

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pandemrix суспензия и емулсия за инжекционна емулсия.

Ваксина срещу пандемичен грип (H1N1)v (фрагментиран вирион, инактивиран, с адювант)
(*Pandemic influenza vaccine (H1N1)v (split virion, inactivated, adjuvanted)*)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

След смесване 1 доза (0,5 ml) съдържа:

Фрагментиран грипен вирус, инактивиран, съдържащ антиген*, еквивалентен на:

A/California/7/2009/(H1N1)v-подобен щам (X-179A) 3,75 микрограма**

* размножен в яйца

** хемаглутинин

Този ваксина отговаря на препоръката на СЗО и на решението на ЕС за пандемия.

AS03 адювант, съставен от сквален (10,69 милиграма), DL- α -токоферол (11,86 милиграма) и полисорбат 80 (4,86 милиграма)

След смесване на суспензията и емулсията се получава многодозова ваксина във флакон. За броя на дозите в един флакон, вижте точка 6.5.

Помощни вещества: ваксината съдържа 5 микрограма тиомерсал.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Суспензия и емулсия за инжекционна емулсия.

Суспензията е безцветна леко опалесцираща течност.

Емулсията е белезникава хомогенна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Профилактика на грип при официално обявена пандемична обстановка (вж. точки 4.2 и 5.1).

Ваксината срещу пандемичен грип трябва да се прилага в съответствие с Официалните Препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозовите препоръки вземат под внимание наличните данни от протичащите клинични проучвания при здрави лица, които са получили еднократна доза или две дози Pandemrix (H1N1), и от клиничните проучвания при здрави лица, които са получили две дози от варианта на Pandemrix съдържащ H5N1, получен от A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

При някои възрастови групи са налични ограничени данни от клинично проучване (възрастни на 60-79 години и деца на възраст от 10-17 години), много ограничени данни от клинично проучване (възрастни на 80 и повече години, деца на възраст от 6 месеца до 9 години) или никакви данни (деца на възраст под 6 месеца) за единия или и двата варианта на Pandemrix, както е описано в точки 4.4, 4.8 и 5.1.

Възрастни на възраст 18 и повече години:

Една доза от 0,5 ml на избрана дата.

Данните за имуногенност, получени три седмици след прилагането на Pandemrix (H1N1) в клинични проучвания, предполагат, че еднократна доза може да е достатъчна.

Ако се прилага втора доза, трябва да има интервал от най-малко три седмици между първата и втората доза.

Деца и юноши на възраст от 10-17 години

Дозировката може да бъде в съответствие с препоръките при възрастни.

Деца на възраст от 6 месеца до 9 години

Една доза от 0,25 ml на избрана дата.

Предварителните данни за имуногенност, получени при ограничен брой деца на възраст 6-35 месеца показват по-нататъшен имунен отговор към втора доза от 0,25 ml, приложена след интервал от три седмици.

При употребата на втора доза трябва да се вземе предвид информацията, представена в точки 4.4, 4.8 и 5.1.

Деца на възраст под 6 месеца

Понастоящем ваксинацията не се препоръчва при тази възрастова група.

Препоръчва се лицата, на които е приложена първа доза Pandemrix, задължително да завършат ваксинационния курс с Pandemrix (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Имунизацията трябва да се извърши чрез интрамускулно инжектиране, за предпочитане в делтоидния мускул или в антеролатералната част на бедрото (в зависимост от мускулната маса).

4.3 Противопоказания

Анамнестични данни за анафилактична (т.е. животозастрашаваща) реакция към някоя от съставките или следи от остатъчни продукти (яйчен и пилешки протеин, овалбумин, формалдехид, гентамицин сулфат и натриев деоксихолат) на тази ваксина. Ако ваксинацията се счита за необходима, трябва да са налице условия за незабавна реанимация при необходимост.

Вижте точка 4.4. за Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ваксината трябва да се прилага внимателно при лица с известна свръхчувствителност (различна от анафилактичната реакция) към активното вещество, към някое от помощните вещества, към тиомерсал или към остатъчните вещества (яйчен и пилешки протеин, овалбумин, формалдехид, гентамицин сулфат и натриев деоксихолат).

