Vendar pa so pri osebah z oslavljenim imunskim sistemom, starih od 18 let do 60 let, poročali o rahlo višjih stopnjah navzee (13,0 %). Poleg tega so pri odraslih in starejših osebah, ki so imele oslavljen imunski sistem ali z osnovna bolezenska stanja, poročali o višjih stopnjah artralgie (do 23,3 %).

V okviru sistematičnega poročanja so v teh dveh študijah zabeležili tudi naslednje neželene učinke, ki so imeli naslednje pogostnosti pri vseh skupinah oseb, udeleženih v študijah, ki so prejele cepivo AFLUNOV, ne glede na starost ali zdravstveno stanje: driska (do 11,9 %), izguba apetita (do 10,9 %) in bruhanje (do 1,7 %). V obeh študijah so osebe z osnovnimi bolezenskimi stanji ali zmanjšanim imunskim odzivom poročale o večji pogostnosti driske, izgube apetita in bruhanja v primerjavi z zdravimi osebami (ne glede na starost).

Nadzor v obdobju trženja

Izkušnje v obdobju trženja za cepivo AFLUNOV ne obstajajo.

Poleg navedenih neželenih učinkov iz kliničnih študij so iz nadzora v obdobju trženja s cepivom Focetria H1N1v (ki je imelo dovoljenje za uporabo od 6 mesecev starosti med pandemijo gripe leta 2009 in ki je vsebovalo isti adjuvans MF59 in bilo izdelano z istim postopkom kot zdravilo AFLUNOV) poročali še o naslednjih neželenih učinkih.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Limfadenopatija

Bolezni imunskega sistema

Alergijske reakcije, anafilaksa vključno z dispnejo, bronhospazem, edem grla, ki v redkih primerih povzročijo šok

Bolezni živčevja

Omotičnost, zaspanost, sinkopa, presinkopa, nevralgija, parestezija, konvulzije in nevritis

Srčne bolezni

Palpitacije, tahikardija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Kašelj

Bolezni prebavil

Bolečine v trebuhu

Bolezni kože in podkožja

Generalizirane kožne reakcije, vključno s pruritusom, nespecifičnim izpuščajem, angioedem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Oslablost mišic, bolečine v okončinah

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Astenija

Pri spremljanju v obdobju trženja so poročali o naslednjih neželenih učinkih pri sezonskih trivalentnih cepivih brez adjuvansov v vseh starostnih skupinah in pri sezonskem trivalentnem komponentnem cepivu z adjuvansom MF59, ki je odobreno za uporabo pri starejših osebah, starih 65 let in več:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Trombocitopenija (v nekaterih primerih se število trombocitov zmanjša na manj kot 5000/mm³ in je reverzibilno)

Bolezni živčevja

Nevrološke bolezni, kot sta encefalomyelitis in Guillain-Barréjev sindrom

Žilne bolezni

Vaskulitis, ki je lahko povezan s prehodno vpletenostjo ledvic

Bolezni kože in podkožja

Multiformni eritem

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Obsežna, več kot 1 teden trajajoča oteklina okončine, v katero je bilo injicirano cepivo; celulitisu podobna reakcija na mestu injiciranja (nekaj primerov otekline, bolečine in rdečine na območju več kot 10 cm in s trajanjem več kot 1 teden).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih cepiva po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji cepiva. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku cepiva na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Cepivo proti gripi, oznaka ATC: J07BB02.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinična preskušanja s cepivom AFLUNOV so se izvajala s prejšnjim sevom virusa v cepivu A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) ali sedanjim sevom A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (gruča 2.2.1).

Imunski odziv na AFLUNOV A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) in A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)

Odrasli (18–60 let)

Pri 312 zdravih odraslih so izvedli klinično preskušanje II. faze (V87P1) s cepivom AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004). S 3-tedenskim presledkom so 156 zdravih odraslih oseb cepili z dvema odmerkoma cepiva AFLUNOV. Imunogenost so ocenili pri 149 osebah.

V kliničnem preskušanju III. faze (V87P13) so vključili 2.693 odraslih oseb, od katerih je 2.566 oseb s 3-tedenskim presledkom prejelo dva odmerka cepiva AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004). Imunogenosti so ocenili v podskupini (N = 197) oseb.

V tretjem kliničnem preskušanju (V87P11) je bilo vključenih 194 odraslih oseb, ki so prejele dva odmerka cepiva AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005), dana s tritedenskim presledkom. Imunogenost so ocenili pri 182 osebah.

Stopnja serozaščite*, stopnja serokonverzije** in faktor serokonverzije*** za protitelo proti HA na H5N1 A/Vietnam/1194/2004 in na H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 pri odraslih, izmerjeno s testom SRH, so bili, kot sledi:

Protitelo proti HA (SRH)	Študija V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21. dan po 2. odmerku N = 149	Študija V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21. dan po 2. odmerku N = 197	Študija V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dni po 2. odmerku N = 182
Stopnja serozaščite (95-odstotni IZ)*	85 % (79–91)	91 % (87–95)	91 % (85–94)
Stopnja serokonverzije (95-odstotni IZ)**	85 % (78–90)	78 % (: 72–84)	85 % (79–90)
Faktor serokonverzije (95-odstotni IZ)***	7,74 (6,6–9,07)	4,03 (3,54–4,59)	6 (5,2–6,93)

Protitelo proti HA (SRH)	Študija V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21. dni po 2. odmerku N = 69	Študija V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21. dni po 2. odmerku N = 128	-
Serostatus ob izhodišču	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Stopnja serozaščite (95-odstotni IZ)*	87 % (77–94)	94 % (88–97)	-
Stopnja serokonverzije (95-odstotni IZ)**	87 % (77–94)	73 % (65–81)	-
Faktor serokonverzije (95-odstotni IZ)***	8,87 (7,09–11)	2,71 (2,38–3,08)	-

* Serozaščita: površina SRH ≥ 25 mm².

** Serokonverzija je bila opredeljena kot površina SRH ≥ 25 mm² pri osebah, ki so bile ob izhodišču seronegativne (1. dan površina SRH ≤ 4 mm²), ali kot pomembno (vsaj 50-%) povečanje površine SRH pri osebah, ki so bile ob izhodišču seropozitivne (1. dan površina SRH > 4 mm²).

