

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AFLUNOV suspensie injectabilă în seringă preumplută.

Vaccin gripal zoonotic (H5N1) (antigen de suprafață, inactivat, cu adjuvant).

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Antigene de suprafață ale virusului gripal (hemaglutinină și neuraminidază)* din tulpina:

Tulpină similară virusului A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (NIBRG-23) (varianta 2.2.1)

7,5 micrograme**

per doză de 0,5 ml

* cultivat pe ouă fertilizate de găină, provenite din colectivități de găini sănătoase

** exprimat în micrograme hemaglutinină.

Adjuvant MF59C.1 conținând:

scualen	9,75 miligrame per doză de 0,5 ml
polisorbat 80	1,175 miligrame per doză de 0,5 ml
sorbitan trioleat	1,175 miligrame per doză de 0,5 ml
citrat de sodiu	0,66 miligrame per doză de 0,5 ml
acid citric	0,04 miligrame per doză de 0,5 ml

AFLUNOV poate conține urme reziduale de ou și proteine de pui, ovalbumină, kanamicină, sulfat de neomicină, formaldehidă, hidroclorid de neomicină și bromură de cetiltrimetilamoniu, care sunt utilizate în timpul procesului de fabricație (vezi pct. 4.3).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă în seringă preumplută.

Lichid alb lăptos.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Imunizarea activă împotriva virusului gripal A aparținând subtipurii H5N1 la persoane cu vârsta de 6 luni și peste.

AFLUNOV trebuie folosit conform recomandărilor oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Persoane cu vârsta de 6 luni și peste: administrați două doze (0,5 ml fiecare), la interval de 3 săptămâni.

Există date limitate privind administrarea unei a treia doze (de rapel) la interval de 6 luni de la prima doză (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Există experiență limitată privind utilizarea la vârstnici cu vârsta peste 70 ani (vezi pct. 5.1).

În eventualitatea unei pandemii de gripă oficial declarate, provocată de virusul A/H5N1, la persoanele vaccinate anterior cu una sau două doze de AFLUNOV conținând antigen hemaglutinină (HA) derivată dintr-o variantă diferită din același subtip de virus gripal ca și tulpina pandemică de gripă, se poate administra o doză unică de AFLUNOV în loc de două doze cum este necesar în cazul persoanelor nevaccinate anterior (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea AFLUNOV la subiecți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Datele disponibile în prezent la subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 18 ani sunt descrise la punctul 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind schema de dozaj.

Nu sunt disponibile date privind administrarea la copii cu vârsta sub 6 luni.

Mod de administrare

Vaccinul se administrează prin injectare intramusculară, de preferat în partea anterolaterală a coapsei la sugari sau în mușchiul deltoid din partea superioară a brațului la persoanele mai în vârstă.

4.3 Contraindicații

Antecedente de reacție de tip anafilactic (adică reacție care poate pune viața în pericol) la oricare dintre componente sau la urme reziduale (ou și proteine de pui, ovalbumină, kanamicină, sulfat de neomicină, formaldehidă, hidrocortizon și bromură de cetiltrimetilamoniu) conținute în acest vaccin.

Cu toate acestea, în caz de pandemie provocată de tulpina inclusă în acest vaccin, poate fi adecvată administrarea vaccinului la persoane cu antecedente de anafilaxie descrise mai sus, cu condiția să fie disponibile imediat facilități de resuscitare, în caz de necesitate.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Sunt necesare măsuri de precauție în cazul administrării acestui vaccin persoanelor cu hipersensibilitate cunoscută la substanța activă, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 și la urme reziduale (ouă și proteine de pui, ovalbumină, kanamicină, sulfat de neomicină, formaldehidă, hidrocortizon și bromură de cetiltrimetilamoniu).

Ca la toate vaccinurile injectabile, trebuie să existe întotdeauna posibilitatea unui tratament medical imediat și a unei supravegheri adecvate în situațiile rare de reacții anafilactice după administrarea vaccinului.

Vaccinarea ar trebui amânată la pacienții cu boală febrilă până la remiterea febrei.

Persoane imunocompromise

Persoanele imunocompromise, din cauza utilizării terapiei imunosupresoare, a unui defect genetic, a infecției cu HIV sau a altor cauze, pot avea un răspuns imunitar redus la imunizarea activă.

Vaccinul nu trebuie administrat în niciun caz intravascular sau intradermic.

Nu există date privind administrarea AFLUNOV pe cale subcutanată. Ca urmare, furnizorii de servicii medicale trebuie să evalueze beneficiile și posibilele riscuri ale administrării vaccinului la persoane cu trombocitopenie sau cu orice tulburări de coagulare, în cazul cărora ar fi contraindicată administrarea intramusculară, cu excepția cazului în care beneficiile potențiale depășesc riscul de hemoragii.

Protecția împotriva gripei

Nu s-a stabilit nicio corelație între răspunsul imunitar și protecția împotriva gripei induse de virusul gripal A (H5N1).

Este posibil ca nu toate persoanele vaccinate să dezvolte un răspuns imunitar de protecție.

S-a observat un oarecare nivel de imunitate cu reactivitate încrucișată împotriva virusurilor H5N1 aparținând unor variante diferite de cea conținută în vaccin. Cu toate acestea, nu se cunoaște nivelul de protecție care poate fi obținut împotriva altor variante ale tulpinilor H5N1 (vezi pct. 5.1).

Nu există date disponibile cu privire la siguranță, imunogenitate sau eficacitate care să susțină posibilitatea interschimbării AFLUNOV cu alte vaccinuri monovalente H5N1.

Sincopa (leșinul) poate să apară după, sau chiar înaintea oricărei vaccinări, ca un răspuns psihogen la acul de seringă. Aceasta poate fi însoțită de mai multe semne neurologice, de exemplu tulburare temporară a vederii, parestezie și mișcări tonico-clonice ale membrelor în timpul recuperării. Este important să fie disponibile mijloacele pentru prevenirea rănirii ca urmare a leșinului.

Excipienți cu efect cunoscut

Sodiu

Acest vaccin conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Potasiu

Acest vaccin conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

AFLUNOV poate fi administrat concomitent cu vaccinuri gripale sezoniere fără adjuvant, iar injecțiile trebuie administrate în membre diferite.

Nu există date disponibile privind administrarea concomitentă a AFLUNOV cu alte vaccinuri, diferite de vaccinurile gripale sezoniere fără adjuvant.

Dacă este luată în considerare administrarea concomitentă cu alt vaccin, injectarea trebuie efectuată în membre diferite. Trebuie luat în considerare faptul că reacțiile adverse pot fi mai intense.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele limitate provenind de la femeile care au rămas gravide în timpul studiilor clinice cu vaccinurile AFLUNOV sau cu vaccinuri pandemice vH1N1 similare cu adjuvant MF59C.1 nu au fost suficiente pentru a furniza informații referitoare la riscurile asociate cu vaccinul în timpul sarcinii.

Cu toate acestea, se estimează că în timpul pandemiei de gripă H1N1 din 2009 au fost vaccinate în timpul sarcinii mai mult de 90000 femei, cu vaccinul Focetria (un vaccin pandemic H1N1 similar cu AFLUNOV) care conține aceeași cantitate de adjuvant MF59C.1 ca AFLUNOV.

Evenimentele adverse raportate spontan după punerea pe piață și un studiu intervențional nu sugerează efecte dăunătoare directe sau indirecte induse de expunerea la Focetria în timpul sarcinii.

