

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arepanrix 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 полупрозрачна до почти бяла опалесцираща суспензия, която може да образува лека утайка.

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 участници, получили една доза Arepanrix (H1N1)

- клиничните проучвания при здрави участници (включително лица в старческа възраст), които са получили две дози от варианта на Ageranix, съдържащ 3,75 µg HA, получен от A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

и също от:

- протичащите клинични проучвания при здрави участници, които са получили една доза или две дози ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес
- клинични проучвания при здрави участници, които са получили две дози ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H5N1, произведен чрез различен процес.

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) с ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H5N1 или от H1N1v, произведен чрез различен процес, както е описано в точки 4.4, 4.8 и 5.1.

Възрастни на 18-60 години:

Една доза от 0,5 ml на избрана дата.

Данните за имуногенност, получени три седмици след прилагането на Ageranix (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.

Лица в старческа възраст (>60 години)

Една доза от 0,5 ml на избрана дата.

Данните за имуногенност, получени три седмици след прилагането на ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес, от клиничните 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

Данните за имуногенност, получени три седмици след прилагането на ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес, от клиничните проучвания, предполагат, че 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 с ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес, при ограничен брой деца на възраст 6-35 месеца показват по-нататъшен имуногенен 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 Ageranix, задължително да завършат ваксинационния курс с Ageranix (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 Агерангix не трябва да се прилага вътресъдово.

Няма данни за прилагането на Агерангix 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 с адювант AS03 преди или след други видове ваксини срещу грип, предназначени за препандемична или пандемична употреба.

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

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

Няма налични данни за безопасност и имуногенност от клинични проучвания с Агерангix или с ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес, при деца под 6 месеца. Наличните данни от едно клинично проучване с ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес, при здрави деца от 10 до 17 години са ограничени, с ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес, при здрави деца на възраст от 6 до 35 месеца са много ограничени, а данните от едно проучване с ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H5N1, произведен чрез различен процес, при деца на възраст от 3 до 9 години са ограничени.

Много ограничени данни с ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес, 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 ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес, при възрастни над 60 години са ограничени, а при възрастни над 80 години са много ограничени.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Получените данни за едновременно приложение на ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес, 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 ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v. 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 ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v.

Следователно данните показват, че Ageranrix 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 ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес, при здрави възрастни над 60 години, не предполагат някакво значимо повлияване на имунния отговор към ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v. Следователно, данните показват, че Ageranrix може да се прилага три седмици след прилагането на сезонни ваксини срещу грип, без адювант.

Няма данни за едновременно приложение на Ageranrix 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 Ageranrix 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 Ageranrix не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

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

Ageranrix 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 приблизително 4 500 лица на възраст на и над 18 години, на които е приложен вариантът на Ageranrix, съдържащ 3,75 микрограма НА, получен от A/Indonesia/5/2005 (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

Нечести: лимфаденопатия

Психични нарушения

Нечести: безсъние

Нарушения на нервната система:

Много чести: главоболие

Нечести: замаяност, парестезия

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: вертиго

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: диспнея

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, диария

Нечести: коремна болка, повръщане, диспепсия, стомашен дискомфорт

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: потене

Нечести: пруритус, обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много чести: болка в ставите, мускулни болки

Нечести: болка в гърба, скованост в мускулите и ставите, болка във врата, мускулни спазми, болка в крайниците

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести: болка на мястото на инжектиране, умора

Чести: зачервяване на мястото на инжектиране, подуване на мястото на инжектиране, повишена температура, треперене
Нечести: реакции на мястото на инжектиране (като кръвонасядане, уплътнение, пруритус, затопляне), астения, болка в гръдния кош, 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 ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес. Наличните данни са, както следва:

Възрастни

При едно клинично проучване е оценена реактогенността на първата доза ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес, 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 от 0,5 ml от ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес (с 21 дни помежду им). След втората доза е установена по-висока честота на общите очаквани симптоми (като умора, главоболие, арталгия, 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 от ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес от 0,5 ml (с 21 дни помежду им) не е установено повишаване на реактогенността след втората доза в сравнение с първата доза. Гастроинтестинални симптоми и треперене са съобщавани с по-високи честоти в сравнение с честотите, съобщавани в проучванията с ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H5N1, произведен чрез различен процес.

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) от ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес. 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%
Треперене	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
Арталгия	NA	15,4%
Миалгия	NA	16,9%
Умора	NA	27,7%

астро-интестинални	NA	13,8%
лавоболие	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) от ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес 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) от ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес (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 ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес. 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%

Реактогенността е оценявана също при здрави възрастни на 18-60 години, които са получили първа доза от 0,5 ml Ageranrix (H1N1) (N=167) или ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес (N=167). Честотата на нежеланите реакции е сходна между двете групи.

• Постмаркетингово наблюдение

Ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес

Освен нежеланите реакции, докладвани по време на клиничните изпитвания, по време на постмаркетинговия опит с ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес 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 по т.нар. схема “разрешаване под условие”.

Това означава, че се очакват допълнителни данни за този лекарствен продукт.

Европейската агенция по лекарствата (EMA) ще извършва преглед на всяка нова информация за това лекарство и тази КХП ще се актуализира според изискванията.

Едно клинично проучване с Ageranrix (H1N1) дава ограничени данни за безопасност и имуногенност, получени три седмици след прилагането на еднократна доза 0,5 ml на здрави възрастни на 18-60 години.