*** Razmerja geometričnih srednjih vrednosti (GMR) za SRH.

Rezultati mikronevtralizacije (MN) za homologni A/Vietnam/1194/2004 kažejo na stopnjo serozaščite v razponu od 67 % (60–74) do 85 % (78–90) in stopnjo serokonverzije v razponu od 65 % (58–72) do 83 % (77–89). Imunski odziv na cepljenje, ocenjen s testom MN, je v skladu z rezultati, pridobljenimi s testom SRH.

V študiji V87P11 kažejo rezultati MN proti homolognemu A/turkey/Turkey/1/2005 na stopnjo serozaščite 85 % (79–90) in stopnjo serokonverzije 93 % (89–96). Imunski odziv na cepljenje, ocenjeno s testom MN, je v skladu z rezultati, pridobljenimi s SRH.

Obstojnost protiteles po primarnem cepljenju v tej populaciji je bila ocenjena s testi zaviranja hemaglutinacije (HI), SRH in MN. V primerjavi z ravnmi protiteles, pridobljenimi 43. dan po zaključku primarnega režima cepljenja, so bile ravni protiteles 202. dan zmanjšane za 1/5 do 1/2 glede na predhodne ravni.

Starejši (≥ 61 let)

Stopnja serozaščite*, stopnja serokonverzije** in faktor serokonverzije*** za protitelo proti HA na H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 in A/turkey/Turkey/1/2005) pri osebah, starih 61 let ali več (manjše

število oseb je bilo starih nad 70 let, N = 123), izmerjeno s testom SRH in ocenjeno v treh kliničnih preskušanjih, so bili, kot sledi:

Protitelo proti HA (SRH)	Študija V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21. dan po 2. odmerku N = 84	Študija V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21. dan po 2. odmerku N = 210	Študija V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21. dni po 2. odmerku N = 132
Stopnja serozaščite (95-odstotni IZ)*	80 % (70–88)	82 % (76–87)	82 % (74–88)
Stopnja serokonverzije (95-odstotni IZ)**	70 % (59–80)	63 % (56–69)	70 % (61–77)
Faktor serokonverzije (95-odstotni IZ)***	4,96 (3,87–6,37)	2,9 (2,53–3,31)	3,97 (3,36–4,69)

Protitelo proti HA (SRH)	Študija V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21. dni po 2. odmerku N = 66	Študija V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21. dni po 2. odmerku N = 143
Serostatus ob izhodišču	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Stopnja serozaščite (95-odstotni IZ)*	82 % (70–90)	82 % (75–88)
Stopnja serokonverzije (95-odstotni IZ)**	82 % (70–90)	54 % (45–62)
Faktor serokonverzije (95-odstotni IZ)***	8,58 (6,57–11)	1,91 (1,72–2,12)

^a Starost 62–88 let; ^b starost 61–68 let; ^c starost 61–89 let.

* Serozaščita: površina SRH ≥ 25 mm².

** Serokonverzija je bila opredeljena kot površina SRH ≥ 25 mm² pri osebah, ki so bile ob izhodišču seronegativne (1. dan površina SRH ≤ 4 mm²), ali kot pomembno (vsaj 50-%) povečanje površine SRH pri osebah, ki so bile ob izhodišču seropozitivne (1. dan površina SRH > 4 mm²).

*** GMR za SRH

Rezultati MN za homologni A/Vietnam/1194/2004 (študiji V87P1 in V87P13) kažejo na stopnjo serozaščite v razponu od 57 % (50–64) do 79 % (68–87) in stopnjo serokonverzije v razponu od 55 % (48–62) do 58 % (47–69). Podobno kot rezultati SRH kažejo tudi rezultati MN močan imunski odgovor po končani seriji primarnega cepljenja v populaciji starejših oseb.

V študiji V87P11 kažejo rezultati MN proti homolognemu A/turkey/Turkey/1/2005 na stopnjo serozaščite 68 % (59–75) in stopnjo serokonverzije 81 % (74–87). Imunski odziv na cepljenje, ocenjeno s testom MN, je v skladu z rezultati, pridobljenimi s SRH.

Ocenili so obstojnost protiteles po primarnem cepljenju pri starejših osebah, in sicer s testi HI, SRH in MN. V primerjavi z ravnmi protiteles, pridobljenimi 43. dan po zaključku primarnega režima cepljenja, so bile ravni protiteles 202. dan zmanjšane za 1/5 do 1/2 glede na predhodne ravni. Do 50 % (N = 33) starejših oseb, starih od 62 let do 88 let ter imuniziranih s cepivom AFLUNOV v preskušanju V87P1, je bilo v šestem mesecu serozaščitenih.

Tretji (obnovitveni) odmerek cepiva AFLUNOV je bil dan po 6 ali več mesecih po primarnem cepljenju. Rezultati so prikazani s testom SRH.

Stopnja serozaščite*, stopnja serokonverzije** in faktor serokonverzije*** za protitelo proti HA na H5N1 A/Vietnam/1194/2004, izmerjeno s testi SRH, so bili kot sledi:

	Študija V87P1 odrasli obnovitev po 2. odmerku	Študija V87P2 odrasli obnovitev po 2. odmerku	Študija V87P1 starejše osebe obnovitev po 2. odmerku
SRH	N = 71	N = 13	
Stopnja serozaščite (95-odstotni IZ)*	89 % (79–95)	85 % (55–98)	84 % (69–94)

Stopnja serokonverzije (95-odstotni IZ)**	83 % (72–91)	69 % (39–91)	63 % (46–78)
Faktor serokonverzije (95-odstotni IZ)***	5,96 (4,72–7,53)	2,49 (1,56–3,98)	5,15 (3,46–7,66)

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

** Serokonverzija je bila opredeljena kot površina SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ pri osebah, ki so bile ob izhodišču seronegativne (1. dan površina SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$), ali kot pomembno (vsaj 50-%) povečanje površine SRH pri osebah, ki so bile ob izhodišču seropozitivne (1. dan površina SRH $> 4 \text{ mm}^2$).