În plus, două studii observaționale mari concepute pentru a evalua siguranța expunerii la Focetria în timpul sarcinii nu au indicat rate crescute de diabet gestațional, preeclampsie, avorturi, copii născuți morți sau cu greutate scăzută la naștere, prematuritate, decese neonatale și malformații congenitale în rândul celor aproximativ 10000 gravide vaccinate și al copiilor acestora, comparativ cu grupurile de control nevaccinate.

Având în vedere că se preconizează ca AFLUNOV să nu fie folosit într-o situație de urgență, administrarea sa în timpul sarcinii poate fi amânată ca măsură de precauție.

Furnizorii de servicii medicale trebuie să evalueze beneficiile și potențialele riscuri ale administrării vaccinului la femeile însărcinate, luând în considerare recomandările oficiale.

Alăptarea

Nu există date cu privire la utilizarea AFLUNOV pe perioada alăptării. Înainte de administrarea AFLUNOV în timpul alăptării, trebuie luate în considerare potențialele beneficii pentru mamă și riscurile la care este supus sugarul.

Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea la om. Un studiu la iepuri nu a evidențiat efecte toxice ale AFLUNOV asupra funcției de reproducere și dezvoltării (vezi pct. 5.3). Nu a fost evaluată fertilitatea masculină la animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Aflunov nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unele dintre reacțiile adverse menționate la pct. 4.8 pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța vaccinului H5N1 combinat cu adjuvantul MF59C.1 (7,5 sau 15 micrograme hemaglutinină, HA) care conține fie tulpina A/turkey/Turkey/1/2005, fie A/Vietnam/1194/2004 a fost evaluată în nouă studii clinice efectuate la subiecți sănătoși la care au participat 5 055 de adulți și vârstnici (7,5 sau 15 micrograme HA), și copii (7,5 micrograme HA). Au fost 4 041 de subiecți adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani și 540 de subiecți vârstnici cu vârsta de 61 de ani și peste. Populația de copii și adolescenți a inclus 214 subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni, 167 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani și 93 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani.

Profilul general de siguranță a fost similar în rândul populațiilor de adulți, vârstnici și copii.

Indiferent de doza de antigen sau grupa de vârstă, cele mai multe reacții adverse locale și sistemice, apărute după administrare, au fost de scurtă durată, cu debut aproape de momentul vaccinării și au fost ușoare sau moderate ca severitate. În toate studiile s-a înregistrat o tendință generală de scădere a numărului de raportări referitoare la reacții adverse locale după a doua doză de vaccin, comparativ cu cele de după prima administrare.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

La adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ($\geq 10\%$) au fost durerea la nivelul locului de injectare (59%), mialgia (34%), cefaleea (26%), eritemul la nivelul locului de injectare (24%), oboseala (24%), indurația la nivelul locului de injectare (21%), tumefierea la nivelul locului de injectare (15%), frisoanele (13%) și starea generală de rău (13%).

La subiecții vârstnici (≥ 61 de ani), reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ($\geq 10\%$) au fost durerea la nivelul locului de injectare (35%), mialgia (24%), eritemul la nivelul locului de injectare (17%), durerea de cap (16%), frisoanele (12%), fatigabilitatea (10%) și starea generală de rău (10%).

La copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ($\geq 10\%$) au fost durerea la nivelul locului de injectare (95%), cefaleea (61%), mialgia (60%), oboseala (41%), eritemul la nivelul locului de injectare (60%), indurația la nivelul locului de injectare (34%), tumefierea la nivelul locului de injectare (34%), starea generală de rău (32%), greața (25%), transpirația (18%), frisoanele (19%), diareea (18%) și echimoza la nivelul locului de injectare (16%).

La sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ($\geq 10\%$) au fost înroșirea la nivelul locului de injectare (62%), iritabilitatea (57%), sensibilitatea (55%), plânsul neobișnuit (48%), somnolența (45%), indurația la nivelul locului de injectare (38%), tumefierea la nivelul locului de injectare (37%), modificarea obiceiurilor alimentare (36%), diareea (34%), febra (27%), echimoza la nivelul locului de injectare (19%), vărsăturile (10%), transpirația (10%) și transpirația neobișnuită (10%).

Frecvența reacțiilor adverse solicitate și nesolicitate raportate după administrarea oricărei doze de vaccinare (adică prima doză, a doua doză sau doza de rapel) în funcție de vârsta subiectului sunt prezentate conform următoarei convenții MedDRA privind frecvența și clasificării pe aparate, sisteme și organe:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
Tulburări ale sistemului imunitar				Anafilaxie
Tulburări metabolice și de nutriție	Modificări ale obiceiurilor alimentare ¹	Pierderea apetitului alimentar		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee			
Tulburări gastro-intestinale	Greață ² , diaree ² , vărsături ²			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Transpirație ² , transpirație neobișnuită ¹		Urticarie	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie	Artralgie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Tumefiere la nivelul locului de injectare, durere la nivelul locului de injectare, indurație la nivelul locului de injectare, sensibilitate la nivelul locului de injectare ¹ , eritem la nivelul locului de injectare, echimoză la nivelul locului de injectare ² , oboseală, stare generală de rău, frisoane/	Hemoragie la nivelul locului de injectare		Anafilaxie

	tremurat, somnolență ¹ , iritabilitate ¹ , plâns neobișnuit ¹ , febră ³			
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--

¹ Raportate numai la subiecții copii și adolescenți cu vârsta 6-35 de luni

² Raportate ca frecvente la adulți (18-60 de ani) și vârstnici (≥ 61 de ani)

³ Raportate ca foarte frecvente numai la copii și adolescenți cu vârsta între 6 luni și 8 ani. Raportate ca frecvente la adolescenți și adulți cu vârsta cuprinsă între 9-60 de ani și mai puțin frecvente la vârstnici (≥ 61 de ani).

De regulă, majoritatea acestor reacții adverse dispăre în 3 zile, fără tratament.

Studii clinice la grupe speciale de pacienți

Reacțiile adverse la grupe speciale de pacienți au fost evaluate în două studii clinice, V87_25 și V87_26, care au inclus subiecți adulți (18 – 60 ani) și vârstnici (≥61 ani), fie sănătoși, fie cu afecțiuni medicale subiacente sau cu afecțiuni imunosupresoare.

În cadrul studiilor V87_25 și V87_26, siguranța AFLUNOV la subiecții adulți sănătoși și vârstnici a fost comparabilă cu datele privind siguranța existente, provenite din studii clinice anterioare. Cu toate acestea, la subiecții imunocompromiși cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 ani, au fost semnalate rate ușor mai mari (13,0%) de senzație de greață. În plus, atât la subiecții adulți, cât și la cei vârstnici, imunocompromiși sau cu afecțiuni medicale subiacente, au fost semnalate rate mai mari de artralgie (până la 23,3%).

În cadrul acestor două studii, au fost înregistrate suplimentar următoarele reacții adverse solicitate, semnalate la toți subiecții cărora li s-a administrat AFLUNOV, indiferent de vârstă sau de starea de sănătate, cu următoarele frecvențe: diaree (până la 11,9%), pierdere a poftei de mâncare (până la 10,9%) și vărsături (până la 1,7%). În ambele studii, în rândul subiecților cu afecțiuni medicale subiacente și cu afecțiuni imunosupresoare, diareea, pierderea poftei de mâncare și vărsăturile au fost semnalate cu o frecvență mai mare, comparativ cu subiecții sănătoși.

Supravegherea după punerea pe piață

Nu există experiență după punerea pe piață pentru AFLUNOV.

În plus față de evenimentele adverse enumerate provenite din studiile clinice, următoarele evenimente adverse au fost raportate din supravegherea după punerea pe piață cu vaccinul H1N1v Focetria (autorizat pentru utilizare începând cu vârsta de 6 luni în timpul pandemiei de gripă din 2009 și care conține același adjuvant MF59 și este fabricat folosind același proces ca AFLUNOV).