Клиничните проучвания с ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес, понастоящем дават:

- Ограничени данни за безопасност и имуногенност, получени три седмици след прилагането на еднократна доза на здрави възрастни на 18-79 години.
- Ограничени данни за безопасност и имуногенност, получени след прилагането на две дози на здрави възрастни на 18-60 години.
- Много ограничени данни за безопасност и имуногенност, получени три седмици след прилагането на еднократна доза 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 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 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) 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) на здрави деца на възраст 6-35 месеца.

Клиничните проучвания с варианта на Ageranrix, съдържащ 3,75 µg HA, получен от A/Indonesia/05/2005 (H5N1), дават допълнителни данни за безопасност и имуногенност при здрави възрастни, включително в старческа възраст.

Имунен отговор към Ageranrix (H1N1) при възрастни на 18-60 години:

В едно клинично проучване, което оценява имуногенността при здрави участници на възраст 18-60 години, получили Ageranrix (H1N1) (N=167) или ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес (N=167), анти-HA антители отговори 21 дни след първата доза са, както следва:

анти-HA антители	Имунен отговор към A/California/7/2009 (H1N1)v-подобен	
	Ageranrix (H1N1) N=164	AS03-съдържаща ваксина, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес N=164
Ниво на серопротекция ¹	100%	97,6%
Ниво на сероконверсия ²	97,6%	93,9%
Фактор на сероконверсия ³	41,5	32,0

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 $\geq 1:40$, 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.

Имунен отговор към ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес:

Възрастни на 18-60 години

В две клинични проучвания (D-Pan H1N1-007 и D-Pan H1N1-008), оценяващи имуногенността при здрави лица на възраст 18-60 години анти-хемаглютинин (анти-HA) антители-отговорите са, както следва:

анти-HA антители	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=40 [95% CI]	Общо включени лица N=59 [95% CI]	Серонегативни лица преди ваксинация N=37 [95% CI]	Общо включени 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 сероконверсия ³	38,1	47,0	72,5	113,3	42,15 [33,43;53,16]	50,73 [37,84;68,02]
--------------------------------------	------	------	------	-------	------------------------	------------------------

¹ ниво на серопротекция: процент на лицата с титър на инхибиране на хемаглютинин (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 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 антители отговори 21 дни след първата доза са, както следва:

анти-НА антитяло	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 и лица преди ваксинация N=43 [95% CI]	Общо включени лица N=40 [95% CI]	Серонегативни и 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 хемаглютинин (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 пълна (0,5 ml) доза за възрастни при здрави деца на възраст от 10 до 17 години. Анти-НА антители отговори 21 дни след първата доза са, както следва:

анти-НА антители	Имунен отговор към A/California/7/2009 (H1N1)v-подобен			
	Половин доза		Цяла доза	
	Общо включени лица N=58 [95% CI]	Серонегативни лица преди ваксинация N=38 [95% CI]	Общо включени лица N=97 [95% CI]	Серонегативни 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) от ваксина с адювант AS03, съдържаща 3,75 µg HA, получен от A/California/7/2009 (H1N1)v-подобен. Анти-НА антители отговори 21 дни след първата доза, са както следва:

анти-НА антитяло	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-НА антители отговори 21 дни след първата и втората половин доза за възрастни (т.е. 0,25 ml) са, както следва:

анти-НА антитяло	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
	Общо включени лица		Серонегативни	Общо включени		Общо включени

	[95% CI]		лица преди ваксинация [95% CI]	лица [95% CI]		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).

Имунен отговор към варианта на Агерапгix, съдържащ 3.75 μ g HA, получен от A/Indonesia/05/2005 (H5N1):

В три клинични проучвания е оценена имуногенността на варианта на Агерапгix, съдържащ 3,75 μ g HA, получен от A/Indonesia/05/2005 (H5N1) при лица на възраст от 18 години нагоре, по схема 0, 21-ви ден.

В проучване за съответствие анти-хемаглютинин (anti-HA) антитяловите отговори двадесет и един дни и шест месеца след втората доза са както следва:

анти-HA антитяло	Имунен отговор към A/Indonesia/5/2005			
	18-60 години		>60 години	
	Ден 42 N=1 488	Ден 180 N=353	Ден 42 N=479	Ден 180 N=104
Ниво на серопротекция ¹	91%	62%	76,8%	63,5%
Ниво на сероконверсия ²	91%	62%	76,4%	62,5%
Фактор на сероконверсия ³	51,4	7,4	17,2	7,8

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 $\geq 1:40$, 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.

Двадесет и един дни след втората доза, 4-кратно повишаване на серумните неутрализиращи антитела срещу A/Indonesia/5/2005 е постигнато при 94,4% от лицата на възраст от 18-60 години и при 80,4% от лицата на възраст над 60 години.

При друго клинично проучване анти-хемаглутинин (anti-HA) антитяловите отговори при лица на възраст над 18-64 години са както следва:

анти-НА антитяло	Имунен отговор към A/Indonesia/5/2005		
	Ден 21 N=145	Ден 42 N=145	Ден 180 N=141
Ниво на серопротекция ¹	42,1%	97,2%	54,6%
Ниво на сероконверсия ²	42,1%	97,2%	54,6%
Фактор на сероконверсия ³	4,5	92,9	5,6

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

² степен на сероконверсия: процент на лицата, които или са били серонегативни преди ваксинацията и имат протективни титри след ваксинацията $\geq 1:40$, 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-кратно покачване на титрите на серумните неутрализиращи антитела срещу A/Indonesia/5/2005 е постигнато при 76,6% от лицата на ден 21, 97,9% на ден 42 и 91,5% на ден 180.