*** GMR za SRH

Podatki o navzkrižni odzivnosti pri odraslih

Navzkrižni imunski odziv, ki ga je izzval A/Vietnam/1194/2004, na A/turkey/Turkey/1/2005 in A/Indonesia/5/2005

Nekaj heterolognega imunskega odziva proti sevu A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; gruča 2.2.1) in A/Indonesia/5/2005 (gruča 2.1) so zaznali tako po drugem kot po tretjem cepljenju, kar kaže na križno reaktivnost cepiva gruča 1 proti sevom gruča 2.

Stopnja serozaščite*, stopnja serokonverzije** in faktor serokonverzije*** za protitelesa proti HA na sev H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 po drugem odmerku pri odraslih, starih od 18 do 60 let, izmerjeno s testoma SRH in HI, so bili, kot sledi:

	Protitelo proti HA (SRH)	Študija V87P12 21. dni po 2. odmerku N = 60	Študija V87P3 21. dni po 2. odmerku N = 30	Študija V87P13 21. dni po 2. odmerku N = 197
SRH	Stopnja serozaščite (95-odstotni IZ)*	65 % (52–77)	90 % (73–98)	59 % (52–66)
	Stopnja serokonverzije (95-odstotni IZ)**	65 % (52–77)	86 % (68–96)	49 % (42–56)
	Faktor serokonverzije (95-odstotni IZ)***	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	Stopnja serozaščite (95-odstotni IZ)*	28 % (17–41)	24 % (10–44)	23 % (18–30)
	Stopnja serokonverzije (95-odstotni IZ)**	28 % (17–41)	21 % (8–40)	19 % (14–25)
	Faktor serokonverzije (95-odstotni IZ)***	2,3 (1,67–3,16)	1,98 (1,22–3,21)	1,92 (1,64–2,25)

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

** Serokonverzija je bila opredeljena kot površina SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ pri osebah, ki so bile ob izhodišču seronegativne (1. dan površina SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$), ali kot pomembno (vsaj 50-%) povečanje površine SRH pri osebah, ki so bile ob izhodišču seropozitivne (1. dan površina SRH $> 4 \text{ mm}^2$).

*** GMR za SRH

◦ izmerjeno s testom HI ≥ 40

◦◦ GMR za HI

Rezultati MN za tri klinične študije v zgornji preglednici kažejo na stopnjo serozaščite proti sevu A/turkey/Turkey/2005 v razponu od 10 % (2–27) do 39 % (32–46) in na stopnjo serokonverzije proti temu sevu med 10 % (2–27) in 36 % (29–43). Rezultati MN so pokazali GMR proti sevu A/turkey/Turkey/2005 v razponu od 1,59 do 2,95.

Navzkrižni imunski odziv, ki ga je izzval A/turkey/Turkey/1/2005, na A/Indonesia/5/2005 in A/Vietnam/1194/2004

Heterologni imunski odziv na A/Indonesia/5/2005 (gruča 2.1) so zaznali v študiji V87P11 po drugem cepljenju, kar kaže na križno reaktivnost cepiva gruča 2.2.1 proti sevom gruča 2.1.

Stopnja serozaščite*, stopnja serokonverzije** in faktor serokonverzije*** za protitelesa proti HA na H5N1 A/Indonesia/5/2005 in A/Vietnam/1194/2004 po drugem odmerku pri odraslih (18–60 let) in starejših (≥ 61 let), izmerjeno s testoma SRH in HI, so bili, kot sledi:

Protitelo proti HA		V87P11 odrasli (18–60 let) N = 182		V87P11 starejši (61–89 let) N = 132	
		A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004	A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004
SRH	Stopnja serozaščite (95-odstotni IZ)*	83 (77–88)	62 (54–69)	61 52–69	45 (37–54)
	Stopnja serokonverzije (95-odstotni IZ)**	79 (72–85)	60 (53–68)	64 (56–73)	44 (35–53)
	Faktor serokonverzije (95-odstotni IZ)***	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	Stopnja serozaščite (95-odstotni IZ)°	50 (43–57)	47 (40–55)	34 (26–42)	39 (31–48)
	Stopnja serokonverzije (95-odstotni IZ)°	49 (42–56)	44 (37–51)	32 (25–41)	34 (26–42)
	Faktor serokonverzije (95-odstotni IZ)°°	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 dejanski razpon starosti vključene populacije

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

** Serokonverzija je bila opredeljena kot površina SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ pri osebah, ki so bile ob izhodišču seronegativne (1. dan površina SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$), ali kot pomembno (vsaj 50-%) povečanje površine SRH pri osebah, ki so bile ob izhodišču seropozitivne (1. dan površina SRH $> 4 \text{ mm}^2$).

*** GMR za SRH

° izmerjeno s testom HI ≥ 40

°° GMR za HI

Rezultati MN za A/Indonesia/5/2005 so pokazali stopnjo serozaščite 38 % (31–45) za odrasle (18–60 let) in 14 % (8–20) za starejše (≥ 61 let); stopnjo serokonverzije 58 % (50–65) za odrasle in 30 % (23–38) za starejše ter končno GMR 4,67 (3,95–5,56) za odrasle in 2,19 (1,86–2,58) za starejše.

Rezultati MN za A/Vietnam/1194/2004 so pokazali stopnjo serozaščite 10 % (6–16) za odrasle (18–60 let) in 6 % (3–11) za starejše (≥ 61 let); stopnjo serokonverzije 19 % (13–25) za odrasle in 7 % (4–13) za starejše ter končno GMR 1,86 (1,63–2,12) za odrasle in 1,33 (1,17–1,51) za starejše.

Dolgoročni obnovitveni imunski spomin:

Eno cepljenjem s cepivom AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) je povzročilo visok in hiter serološki odziv pri osebah, ki so bile 6 do 8 let pred tem primarno imunizirane z dvema odmerkoma različnih nadomestnih cepiv za H5N, z enako formulacijo kot cepivo AFLUNOV, a s sevom H5N3.

V kliničnem preskušanju I. faze (V87P3) so odrasle osebe, stare 18 do 65 let, ki so 6 do 8 let pred tem prejele 2 primarna odmerka cepiva H5N3 A/Duck/Singapore/97 z adjuvansom MF59, prejele 2 obnovitvena odmerka cepiva AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004). Rezultati SRH po prvem

odmerku, ki posnemajo prepademsko primarno cepljenje in enojni heterologni obnovitveni odmerek, so pokazali stopnjo serozaščite in serokonverzije 100 % (74-100) ter 18-kratno povečanje površine SRH (GMR).