Tulburări hematologice și limfatice

Limfadenopatie

Tulburări ale sistemului imunitar

Reacții alergice, anafilaxie incluzând dispnee, bronhospasm, edem laringian, care în cazuri rare au determinat apariția șocului

Tulburări ale sistemului nervos

Amețeală, somnolență, sincopă, presincopă, nevralgie, parestezie, convulsii și nevrită

Tulburări cardiace

Palpitații, tahicardie

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Tuse

Tulburări gastro-intestinale
Dureri abdominale

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat
Reacții cutanate generalizate incluzând prurit, erupție cutanată nespecifică, angioedem

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv
Slăbiciune musculară, dureri la nivelul extremităților

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare
Astenie

S-au raportat următoarele evenimente adverse suplimentare în cadrul supravegherii după punerea pe piață pentru vaccinurile trivalente sezoniere fără adjuvant, la toate grupele de vârstă și pentru un vaccin trivalent sezonier cu adjuvant MF59, din subunități, autorizat pentru a fi administrat la subiecți vârstnici cu vârsta de 65 ani și peste:

Tulburări hematologice și limfatice
Trombocitopenie (în anumite cazuri, număr de trombocite sub 5000/mm³, reversibil)

Tulburări ale sistemului nervos
Tulburări neurologice, cum sunt encefalomielite și sindromul Guillain Barré

Tulburări vasculare
Vasculită ce poate fi asociată cu implicare renală tranzitorie

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat
Eritem polimorf

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare
Tumefiere extinsă a membrului la nivelul căruia se administrează injecția, cu durata de peste o săptămână, reacție de tip celulită la nivelul locului de injectare (unele cazuri de tumefiere, durere și eritem extinzându-se pe o suprafață de peste 10 cm și având o durată de peste 1 săptămână)

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Vaccinuri gripale, codul ATC J07BB02.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiile clinice cu AFLUNOV au fost efectuate fie cu tulpina precedentă, A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (variante 1), fie cu tulpina actuală, A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (variante 2.2.1) a vaccinului.

Răspunsul imunitar la AFLUNOV A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) și A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)

Adulți (cu vârsta cuprinsă între 18 - 60 ani)

S-a efectuat un studiu clinic de fază II (V87P1) cu vaccinul AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) la un eșantion de 312 adulți sănătoși. S-au administrat două doze de AFLUNOV la interval de 3 săptămâni, la un eșantion de 156 adulți sănătoși. Imunogenitatea a fost evaluată la 149 subiecți.

În studiul clinic de fază III (V87P13) au fost înrolați 2693 subiecți adulți, iar la 2566 dintre aceștia li s-au administrat două doze de AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) la interval de 3 săptămâni. Imunogenitatea a fost evaluată la un sub-eșantion (N=197) de subiecți.

Într-un al treilea studiu clinic (V87P11) au fost înrolați 194 subiecți adulți, cărora li s-au administrat două doze de AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) la interval de 3 săptămâni. Imunogenitatea a fost evaluată la 182 subiecți.

Rata de seroprotecție*, rata de seroconversie** și factorul de seroconversie*** pentru anticorpul anti-HA la H5N1 A/Vietnam/1194/2004 și la H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 la adulți, măsurate prin analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică) au fost următoarele:

Anticorp Anti-HA (SRH)	Studiul V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 zile după a 2-a doză N=149	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 zile după a 2-a doză N=197	Studiul V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 zile după a 2-a doză N=182
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Rata de seroconversie (Î 95%)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Factorul de seroconversie (Î 95%***)	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anticorp Anti-HA (SRH)	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 zile după a 2-a doză N=69	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 zile după a 2-a doză N=128	-
Status serologic la momentul inițial	<4 mm ²	≥4 mm ²	-
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Rata de seroconversie (Î 95%)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Factorul de seroconversie (Î 95%***)	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

* Seroprotecție: zona SRH ≥25 mm²

** Seroconversia a fost definită ca o arie SRH ≥25 mm² pentru subiecții care au fost seronegativi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1 ≤4 mm²) sau ca o creștere semnificativă (de cel puțin 50%) în zona SRH pentru subiecții care au fost seropozitivi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1 >4 mm²)

*** raporturi ale mediilor geometrice (RMG) ale SRH

Rezultatele la testul de microneutralizare (MN) pentru tulpina omologă A/Vietnam/1194/2004 au indicat o rată de seroprotecție și o rată de seroconversie între 67% (60-74) și 85% (78-90) și respectiv între 65% (58-72) și 83% (77-89). Răspunsul imunitar la vaccinare, evaluat prin testul MN, corespunde rezultatelor obținute prin analiza SRH.

În studiul V87P11, rezultatele la testul MN pentru tulpina omologă A/turkey/Turkey/1/2005 au indicat o rată de seroprotecție de 85% (79-90) și o rată de seroconversie de 93% (89-96). Răspunsul imunitar la vaccinare, evaluat prin testul MN, corespunde rezultatelor obținute prin analiza SRH.

Persistența anticorpilor după vaccinarea primară la această populație a fost evaluată prin testul de inhibare a hemaglutinării (IH), analiza SRH și testul MN. În comparație cu nivelurile de anticorpi

obținute în ziua 43 după încheierea schemelor de vaccinare primară, nivelurile de anticorpi în ziua 202 erau mai reduse cu 1/5 până la 1/2 față de nivelurile precedente ale acestora.

Vârstnici (>61 ani)

Rata de seroprotecție*, rata de seroconversie** și factorul de seroconversie*** pentru anticorpul anti-HA la H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 și la H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005) la subiecți cu vârsta de 61 ani și peste (un număr limitat de subiecți avea vârsta peste 70 ani; N=123), măsurate prin analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică), evaluate în trei studii clinice, au fost următoarele:

Anticorp Anti-HA (SRH)	Studiul V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 zile după a 2-a doză N=84 ^a	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 zile după a 2-a doză N=210 ^b	Studiul V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 zile după a 2-a doză N=132 ^c
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Rata de seroconversie (Î 95%)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Factorul de seroconversie (Î 95%***)	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anticorp Anti-HA (SRH)	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 zile după a 2-a doză N=66	Studiul V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 zile după a 2-a doză N=143
Status serologic la momentul inițial	<4 mm ²	≥4 mm ²
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Rata de seroconversie (Î 95%)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Factorul de seroconversie (Î 95%***)	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

^a Cu vârsta cuprinsă între 62 și 88 ani; ^b Cu vârsta cuprinsă între 61 și 68 ani; ^c Cu vârsta cuprinsă între 61 și 89 ani;

* Seroprotecție: arie SRH ≥25 mm²

** Seroconversia a fost definită ca o arie SRH ≥25 mm² pentru subiecții care au fost seronegativi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1 ≤4 mm²) sau ca o creștere semnificativă (de cel puțin 50%) în zona SRH pentru subiecții care au fost seropozitivi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1 >4 mm²)

*** RMG ale SRH

Rezultatele la testul MN pentru tulpina omologă A/Vietnam/1194/2004 (studiile V87P1 și V87P13) au indicat o rată de seroprotecție și o rată de seroconversie între 57% (50-64) și 79% (68-87) și respectiv între 55% (48-62) și 58% (47-69). Rezultatele la testul MN, similar rezultatelor la analiza SRH, au demonstrat un răspuns imunitar puternic după încheierea seriei de primovaccinare la o populație de subiecți vârstnici.