Кръстосано-реактивен имунитет, предизвикан от варианта на A/Perangix, съдържащ 3,75 μ g HA, получен от A/Indonesia/05/2005 (H5N1).

В проучване за съответствие 4-кратно покачване на серумните неутрализиращи антитела срещу A/Vietnam/1194/2004 на ден 42 е достигнато при 65,5% от лицата на възраст 18-60 години и при 24,1% от лицата на възраст над 60 години.

В друго клинично проучване анти-НА отговорите срещу A/Vietnam/1194/2004 след прилагане на варианта на A/Perangix, съдържащ 3,75 μ g HA, получен от A/Indonesia/05/2005 (H5N1) са като следва:

анти-НА антитяло	Имунен отговор към A/Vietnam/1194/2004		
	Ден 21 N=145	Ден 42 N=145	Ден 180 N=141
Ниво на серопротекция ¹	15,2%	64,1%	10,6%
Ниво на сероконверсия ²	13,1%	62,1%	9,2%
Фактор на сероконверсия ³	1,9	7,6	1,7

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

² степен на сероконверсия: процент на лицата, които или са били серонегативни преди ваксинацията и имат протективни титри след ваксинацията $\geq 1:40$, 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.

4-кратно покачване на серумните неутрализиращи антитела срещу A/Vietnam/1194/2004 е достигнато при 44,7% от лицата на ден 21, 53,2% на ден 42 и 38,3% на ден 180.

Информация от неклинични изпитвания:

Способността за индуциране на защита срещу хомоложни и хетероложни ваксинални щамове е оценена неклинично с A/Indonesia/05/05 (H5N1) с помощта на модели с провокация при порове.

- Провокация с хомоложен пандемичен H5N1 щам (A/Indonesia/5/05)

В този експеримент по отношение на защитата, поровете (шест пора/група) са имунизирани интрамускулно с кандидат-ваксина, съдържаща три различни дози H5N1 антиген (7,5; 3,8 и 1,9 µg HA антиген) със стандартна доза или половин доза адювант AS03. Контролните групи са включвали порове, ваксинирани само с адювант и с ваксина без адювант (7,5 микрограма HA). Поровете, имунизирани с H5N1 грипна ваксина без адювант не са защитени от смърт и показват вирусно натоварване на белите дробове и степен на вирусно излъчване в горните дихателни пътища сходни с тези, проявени при поровете, имунизирани само с адювант. Обратно комбинацията на диапазон от дози H5N1 антиген с AS03 адювант може да предпази от смърт и да намали вирусното натоварване на белите дробове и степента на вирусно излъчване след интратрахеална провокация с хомоложен див тип H5N1 вирус. Серологичното изследване показва директна корелация между индуцираните от ваксините HI и титрите на неутрализиращите антитела при защитените животни, сравнени с контролите с антиген и адювант.

- Провокация с хетероложен пандемичен H5N1 щам (A/Hong Kong/156/97)

В този експеримент по отношение на защитата, поровете (шест пора/група) са имунизирани интрамускулно с кандидат-ваксина, съдържаща четири различни дози H5N1 антиген (3,75; 1,5; 0,6 и 0,24 µg HA антиген) с половин доза адювант AS03. В допълнение, една група от шест пора е имунизирана с кандидат-ваксина, съдържаща 3,75 µg H5N1 + цяла доза AS03 и една контролна група включва порове, имунизирани с ваксина без адювант (3,75 микрограма HA). Резултатите от това проучване с хетероложна провокация показват 80,7%-100% защита при всички кандидат-ваксини с адювант, сравнени с 43% защита при ваксината без адювант, което показва ползата от включването на адювант AS03.

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни, получени с варианта на Ageranrix, съдържащ 3,75 µg HA, получен от A/Indonesia/05/2005 (H5N1), 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:
Тиомерсал

Натриев хлорид (NaCl)
Динатриев хидрогенфосфат (Na₂HPO₄)
Калиев дихидрогенфосфат (KH₂PO₄)
Калиев хлорид (KCl)
Вода за инжекции

Емулсия във флакон:

Натриев хлорид (NaCl)
Динатриев хидрогенфосфат (Na₂HPO₄)
Калиев дихидрогенфосфат (KH₂PO₄)
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

12 месеца

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

Агерапгix 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. Във флакона със суспензията може да се наблюдават белезникави утайки; тези утайки са част от нормалния външен вид на суспензията. Емулсията е белезникава на външен вид.

2. Всеки флакон трябва да се разклати и да се провери визуално за наличие на чужди частици (различни от описаните по-горе бели утайки) и/или промяна във външния вид. В случай че се наблюдават такива (включително частички от гумата на запушалката), ваксината трябва да се изхвърли.
3. Ваксината се смесва, като се изтегля цялото съдържание на флакона с адюванта с помощта на спринцовка и се прибавя към флакона, съдържащ антигена.
4. 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.
5. Обемът на флакона с Ageranix след смесване е най-малко 5 ml. Ваксината трябва да се прилага съгласно препоръчаната дозировка (вж. точка 4.2).
6. 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.
7. 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.
8. 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 оставя 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/1/10/624/001

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

Дата на първо разрешаване: 23/03/2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНИТЕ АКТИВНИ ВЕЩЕСТВА И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- В. КОНКРЕТНИ ЗАДЪЛЖЕНИЯ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНОТО АКТИВНО ВЕЩЕСТВО И
ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологичното активно вещество

IB Biomedical Corporation of Quebec doing business as
GlaxoSmithKline Biologicals North America
2323 du parc Technologique Blvd.
Saint-Foy, Quebec,
Канада G1P 4R8

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
89, rue de l'Institut
B-1330 Rixensart
Белгия

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

**• УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И
УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт, отпускан по лекарско предписание.