Drugi režimi cepljenja:

V kliničnem preskušanju, v katerem so ocenili 4 različne režime cepljenja pri 240 osebah, starih 18 do 60 let, kjer je drugi odmerek sledil 1, 2, 3 ali 6 tednov po prvem odmerku cepiva AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004), so vsi režimi cepljenja po 3. tednih po drugem cepljenju dosegli visoke ravni protiteles, ocenjene s SRH. Stopnje serozaščite po SRH so bile v razponu od 86 % do 98 %, stopnje serokonverzije so bile v razponu od 64 % do 90 % in GMR je bilo v razponu od 2,92 do 4,57. Moč imunskega odziva je bila nižja v skupini, ki je prejela drugi odmerek 1 teden kasneje in višja v skupini z daljšimi režimi presledkov.

Osebe z osnovnimi bolezenskimi stanji ali zmanjšanim imunskim odzivom:

Imunogenost cepiva AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) pri odraslih (18-60 let) in starejših osebah (≥ 61 let) z osnovnimi bolezenskimi stanji (študija V87_25) ali zmanjšanim imunskim odzivom (večinoma osebe, okužene s HIV) (študija V87_26) v primerjavi z zdravimi odraslimi (18-60 let) in starejšimi osebami (≥ 61 let) so ocenili v dveh randomiziranih, nadzorovanih kliničnih preskušanjih III. faze (s sezonskim trivalentnim inaktiviranim komponentnim cepivom proti gripi z adjuvansom MF59, odobrenim za uporabo pri starejših osebah, starih 65 let in več, kot primerjalnim cepivom). V preskušanju V87_25 oziroma V87_26 je bilo 96 oseb oziroma 67 oseb starejših od 70 let. V obeh preskušanjih so dokazali imunogenost cepiva AFLUNOV s testi HI, SRH in MN po prvem in po drugem odmerku.

Geometrijska sredina površine*, stopnja serozaščite*, stopnja serokonverzije* in faktor serokonverzije** za protitelo proti HA na H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, izmerjeni s testi SRH 21 dni po drugem odmerku, so bili naslednji:

Študija V87_25				
	Odrasli (20-60 let)	Odrasli (19-60 let)	Starejši (61-84 let)	Starejši (61-79 let)
Protitelo proti HA (SRH)	Bolezenska stanja N = 140	Zdravi N = 57	Bolezenska stanja N = 143	Zdravi N = 57
Geometrijska sredina površine (95-% IZ)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Stopnja serozaščite (95-% IZ)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Stopnja serokonverzije (95-% IZ)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Faktor serokonverzije (95-% IZ)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Študija V87_26				
	Odrasli (20-60 let)	Odrasli (18-59 let)	Starejši (61-84 let)	Starejši (61-91 let)
Protitelo proti HA (SRH)	Z oslabiljenim imun. sistemom N = 143	Zdravi N = 57	Z oslabiljenim imun. sistemom N = 139	Zdravi N = 62

Geometrijska sredina površine (95-% IZ)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Stopnja serozaščite (95-% IZ)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Stopnja serokonverzije (95-% IZ)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Faktor serokonverzije (95-% IZ)**	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 dejanski razpon starosti vključene populacije

* izmerjeno s testom SRH; serozaščita: površina SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$; serokonverzija: površina SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ za osebe s površino SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$ ob izhodišču ali z vsaj 50 % povečanjem površine SRH za osebe z $> 4 \text{ mm}^2$.

** GMR za SRH

Rezultati HI iz obeh kliničnih študij so pokazali nižje vrednosti od tistih, o katerih so poročali v prejšnjih študijah. Stopnje serokonverzije proti homolognemu sevu A/turkey/Turkey/1/2005 so bili v razponu od 37,50 % do 43,10 % pri zdravih odraslih osebah ter od 19,18 % do 26,47 % pri odraslih osebah z zmanjšanim imunskim odzivom ali osnovnimi bolezenskimi stanji. Stopnje serokonverzije so bile v razponu od 21,43 % do 30,65 % pri zdravih starejših osebah ter od 24,49 % do 27,86 % pri starejših osebah z zmanjšanim imunskim odzivom ali osnovnimi bolezenskimi stanji. Podobne trende so opazili tudi pri stopnjah serozaščite v obeh študijah.

Rezultati testov MN proti homolognemu sevu A/turkey/Turkey/1/2005 kažejo na stopnjo serokonverzije 66,67 % pri zdravih odraslih osebah ter od 33,57 % do 54,14 % pri odraslih osebah z zmanjšanim imunskim odzivom ali osnovnimi bolezenskimi stanji. Stopnje serokonverzije so bile v razponu od 24,39 % do 29,03 % pri zdravih starejših osebah ter od 31,65 % do 39,42 % pri starejših osebah z zmanjšanim imunskim odzivom ali osnovnimi bolezenskimi stanji. Podobne trende so opazili tudi pri stopnjah serozaščite v obeh študijah.

V obeh študijah (V87_25 in V87_26) nižje ravni protiteles (izmerjene s testi HI, SRH in MN) in znižane stopnje serozaščite pri odraslih in starejših osebah (starih ≥ 61 let) z osnovnimi bolezenskimi stanji ali zmanjšanim imunskim odzivom kažejo na to, da cepivo AFLUNOV pri teh osebah morda ne vzpostavi enake stopnje zaščite proti sevu A/H5N1 kot pri zdravih odraslih osebah (glejte poglavje 4.4). Ti študiji sta podali omejene podatke o imunogenosti pri osebah z nekaterimi osnovnimi bolezenskimi stanji (zlasti okvaro ledvic in periferno srčno-žilno boleznijo) in zmanjšanim imunskim odzivom (zlasti pri prejemnikih presadkov in bolnikih, ki se zdravijo zaradi raka). V teh preskušanjih so tudi pri zdravih starejših osebah izmerili nižje ravni protiteles in znižane ravni serozaščite proti homolognemu sevu H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 v primerjavi z zdravimi odraslimi osebami, čeprav so prejšnje študije pokazale vzpostavitev zadostnih imunogenih odzivov proti sevom H5N1 (glejte zgoraj za informacije o starejših osebah).