În studiul V87P11, rezultatele la testul MN pentru tulpina omologă A/turkey/Turkey/1/2005 au indicat o rată de seroprotecție de 68% (59-75) și o rată de seroconversie de 81% (74-87). Răspunsul imunitar la vaccinare, evaluat prin testul MN, corespunde rezultatelor obținute prin analiza SRH.

Persistența anticorpilor după vaccinare primară la subiecți vârstnici, evaluată prin testul IH, analiza SRH și testul MN a scăzut de la 1/2 la 1/5 din nivelul acestora după vaccinare, în ziua 202, comparativ cu ziua 43 după încheierea schemelor de vaccinare primară. S-a obținut seroprotecție la 6 luni la un procent de până la 50% (N=33) dintre subiecții vârstnici cu vârsta între 62 și 88 ani la care s-a efectuat imunizarea cu AFLUNOV în cadrul studiului V87P1.

S-a administrat o a treia doză (de rapel) de AFLUNOV după 6 luni sau mai mult de la vaccinare primară. Sunt prezentate rezultatele la evaluarea prin analiza SRH.

Rata de seroprotecție*, rata de seroconversie** și factorul de seroconversie*** pentru anticorpii anti-HA la H5N1 A/Vietnam/1194/2004, măsurate prin analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică) au fost următoarele:

	Studiul V87P1 Adulți rapel după a 2-a doză	Studiul V87P2 Adulți rapel după a 2-a doză	Studiul V87P1 Vârstnici rapel după a 2-a doză
SRH	N=71	N=13	N=38
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Rata de seroconversie (Î 95%)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Factorul de seroconversie (Î 95%***)	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Seroprotecție: arie SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Seroconversia a fost definită ca o arie SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ pentru subiecții care au fost seronegativi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1 $\leq 4 \text{ mm}^2$) sau ca o creștere semnificativă (de cel puțin 50%) în zona SRH pentru subiecții care au fost seropozitivi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1 $> 4 \text{ mm}^2$)

*** RMG ale SRH

Date privind reactivitatea încrucișată la adulți

Răspunsul imunitar încrucișat determinat de A/Vietnam/1194/2004 împotriva virusurilor gripale A/turkey/Turkey/1/2005 și A/Indonesia/5/2005

S-a detectat prezența unui anumit răspuns imunitar heterolog împotriva virusurilor gripale A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; varianta 2.2.1) și A/Indonesia/5/2005 (varianta 2.1), atât după a doua, cât și după a treia vaccinare, indicând reactivitatea încrucișată a vaccinului conținând tulpina 1 împotriva tulpinilor tip 2.

Rata de seroprotecție*, rata de seroconversie** și factorul de seroconversie*** pentru anticorpii anti-HA la H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 după administrarea celei de-a doua doze la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 ani, măsurate prin analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică) și prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH), au fost următoarele:

	Anticorp anti-HA	Studiul V87P12 21 zile după a 2-a doză N=60	Studiul V87P3 21 zile după a 2-a doză N=30	Studiul V87P13 21 zile după a 2-a doză N=197
SRH	Rata de seroprotecție (Î 95%)*	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Rata de seroconversie (Î 95%)**	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Factorul de seroconversie (Î 95%***)	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=60	N=30	N=197
IH	Rata de seroprotecție (Î 95%)°	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Rata de seroconversie (Î 95%)°	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Factorul de seroconversie (Î 95%)°°	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Seroprotecție: arie SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Seroconversia a fost definită ca o arie SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ pentru subiecții care au fost seronegativi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1 $\leq 4 \text{ mm}^2$) sau ca o creștere semnificativă (de cel puțin 50%) în zona SRH pentru subiecții care au fost seropozitivi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1 $> 4 \text{ mm}^2$)

**** RMG ale SRH

° măsurate prin testul IH ≥ 40

°° RMG ale IH

Rezultatele la testul MN pentru cele 3 studii clinice din tabelul de mai sus au indicat o rată de seroprotecție și o rată de seroconversie pentru A/turkey/Turkey/2005 între 10% (2-27) și 39% (32-46) și respectiv între 10% (2-27) și 36% (29-43). Rezultatele la testul MN au indicat o valoare a RMG pentru A/turkey/Turkey/2005 de la 1,59 până la 2,95.

Răspunsul imunitar încrucișat determinat de A/turkey/Turkey/1/2005 împotriva virusurilor gripale A/Indonesia/5/2005 și A/Vietnam/1194/2004

În studiul V87P11 s-a detectat prezența unui anumit răspuns imunitar heterolog împotriva virusului gripal A/Indonesia/5/2005 (tulpina 2.1) după a doua vaccinare, indicând reactivitatea încrucișată a vaccinului conținând varianta tip 2.2.1 împotriva tulpinilor cu varianta tip 2.1.

Rata de seroprotecție*, rata de seroconversie** și factorul de seroconversie*** pentru anticorpii anti-HA la H5N1 A/Indonesia/5/2005 și la A/Vietnam/1194/2004 după administrarea celei de-a doua doze la adulți (18 - 60 ani) și vârstnici (≥61 ani), măsurate prin analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică) și prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH), au fost următoarele:

Anticorp anti-HA		V87P11 Adulți (18-60 ani) N=182		V87P11 Vârstnici (61-89 ani) ^a N=132	
		A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004	A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004
SRH	Rata de seroprotecție (Î 95%)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 52-69	45 (37-54)
	Rata de seroconversie (Î 95%)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Factorul de seroconversie (Î 95%***)	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	
IH	Rata de seroprotecție (Î 95%) ^o	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Rata de seroconversie (Î 95%) ^o	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Factorul de seroconversie (Î 95%) ^{oo}	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 intervalul de vârstă efectiv al populației înrolate

* Seroprotecția: aria SRH ≥25 mm²

** Seroconversia a fost definită ca o arie SRH ≥25 mm² pentru subiecții care au fost seronegativi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1 ≤4 mm²) sau ca o creștere semnificativă (de cel puțin 50%) în aria SRH pentru subiecții care au fost seropozitivi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1 >4 mm²)

**** RMG ale SRH

^o măsurate prin testul IH ≥40

^{oo} RMG ale IH

Rezultatele la testul MN pentru A/Indonesia/5/2005 au indicat o rată de seroprotecție de 38% (31-45) la adulți (18-60 ani) și de 14% (8-20) la vârstnici (≥61 ani); o rată de seroconversie de 58% (50-65) la adulți și de 30% (23-38) la vârstnici și o valoare a RMG de 4,67 (3,95-5,56) la adulți și de 2,19 (1,86-2,58) la vârstnici.

Rezultatele la testul MN pentru A/Vietnam/1194/2004 au indicat o rată de seroprotecție de 10% (6-16) la adulți (18-60 ani) și de 6% (3-11) la vârstnici (≥61 ani); o rată de seroconversie de 19% (13-25) la adulți și de 7% (4-13) la vârstnici și o valoare a RMG de 1,86 (1,63-2,12) la adulți și de 1,33 (1,17-1,51) la vârstnici.

Reactivarea memoriei imunitare pe termen lung prin rapel:

Administrarea unei doze unice de AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) a indus un răspuns serologic crescut și rapid la subiecții primovaccinați cu 6 până la 8 ani în urmă cu două doze dintr-un vaccin surogat H5N diferit, cu aceeași formulă ca AFLUNOV, însă conținând tulpina H5N3.

Într-un studiu clinic de fază I (Studiul V87P3), subiecților adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 ani primovaccinați în urmă cu 6 până la 8 ani cu 2 doze de vaccin H5N3 /A/Duck/Singapore/97 cu adjuvant MF59 li s-au administrat 2 doze de rapel de AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004). Rezultatele obținute la analiza SRH după administrarea primei doze, care sunt similare primovaccinării pre-pandemice plus o doză de rapel heterologă unică, au evidențiat rate de seroprotecție și seroconversie de 100% (74 - 100) și o creștere de 18 ori în aria SRH (RMG).