Ageranix може да бъде пуснат на пазара само ако е налице официална декларация на СЗО/ЕС за грипна пандемия, при условие че Притежателят на разрешението за употреба на Ageranix има предвид официално декларирания пандемичен щам.

**• УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- Заявителят/ПРУ трябва да се договори с държавите членки за мерки, улесняващи идентификацията и проследимостта на A/H1N1 пандемичната ваксина, прилагана на всеки пациент за да се намалят лекарствените грешки и да се помогне на пациентите и медицинските специалисти да съобщават за нежеланите реакции. ПРУ трябва да направи проверка за оформление, което може да доведе до объркване на опаковката с друга пандемична ваксина, доставяна в ЕС.
- Заявителят/ПРУ трябва да се договори с държавите членки за механизми, позволяващи на пациентите и на медицинските специалисти да имат непрекъснат достъп до актуализираната информация относно Ageranix.
- Заявителят/ПРУ трябва да се договори с държавите членки за осигуряване на целенасочена комуникация с медицинските специалисти, която да включва следното:
 - Правилния начин за приготвяне на ваксината преди прилагане.
 - Нежеланите събития, които да се докладват с приоритет, т.е. фаталните и животозастрашаващите нежелани реакции, неочакваните тежки нежелани реакции, нежелани събития от особен интерес (AESI).

- Минималното количество данни, които трябва да се впишат в докладите за безопасност за отделните случаи, за да се улесни оценката и идентификацията на ваксината, приложена на всеки пациент, включително свободно избраното име, производителя на ваксината и партидният номер.
- Как да се съобщава за нежелани реакции, ако има конкретна система за уведомяване.

• ДРУГИ УСЛОВИЯ

Официално освобождаване на партиди: в съответствие с изменения чл. 114 от Директива 2001/83/ЕС, официалното освобождаване на партиди се извършва от държавна лаборатория или от лаборатория, предназначена за тази цел.

Система за Лекарствена безопасност

ПРУ трябва да осигури наличието и функционирането на система за лекарствена безопасност, както е описана във версия 3.05 (от септември 2009), представена в Модул 1.8.1 на Заявлението за разрешаване за употреба, преди пускането на продукта на пазара и през цялото време, за което продуктът е в употреба.

Подаване на Периодични доклади за безопасност (ПДБ) по време на пандемичен грип:

По време на пандемична ситуация честотата на подаване на актуализирани периодични доклади за безопасност, определена в чл. 24 на Регулация (ЕС) No 726/2004, няма да бъде подходяща за проследяване на безопасността на пандемичната ваксина, при която се очакват високи нива на експозиция за кратък период от време. Подобна ситуация изисква бързо оповестяване на информацията, свързана с безопасността, което може да има много големи последици за съотношението полза-риск при пандемия. Незабавният анализ на кумулативната информация за безопасност в светлината на степента на експозиция ще бъде решаващ за регулаторните решения и защитата на популацията, подлежаща на ваксинация. ПРУ трябва да подава всеки месец опростени периодични доклади за безопасност с периодичност, формат и съдържание, определени в "Препоръки на CHMP за Плана за лекарствена безопасност като част от Плана за управление на риска, който да бъде подаден като част от Заявлението за разрешаване за употреба за ваксина срещу пандемичен грип" (EMA/359381/2009) и всички последващи актуализации.

План за управление на риска

ПРУ се задължава да извършва проучванията и допълнителните дейности, свързани с лекарствената безопасност, описани в Плана за лекарствена безопасност, в съответствие с версия 4 (от януари 2009) на Плана за управление на риска (ПУР), представен в Модул 1.8.2. на Заявлението за разрешаване за употреба и последващите промени на ПУР, съгласувани с CHMP.

В. КОНКРЕТНИ ЗАДЪЛЖЕНИЯ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Заявителят/Притежателят на разрешението за употреба трябва да осъществи следната програма от проучвания в рамките на определеното време, резултатите от която ще формират основата за непрекъсната преоценка на профила полза/риск.

Област	Описание	Краен срок
Качество	Заявителят/ПРУ се задължава да не освобождава партиди, произведени при използване на разширен	31 януари 2010