Както при всички инжекционни ваксини, винаги трябва да бъде осигурено подходящо медицинско лечение и наблюдение в редките случаи на анафилактична реакция след приложение на ваксината.

Ако пандемичната обстановка го позволява, имунизацията трябва да се отложи при пациенти с тежко фебрилно заболяване или остра инфекция.

При никакви обстоятелства Pandemrix не трябва да се прилага вътресъдово.

Няма данни за прилагането на Pandemrix подкожно. Следователно, медицинските специалисти трябва да преценят ползите и потенциалните рискове от прилагането на ваксината на лица с тромбоцитопения или друго нарушение в кръвосъсирването, което би било противопоказание за интрамускулното инжектиране, освен ако потенциалната полза надхвърля риска от кървенето.

Няма данни за прилагането на ваксини, съдържащи адюванта AS03, преди или след други видове грипни ваксини, предназначени за предпандемична употреба или употреба по време на пандемия.

Антитяло-отговорът при пациенти с ендегенна или ятрогенна имunosупресия може да не е достатъчен.

Защитен имунен отговор може да не бъде изработен при всички ваксинирани (вж. точка 5.1).

Няма налични данни за безопасност и имуногенност от клинични проучвания с Pandemrix (H1N1) при деца под 6 месеца. Наличните данни от едно клинично проучване с Pandemrix (H1N1) при здрави деца от 10 до 17 години са ограничени, при здрави деца на възраст от 6 до 35 месеца са много ограничени, а данните от едно проучване с варианта Pandemrix, съдържащ H5N1 антигени, при деца на възраст от 3 до 9 години са ограничени.

Много ограничени данни при деца на възраст от 6 до 35 месеца (N=51), които са получили две дози от 0,25 ml (половин доза за възрастни) с интервал от 3 седмици между дозите, показват увеличаване на честотите на реакциите на мястото на инжектиране и общите симптоми (вж. точка 4.8). По-специално, стойностите на повишената температура (аксиларна температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$) може да се повишат значително след втората доза. Следователно, след всяка ваксинация при малки деца (например до около 6-годишна възраст) се препоръчват проследяване на температурата и мерки за понижаване на температурата (като антипиретичното лечение, когато изглежда клинично наложително).

Наличните данни от клинични проучвания с Pandemrix (H1N1) при възрастни на възраст над 60 години са ограничени, а с Pandemrix (H1N1) или с варианта на ваксината, съдържащ H5N1 антигени, при възрастни над 80 години са много ограничени.

Липсват данни за безопасност, имуногенност или ефикасност, в подкрепа на заменимостта на Pandemrix с други H1N1 пандемични ваксини.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Получените данни за едновременно приложение на Pandemrix H1N1 със сезонна ваксина срещу грип, без адювант (Fluarix, ваксина с фрагментиран вирион), при здрави възрастни над 60 години не предполагат някакво значимо повлияване на имунния отговор към Pandemrix H1N1. Имунният отговор към Fluarix е задоволителен.

Едновременното приложение не е свързано с по-високи честоти на местните или системните реакции в сравнение със самостоятелното прилагане на Pandemrix.

Следователно данните показват, че Pandemrix може да се прилага едновременно със сезонни ваксини срещу грип, без адювант (с инжекции, направени на противоположни крайници).

Данните, получени от прилагането на сезонна ваксина срещу грип, без адювант (Fluarix, ваксина с фрагментиран вирион) три седмици преди една доза Pandemrix (H1N1) при здрави възрастни над 60 години, не предполагат някакво значимо повлияване на имунния отговор към Pandemrix H1N1. Следователно, данните показват, че Pandemrix може да се прилага три седмици след прилагането на сезонни ваксини срещу грип, без адювант.

Няма данни за едновременно приложение на Pandemrix с други ваксини.

Ако едновременно приложение с друга ваксина се приема за наложително, ваксините трябва да се инжектират на различни крайници. Да се има предвид, че нежеланите лекарствени реакции може да са по-тежки в такива случаи.

Имунният отговор може да е намален, ако пациентът е подложен на имunosупресивно лечение.