Pediatrična populacija

Imunogenost aH5N1 v pediatrični populaciji so ocenili v študijah V87P6 in V87_30.

Opravili so študijo V87P6 za cepivo AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) pri 471 otrocih, starih od 6 mesecev do 17 let. V časovnem presledku treh tednov so dali dva odmerka (7,5 mikrograma HA s 100 % adjuvansa MF59; 0,5 ml vsak) cepiva AFLUNOV in tretji odmerek (7,5 mikrograma HA s 100 % adjuvansa MF59; 0,5 ml) 12 mesecev po prvem odmerku. Po 3 tednih od drugega cepljenja (43. dan) so vse starostne skupine (tj. 6 do 35 mesecev, 3 do 8 let in 9 do 17 let) dosegle visoko raven protiteles na sev (A/Vietnam/1194/2004), ocenjeno s testoma SRH in HI, kot je predstavljeno v spodnji preglednici.

		Otroci (6 do 35 mesecev)	Otroci (3 do 8 let)	Mladostniki (9 do 17 let)
		N = 134	N = 91	N = 89
HI	Stopnja serozaščite (95-odstotni IZ)* 43. dan	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
	Stopnja serokonverzije (95-odstotni IZ)** 43. dan	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
	Faktor serokonverzije*** 43. dan do 1. dan	129 (109–151)	117 (97–142)	67 (51–88)
SRH		N = 133	N = 91	N = 90
	Stopnja serozaščite (95-odstotni IZ)° 43. dan	100 % (97–100)	100 % (96–100)	100 % (96–100)
	Stopnja serokonverzije (95-odstotni IZ)°° 43. dan	98 % (95–100)	100 % (96–100)	99 % (94–100)
	Faktor serokonverzije°°° 43. dan do 1. dan	16 (14–18)	15 (13–17)	14 (12–16)

* Serozaščita definirana kot titer HI $\geq 1 : 40$

** Serokonverzija definirana kot nezaznaven titer do $\geq 1 : 40$ ali 4-kraten porast od zaznavnega titra 1. dan

*** Razmerja geometrijskih sredin za HI

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

°° Serokonverzija definirana kot površina SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ za preiskovance, ki so bili seronegativni v izhodišču (1. dan površina SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$), ali signifikanten (vsaj 50-odstoten) porast površine SRH za preiskovance, ki so bili seropozitivni v izhodišču (1. dan površina SRH $> 4 \text{ mm}^2$)

°°° Razmerja geometrijskih sredin za SRH

Rezultati MN za sev A/Vietnam/1194/2004 kažejo na stopnjo serozaščite 99 % (95-odstotni IZ: 94–100), stopnjo serokonverzije v razponu od 97 % (95-odstotni IZ: 91–99) do 99 % (95-odstotni IZ: 96–100) in GMR v razponu od 29 (95-odstotni IZ: 25–35) do 50 (95-odstotni IZ: 44–58).

Študija V87_30 je bila randomizirana, za opazovalca slepa multicentrična študija, zasnovana za merjenje imunogenosti šestih formulacij z različnimi razmerji med H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 in adjuvansom MF59. V tej študiji so razdelili 420 pediatričnih bolnikov, starih od 6 mesecev do 8 let, v dve starostni kohorti: od 6 do 35 mesecev starosti (N = 210) in od 3 do 8 let starosti (N = 210).

Cepivo so dali v dveh ločenih injekcijah s presledkom 3 tednov. Raven protiteles proti A/turkey/Turkey/1/2005 so merili z analizo HI in MN tri tedne po drugem cepljenju (43. dan). Imunološki odziv na odobreno formulacijo (7,5 mikrograma HA s 100 % adjuvansa MF59, odmerek 0,5 ml) in študijsko formulacijo s polovično vsebnostjo antigena (3,75 mikrograma HA s 100 % adjuvansa MF59, odmerek 0,5 ml) kaže preglednica v nadaljevanju.

Formulacija	7,5 mikrogramov HA/ 100 % adjuvans MF59		3,75 mikrogramov HA/ 100 % adjuvans MF59	
Starostni skupini	6 do 35 mesecev	3 do 8 let	6 do 35 mesecev	3 do 8 let

		N = 31	N = 36	N = 36	N = 33
HI	Stopnja serozaščite (95-odstotni IZ)* 43. dan	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Stopnja serozaščite (95-odstotni IZ)** 43. dan	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Faktor serokonverzije (95-odstotni IZ)*** 43. dan do 1. dan	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% s titrom $\geq 1 : 40$ (95-odstotni IZ) 43. dan	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Stopnja serokonverzije (95-odstotni IZ)** 43. dan	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Faktor serokonverzije (95-odstotni IZ)*** 43. dan do 1. dan	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Serozaščita definirana kot titer HI $\geq 1 : 40$

** Serokonverzija definirana kot neznaven titer do $\geq 1 : 40$ ali 4-kraten porast od zaznavnega titra 1. dan

*** Razmerja geometrijskih sredin titrov

Informacije iz predkliničnih študij

Učinkovitost proti provokaciji z virusom, homolognim in heterolognim na cepilne seve, so ocenili pri belem dihurju (študija 765-N106857). Testirali so cepivo AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004 gruča 1) in cepivo H5N1, podobno cepivu AFLUNOV (sev podoben A/turkey/Turkey/1/2005 gruča 2.2.1). Živali so prejele enega ali dva odmerka cepiva, ki je vsebovalo 3,75 ali 7,5 mikrograma antigena, čemur je sledila intranazalna provokacija 42. dne po drugem odmerku cepiva z letalnim odmerkom virusa A/Vietnam/1203/04.

Zaščitene so bile vse živali, ki so prejele 2 odmerka cepiva AFLUNOV, in 94 % živali, ki so prejele en odmerek cepiva AFLUNOV. 87 % živali, provociranih z virusom, heterolognim na cepilni sev, je bilo zaščiteno po 2 odmerkih cepiva, en odmerek heterolognega cepiva pa je zaščitil 56 % živali.