	състав/процес на пълнене, до представянето и одобрението на съответните данни за валидиране (RR#7Q5)	
Качество	Заявителят/ПРУ се задължава да фиксира максимално намаление от 20% на съдържанието на НА за активното вещество и да направи преразглеждане, когато се получат данни за H1N1. (Повдигнат от Q1 RR#13)	26 февруари 2010
Клинични	Заявителят/ПРУ се задължава да представи съкратен доклад за следните проучвания, проведени при деца: Проучване Q-Pan H1N1-003 (6 месеца-8 години, определяне на доза) - съкратен доклад за пост доза 1 Вълна 1 [имунологични данни, очаквани и неочаквани симптоми, СНЛР] - съкратен доклад за пост доза 2 Вълни 1 и 2 [имунологични данни, очаквани и неочаквани симптоми, СНЛР (SAEs)]	05 март 2010 04 юни 2010
Клинични	Заявителят/ПРУ се задължава да представи съкратен доклад за следните проучвания, проведени при възрастни: Проучване Q-Pan H1N1-001 съкратен доклад за пост доза 1 и пост доза 2 (≥ 18 години, определяне на доза, ваксина с адювант срещу обикновена)	30 април 2010
Клинични	Заявителят/ПРУ да представи съкратен доклад за следното проучване, проведено при възрастни Проучване Q-Pan H1N1-019 (18-60 години, TIV ефект и едновременно прилагане) - съкратен доклад за пост доза 3 [имунологични данни, очаквани и неочаквани симптоми, СНЛР (SAEs)]	04 юни 2010
Клинични	Заявителят/ПРУ се задължава да представи съкратен доклад за следното проучване, проведено при деца Проучване Q-Pan H1N1-031 (9-17 години, Безопасност/ Имуногенност) - съкратен доклад за пост доза 1 & пост доза 2 [имунологични данни, очаквани и неочаквани симптоми, СНЛР (SAEs)]	04 юни 2010
Клинични	Заявителят/ПРУ се задължава да представи съкратен доклад за следното проучване, проведено при деца Study Q-Pan H1N1-032 (2-5 месеца, Безопасност/ Имуногенност) - съкратен доклад за пост доза 1 и пост доза 2 [имунологични данни, очаквани и неочаквани симптоми, СНЛР (SAEs)]	08 юли 2010 (очакват се включването на лицата и наличността на данните)
Лекарствена безопасност	Заявителят/ПРУ ще подкрепи извършването на едно проспективно и едно ретроспективно кохортно проучване с Ageranrix, при най-малко 9 000 пациенти,	Сроковете са описани в RMP

	съгласно протоколите, подадени заедно с Плана за управление на риска. Междинните и крайните резултати да бъдат подадени една седмица след получаването им.	<u>Проспективна кохорта</u> : започнало е на 23 октомври 2009; Първи крайни точки налични през февруари 2010 <u>Ретроспективна кохорта</u> : да започне през февруари 2010; Предварителен анализ през април
Лекарствена безопасност	Заявителят/ ПРУ се задължава да представи резултатите от проучването в регистъра на бременността, проведено с Ageranix.	Резултатите, включително всички предварителни анализи, трябва да се представят в (опростен) ПДБ
Лекарствена безопасност	Заявителят/ПРУ се задължава да подкрепи извършването на протичащото проучване за ефективност с Ageranix и да представи резултатите една седмица след получаването им.	Резултатите са подадени 1 седмица след получаването им. Проучването е инициентирано през октомври 2009; Окончателният доклад се предвижда да бъде наличен през април 2010
Лекарствена безопасност	Заявителят/ПРУ се задължава да подкрепи извършването на пострегистрационно проучване при имунокомпрометирани лица (възрастни с HIV), провеждано от PCIRN (Public Health Agency of Canada - Canadian Institutes of Health Research Influenza Research Network) и да представи крайният резултат	Актуализиран статус и налични резултати, включително всички предварителни анализи, трябва да се представят в (опростен) ПДБ
Лекарствена безопасност	Заявителят/ПРУ се задължава да създаде механизми за навременно проучване на факторите, повлияващи на съотношението полза/риск на ваксината. ПРУ трябва да представи опис на всички полезни база данни, готови да бъдат използвани за навременното проучване на факторите, повлияващи на съотношението полза/риск на ваксината. Трябва да бъдат съобщени подробности относно	Характеристиките и валидността на тези източници да се съгласуват с ЕМЕА в рамките на 1 месец след решението на комисията за разрешаване за

	базите данни (напр. източници на данни, характеристики на данните, потенциален анализ).	употреба, с цел провеждане на допълнителни проучвания за оценка на появили се данни за съотношението полза/риск.
--	---	--

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА 1 ОПАКОВКА ОТ 50 ФЛАКОНА СЪС СУСПЕНЗИЯ И
2 ОПАКОВКИ ОТ ПО 25 ФЛАКОНА С ЕМУЛСИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Агерангix суспензия и емулсия за инжекционна емулсия
Ваксина срещу пандемичен грип (H1N1) (фрагментиран вирион, инактивиран, с адювант)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

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*

AS03 адювант, съставен от сквален, DL- α -токоферол и полисорбат 80

* хемаглутинин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Тиомерсал
Натриев хлорид (NaCl)
Динатриев хидрогенфосфат (Na_2HPO_4)
Калиев дихидрогенфосфат (KH_2PO_4)
Калиев хлорид (KCl)
Вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Суспензия и емулсия за инжекционна емулсия

50 флакона: суспензия (антиген)

50 флакона: емулсия (адювант)

Обемът след смесване на 1 флакон суспензия (2,5 ml) с 1 флакон емулсия (2,5 ml) отговаря на
10 дози ваксина по 0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение
Да се разклати преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Суспензията и емулсията трябва да се смесят преди приложение.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Да се изхвърля в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/624/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА 50 ФЛАКОНА СЪС СУСПЕНЗИЯ (АНТИГЕН)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Суспензия за инжекционна емулсия за Ageranrix
Ваксина срещу пандемичен грип (H1N1) (фрагментиран вирион, инактивиран, с адювант)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Фрагментиран грипен вирус, инактивиран, съдържащ антиген*, еквивалентен на
3,75 микрограма хемаглутинин/доза

*Антиген: A/California/7/2009 (H1N1)v-подобен щам (X-179A)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: Тиомерсал, натриев хлорид, динатриев хидрогенфосфат, калиев
дихидрогенфосфат, калиев хлорид, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Антигенна инжекционна суспензия

50 флакона: суспензия

2,5 ml на флакон.