Scheme de vaccinare alternative:

Într-un studiu clinic de evaluare a 4 scheme de vaccinare diferite la 240 subiecți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 ani, în care cea de-a doua doză a fost administrată la 1, 2, 3 sau 6 săptămâni de la prima doză de AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004), la toate grupurile schemelor de vaccinare s-au atins niveluri ridicate de anticorpi, evaluate prin rezultatele la analiza SRH, după 3 săptămâni de la a doua vaccinare. Ratele de seroprotecție evaluate prin rezultatele la analiza SRH s-au încadrat în intervalul cuprins între 86% și 98%, ratele de seroconversie între 64% și 90%, iar RMG între 2,92 și 4,57. Magnitudinea răspunsului imunitar a fost mai scăzută în grupul la care s-a administrat cea de-a doua doză 1 săptămână mai târziu și mai ridicată la grupurile cu scheme de vaccinare bazate pe intervale mai lungi de timp.

Subiecți cu afecțiuni medicale subiacente sau cu afecțiuni imunosupresoare:

Imunogenitatea AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) la subiecți adulți (18-60 ani) și vârstnici (≥ 61 ani) cu afecțiuni medicale subiacente (studiul V87_25) sau cu afecțiuni imunosupresoare (în principal subiecți infectați cu HIV) (studiul V87_26), comparativ cu adulți (18-60 ani) și vârstnici (≥ 61 ani) sănătoși, a fost evaluată în două studii clinice randomizate, controlate, de fază III (utilizând drept comparator un vaccin gripal trivalent sezonier inactivat compus din subunități, cu adjuvant MF59, autorizat pentru utilizare la subiecți vârstnici cu vârsta de 65 ani și peste). În cadrul studiilor V87_25 și V87_26, 96 și respectiv 67 subiecți aveau vârsta de peste 70 ani. În ambele studii, imunogenitatea AFLUNOV a fost demonstrată prin analizele IH, SRH și MN, atât în urma primei, cât și a celei de-a doua doze.

Aria medie geometrică*, rata de seroprotecție*, rata de seroconversie* și factorul de seroconversie** pentru anticorpii anti-HA împotriva virusului H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, măsurate prin analize SRH la 21 zile de la administrarea celei de-a doua doze, au fost după cum urmează:

Studiul V87_25				
	Adulți (20- 60 ani) ^a	Adulți (19- 60 ani) ^a	Vârstnici (61-84 ani) ^a	Vârstnici (61-79 ani) ^a
Anticorp Anti HA (SRH)	Cu afecțiuni medicale N=140	Sănătoși N=57	Cu afecțiuni medicale N=143	Sănătoși N=57
Aria medie geometrică (Î 95%)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Rata de seroconversie (Î 95%)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)

Factorul de seroconversie (Î 95%)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Studiul V87_26				
	Adulți (20- 60 ani) ^a	Adulți (18- 59 ani) ^a	Vârstnici (61-84 ani) ^a	Vârstnici (61-91 ani) ^a
Anticorp Anti HA (SRH)	Imuno-compromiși N=143	Sănătoși N=57	Imuno-compromiși N=139	Sănătoși N=62
Aria medie geometrică (Î 95%)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Rata de seroprotecție (Î 95%)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Rata de seroconversie (Î 95%)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Factorul de seroconversie (Î 95%)**	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 intervalul de vârstă efectiv al populației înrolate

* măsurate prin analiza SRH seroprotecție: aria SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$, seroconversie: aria SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$, pentru subiecții cu o arie SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$ la momentul inițial, sau o creștere de cel puțin 50% a ariei SRH pentru subiecții cu $>4 \text{ mm}^2$.

** raporturi ale mediilor geometrice ale SRH

Rezultatele celor două studii clinice referitoare la IH au evidențiat valori mai reduse decât cele raportate în studiile anterioare. Ratele de seroconversie împotriva tulpinii omologe A/turkey/Turkey/1/2005 au fost cuprinse între 37,50% și 43,10% la adulți sănătoși și, respectiv, între 19,18% și 26,47% la adulți cu afecțiuni imunosupresoare sau cu afecțiuni medicale subiacente; ratele de seroconversie au fost cuprinse între 21,43% și 30,65% la subiecți vârstnici sănătoși și între 24,49% și 27,86% la subiecți vârstnici cu afecțiuni imunosupresoare sau cu afecțiuni medicale subiacente. În ambele studii au fost observate tendințe similare în privința ratelor de seroprotecție.

Rezultatele testului MN împotriva tulpinii omologe A/turkey/Turkey/1/2005 indică o rată de seroconversie de 66,67% la adulți sănătoși și respectiv o rată cuprinsă între 33,57% și 54,14% la adulți cu afecțiuni imunosupresoare sau cu afecțiuni medicale subiacente; ratele de seroconversie au fost cuprinse între 24,39% și 29,03% la subiecți vârstnici sănătoși și între 31,65% și 39,42% la subiecți vârstnici cu afecțiuni imunosupresoare sau cu afecțiuni medicale subiacente. În ambele studii au fost observate tendințe similare în privința ratelor de seroprotecție.

Atât în studiul V87_25, cât și în studiul V87_26, titrurile de anticorpi mai scăzute (măsurate cu testele IH, SRH și MN) și ratele de seroprotecție reduse la subiecți adulți și vârstnici (cu vârsta ≥ 61 ani) cu afecțiuni imunosupresoare sau cu afecțiuni medicale subiacente, sugerează că este posibil ca AFLUNOV să nu determine același nivel de protecție împotriva tulpinii A/H5N1 ca în cazul adulților sănătoși (vezi pct. 4.4). Aceste studii au furnizat date limitate privind imunogenitatea la subiecți cu unele afecțiuni medicale subiacente (în special insuficiență renală și boală cardiovasculară periferică) și imunosupresoare (în special pacienți primitori de transplant și pacienți sub tratament oncologic). În aceste studii, titrurile de anticorpi mai scăzute și ratele de seroprotecție reduse împotriva tulpinii omologe H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 au fost măsurate și la subiecți vârstnici sănătoși, în comparație cu adulții sănătoși, deși studii anterioare demonstraseră inducerea unor răspunsuri imunogene suficiente împotriva tulpinilor H5N1 (vezi mai sus pentru informații despre vârstnici).

Copii și adolescenți

Imunogenitatea aH5N1 la copii și adolescenți a fost evaluată în studiile V87P6 și V87_30.

Studiul V87P6 cu AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) a fost efectuat la un eșantion de 471 copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani. S-au administrat două doze de AFLUNOV (7,5 micrograme HA cu 100% MF59 adjuvant, 0,5 ml fiecare) la interval de trei săptămâni și o a treia doză (7,5 micrograme HA cu 100% MF59 adjuvant, 0,5 ml) după 12 luni de la prima doză.

După 3 săptămâni de la a doua vaccinare (ziua 43), la toate grupele de vârstă (adică 6 până la 35 luni, 3 până la 8 ani și 9 până la 17 ani) s-au atins titruri crescute de anticorpi la tulpina (A/Vietnam/1194/2004), evaluate prin analiza SRH (*single radial haemolysis* – hemoliza radială unică) și prin testul de Inhibare a hemaglutinării (IH), prezentate în tabelul de mai jos.

		Copii (între 6 și 35 luni)	Copii (între 3 și 8 ani)	Adolescenți (între 9 și 17 ani)
		N=134	N=91	N=89
IH	Rata de seroprotecție (Î 95%)* Ziua 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Rata de seroconversie (Î 95%)** Ziua 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Factorul de seroconversie (Î 95%*** între Ziua 43 și Ziua 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Rata de seroprotecție (Î 95%)° Ziua 43	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Rata de seroconversie (Î 95%)°° Ziua 43	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Factorul de seroconversie (Î 95%)°°° între Ziua 43 și Ziua 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Seroprotecția definită ca titru HI $\geq 1:40$

** Seroconversia definită ca titru nedetectabil la $\geq 1:40$ sau o creștere de 4 ori față de un titru detectabil din Ziua 1

*** Raporturi ale mediilor geometrice ale HI

° Seroprotecție: arie SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

°° Seroconversia a fost definită ca o arie SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ pentru subiecții care au fost seronegativi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1 $\leq 4 \text{ mm}^2$) sau ca o creștere semnificativă (de cel puțin 50%) în aria SRH pentru subiecții care au fost seropozitivi la momentul inițial (arie SRH în ziua 1 $> 4 \text{ mm}^2$)

°°° Raporturi ale mediilor geometrice ale SRH

Rezultatele la testul MN pentru A/Vietnam/1194/2004 indică o rată de seroprotecție de 99% (Î 95%: 94-100), o rată de seroconversie de la 97% (Î 95%: 91-99) până la 99% (Î 95%: 96-100) și o valoare a RMG de la 29 (Î 95%: 25-35) până la 50 (Î 95%: 44-58).

Studiul V87_30 a fost un studiu multicentric randomizat, în regim orb pentru observator, pentru a măsura imunogenitatea a șase formulări de H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 și adjuvant MF59. În acest studiu, 420 de subiecți pediatrici cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 8 ani au fost împărțiți în două cohorte de vârstă: 6 până la 35 de luni (N=210) și 3 până la 8 ani (N=210).

Vaccinul a fost administrat în două injecții separate, la interval de 3 săptămâni. Concentrațiile de anticorpi împotriva A/turkey/Turkey/1/2005 au fost măsurate prin teste HI și MN la trei săptămâni după a doua vaccinare (Ziua 43). Răspunsul imunologic pentru formularea aprobată (7,5 micrograme HA cu adjuvant MF59 100%, doză de 0,5 ml) și formularea de studiu cu jumătate din conținutul de antigen (3,75 micrograme HA cu adjuvant MF59 100%, doză de 0,5 ml) este prezentat mai jos.

Formulare		7,5 mcg HA/ adjuvant MF59 100%		3,75 mcg HA/ adjuvant MF59 100%	
Grupe de vârstă		6 până la 35 luni	3 până la 8 ani	6 până la 35 luni	3 până la 8 ani
		N=31	N=36	N=36	N=33
HI	Rată de seroprotecție (Î 95%) * Ziua 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Rată de seroconversie (Î 95%)** Ziua 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Factor de seroconversie (Î 95%)*** Ziua 43 până în Ziua 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% cu titru $\geq 1:40$ (Î 95%) Ziua 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Rată de seroconversie (Î 95%)** Ziua 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Factor de seroconversie (Î 95%)*** Ziua 43 până în Ziua 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Seroprotecția definită ca titru HI $\geq 1:40$

** Seroconversia definită ca titru nedetectabil la $\geq 1:40$ sau o creștere de 4 ori față de un titru detectabil din Ziua 1

*** Raporturi ale mediilor geometrice ale titrului

Informații din studii non-clinice

Eficacitatea la expunerea la virusuri omologe și heterologe față de tulpinile vaccinului a fost evaluată prin modelul de expunere la dihor domestic (studiul 765-N106857). Au fost testate vaccinul AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004 varianta 1) și un vaccin H5N1 similar AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005 varianta 2.2.1). Animalele au primit una sau două doze de vaccin conținând 3,75 sau 7,5 micrograme de antigen, urmate de expunerea intranasală, în ziua 42 după cea de a doua doză de vaccin, la o doză letală de virus A/Vietnam/1203/04.

Toate animalele care au primit două doze de AFLUNOV au fost protejate; 94% dintre animalele care au primit o doză unică de AFLUNOV au fost protejate. Un procent de 87% dintre animalele expuse la un virus heterolog față de tulpina vaccinului după două doze de vaccin au fost protejate, iar o doză unică de vaccin heterolog a protejat 56% dintre animale.

Într-un studiu similar, expunerea intranasală a fost întârziată până la aproximativ 4 luni după administrarea celei de-a doua doze de vaccin (studiul 780-N007104). În acest studiu, 100% dintre animale au fost protejate împotriva expunerii omologe și 81% dintre animale au fost protejate împotriva expunerii heterologe. Vaccinarea a protejat animalele de expunerea letală chiar și atunci când titrurile de anticorpi măsurate prin testul IH erau scăzute sau nedetectabile.

În studiul 673-N106850, AFLUNOV conținând 7,5 micrograme de antigen (A/Vietnam/1194/2004) a fost imunogen, capabil să protejeze complet împotriva mortalității și să reducă difuziunea virală în spălăturile nazale, după o expunere omologă letală. În studiul CBI-PCS-008, AFLUNOV conținând fie 7,5, fie 15 micrograme de antigen (A/Vietnam/1194/2004) a fost capabil să reducă proporția de animale care au difuzat virusul, precum și cantitatea difuziunii virale, după o expunere omologă neletală. Testele serologice au indicat că ambele doze au fost imunogene și au indus anticorpi cu reactivitate încrucișată împotriva A/turkey/Turkey/1/2005 (studiul VIV-PCS-001).

A fost testată, de asemenea, eficacitatea la expunerea la virusul heterolog A/Indonesia/5/2005 (studiul 2810200). Dihorilor domestici li s-au administrat una sau două doze de vaccin (A/Vietnam/1194/2004). Administrarea a două doze de vaccin a protejat 92% dintre animale, iar

administrarea unei doze unice de vaccin a protejat 50% dintre animale împotriva expunerii la virusul A/Indonesi/5/2005. Afectarea pulmonară a fost redusă la grupurile vaccinate. Difuziunea virală și titrurile virale la nivelul plămânilor au fost, de asemenea, reduse, sugerând că vaccinarea poate reduce riscul de transmitere virală.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice obținute cu AFLUNOV și cu un vaccin gripal sezonier cu adjuvant MF59C.1 nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate, toleranța locală, fertilitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării (până la finalul perioadei de alăptare).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Clorură de potasiu
Dihidrogenofosfat de potasiu
Fosfat disodic dihidrat
Clorură de magneziu hexahidrat
Clorură de calciu dihidrat

Apă pentru preparate injectabile

Pentru adjuvant, vezi pct. 2.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).
A nu se congela. A se elimina dacă vaccinul a fost congelat.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml în seringă preumplută (sticlă de tip I) cu opritor pentru piston (din cauciuc bromobutilic).

Cutii cu 1 sau 10 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

A se agita ușor înainte de utilizare.

După agitare, aspectul normal al AFLUNOV este cel al unei suspensii de culoare alb-lăptoasă.

A se inspecta vizual suspensia înainte de administrare. În cazul prezenței oricăror particule și/sau al unui aspect anormal, vaccinul trebuie aruncat.