V podobni študiji so z intranazalno provokacijo počakali približno 4 mesece po drugem odmerku cepiva (študija 780-N007104). V tej študiji je bilo pred homologno provokacijo zaščiteno 100 % živali in pred heterologno provokacijo 81 % živali. Cepljenje je zaščitilo živali pred letalno provokacijo tudi, ko so bili titri protitelesa HI nizki ali nedoločljivi.

V študiji 673-N106850 je bilo cepivo AFLUNOV, ki je vsebovalo 7,5 mikrograma antigena (A/Vietnam/1194/2004), imunogeno in sposobno popolnoma zaščititi proti smrtnosti in zmanjšati izločanje virusa v nosnih izpirkih po letalni homologni provokaciji. V študiji CBI-PCS-008 je cepivo AFLUNOV, ki je vsebovalo bodisi 7,5 mikrograma bodisi 15 mikrogramov antigena (A/Vietnam/1194/2004), uspelo zmanjšati delež živali, ki so izločale virus, pa tudi količino izločenega virusa po neletalni homologni provokaciji. Serološko testiranje je pokazalo, da sta bila oba odmerka imunogena in sta povzročila nastanek navzkrižno odzivnih protiteles proti A/turkey/Turkey/1/2005 (študija VIV-PCS-001).

Testirali so tudi učinkovitost proti provokaciji s heterolognim virusom seva A/Indonesia/5/2005 (študija 2810200). Beli dihurji so prejeli enega ali dva odmerka cepiva (A/Vietnam/1194/2004). Dva odmerka cepiva sta zaščitila 92 % živali, medtem ko je en odmerek cepiva zaščitil 50 % živali pred provokacijo z virusom A/Indonesia/5/2005. Poškodbe pljuč v cepljenih skupinah so bile manjše. Zmanjšali so se tudi razmnoževanje virusa in titri virusa v pljučih, kar kaže, da lahko cepivo zmanjša tveganje prenosa virusa.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki za cepivo AFLUNOV in sezonsko cepivo proti gripi, ki je vsebovalo adjuvans MF59C.1, na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, lokalnega prenašanja, plodnosti pri ženskah in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj (do konca obdobja dojenja) ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

voda za injekcije

Za adjuvans glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte. Če cepivo zmrzne, ga zavrzite.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,5 ml v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z zamaškom na batu (bromobutilna guma).

Pakiranja po 1 ali 10 napolnjenih injekcijskih brizg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo nežno pretresite.

Normalen videz cepiva AFLUNOV po pretresanju je mlečno bela suspenzija.

Pred dajanjem cepivo vizualno preglejte. Če v cepivu opazite delce in/ali je njegov videz neobičajen, ga zavrzite.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/10/658/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. november 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 17. julij 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev biološke učinkovine

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road, Speke, Liverpool
L24 9GR
Velika Britanija

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

- **Uradna sprostitve serije**

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprosti državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Predložitev PSUR za cepivo AFLUNOV med pandemijo gripe:

Med pandemskimi razmerami letna pogostnost predložitve PSUR mogoče ne bo zadostovala za spremljanje varnosti pandemičnega cepiva, za katerega se v kratkem času pričakuje visoka stopnja izpostavljenosti. Takšne razmere zahtevajo hitro obveščanje o varnostnih informacijah, ki lahko najpomembneje vplivajo na razmerje med koristjo in tveganjem med pandemijo. Takojšnje analize kumulativnih podatkov o varnosti, v luči obsega izpostavljenosti, bodo odločilne za regulatorne odločitve in zaščito populacije, ki bo cepljena.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zato takoj po razglasitvi pandemije in uporabi zoonotskega cepiva pogosteje predajati redna poenostavljena posodobljena PSUR s pogostnostjo, opredeljeno v načrtu za obladovanje tveganja (RMP).

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

AFLUNOV suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.
zoonotsko cepivo proti gripi (H5N1) (s površinskimi antigeni, inaktivirano, z adjuvansom)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek (0,5 ml) vsebuje: površinske antigene (hemaglutinin in nevraminidaza) virusa influence, namnoženega v oplojenih kokošjih jajcih iz jat zdravih piščancev, seva:

sevu A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) podoben sev (NIBRG-23) (gruča 2.2.1) 7,5 mikrogramov hemaglutinina

Adjuvans: emulzija olje v vodi MF59C.1, ki vsebuje skvalen kot oljno fazo, stabilizirana s polisorbatom 80, sorbitantrioleatom, natrijevim citratom in citronsko kislino.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml)
10 napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Daje se intramuskularno v deltoidno mišico.

Opozorilo: ne injicirajte intravaskularno ali intradermalno.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Pred uporabo nežno pretresite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Odstranite v skladu z nacionalnimi zahtevami.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/10/658/001 1 napolnjena injekcijska brizga

EU/1/10/658/002 10 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

OVOJNINA ZA BRIZGE

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

AFLUNOV injekcije
zoonotsko cepivo proti gripi (H5N1)
i.m. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte v hladilniku.
Seqirus S.r.l. – Italija

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

AFLUNOV suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
zoonotsko cepivo proti gripi (H5N1) (s površinskimi antigeni, inaktivirano, z adjuvansom)

Preden se cepite, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo AFLUNOV in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste cepljeni s cepivom AFLUNOV
3. Kako se daje cepivo AFLUNOV
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva AFLUNOV
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo AFLUNOV in za kaj ga uporabljamo

Cepivo AFLUNOV je namenjeno za uporabo pri osebah, starih 6 mesecev ali več, ki se daje v primeru izbruhov zoonotskih virusov gripe (ki jih prenašajo ptice), ki bi lahko povzročili pandemijo. Cepivo se uporablja za preprečevanje gripe, ki jo povzročajo virusi H5N1, podobni cepilnemu sevu, navedenemu v poglavju 6.

Zoonotski virusi gripe včasih okužijo ljudi in lahko povzročijo vse od blage okužbe zgornjih dihal (vročino in kašelj) pa do zelo hitro napredujoče bolezni, ki vodi v hudo pljučnico, akutno dihalno stisko, šok in celo smrt. Ljudje se ponavadi okužijo pri stiku z okuženimi živalmi, okužba pa se med ljudmi ne prenaša zlahka.

Cepivo AFLUNOV je namenjeno za uporabo tudi takrat, ko se pričakuje morebitno pandemijo zaradi seva virusa, podobnega ali enakega cepilnemu sevu.

Imunski sistem (naravni obrambni sistem telesa) osebe, ki dobi cepivo, začne izločati lastno zaščito (protitelesa) proti bolezni. Nobena sestavina cepiva ne more povzročiti gripe.

Kot druga cepiva morda tudi cepivo AFLUNOV ne bo popolnoma zaščitilo vseh cepljenih oseb.

2. Kaj morate vedeti, preden boste cepljeni s cepivom AFLUNOV

S cepivom AFLUNOV ne smete biti cepljeni:

- če se je pri vas kdaj pojavila nenadna, smrtno nevarna alergijska reakcija na katero koli sestavino cepiva AFLUNOV (navedeno v poglavju 6) ali katere koli ostanke snovi v sledih, kot sledi: jajčne in piščančje beljakovine, ovalbumin, formaldehid, kanamicinsulfat in neomicinsulfat (antibiotika), hidrokortizon ali cetiltrimetilamonijev bromide (CTAB). Znaki alergijske reakcije so lahko med drugim kožni osip, zasoplost in oteklost obraza ali jezika. Vendar bo v primeru pandemije cepljenje s cepivom AFLUNOV za vas morda priporočljivo, če bo takoj na voljo ustrezna medicinska oprema za primer alergijske reakcije.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred cepljenjem s tem cepivom se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

- če ste imeli kakršno koli alergijsko reakcijo na katero koli sestavino cepiva, na jajčne in piščančje beljakovine, na ovalbumin, formaldehid, kanamicinsulfat in neomicinsulfat (antibiotika), hidrokortizon ali cetiltrimetilamonijev bromid (CTAB) (glejte poglavje 6 Vsebinsa pakiranja in dodatne informacije).
- če imate hudo okužbo z vročino (več kot 38 °C). V tem primeru bo zdravnik cepljenje verjetno preložil na kasneje, ko se boste počutili bolje. Blažja okužba kot je prehlad ne predstavlja težave, vendar vam bosta zdravnik ali medicinska sestra svetovala, ali se lahko še vedno cepite s cepivom AFLUNOV,
- če ste imeli krvni pregled zaradi znakov okužbe z nekaterimi virusi. V prvih tednih po cepljenju s cepivom AFLUNOV so lahko rezultati testov napačni. Povejte zdravniku, ki je pregled naročil, da ste bili pred kratkim cepljeni s cepivom AFLUNOV.
- v prisotnosti imunske pomanjkljivosti se cepivo AFLUNOV lahko daje, vendar ni nujno, da bo dosežen zaščitni imunski odziv.

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če imate motnjo strjevanja krvi ali ste nagnjeni k podplutbam.

Po katerem koli injiciranju z iglo ali celo pred njim se lahko pojavi omedlevica. Če ste že kdaj omedleli pri injiciranju, to povejte zdravniku ali medicinski sestri.

Cepivo AFLUNOV vseh cepljenih oseb morda ne zaščiti povsem, še posebej starejših oseb in tistih z oslabljenim imunskim sistemom, kot so bolniki, okuženi z virusom HIV, ali bolniki z dolgotrajnimi osnovnimi bolezenskimi stanji, kot so diabetes, pljučna bolezen ali težave s srcem. Obvestite zdravnika, če imate oslavljen imunski sistem ali dolgotrajno osnovno bolezensko stanje.

V vseh zgoraj naštetih primerih **OBVESTITE ZDRAVNIKA ALI MEDICINSKO SESTRO**, saj morda cepljenje ni priporočljivo ali ga je treba preložiti na kasneje.

Druga zdravila in cepivo AFLUNOV

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta, ali če ste bili cepljeni z drugim cepivom.

Podatki, pridobljeni pri odraslih, kažejo, da se lahko cepivo AFLUNOV daje sočasno s sezonskimi cepivi proti gripi, ki ne vsebujejo adjuvansa. Ni podatkov o dajanju cepiva AFLUNOV s cepivi, ki niso namenjena proti gripi. Če se cepljenju s cepivom AFLUNOV hkrati z drugimi cepivi ni mogoče izogniti, je treba cepivi injicirati vsako v svojo okončino. V takih primerih so lahko neželeni učinki okrepljeni.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se pred cepljenjem s tem cepivom posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Vaš zdravnik bo presodil razmerje med koristmi in možnimi tveganji cepljenja.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri učinki, navedeni v poglavju 4. „Možni neželeni učinki“, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Cepivo AFLUNOV vsebuje natrij in kalij.

Cepivo AFLUNOV vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) in manj kot 1 mmol kalija (39 mg) na odmerek 0,5 ml, kar pomeni, da je v bistvu brez natrija in kalija.

3. Kako se daje cepivo AFLUNOV

Cepivo vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra v skladu z uradnimi priporočili. Odmerek (0,5 ml) cepiva vam bodo injicirali v zgornji del roke (deltoidno mišico) ali zgornji del stegna, odvisno od mišične mase. Cepivo se ne sme nikoli injicirati v veno.

Osebe, stare 6 mesecev ali več:

Prejmejo en odmerek 0,5 ml. Drugi odmerek 0,5 ml cepiva je treba dati po presledku vsaj 3 tednov.

Pri starejših od 70 let so izkušnje omejene.

Otroci, stari manj kot 6 mesecev

Cepljenje pri tej starostni skupini trenutno ni priporočeno.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa cepiva ima lahko tudi cepivo AFLUNOV neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh ljudeh.

Takoj obvestite zdravnika ali pojdite v urgentno ambulantno najbližje bolnišnice, če se pri vas pojavi naslednji resni neželeni učinek – mogoče bo pri vas potrebna nujna medicinska pomoč ali sprejem v bolnišnico:

- oteženo dihanje, omedlevica, šibek in pospešen srčni utrip in kožni izpuščaj – to so simptomi anafilaktične reakcije (zelo huda alergijska reakcija).