След смесване с адювантната емулсия: **10 дози** по 0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение

Да се разклати преди употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Суспензия, която трябва да бъде смесена специално с адювантната емулсия преди приложение.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

GSK Biologicals, Rixensart - Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/624/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ОПАКОВКИ ОТ 25 ФЛАКОНА С ЕМУЛСИЯ (АДЮВАНТ)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Емулсия за инжекционна емулсия за Агерангix

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Съдържание: AS03 адювант, съставен от сквален (10,69 милиграма), DL- α -токоферол (14,86 милиграма) и полисорбат 80 (4,86 милиграма)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: Натриев хлорид, динатриев хидрогенфосфат, калиев дихидрогенфосфат, калиев хлорид, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Адювантна инжекционна емулсия
25 флакона: емулсия
2,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение
Да се разклати преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Емулсия, която трябва да бъде смесена специално с антигенната суспензия преди приложение.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GSK Biologicals, Rixensart - Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/624/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН СЪС СУСПЕНЗИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Антигенна суспензия за Ageranrix
Ваксина срещу пандемичен грип
A/California/7/2009 (H1N1)v-подобен щам (X-179A)
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Да се смеси с адювантната емулсия преди употреба

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След смесване: Да се използва в рамките на 24 часа и да не се съхранява над 25°C.
Дата и време на смесване:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2,5 ml
След смесване с адювантната емулсия: 10 дози по 0,5 ml

6. ДРУГО

Съхранение (2°C-8°C), да не се замразява, да се пази от светлина

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН С ЕМУЛСИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Адювантна емулсия за Ageranix
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Да се смеси с антигенната суспензия преди употреба

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2,5 ml

6. ДРУГО

Съхранение (2°C-8°C), да не се замразява, да се пази от светлина

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Агерангіх суспензия и емулсия за инжекционна емулсия

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

За най-актуална информация, моля, консултирайте се с уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложена тази ваксина.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар.

В тази листовка:

1. Какво представлява Агерангіх и за какво се използва
2. Преди да Ви бъде приложен Агерангіх
3. Как се прилага Агерангіх
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Агерангіх
6. Допълнителна информация

1. Какво представлява Агерангіх и за какво се използва

Агерангіх е ваксина за предпазване срещу пандемичен грип.

Пандемичният грип е вид грип, който се появява на всеки няколко десетилетия и се разпространява бързо в целия свят. Симптомите (признаците) на пандемичния грип са подобни на тези на обикновения грип, но могат да бъдат по-тежки.

Когато човек се ваксинира, имунната система (естествената защитна система на организма) образува своя собствена защита (антитела) срещу заболяването. Някоя от съставките на ваксината не може да причини грип.

Както всички други ваксини Агерангіх може да не защити напълно всички ваксинирани лица.

2. Преди да Ви бъде приложен Агерангіх

Не използвайте Агерангіх:

- ако преди сте имали внезапна, животозастрашаваща алергична реакция към някоя от съставките на Агерангіх (изброени в края на листовката) или към някои вещества, които може да се съдържат в много малки количества, като: яйчен и пилешки белтък, овалбумин, формалдехид, гентамицин сулфат (антибиотик) или натриев деоксихолат. Признаците на алергична реакция може да включват сърбящ кожен обрив, задух и подуване на лицето или езика. По време на пандемична ситуация, обаче, може да се наложи да се приложи ваксината при условие, че в случай на алергична реакция е осигурено незабавно подходящо медицинско лечение.

Ако не сте сигурни, преди да Ви бъде приложена тази ваксина се консултирайте с Вашия лекар или медицинска сестра.

Обърнете специално внимание при употребата на Ageranrix:

- ако някога сте имали алергична реакция, различна от внезапна животозастрашаваща алергична реакция, към някоя от съставките, които се съдържат във ваксината, към тиомерсал, към яйчен или пилешки белтък, овалбумин, формалдехид, гентамицин сулфат (антибиотик) или натриев деоксихолат (вижте точка 6 Допълнителна информация).
- ако имате тежка инфекция с висока температура (над 38°C). Ако това се отнася до Вас, Вашата ваксинация обикновено ще бъде отложена, докато не се почувствате по-добре. Лека инфекция като простуда не би трябвало да е проблем, но Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви посъветва дали все пак бихте могли да се ваксинирате с Ageranrix.
- ако имате слаб имунен отговор (например поради имunosупресивна терапия като лечение с кортикостероиди или химиотерапия на рак),
- ако Ви се прави кръвен тест за откриване на доказателство за инфекция с определени вируси. През първите няколко седмици след ваксинацията с Ageranrix резултатите от тези изследвания може да не са точни. Уведомете лекаря, който е назначил извършването на тези тестове, че наскоро Ви е приложен Ageranrix.

При всеки от тези случаи, **КАЖЕТЕ НА ВАШИЯ ЛЕКАР ИЛИ МЕДИЦИНСКАТА СЕСТРА**, тъй като ваксинацията може да не е препоръчителна или може да се наложи да бъде отложена.

Ако на детето Ви е приложена ваксината, трябва да знаете, че нежеланите реакции може да са по-силно изразени след втората доза, особено температурата над 38°C. Следователно, след всяка доза се препоръчва проследяване на температурата и предприемане на мерки за понижаване на температурата (като приемане на парацетамол или други лекарства, които понижават високата температура).