След ваксинация срещу грип може да се получат фалшиво положителни резултати от серологичните изследвания чрез метода ELISA за откриване на антитела срещу човешкия имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1), вируса на хепатит С и особено HTLV-1. В такива случаи методът Western blot дава отрицателни резултати. Тези преходни фалшиво положителни резултати може да се дължат на IgM отговор към ваксината.

4.6 Бременност и кърмене

Понастоящем няма налични данни за прилагането на Pandemrix по време на бременност. Данните при бременни жени, ваксинирани с различни инактивирани, сезонни ваксини без адювант не предполагат малформации, фетална или неонатална токсичност.

Проучвания при животни с Pandemrix не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Прилагането на Pandemrix по време на бременност, може да се обмисли, ако се счита за необходимо, като се имат предвид официалните препоръки.

Pandemrix може да се прилага при жени, които кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Някои от ефектите, споменати в точка 4.8 “Нежелани лекарствени реакции”, могат да повлияят способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

- Клинични изпитвания

Съобщаваните нежелани реакции са изброени по честота по следния начин:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

Много редки ($< 1/10\,000$)

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, изброени по-долу, е оценена при клинични изпитвания с участието на приблизително 5 000 лица на възраст на и над 18 години, на които са прилагани форми, съдържащи A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: лимфаденопатия

Психични нарушения

Нечести: безсъние

Нарушения на нервната система:

Много чести: главоболие

Нечести: парестезия, сомнолентност, замаяност

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: стомашно-чревни симптоми (като диария, повръщане, коремна болка, гадене)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: екхимоза на мястото на инжектиране, усилено потене

Нечести: пруритус, обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много чести: артралгия, миалгия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести: уплътнение, подуване, болка и зачервяване на мястото на инжектиране, повишена температура, умора

Чести: треперене, грипозно заболяване, реакции на мястото на инжектиране (като затопляне, пруритус)

Нечести: неразположение

Допълнителни данни за реактогенност са налични от клиничните проучвания при здрави лица от различни възрастови групи на възраст от 6 месеца нагоре, които са получили Pandemrix H1N1. Наличните данни са, както следва:

Възрастни

При едно клинично проучване е оценена реактогенността на първата доза Pandemrix (H1N1) от 0,5 ml при здрави възрастни на 18-60 (N=120) и над 60 години (N=120). Честотата на нежеланите реакции е сходна между отделните възрастови групи, с изключение на зачервяване (по-често при лица на възраст >60 години), треперене и потене (по-чести при лица на възраст 18-60 години).

При друго клинично проучване е оценена реактогенността при здрави възрастни на 18-60 години, които са получили две дози Pandemrix H1N1 от 0,5 ml (с 21 дни помежду им). След втората доза е установена по-висока честота на общите очаквани симптоми (като умора, главоболие, артралгия, треперене, потене и повишена температура) в сравнение с първата доза.

Деца на възраст 10-17 години

При друго клинично проучване е оценена реактогенността при деца на възраст от 10 до 17 години, които са получили две дози Pandemrix H1N1 от 0,5 ml (с 21 дни помежду им). Не е установена повишаване на реактогенността след втората доза в сравнение с първата доза. Гастро-интестинални симптоми и треперене са съобщавани с по-високи честоти в сравнение с честотите, съобщавани в проучванията с честотите, докладвани по-горе от проучванията с H5N1 състава на ваксината.

Деца на възраст 3-9 години

При едно клинично проучване е оценена реактогенността при деца на възраст от 3 до 5 години и от 6 до 9 години, получили половин доза за възрастни (т.е. 0,25 ml) Pandemrix (H1N1). Честотата на следните нежелани реакции е, както следва:

Нежелани реакции	3-5 години	6-9 години
Болка	60,0%	63,1%
Зачервяване	26,7%	23,1%
Подуване	21,7%	23,1%

Греперене	13,3%	10,8%
Потене	10,0%	6,2%
Повишена температура >38°C	10,0%	4,6%
Повишена температура >39°C	1,7%	0,0%
Диария	5,0%	NA
Сънливост	23,3%	NA
Раздразнителност	20,0%	NA
Загуба на апетит	20,0%	NA
Артралгия	NA	15,4%
Миалгия	NA	16,9%
Умора	NA	27,7%
Гастроинтестинални	NA	13,8%
Главоболие	NA	21,5%

NA= не са налични

Понастоящем не са налични данни за реактогенността след втората половин доза за възрастни (т.е. 0,25 ml) Pandemrix (H1N1) при деца на възраст от 3 до 9 години. В друго клинично проучване обаче, при което е оценена реактогенността при деца на възраст от 3 до 9 години, които са получили две дози за възрастни (т.е. 0,5 ml) Pandemrix (H1N1) (с 21 дни помежду им), е установено повишаване на реакциите от страна на мястото на инжектиране и общите симптоми след втората доза в сравнение с първата доза.