Orice cantitate de vaccin neutilizată sau material rezidual trebuie eliminată în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/658/001-002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 29 noiembrie 2010
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 17 iulie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road, Speke, Liverpool
L24 9GR
Marea Britanie

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Depunerea de RPAS-uri când AFLUNOV este folosit în timpul unei pandemii de gripă:

În caz de pandemie, frecvența anuală a prezentării RPAS-urilor se poate să nu fie adecvată pentru monitorizarea din punct de vedere al siguranței vaccinului pandemic pentru care se așteaptă niveluri ridicate de expunere într-o perioadă scurtă de timp. O astfel de situație necesită aducerea rapidă la cunoștință a informațiilor privind siguranța, care ar putea avea cele mai mari implicații asupra echilibrului beneficiu-risc în caz de pandemie. Analiza promptă a informațiilor cumulate privind siguranța, în lumina limitelor de expunere, va fi crucială pentru deciziile de reglementare și pentru protejarea populației care urmează să fie vaccinată.

Ca urmare, imediat ce este declarată o pandemie și se utilizează vaccinul zoonotic, Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) trebuie să depună mai des RPAS-uri simplificate, cu o periodicitate definită în Planul de management al riscului (PMR).

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DIN CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AFLUNOV suspensie injectabilă în seringă preumplută.

Vaccin gripal zoonotic (H5N1) (antigen de suprafață, inactivat, cu adjuvant)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

O doză de 0,5 ml conține: Antigene de suprafață ale virusului gripal (hemaglutinină și neuraminidază), cultivat pe ouă fertilizate de găină, provenite din colectivități de găini sănătoase, din tulpina:

Tulpină similară virusului A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (NIBRG-23) (varianta 2.2.1)

7,5 micrograme hemaglutinină

Adjuvant: MF59C.1, emulsie de tip ulei-în-apă care conține scuolen, drept fază uleioasă, stabilizată cu polisorbitat 80, sorbitan trioleat, citrat de sodiu și acid citric.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu

Clorură de potasiu

Dihidrogenofosfat de potasiu

Fosfat disodic dihidrat

Clorură de magneziu hexahidrat

Clorură de calciu dihidrat

Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă.

1 seringă preumplută (0,5 ml)

10 seringi preumplute (0,5 ml)

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se administra intramuscular la nivelul mușchiului deltoid.

Atenționare: A nu se injecta intravascular sau intradermic.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se agita ușor înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia.

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/658/001 1 seringă preumplută

EU/1/10/658/002 10 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ PENTRU SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

AFLUNOV injecție
Vaccin gripal zoonotic H5N1
IM

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider.
Seqirus S.r.l. – Italia

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

AFLUNOV suspensie injectabilă în seringă preumplută

Vaccin gripal zoonotic (H5N1) (antigen de suprafață, inactivat, cu adjuvant)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest vaccin deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este AFLUNOV și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra AFLUNOV
3. Cum se administrează AFLUNOV
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează AFLUNOV
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este AFLUNOV și pentru ce se utilizează

AFLUNOV este un vaccin destinat utilizării la persoane cu vârsta de 6 luni și peste, indicat pentru administrare în contextul focarelor de virusuri gripale zoonotice (provenite de la păsări) cu potențial pandemic, în scopul prevenirii gripei cauzate de virusurile H5N1 similare cu tulpina conținută în vaccin descrisă la pct. 6.

Ocazional, virusurile gripale zoonotice infectează omul și pot cauza boli, de la infecția ușoară a căilor respiratorii (cu febră și tuse) la evoluarea rapidă la pneumonie severă, sindrom de de detresă respiratorie acută, șoc sau chiar deces. La om, infectarea este cauzată îndeosebi de contactul cu animalele infectate, însă aceasta nu se răspândește cu ușurință de la o persoană la alta.

AFLUNOV este indicat, de asemenea, pentru administrarea în situațiile în care se preconizează o posibilă pandemie, determinată de aceeași tulpină sau de o tulpină similară.

Când o persoană este vaccinată, sistemul imunitar (sistemul natural de apărare al corpului) va produce propria sa protecție (anticorpi) împotriva bolii. Niciuna dintre componentele vaccinului nu poate provoca gripa.

La fel ca în cazul tuturor vaccinurilor, este posibil ca AFLUNOV să nu protejeze complet toate persoanele vaccinate.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra AFLUNOV

Nu trebuie să vi se administreze AFLUNOV:

- dacă ați prezentat anterior o reacție alergică bruscă, care pune viața în pericol, la oricare dintre componentele AFLUNOV (prezentate la pct. 6) sau la oricare dintre substanțele care ar putea fi prezente sub formă de urme, după cum urmează: ou și proteine de pui, ovalbumină, formaldehidă, kanamicină și sulfat de neomicină (antibiotice), hidrocortizon sau bromură de cetiltrimetilamoniu (CTAB). Semnele unei reacții alergice pot include erupții pe piele însoțite de mâncărimi, dificultăți la respirație și umflare a feței sau a limbii. Cu toate acestea, într-o situație de pandemie, vi se poate recomanda să fiți vaccinat(ă) cu AFLUNOV, cu condiția ca în cazul unei reacții alergice să fie disponibil imediat tratament medical adecvat.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze acest vaccin, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale

- dacă ați prezentat o reacție alergică la oricare dintre componentele vaccinului, la ou și proteine de pui, ovalbumină, formaldehidă, kanamicină și sulfat de neomicină (antibiotice), hidrocortizon, sau bromură de cetiltrimetilamoniu (CTAB) (vezi pct. 6 Informații suplimentare);
- dacă aveți o infecție severă, cu febră (mai mult de 38 °C). Dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră, administrarea vaccinului va fi, de obicei, amânată până vă simțiți mai bine. O infecție minoră, cum este răceala, nu trebuie să constituie o problemă, însă medicul dumneavoastră sau asistenta vă va spune dacă ați putea fi vaccinat sau nu cu AFLUNOV;
- dacă trebuie să faceți un test de sânge pentru a se căuta probe ale infecției cu anumite virusuri. În primele săptămâni după vaccinarea cu AFLUNOV rezultatele acestor teste pot să nu fie corecte. Informați-l pe medicul care v-a recomandat efectuarea acestor teste că vi s-a administrat recent AFLUNOV.
- AFLUNOV poate fi administrat în cazul unor deficiențe ale sistemului imun, însă este posibil să nu se obțină un răspuns imun de protecție.

Vă rugăm să informați medicul sau asistenta dacă aveți probleme legate de sângerări sau vă învinețiți ușor.

Leșinul poate să apară după, sau chiar înaintea oricărei injecții. Prin urmare, spuneți medicului sau asistentei medicale dacă ați leșinat la administrarea anterioară a unei injecții.

Este posibil ca AFLUNOV să nu asigure o protecție totală la toate persoanele vaccinate, mai ales la subiecții vârstnici și la cei cu un sistem imunitar slăbit, cum sunt pacienții cu HIV sau pacienții cu probleme medicale pre-existente de lungă durată, de exemplu diabet, boală de plămâni sau probleme cardiace. Spuneți medicului dacă aveți un sistem imunitar slăbit sau o problemă medicală pre-existentă de lungă durată.

În oricare dintre aceste cazuri, **ADRESAȚI-VĂ MEDICULUI DUMNEAVOASTRĂ SAU ASISTENTEI**, deoarece este posibil ca vaccinarea să nu fie recomandată sau să fie necesară amânarea vaccinării.

AFLUNOV împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală sau dacă vi s-a administrat recent orice alt vaccin.

Datele obținute în studii la adulți au arătat că AFLUNOV poate fi administrat în același timp cu vaccinuri gripale sezoniere fără adjuvant. Nu există informații referitoare la administrarea de AFLUNOV în același timp cu alte vaccinuri, în afară de cele gripale. În cazul în care nu se poate evita administrarea de AFLUNOV în același timp cu alte vaccinuri, vaccinurile trebuie administrate în membre diferite. În astfel de cazuri, trebuie să fiți avertizat(ă) cu privire la faptul că reacțiile adverse pot fi mai intense.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a vi se administra acest vaccin. Medicul dumneavoastră trebuie să evalueze beneficiile și riscurile potențiale ale administrării acestui vaccin.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele dintre reacțiile menționate la pct. 4 „Reacții adverse posibile” pot influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

AFLUNOV conține sodiu și potasiu.

AFLUNOV conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) și mai puțin de 1 mmol de potasiu (39 mg) per doză de 0,5 ml, adică practic „nu conține sodiu și potasiu”.

3. Cum se administrează AFLUNOV

Medicul dumneavoastră sau asistenta vă va administra vaccinul în conformitate cu recomandările oficiale.

Vi se va injecta în partea de sus a brațului (mușchiul deltoid) sau în partea superioară a coapsei, în funcție de masa musculară, o doză (0,5 ml) de vaccin. Vaccinul nu trebuie administrat în niciun caz într-o venă.

Persoane cu vârsta de 6 luni și peste:

Se va administra o doză de 0,5 ml. O a doua doză de 0,5 ml trebuie administrată după un interval de cel puțin 3 săptămâni.

Există experiență limitată privind utilizarea la vârstnici cu vârsta peste 70 ani.

Copii cu vârsta sub 6 luni

În prezent vaccinarea nu este recomandată la această grupă de vârstă.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, AFLUNOV poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la unitatea de primiri urgențe a celui mai apropiat spital dacă manifestați următoarea reacție adversă – este posibil să aveți nevoie de asistență medicală de urgență sau de spitalizare:

- dificultate de respirație, amețeli, puls slab și rapid și erupție trecătoare pe piele, care sunt simptome ale unei reacții anafilactice (o reacție alergică foarte severă)

Reacțiile adverse prezentate mai jos au apărut în cazul administrării AFLUNOV în cadrul studiilor clinice:

Foarte frecvente (afectează mai mult de 1 utilizator din 10):

- Durere/sensibilitate la locul de injectare
- Întărire a pielii la locul de injectare
- Înroșire la locul de injectare
- Umflare la locul de injectare
- Învinețire la locul de injectare*
- Dureri musculare
- Dureri de cap
- Oboseală
- Stare generală de rău
- Frisoane
- Transpirație*
- Greață*
- Modificarea obiceiurilor alimentare**
- Diaree
- Vărsături
- Transpirație și transpirație neobișnuită**
- Somnolență**
- Iritabilitate**
- Plâns neobișnuit**
- Febră***

**Raportate ca „frecvente” la adulți și vârstnici*

*** Raportate numai la sugari și copii mici cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni*

****Raportată ca foarte frecventă doar la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 8 ani. Raportată ca frecventă la adolescenți și adulți cu vârsta cuprinsă între 9 și 60 de ani și mai puțin frecventă la vârstnici (peste 61 de ani).*

Frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100):

- Dureri ale articulațiilor
- Sângerare la locul de injectare
- Pierderea poftei de mâncare

Mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000)

- Urticarie

Aceste reacții adverse sunt de obicei ușoare și dispar în 3 zile, fără tratament. Totuși, dacă acestea persistă, ADRESAȚI-VĂ MEDICULUI DUMNEAVOASTRĂ.

Reacțiile adverse la pacienți cu probleme medicale pre-existente de lungă durată, cum sunt diabet, boală de plămâni sau probleme cardiace și cu sistem imunitar slăbit (imunocompromiși), cum sunt pacienții cu HIV

În rândul acestei populații s-au raportat frecvent greață, dureri ale articulațiilor, diaree și pierdere a poftei de mâncare. În plus, s-au raportat frecvent vărsături.

Alte reacții adverse rare observate după utilizarea de rutină:

Reacțiile adverse suplimentare prezentate mai jos au apărut în zilele sau săptămânile ulterioare administrării unui alt vaccin denumit H1N1v Focetria, similar cu AFLUNOV și utilizând același adjuvant. Aceste reacții adverse pot apărea și la AFLUNOV.

- Reacții generalizate la nivelul pielii, incluzând
 - mâncărime
 - erupție pe piele sau umflarea pielii și a mucoaselor

- angioedem (umflare anormală a pielii, de obicei în jurul ochilor, umflare a buzelor, limbii, mâinilor sau picioarelor, din cauza unei reacții alergice)
- Probleme intestinale, cum sunt
 - durerile abdominale
- Amețeală, somnolență
- Tulburări neurologice cum sunt
 - durerea ascuțită sau pulsatorie severă de-a lungul unui sau mai multor nervi
 - furnicături
 - convulsii
 - nevrită (inflamare a nervilor)
 - sincopă sau presincopă (leșin sau senzație de leșin)
- Ganglioni umflați, palpitații (bătăi neregulate sau puternice ale inimii), tahicardie (bătăi ale inimii mai rapide decât este normal), slăbiciune, durere la nivelul extremităților, tuse și astenie (slăbiciune neobișnuită)
- Reacții alergice cu posibilitatea de apariție a senzației de lipsă de aer, a respirației șuierătoare, a umflării gâtului sau care pot conduce la scăderea periculoasă a tensiunii arteriale, care, dacă nu sunt tratate, pot determina apariția șocului. Medicii cunosc această posibilitate și au la îndemână tratamentul de urgență necesar în astfel de cazuri.

În plus, reacțiile adverse enumerate mai jos au apărut în zilele sau săptămânile de după vaccinarea cu vaccinuri cu și fără adjuvant, administrate în mod obișnuit în fiecare an pentru a preveni gripa sezonieră. Aceste reacții adverse pot să apară și în cazul administrării AFLUNOV.

- Număr mic de trombocite în sânge, care poate determina sângerarea sau învinețirea.
- Vasculită (inflamație a vaselor de sânge, care poate determina o erupție pe piele, dureri ale articulațiilor și probleme ale rinichilor)
- Eritem polimorf (un tip de reacție alergică la nivelul pielii care apare ca răspuns la medicamente, infecții sau boli)
- Tulburări neurologice, cum sunt encefalomielita (inflamație a sistemului nervos central) și un tip de paralizie cunoscută sub denumirea de sindrom Guillain-Barré
- Umflare, durere și înroșire la locul de injectare, pe o suprafață de peste 10 cm și cu durata de peste o săptămână (reacție de tip celulită la locul injectării)
- Umflare extinsă a membrului la nivelul căruia se administrează injecția, cu durata de peste o săptămână

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează AFLUNOV

Nu lăsați acest vaccin la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați AFLUNOV după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține AFLUNOV

- Substanța activă:
Antigene de suprafață ale virusului gripal (hemaglutinină și neuraminidază)* din tulpina:

Tulpină similară virusului A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (NIBRG-23) (varianta 2.2.1)
7,5 micrograme**
per doză de 0,5 ml

* cultivat pe ouă fertilizate de găină, provenite din colectivități de găini sănătoase
** exprimat în micrograme hemaglutinină.
- Adjuvant MF59C.1:
Vaccinul conține per 0,5 ml 9,75 mg scuolen, 1,175 mg polisorbitat 80, 1,175 mg sorbitan trioleat, 0,66 mg citrat de sodiu și 0,04 mg acid citric.
- Celelalte componente:
Celelalte componente sunt: clorură de sodiu, clorură de potasiu, dihidrogenofosfat de potasiu, fosfat disodic dihidrat, clorură de magneziu hexahidrat, clorură de calciu dihidrat și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată AFLUNOV și conținutul ambalajului

AFLUNOV este o suspensie injectabilă în seringă preumplută.

Suspensia este un lichid alb lăptos.

Este furnizată într-o seringă gata de utilizare, care conține o doză unică de 0,5 ml pentru injectare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul:

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia.

Fabricantul

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Olanda

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.