Neželeni učinki, opisani v nadaljevanju, so se pojavili pri cepivu AFLUNOV v kliničnih študijah:

Zelo pogosti (pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bolečina/občutljivost na mestu injiciranja,
- trdelost kože na mestu injiciranja,
- pordečeno mesto injiciranja,
- oteklo mesto injiciranja,
- modrica na koži na mestu injiciranja*,
- bolečine v mišicah,
- glavobol,
- utrujenost,
- splošno slabo počutje,
- drgetanje,
- znojenje*,
- siljenje na bruhanje*,
- sprememba prehranjevalnih navad**,
- driska,
- bruhanje,
- znojenje in neobičajno znojenje**,
- zaspanost**,

- razdražljivost**,
- neobičajen jok**,
- zvišana telesna temperatura***.

**O teh neželenih učinkih so poročali pri odraslih in starejših kot o pogostih.*

*** O teh neželenih učinkih so poročali samo pri dojenčkih in malih otrocih, starih od 6 do 35 mesecev.*

****O tem neželenem učinku so poročali kot o zelo pogostem samo pri otrocih, starih od 6 mesecev do 8 let. O njem so poročali kot o pogostem pri mladostnikih in odraslih, starih od 9 do 60 let, in kot o občasnem pri starejših (več kot 61 let).*

Pogosti (pojavi se pri 1 do 10 od 100 bolnikov):

- bolečine v sklepih,
- krvavitev na mestu injiciranja,
- izguba apetita.

Občasni (pojavi se pri 1 do 10 od 1000 bolnikov):

- koprivnica (urtikarija).

Ti neželeni učinki so običajno blagi in izzvenijo v 3 dneh brez zdravljenja. Če ne izzvenijo, SE POSVETUJTE Z ZDRAVNIKOM.

Neželeni učinki pri bolnikih z dolgotrajnimi osnovnimi bolezenskimi stanji, kot so diabetes, pljučna bolezen ali težave s srcem, in oslavljenim imunskim sistemom, kot pri bolnikih, okuženih z virusom HIV (imunsko oslavljenih bolnikih)

Pri teh bolnikih so zelo pogosto poročali o siljenju na bruhanje, bolečinah v sklepih, driski in izgubi apetita. Poleg tega so pogosto poročali o bruhanju.

Drugi redki neželeni učinki, ki so jih opazili po rutinski uporabi:

Spodaj naštetih dodatnih neželenih učinkih so se pojavili v dneh ali tednih po cepljenju z drugim cepivom, imenovanim Focetria H1N1v, ki je podobno cepivu AFLUNOV in ima isti adjuvans. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo tudi pri cepivu AFLUNOV.

- Generalizirana kožna reakcija, vključno s:
 - srbenjem,
 - izpuščajem ali oteklino kože in sluznic,
 - angioedemom (nenormalno oteklostjo kože zaradi alergijske reakcije, ponavadi na območju oči, ustnic, jezika, dlani ali stopal).
- Črevesne motnje, kot so:
 - bolečine v trebuhu.
- Omotičnost, zaspanost.
- Nevrološke motnje, kot so:
 - močna zbadajoča ali utripajoča bolečina vzdolž enega ali več živcev,
 - mravljinčenje,
 - krči,
 - nevritis (vnetje živcev),
 - sinkopa ali presinkopa (omedlevica ali občutek, da boste omedleli).
- Otekle bezgavke, palpitacije (neredno ali močno bitje srca), tahikardija (hitrejše bitje srca kot normalno), slabotnost, bolečina okončin, kašelj in astenija (neobičajna oslabelost)
- Alergijske reakcije, ki so lahko vključevale kratko sapo, sopenje, oteklost grla ali alergijske reakcije, ki povzročijo nevarno znižanje krvnega tlaka, ki lahko, če stanje ni zdravljeno, povzročijo šok. Zdravniki poznajo to možnost, zato imajo za take primere pripravljeno nujno medicinsko pomoč.

Dodatno so se učinki, opisani v nadaljevanju, pojavili v dnevih in tednih po cepljenju s cepivi z adjuvansi ali brez njih, ki se rutinsko uporabljajo vsako leto za preprečevanje sezonske gripe. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo s cepivom AFLUNOV.

- Zmanjšano število trombocitov v krvi, kar lahko povzroči krvavitve ali modrice.
- Vaskulitis (vnetje krvnih žil, ki lahko povzroči kožne izpuščaje, bolečine v sklepih in težave z ledvicami).
- Multififormni eritem (vrsta alergijske kožne reakcije, ki se pojavi v odziv na zdravila, okužbe ali bolezen).
- Nevrološke motnje, kot so encefalomyelitis (vnetje osrednjega živčevja) in vrsta paralize, znana kot Guillain-Barréjev sindrom.
- Otekanje, bolečina in rdečina na mestu injiciranja na območju več kot 10 cm, ki traja več kot en teden (celulitisu podobna reakcija na mestu injiciranja).
- Obsežna oteklina okončine, v katero je bilo injicirano cepivo, ki traja več kot en teden.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva AFLUNOV

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Cepiva AFLUNOV ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepiva ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja cepiva, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo AFLUNOV

- Učinkovina:

Površinski antigeni (hemaglutinin in nevraminidaza)* virusa gripe seva:

sevu A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) podobnega seva (NIBRG-23) (gruša 2.2.1)

7,5 mikrogramov**

na 0,5 ml odmerok

* namnožen v oplojenih kokošjih jajcih iz jat zdravih piščancev

** izraženo v mikrogramih hemaglutinina

- Adjuvans MF59C.1:

Cepivo vsebuje na 0,5 ml 9,75 mg skvalena, 1,175 mg polisorbata 80 in 1,175 mg sorbitantrioleata, 0,66 mg natrijevega citrata in 0,04 mg citronske kisline.

- Druge sestavine zdravila:
Druge sestavine zdravila so: natrijev klorid; kalijev klorid; kalijev dihidrogen fosfat; dinatrijev fosfat dihidrat; magnezijev klorid heksahidrat; kalcijev klorid dihidrat in voda za injekcije.

Izgled cepiva AFLUNOV in vsebina pakiranja

Cepivo AFLUNOV je suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Suspenzija je mlečno-bela tekočina.

Na voljo je v pripravljeni napolnjeni injekcijski brizgi, ki vsebuje en odmerek 0,5 ml za injiciranje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec:

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italija

Izdelovalec

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Nizozemska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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