Деца на възраст 6-35 месеца

При едно клинично проучване е оценена реактогенността при деца на възраст от 6 до 35 месеца, които са получили две половин дози за възрастни (т.е. 0,25 ml) (с 21 дни помежду им) от Pandemrix H1N1. След втората доза е установено увеличаване на реакциите на мястото на инжектиране и общите симптоми в сравнение с първата доза, особено на стойностите на аксиларната температура ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). Честотата на следните нежелани реакции на доза е, както е показано в таблицата:

Нежелани реакции	След доза 1	След доза 2
Болка	31,4%	41,2%
Зачервяване	19,6%	29,4%
Подуване	15,7%	23,5%
Повишена температура ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) аксиларно	5,9%	43,1%
Повишена температура ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) аксиларно	0,0%	3,9%
Сънливост	7,8%	35,3%
Раздразнителност	21,6%	37,3%
Загуба на апетит	9,8%	39,2%

• Постмаркетингово наблюдение

Pandemrix H1N1v

Освен нежеланите реакции, докладвани по време на клиничните изпитвания, по време на постмаркетинговия опит с Pandemrix H1N1v са съобщавани следните:

Нарушения на имунната система

Анафилаксия, алергични реакции

Нарушения на нервната система

Фебрилни гърчове

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Ангиедем, генерализирани реакции от страна на кожата, уртикария

Интерпандемични тривалентни ваксини

Следните нежелани лекарствени реакции също са съобщавани по време на постмаркетинговото наблюдение на интерпандемични тривалентни ваксини:

Редки:

Невралгия, преходна тромбоцитопения.

Много редки:

Васкулит с преходно бъбречно засягане.

Неврологични разстройства като енцефаломиелит, неврит и синдром на Guillain Barré.

Този лекарствен продукт съдържа тиомерсал (органично живачно съединение) като консервант и поради тази причина е възможна появата на реакции на чувствителност (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Не са съобщавани случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ваксини срещу грип, АТС код: J07BB02.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при “Извънредни обстоятелства”. Европейската агенция по лекарствата (EMA) редовно ще извършва преглед на новата информация, която може да се появи и тази КХП ще се актуализира според изискванията.

Моделните ваксини съдържат грипни антигени, които са различни от тези при понастоящем циркулиращите грипни вируси. Тези антигени може да се смятат за “нови” антигени и наподобяват обстановка, при която таргетната популация за ваксинация не е третирана с имунологични продукти. Данните, получени с моделната ваксина, ще подкрепят ваксинационната стратегия, която вероятно ще се използва за пандемичната ваксина: данните за клинична имуногенност, безопасност и реактогенност, получени с моделните ваксини, са приложими за пандемичните ваксини.

Клиничните проучвания, при които на ден 0 и на ден 21 е прилаган вариант на Pandemrix, съдържащ HA, получен от A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), дават:

- Данни за безопасности имуногенност при здрави възрастни, включително в старческа възраст
- Ограничени данни за безопасност и имуногенност при здрави деца на възраст 3-9 години, които са получили 0,5 ml или 0,25 ml (т.е. половин доза за възрастни).
- Данни за имуногенност при здрави възрастни на 18-60 години, които са получили две дози от 0,5 ml с интервал от 3 седмици или 6 месеца между дозите.
- Ограничени данни за кръстосано-реактивна имуногенност срещу A/Indonesia/5/2005 при здрави възрастни, включително в старческа възраст и при здрави деца на възраст 3-9 години
- Ограничени данни за имуногенност при здрави възрастни на възраст 18-60 години, които са получили една доза от ваксина с адювант AS03, съдържаща 3,75 µg HA, получен от

A/Indonesia/05/2005, приложена след една или две дози от Pandemrix , съдържащ HA, получен от A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

За допълнителни данни от H5N1 проучванията, моля да имате предвид продуктовата информация на ваксината срещу пандемичен грип (H5N1) (фрагментиран вирион, инактивиран, с адювант) GlaxoSmithKline Biologicals [Pandemic influenza vaccine (H5N1) (split virion, inactivated, adjuvanted) GlaxoSmithKline Biologicals].