Моля, уведомете Вашия лекар или медицинската сестра, ако имате проблеми с кръвенето или получавате лесно синини.

Прием на други лекарства

Моля, информирайте Вашия лекар или медицинската сестра, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта, или ако наскоро Ви е прилагана някаква друга ваксина.

Ageranrix може да се прилага по едно и също време със сезонните ваксини срещу грип, които не съдържат адювант.

Лицата, които са се ваксинирали със сезонна ваксина срещу грип, несъдържаща адювант, може да получат Pandemrix след интервал от най-малко три седмици.

Няма данни за приложение на Ageranrix с други ваксини и няма информация за прилагането на ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес с други ваксини, различни от сезонните ваксини срещу грип без адювант. Въпреки това, ако се налага, другата ваксина трябва да се инжектира в друг крайник. При тези случаи трябва да имате предвид, че нежеланите лекарствени реакции може да бъдат по-силни.

Бременност и кърмене

Кажете на Вашия лекар, ако сте бременна, ако мислите, че може да сте бременна, ако планирате да забременеете. Трябва да обсъдите с Вашия лекар дали може да Ви бъде приложен Ageranrix. Ваксината може да бъде използвана по време на кърмене.

Шофиране и работа с машини

Някои ефекти, споменати в точка 4 “Възможни нежелани реакции”, могат да повлияят способността Ви да шофирате или работите с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Ageranrix

Тази ваксина съдържа тиомерсал като консервант и е възможно да развие алергична реакция. Кажете на Вашия лекар, ако имате някакви известни алергии.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) и по-малко от 1 mmol калий (39 mg) в една доза, т.е. практически не съдържа натрий и калий.

3. Как се прилага Ageranrix

Вашият лекар или медицинската сестра ще Ви приложат ваксината, в съответствие с официалните препоръки.

Ваксината ще бъде инжектирана в мускул (обикновено в мишницата).

Възрастни, включително лица в старческа възраст и деца на възраст от 10 години нагоре

Една доза (0,5 ml) от ваксината ще Ви бъде инжектирана.

Клинични данни с ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес, предполагат, че еднократна доза може да бъде достатъчна.

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

Деца на възраст от 6 месеца до 9 години

Една доза (0,25 ml) от ваксината ще бъде приложена.

Ако се прилага втора доза от 0,25 ml, трябва да има интервал от най-малко три седмици между първата и втората доза.

Деца на възраст под 6 месеца

Понастоящем ваксинацията не се препоръчва при тази възрастова група.

Когато Ageranrix е приложен като първа доза, се препоръчва Ageranrix (а не друга ваксина срещу H1N1) да бъде прилаган за пълния курс на ваксинация.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Ageranrix може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

След ваксинация може да се появят алергични реакции, в редки случаи, водещи до шок.

Лекарите са информирани за тази възможност и разполагат със средства за спешно лечение в такива случаи.

Честотата на възможните нежелани реакции, изброени по-долу, е определена като е използвана следната конвенция:

Много чести (засягат повече от 1 потребител на 10)

Чести (засягат 1 до 10 потребители на 100)

Нечести (засягат 1 до 10 потребители на 1 000)

Редки (засягат 1 до 10 потребители на 10 000)

Много редки (засягат по-малко от 1 потребител на 10 000)

Нежеланите реакции, изброени по-долу, са наблюдавани при клинични изпитвания с Ageranrix (H5N1) при възрастни, включително при лица в старческа възраст. При тези клинични проучвания повечето нежелани реакции по същество са леки и краткотрайни. Нежеланите реакции като цяло са подобни на нежеланите реакции, свързани със сезонните грипни ваксини.

Тези нежелани реакции са наблюдавани с подобни честоти при клиничните проучвания с подобна ваксина (H1N1) при възрастни, включително в старческа възраст, и при деца на възраст от 10 до 17 години, с изключение на зачервяване (нечесто при възрастни и често при лица в старческа възраст) и треска (нечесто при възрастни и при лица в старческа възраст). Гастроинтестиналните симптоми и треперенето са с по-висока честота при деца на възраст 10-17 години. При деца на възраст от 3-9 години, получили първата половин доза за възрастни от подобна ваксина (H1N1) нежеланите реакции са сходни, сравнени с нежеланите реакции, съобщавани при възрастни, с изключение на треперене, потене и гастроинтестинални симптоми, които са съобщавани с по-висока честота при децата на възраст от 3 до 9 годин. В допълнение, при деца на възраст от 3 до 5 години много често са съобщавани сънливост, раздразнителност и загуба на апетит.

Много често:

- Болка на мястото на инжектиране
- Главоболие
- Уморяемост
- Болки в мускулите, болки в ставите

Чести:

- Зачервяване и подуване на мястото на инжектиране
- Повишена температура
- Потене
- Треперене
- Диария, гадене

Нечести:

- Реакции на мястото на инжектиране като синини, твърда бучка, сърбеж, затопляне
- Подути лимфни възли в подмишничната ямка
- Замайване
- Общо чувство на неразположение
- Необичайна слабост
- Повръщане, стомашна болка, киселини
- Невъзможност за заспиване
- Мравучкане или изтръпване на ръцете или краката
- Задух
- Болка в гръдния кош
- Сърбеж, обрив
- Болка в гърба или врата, скованост в мускулите, мускулни спазми, болка в крайник - ръка или крак

При децата на възраст 6-35 месеца, които са получили половин доза за възрастни (0,25 ml) от подобна ваксина (H1N1), треска и раздразнителност се появяват по-често в сравнение с децата на 3-9 години, получили половин доза за възрастни (0,25 ml) от подобна ваксина (H5N1).