Имунен отговор към Pandemrix (H1N1)

Клиничните проучвания с Pandemrix (H1N1) понастоящем дават:

- Ограничени данни за безопасност и имуногенност, получени три седмици след прилагането на еднократна доза от Pandemrix (H1N1) на здрави възрастни на 18-79 години.
- Ограничени данни за безопасност и имуногенност, получени след прилагането на две дози от Pandemrix (H1N1) на здрави възрастни на възраст 18-60 години.
- Много ограничени данни за безопасност и имуногенност, получени три седмици след прилагането на еднократна доза от Pandemrix (H1N1) на здрави възрастни над 80 години.
- Ограничени данни за имуногенност, получени три седмици след прилагането на еднократна доза от 0,25 ml или 0,5 ml Pandemrix (H1N1) на здрави деца на възраст 10-17 години.
- Ограничени данни за безопасност, получени след прилагането на 0,25 ml или две дози от 0,5 ml Pandemrix (H1N1) на здрави деца на възраст 10-17 години.
- Много ограничени данни за безопасност и имуногенност, получени три седмици след еднократно прилагане на половин доза за възрастни (т.е. 0,25 ml) Pandemrix (H1N1) на здрави деца на възраст 3-9 години.
- Много ограничени данни за безопасност и имуногенност, получени три седмици след еднократно прилагане на половин доза за възрастни (т.е. 0,25 ml) от Pandemrix (H1N1) на здрави деца на възраст 6-35 месеца.

Възрастни на 18-60 години

В две клинични проучвания (D-Pan H1N1-007 и D-Pan H1N1-008), оценяващи имуногенността на ваксина с адювант AS03, съдържаща 3,75 µg HA, получен от A/California/7/2009 (H1N1)v- подобен при здрави лица на възраст 18-60 години анти-хемаглутинин (анти-HA) антитяло-отговорите са както следва:

анти-HA антитяло	Имунен отговор към A/California/7/2009 (H1N1)v- подобен					
	D-Pan H1N1-007				D-Pan H1N1-008	
	21 дни след 1-вата доза		21 дни след 2-рата доза		21 дни след 1-вата доза	
	Общо включени лица N=60 [95% CI]	Серонегативни лица преди ваксинация N=37 [95% CI]	Общо включени лица N=59 [95% CI]	Серонегатив ни лица преди ваксинация N=37 [95% CI]	Общо включе ни лица N=120 [95% CI]	Серонегативни лица преди ваксинация N=76 [95% CI]
Ниво на серопротекция ¹	100% [94,0;100]	100% [90,5;100]	100% [93,9;100]	100% [90,5;100]	97,5% [92,9;99 ,5]	96,1% [88,9;99,2]
Ниво на сероконверсия ²	98,3% [91,1;100]	100% [90,5;100]	98,3% [90,9;100]	100% [90,5;100]	95,0% [89,4;98 ,1]	96,1% [88,9;99,2]
Фактор на	38,1	47,0	72,5	113,3	42,15	50,73

сероконверсия ³					[33,43;53,16]	[37,84;68,02]
----------------------------	--	--	--	--	---------------	---------------

¹ ниво на серопротекция: процент на лицата с титър на инхибиране на хемаглутинин (HI)

≥ 1:40;

² ниво на сероконверсия: процент на лицата, които или са били серонегативни преди ваксинацията и имат протективни титри след ваксинацията от ≥ 1:40, или са били серопозитивни преди ваксинацията и имат 4-кратно повишаване на титъра;

³ фактор на сероконверсия: отношение на поствакцинален среден геометричен титър (GMT) и предвакцинален GMT.

Лица в старческа възраст (> 60 години)

Проучването D-Pan H1N1-008 оценява също имуногенността на ваксината с адювант AS03 и съдържаща 3,75 µg HA, получен от A/California/7/2009 (H1N1)v-подобен при здрави лица (N=120) на възраст >60 години (стратифицирани в групи по възраст от 61 до 70, 71 до 80 и > 80 години). Анти-НА антицяловите отговори 21 дни след първата доза са, както следва:

анти-НА антицяло	Имунен отговор към A/California/7/2009 (H1N1)v-подобен					
	61-70 години		71-80 години		>80 years	
	Общо включени лица N=75 [95% CI]	Серонегативни лица преди ваксинация N=43 [95% CI]	Общо включени лица N=40 [95% CI]	Серонегативни лица преди ваксинация N=23 [95% CI]	Общо включени лица N=5 [95% CI]	Серонегативни лица преди ваксинация N=3 [95% CI]
Ниво на серопротекция ¹	88,0% [78,4;94,4]	81,4% [66,6;91,6]	87,5% [73,2;95,8]	82,6% [61,2;95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]
Ниво на сероконверсия ²	80,0% [69,2;88,4]	81,4% [66,6;91,6]	77,5% [61,5;89,2]	82,6% [61,2;95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]
Фактор на сероконверсия ³	13,5 [10,3;17,7]	20,3 [13,94;28,78]	13,5 [8,6;21,1]	20,67 [11,58;36,88]	18,4 [4,3;78,1]	17,95 [0,55;582,25]

¹ ниво на серопротекция: процент на лицата с титър на инхибиране на хемаглутинин (HI)

≥ 1:40;

² ниво на сероконверсия: процент на лицата, които или са били серонегативни преди ваксинацията и имат протективни титри след ваксинацията от ≥ 1:40, или са били серопозитивни преди ваксинацията и имат 4-кратно повишаване на титъра;

³ фактор на сероконверсия: отношение на поствакцинален среден геометричен титър (GMT) и предвакцинален GMT.

Деца на възраст 10-17 години

При две клинични изпитвания е оценена имуногенността на половин доза (0,25 ml) или една цяла (0,5 ml) доза за възрастни от ваксина с адювант AS03, съдържаща 3,75 µg HA, получен от A/California/7/2009 (H1N1)v-подобен при здрави деца на възраст от 10 до 17 години. Анти-НА антицяловите отговори 21 дни след първата доза са, както следва:

анти-НА антицяло	Имунен отговор към A/California/7/2009 (H1N1)v-подобен			
	Половин доза		Цяла доза	
	Общо	Серонегатив	Общо	Серонегативни

	включени лица N=58 [95% CI]	ни лица преди ваксинация N=38 [95% CI]	включени лица N=97 [95% CI]	лица преди ваксинация N=61 [95% CI]
Степен на серопротекция ¹	98,3% [90,8;100]	97,4% [86,2;99,9]	100% [96,3;100]	100% [94,1;100]
Степен на сероконверсия ²	96,6% [88,1;99,6]	97,4% [86,2;99,9]	96,9% [91,2;99,4]	100% [94,1;100]
Фактор на сероконверсия ³	46,7 [34,8;62,5]	67,0 [49,1;91,3]	69,0 [52,9;68,4]	95,8 [78,0;117,7]

¹ степен на серопротекция: процент на лицата с титър на инхибиране на хемаглютинин (HI) $\geq 1:40$;

² степен на сероконверсия: процент на лицата, които или са били серонегативни преди ваксинацията и имат протективни титри след ваксинацията от $\geq 1:40$, или са били серопозитивни преди ваксинацията и имат 4-кратно повишаване на титъра;

³ фактор на сероконверсия: отношение на постваксинален среден геометричен титър (GMT) и предваксинален GMT.

Деца на възраст от 3 до 9 години

В друго клинично проучване деца на възраст от 3 до 9 години получават половин доза за възрастни (0,25 ml) ваксина с адювант AS03, съдържаща 3,75 µg HA, получен от A/California/7/2009 (H1N1)v-подобен. Анти-HA антицяловите отговори 21 дни след първата доза са, както следва:

анти-HA антицяло	Имунен отговор към A/California/7/2009 (H1N1)v-подобен			
	3-5 години		6-9 години	
	Общо включени лица N=30 [95% CI]	Серонегативни лица преди ваксинация N=27 [95% CI]	Общо включени лица N=30 [95% CI]	Серонегативни лица преди ваксинация N=29 [95% CI]
Степен на серопротекция ¹	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Степен на сероконверсия ²	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Фактор на сероконверсия ³	32,4 [25,4;41,2]	36,4 [29,1;45,4]	36,3 [28,0;47,2]	37,4 [28,7;48,7]

¹ степен на серопротекция: процент на лицата с титър на инхибиране на хемаглютинин (HI) $\geq 1:40$;

² степен на сероконверсия: процент на лицата, които или са били серонегативни преди ваксинацията и имат протективни титри след ваксинацията от $\geq 1:40$, или са били серопозитивни преди ваксинацията и имат 4-кратно повишаване на титъра;

³ фактор на сероконверсия: отношение на постваксинален среден геометричен титър (GMT) и предваксинален GMT.

Деца на възраст 6-35 месеца

В друго клинично проучване при здрави деца на възраст от 6 месеца до 35 месеца (стратифицирани в групи по възраст от 6 до 11, 12 до 23 и 24 до 35 месеца) анти-HA антицяловите отговори 21 дни след първата и втората половин доза за възрастни (т.е. 0,25 ml) са, както следва:

анти-HA антицяло	Имунен отговор към A/California/7/2009 (H1N1)v-подобен
---------------------	--

	6-11 месеца			12-23 месеца ⁴		24-35 месеца ⁴	
	След доза 1	След доза 2	След доза 1	След доза 1	След доза 2	След доза 1	След доза 2
	Общо включени лица [95% CI]		Серонегативни и лица преди ваксинация [95% CI]	Общо включени лица [95% CI]		Общо включени лица [95% CI]	
	N=17	N=17	N=14	N=17	N=16	N=16	N=17
Ниво на серопротекция ¹	100% [80,5;100]	100% [80,5;100]	100% [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4;100]	100% [79,4;100]	100% [80,5;100]
Ниво на сероконверсия ²	94,1% [71,3;99,9]	100% [80,5;100]	100% [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4;100]	100% [79,4;100]	100% [80,5;100]
Фактор на сероконверсия ³	44,4 [24,1;81,5]	221,9 [102,6;480,2]	70,67 [51,91;96,20]	76,9 [55,7;106,1]	378,0 [282,0;506,7]	53,8 [40,7;71,1]	409,1 [320,7;521,9]

¹ ниво на серопротекция: процент на лицата с титър на инхибиране на хемаглютинин (HI) $\geq 1:40$;

² ниво на сероконверсия: процент на лицата, които или са били серонегативни преди ваксинацията и имат протективни титри след ваксинацията от $\geq 1:40$, или са били серопозитивни преди ваксинацията и имат 4-кратно повишаване на титъра;

³ фактор на сероконверсия: отношение на постваксинален среден геометричен титър (GMT) и предваксинален GMT.

⁴ всички лица, серонегативни преди ваксинацията

Клиничното значение на титър на инхибиране на хемаглютинина (HI) $\geq 1:40$ при деца не е установено.

Анализ на подгрупа от 36 лица на възраст от 6 месеца до 35 месеца показва, че 80,6 % имат 4-кратно покачване на серумните неутрализиращи антитела 21 дни след първата доза (66,7 % при 12 лица на възраст от 6 до 11 месеца, 91,7 % при 12 лица на възраст от 12 до 23 месеца и 83,3 % при 12 лица на възраст от 24 до 35 месеца).

Информация от неклинични изпитвания:

Способността за индуциране на защита срещу хомоложни и хетероложни ваксинални щамове е оценена неклинично с помощта на модели с провокация при порове.

Във всеки експеримент четири групи от по шест поре са имунизирани интрамускулно с ваксина с адювант AS03, съдържаща HA, получен от H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14). При експеримента с хомоложно предизвикване са изследвани дози от 15; 5; 1,7 или 0,6 микрограма HA, а при експеримента с хетероложно предизвикване са изследвани дози от 15; 7,5; 3,8 или 1,75 микрограма HA. Контролните групи са включвали порове, ваксинирани само с адювант, с ваксина без адювант (15 микрограма HA) или с фосфатно буфериран солеви разтвор. Поровете са ваксинирани на ден 0 и ден 21 и провокирани интратрахеално на ден 49 с летална доза H5N1/A/Vietnam/1194/04 или хетероложен H5N1/A/Indonesia/5/05. От животните, на които е приложена ваксина с адювант, съответно 87% и 96% са защитени срещу леталното хомоложно или хетероложно провокиране. Отделянето на вируса в горните дихателни пътища също е намалено при ваксинираните животни в сравнение с контролите, което показва намален риск от предаване на вируса. В контролната група без адювант, както и в контролната група само с адювант всички животни са умрели или е трябвало да бъдат евтаназирани, тъй като са умирали, три до четири дни след началото на провокацията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни, получени с моделните ваксини с H5N1 ваксинален щам, не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при еднократно и при многократно прилагане, локална поносимост, фертилитет при жените, ембрио-фетална и постнатална токсичност (до края на периода на кърмене).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Суспензия във флакон:

Полисорбат 80

Октоксинол 10

Тиомерсал

Натриев хлорид (NaCl)

Динатриев хидрогенфосфат (Na_2HPO_4)

Калиев дихидрогенфосфат (KH_2PO_4)

Калиев хлорид (KCl)

Магнезиев хлорид (MgCl_2)

Вода за инжекции

Емулсия във флакон:

Натриев хлорид (NaCl)

Динатриев хидрогенфосфат (Na_2HPO_4)

Калиев дихидрогенфосфат (KH_2PO_4)

Калиев хлорид (KCl)

Вода за инжекции

За адювантите вижте точка 2.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години.

След смесване ваксината трябва да се използва в рамките на 24 часа. Доказано е, че продуктът е химически и физически стабилен в периода на използване за 24 часа при 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Една опаковка съдържа:

- една опаковка от 50 флакона (стъкло тип I) с по 2,5 ml суспензия със запушалка (бутилова гума).
- две опаковки от 25 флакона (стъкло тип I) с по 2,5 ml емулсия със запушалка (бутилова гума).

Полученият обем след смесване на суспензията (2,5 ml) от 1 флакон с емулсията (2,5 ml) от 1 флакон отговаря на 10 дози от ваксината (5 ml).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Pandemrix се състои от две опаковки:

Суспензия: многодозов флакон, съдържащ антигена

Емулсия: многодозов флакон, съдържащ адюванта

Двете съставки трябва да се смесят преди прилагане.

Инструкции за смесване и прилагане на ваксината:

1. Преди смесване на двете съставки емулсията (адювант) и суспензията (антиген) трябва да се оставят да достигнат стайна температура; всеки флакон трябва да се разклати и да се провери визуално за наличие на чужди частици и/или промяна във външния вид. В случай че се наблюдават такива (включително частички от гумата на запушалката), ваксината трябва да се изхвърли.
2. Ваксината се смесва, като се изтегля цялото съдържание на флакона с адюванта с помощта на спринцовка и се прибавя към флакона, съдържащ антигена.
3. След прибавянето на адюванта към антигена сместа трябва да се разклати добре. След смесването ваксината има вид на белезникава емулсия. В случай че се наблюдава друг външен вид, ваксината трябва да се изхвърли.
4. Обемът на флакона с Pandemrix след смесване е най-малко 5 ml. Ваксината трябва да се прилага съгласно препоръчваната дозировка (вж. точка 4.2).
5. Преди всяко прилагане флаконът трябва да се разклаща и да се проверява визуално за наличие на чужди частици и/или промяна във външния вид. В случай че се наблюдават такива (включително частички от гумата на запушалката), ваксината трябва да се изхвърли.
6. Всяка доза ваксина от 0,5 ml (цяла доза) или от 0,25 ml (половин доза) се изтегля в спринцовка за инжектиране и се прилага интрамускулно.
7. След смесване, използвайте ваксината в рамките на 24 часа. Смесената ваксина може да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C) или на стайна температура, която да не надхвърля 25°C. Ако смесената ваксина се съхранява в хладилник, трябва да се остави да достигне стайна температура преди всяко изтегляне.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/452/001

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 20/05/2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.emea.europa.eu/>.