При децата на възраст 6-35 месеца, които са получили две дози от 0,25 ml (половин доза за възрастни), нежеланите реакции след втората доза са по-силно изразени, особено повишената температура ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), която се появява много често.

Тези нежелани реакции обикновено изчезват в рамките на 1-2 дни без лечение. Ако продължават, КОНСУЛТИРАЙТЕ СЕ С ВАШИЯ ЛЕКАР.

Нежеланите реакции, изброени по-долу, са се появили по време на постмаркетинговия опит с а подобна ваксина (H1N1). Тези нежелани реакции може да се наблюдават при Ageranrix.

- Алергични реакции, водещи до опасно спадане на кръвното налягане, които, ако не се лекуват, може да доведат до шок. Тази възможност е известна на лекарите и за прилагане в такива случаи е налично лечение по спешност.
- Генерализирани реакции от страна на кожата, включително подуване на лицето и уртикария (копривна треска).
- Гърчове, дължащи се на висока температура.

Нежеланите реакции, изброени по-долу, са наблюдавани в дните или седмиците след ваксинация с ваксини, които рутинно се прилагат всяка година за предотвратяване на грип. Тези нежелани реакции могат да се наблюдават и при Ageranrix.

Редки

- Силна пробощаща или пулсираща болка по хода на един или повече нерви
- Намален брой на тромбоцитите в кръвта, което може да доведе до кървене или образуване на синини

Много редки

- Васкулит (възпаление на кръвоносните съдове, което може да доведе до кожни обриви, ставни болки и проблеми с бъбреците)
- Неврологични нарушения като енцефаломиелит (възпаление на централната нервна система), неврит (възпаление на нервите) и вид парализа, известна като синдром на Гилен-Баре.

Ако получите някоя от описаните нежелани реакции, незабавно уведомете Вашия лекар или медицинската сестра.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар.

5. Как да съхранявате Ageranrix

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Преди смесване на ваксината:

Не използвайте суспензията и емулсията след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

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

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

Да не се замразява.

След смесване на ваксината:

След смесване използвайте ваксината в рамките на 24 часа и не я съхранявайте над 25°C.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Допълнителна информация

Какво съдържа Ageranix

- **Активна съставка:**

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

A/California/7/2009 (H1N1)v-подобен щам (X-179A) 3,75 микрограма ** в една доза от 0,5 ml

* размножен в яйца

** изразен като микрограми хемаглутинин

Тази ваксина отговаря на препоръката на СЗО и решението на ЕС за пандемията.

- **Адювант:**

Ваксината съдържа “адювант” AS03 за стимулиране на по-добър отговор. Дози адювант съдържа сквален (10,69 милиграма), DL- α -токоферол (11,86 милиграма) и полисорбат 80 (4,86 милиграма).

- **Други съставки:**

Другите съставки са: тиомерсал, натриев хлорид, динатриев хидрогенфосфат, калиев дихидрогенфосфат, калиев хлорид, вода за инжекции.

Как изглежда Ageranix и какво съдържа опаковката

Суспензия и емулсия за инжекционна емулсия.

Суспензията е полупрозрачна до почти бяла опалесцираща суспензия, която може да образува лека утайка.

Емулсията е безцветна хомогенна течност.

Преди приложение двете съставки трябва да се смесят. След смесване ваксината е под формата на безцветна емулсия.

Една опаковка Ageranix съдържа:

- една опаковка, съдържаща 50 флакона по 2,5 ml суспензия (антиген)
- две опаковки, съдържащи 25 флакона по 2,5 ml емулсия (адювант)

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 800 00 12 12
grippeA@gsk.com

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 04 59 21 81 11

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline, Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
ELPT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: + 40 (0)21 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
receptcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB

Tel. +370 5 264 90 00

info.lt@gsk.com

Дата на последно одобрение на листовката

Ageranrix е разрешен за употреба по т.нар. схема “разрешаване под условие”.

Това означава, че се очаква появата на повече данни за това лекарство.

Европейската агенция по лекарствата (EMA) редовно ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка ще се актуализира според изискванията.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.emea.europa.eu/>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Ageranrix 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. Във флакона със суспензията може да се наблюдават белезникави утайки; тези утайки са част от нормалния външен вид на суспензията. Емулсията е белезникава на външен вид.
2. Всеки флакон трябва да се разклати и да се провери визуално за наличие на чужди частици (различни от описаните по-горе бели утайки) и/или промяна във външния вид. В случай че се наблюдават такива (включително частички от гумата на запушалката), ваксината трябва да се изхвърли.
3. Ваксината се смесва, като се изтегля цялото съдържание на флакона с адюванта с помощта на спринцовка и се прибавя към флакона, съдържащ антигена.
4. 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.
5. Обемът на флакона с Ageranrix Pandemrix след смесване е най-малко 5 ml. Ваксината трябва да се прилага съгласно препоръчваната дозировка (вижте точка 3 “Как се прилага Ageranrix”).
6. 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.
7. 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.
8. 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 оставя да достигне стайна температура преди всяко изтегляне.

Ваксината не трябва да се прилага вътресъдово.

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

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба