

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка  
Ваксина срещу предпандемичен грип (H5N1) (повърхностен антиген, инактивиран, с адювант)  
(*Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted)*)

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Повърхностни антигени на грипен вирус (хемаглутинин и невраминидаза)\* от щам:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-подобен щам (NIBRG-14) 7,5 микрограма\*\* за доза от 0,5 ml

\* произведени в яйца

\*\* изразен в микрограма хемаглутинин.

Адювант MF59C.1, съдържащ:

|                     |                           |
|---------------------|---------------------------|
| скавален            | 9,75 милиграма за 0,5 ml  |
| полисорбат 80       | 1,175 милиграма за 0,5 ml |
| сорбитанов триолеат | 1,175 милиграма за 0,5 ml |

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка.  
Млечнобяла течност.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Активна имунизация срещу H5N1 подтип на грипния вирус тип А.

Това показание се основава на данни за имуногенност при здрави лица на възраст 18 и повече години след приложение на две дози от ваксината, съдържаща A/VietNam/1194/2004 (H5N1)-подобен щам (вж. точка 5.1).

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics трябва да се използва съгласно официалните указания.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка:

Възрастни и лица в старческа възраст ( $\geq 18$  години):

Една доза от 0,5 ml на избрана дата.

Втора доза от 0,5 ml трябва да се приложи след интервал от най-малко 3 седмици.

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics е оценявана при здрави възрастни (на възраст 18-60 години) и здрави лица в старческа възраст (над 60 години) след схема за първична ваксинация на ден 1, ден 22 и реваксинация (вж. точки 4.8 и 5.1).

Опитът при лица в старческа възраст над 70 години е ограничен (вж. точка 5.1).

В случай на официално обявена грипна пандемия, причинена от вирус тип А/Н5N1, на лица, които преди това са били ваксинирани с една или две дози Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics, съдържаща НА антиген, получен от различна монофилетична група (clade) на същия подтип на грипния вирус като пандемичния грипен щам, може да бъде приложена еднократна доза Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics вместо две дози, изисквани при лицата, които преди това не са били ваксинирани (вж. точка 5.1).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics при деца на възраст до 18 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни при деца на възраст от 6 месеца до 18 години са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени. Липсват данни при деца на възраст по-малка от 6 месеца.

#### Начин на приложение

Имунизацията трябва да се извършва чрез интрамускулно инжектиране в делтоидния мускул.

### **4.3 Противопоказания**

Анамнеза за анафилактична (т.е. животозастрашаваща) реакция към някоя от съставките или към следите от остатъчни продукти (яйчни и пилешки белтъци, овалбумин, канамицин и неомицинов сулфат, формалдехид и цетилтриметиламониев бромид (ЦТАБ)) на тази ваксина. Все пак при пандемична ситуация, причинена от включен в тази ваксина щам, може да е подходящо ваксината да се приложи на лица с анамнеза за анафилаксия, както е определена по-горе, при условие че са налице средства за реанимация при нужда.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Трябва да се внимава при прилагане на тази ваксина върху хора с известна свръхчувствителност (различна от анафилактична реакция) към активното вещество, към някое от помощните вещества или остатъчни вещества (яйца и пилешки белтъци, овалбумин, канамицин и неомицин сулфат, формалдехид и цетилтриметиламониев бромид (ЦТАБ)).

Много ограничени данни при лица със съпътстващи заболявания, включително такива с нарушен имунитет, са налични за тази H5N1 ваксина.

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

Имунизацията трябва да се отложи при пациенти с фебрилно заболяване или остра инфекция.

При никакви обстоятелства ваксината не трябва да се прилага вътресъдово или вътрекожно.

Няма данни за подкожното приложение на Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics. Следователно медицинските специалисти трябва да преценят ползите и потенциалните рискове от прилагането на ваксината на лица с тромбоцитопения или друго нарушение на кръвосъсирването, което би било противопоказание за интрамускулното инжектиране, освен ако потенциалната полза надхвърля риска от кървенето.

Образуването на антитела при пациенти с ендегенна или ятрогенна имуносупресия може да е недостатъчно.

Защитна имунна реакция може да не бъде предизвикана при всички ваксинирани (вж. точка 5.1).

Известна кръстосана защита е наблюдавана срещу подобни варианти на H5N1 вируса в клинични проучвания (вж. точка 5.1).

След като е препоръчана втора доза, трябва да се отбележи, че няма данни за безопасност, имуногенност или ефикасност в подкрепа на взаимозаменяемостта на Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics с други моновалентни ваксини, съдържащи щам H5N1.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Данните, получени при възрастни, показват, че едновременното прилагане на H5N1 ваксина с адювант и сезонни (инактивирани повърхностни, без адювант) антигени не водят до никакво повлияване нито на сезонните щамове, нито на H5N1 щамове. Образуването на SRH антитела срещу хомоложен щам H5N1 Vietnam на ден 43 постига всички критерии на CHMP за всичките 3 щамове. Едновременното прилагане не е свързано с по-високи честоти на локалните или системните реакции в сравнение със самостоятелното прилагане на Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics.

Следователно данните показват, че Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics може да се прилага едновременно със сезонни грипни ваксини без адювант (като инжекциите се доставят на противоположни крайници).

Няма данни за едновременното прилагане на Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics заедно с други ваксини. Ако се обмисля едновременно прилагане с друга ваксина, имунизацията трябва да се извърши на различни крайници. Трябва да се отбележи, че нежеланите реакции могат да се засилят.

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

След ваксинация срещу грип могат да се получат фалшиво-положителни резултати от серологични тестове с метода ELISA за антитела срещу човешкия имунодефицитен вирус-1 (HIV-1), вируса на хепатит С и, особено, срещу HTLV-1. В такива случаи методът Western Blot е отрицателен. Тези преходни фалшиво-положителни резултати могат да се дължат на продукция на IgM като отговор към ваксината.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Проучване при зайци не показва репродуктивна токсичност или токсичност, свързана с развитието (вж. точка 5.3).

Ограничени данни са получени от жени, забременели в хода на клинични проучвания с Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics или H1N1v ваксини с адювант MF59C.1.

Смята се, че повече от 90 000 жени са били ваксинирани по време на бременност с H1N1v ваксината Focetria, която съдържа същото количество адювант MF59C.1 като Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics. Информацията за резултатите обаче понастоящем е ограничена. Предварителните данни от спонтанно съобщени събития и продължаващи постмаркетингови проучвания (регистър на бременностите и проспективно интервенционно проучване) не предполагат преки

или непреки вредни ефекти на грипните ваксини с адювант MF59 по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Тъй като се очаква Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics да не се използва в спешна ситуация, прилагането ѝ по време на бременност може да бъде отложено като предпазна мярка.

Медицинските специалисти трябва да преценят ползата и потенциалните рискове от прилагането на ваксината при бременни жени, като вземат предвид официалните препоръки.

Липсват данни относно приложението на Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics по време на кърмене. Потенциалните ползи за майката и рисковете за кърмачето трябва да бъдат обсъдени преди прилагането на Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics по време на кърмене.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Някои от нежеланите лекарствени реакции, посочени в точка 4.8, могат да повлияят на способността за шофиране или работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Нежелани реакции от клинични проучвания при възрастни (>18 години)

Честотата на нежеланите реакции е оценявана в шест клинични проучвания с участието на приблизително 4 000 възрастни и лица в старческа възраст, на които е прилагана Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics (най-малко 7,5 µg HA, с адювант). От тях 3 678 са били на възраст 18-60 години, 264 на възраст 61-70 години и 41 на възраст над 70 години.

В съгласие с данните, наблюдавани в проучването за търсените реакции, налице е и обща тенденция за намаление на съобщенията за местни реакции след втората ваксинация в сравнение с първата инжекция.

Независимо от дозата на антигена, почти всички системни реакции са съобщени в деня на ваксинацията (ден 1) или непосредствено през следващите 3 дни.

Данните относно безопасността на доза за реваксинация на сегашния състав на Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics са ограничени до три проучвания (V87P1, V87P2 и V87P1E1), включващи 116 възрастни и 56 лица в старческа възраст. Не е съобщено за увеличение на реакциите при прилагане на доза за реваксинация 6–18 месеца по-късно, след първоначалната серия на прилагане. Леко увеличение на реакциите при възрастни е съобщено при прилагане на доза за реваксинация 18 месеца след първоначалната серия на прилагане. При лицата в старческа възраст съобщените реакции се увеличават с третата доза за реваксинация само в сравнение с втората доза.

Честотите на нежеланите реакции, съобщени след всяка доза за ваксинация (т.е. 1-ва, 2-ра или реваксинация) са подобни и са изброени съгласно следната конвенция:

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

Нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ )

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

Много редки ( $< 1/10\,000$ )

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

#### Нарушения на нервната система

Много чести: главоболие

Редки: гърчове

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: изпотяване

Нечести: утрикария

Редки: оток на очите

#### Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите

Много чести: миалгия

Чести: артралгия

#### Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

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

Чести: екхимоза на мястото на инжектиране, повишена температура, неразположение, треперене

Нечести: грипоподобно заболяване

Редки: анафилаксия

Тези нежелани реакции обикновено изчезват в рамките на 1-2 дни без лечение.

#### Нежелани реакции от клинично проучване при деца и юноши (на възраст от 6 месеца до 17 години) (Проучване V87P6)

Независимо от възрастта, реактогенността е по-висока след първата доза в сравнение с втората ваксинация. Реактогенността след трета доза, приложена 12 месеца след първата доза, е по-висока в сравнение както след първата, така и след втората доза. Процентите на участниците, съобщаващи за местни реакции, са по-високи в групите с по-голяма възраст, което се дължи главно на по-честите съобщения за болка. При прохождащи деца най-често съобщаваните търсени местни реакции са еритем и болезненост; раздразнителност и необичаен плач са най-често съобщаваните търсени системни реакции. При деца и юноши болката е най-често съобщаваната търсена местна реакция, а умората и главоболието са най-често съобщаваните търсени системни реакции. Във всички възрастови групи малък процент от участниците съобщават за повишаване на температурата.

|                                                                | Инжекция 1                                                                                                        | Инжекция 2                                                                                                        | Инжекция 3                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                | Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics | Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics | Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics |
| <b>Прохождащи деца (6-&lt;36 месеца)</b>                       | <b>N=145</b>                                                                                                      | <b>N=138</b>                                                                                                      | <b>N=124</b>                                                                                                      |
| Всякакви нежелани реакции                                      | 76%                                                                                                               | 68%                                                                                                               | 80%                                                                                                               |
| Местни                                                         | 47%                                                                                                               | 46%                                                                                                               | 60%                                                                                                               |
| Системни                                                       | 59%                                                                                                               | 51%                                                                                                               | 54%                                                                                                               |
| Треска $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ ) | 0%                                                                                                                | 0%                                                                                                                | 0%                                                                                                                |

|                                                                |             |             |             |
|----------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Всякаква друга нежелана реакция                                | 54%         | 49%         | 35%         |
| <b>Деца (3-&lt;9 години)</b>                                   | <b>N=96</b> | <b>N=93</b> | <b>N=85</b> |
| Всякакви нежелани реакции                                      | 72%         | 68%         | 79%         |
| Местни                                                         | 66%         | 58%         | 74%         |
| Системни                                                       | 32%         | 33%         | 45%         |
| Треска $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ ) | 4%          | 2%          | 6%          |
| Всякаква друга нежелана реакция                                | 36%         | 31%         | 19%         |
| <b>Юноши (9-&lt;18 години)</b>                                 | <b>N=93</b> | <b>N=91</b> | <b>N=83</b> |
| Всякакви нежелани реакции                                      | 91%         | 82%         | 89%         |
| Местни                                                         | 81%         | 70%         | 81%         |
| Системни                                                       | 69%         | 52%         | 69%         |
| Треска $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ ) | 0%          | 1%          | 2%          |
| Всякаква друга нежелана реакция                                | 30%         | 27%         | 22%         |

#### Постмаркетингово наблюдение

Няма налични данни за постмаркетингово наблюдение след прилагане на Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics.

Следните допълнителни нежелани реакции са съобщени от постмаркетинговото наблюдение на Focetria H1N1v (разрешена за употреба от 6-месечна възраст и сходна по състав с Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics):

#### Нарушения на кръвта и лимфната система

Лимфаденопатия.

#### Сърдечни нарушения

Палпитации, тахикардия.

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Астения.

#### Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите

Мускулна слабост, болки в крайниците.

#### Респираторни нарушения

Кашлица.

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Генерализирани кожни реакции, включително сърбеж, уртикария или неспецифичен обрив; ангиоедем.

#### Стомашно-чревни нарушения

Стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане, болки в корема и диария.

#### Нарушения на нервната система

Главоболие, замаяност, сънливост, синкоп. Неврологични нарушения като невралгия, парестезия, гърчове и неврит.

#### Нарушения на имунната система

Алергични реакции, анафилаксия, включително задух, бронхоспазм, оток на ларинкса, в редки случаи водещи до шок.

Следните допълнителни нежелани реакции са съобщени от постмаркетинговото наблюдение със сезонни тривалентни ваксини без адювант във всички възрастови групи и със сезонна тривалентна ваксина с адювант MF59, сходна по състав с Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics (повърхностен антиген, инактивиран, с адювант MF59C.1), разрешени за употреба при лица в старческа възраст  $\geq 65$  години:

#### Нарушения на кръвта и лимфната система

Преходна тромбоцитопения.

#### Нарушения на имунната система

Васкулит с преходно ангажиране на бъбреците и ексудативен мултиформен еритем.

#### Нарушения на нервната система

Неврологични нарушения, като енцефаломиелит и синдром на Guillain-Barré.

### 4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

Тази точка описва клиничния опит с Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics след прилагане на две дози и реваксинация.

Имунен отговор към A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

#### Възрастни (18-60 години)

Клинично проучване (Проучване V87P1) е проведено с H5N1 ваксина в комбинация с адювант MF59C.1 при 312 здрави възрастни. Две дози от ваксината, съдържаща H5N1 (A/Vietnam/1194/2004; 7,5  $\mu$ g HA/доза с адювант), са приложени през интервал от три седмици на 156 здрави възрастни. В друго клинично проучване (Проучване V87P13) 2 693 възрастни участници са записани и са получили две дози от ваксината, съдържаща H5N1 (A/Vietnam/1194/2004; 7,5  $\mu$ g HA/доза с адювант), които са приложени през интервал от три седмици. Имуногенността е оценена в подгрупа (n=197) от популацията на проучването.

Степента на серопротекция\*, степента на сероконверсия\* и факторът на сероконверсия\*\* за анти-НА анти тялото към H5N1 A/Vietnam/1194/2004 при възрастни, измерени с помощта на SRH тест, са следните:

| Анти-НА анти тяло (SRH)            | Проучване V87P1<br>21 дни след 2 <sup>ра</sup> доза<br>N=149 | Проучване V87P13<br>21 дни след 2 <sup>ра</sup> доза<br>N=197 |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Степен на серопротекция (95% CI)*  | 85% (79-91)                                                  | 91% (87-95)                                                   |
| Степен на сероконверсия (95% CI)*  | 85% (78-90)                                                  | 78% (72-84)                                                   |
| Фактор на сероконверсия (95% CI)** | 7,74 (6,6-9,07)                                              | 4,03 (3,54-4,59)                                              |

|  |                  |                  |
|--|------------------|------------------|
|  | Проучване V87P13 | Проучване V87P13 |
|--|------------------|------------------|

|                                    |                                          |                                           |
|------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Анти-НА антитяло (SRH)             | 21 дни след 2 <sup>ра</sup> доза<br>N=69 | 21 дни след 2 <sup>ра</sup> доза<br>N=128 |
| Серологичен статус на изходно ниво | < 4 mm <sup>2</sup>                      | ≥ 4 mm <sup>2</sup>                       |
| Степен на серопротекция (95% CI)*  | 87% (77-94)                              | 94% (88-97)                               |
| Степен на сероконверсия (95% CI)*  | 87% (77-94)                              | 73% (65-81)                               |
| Фактор на сероконверсия (95% CI)** | 8,87 (7,09-11)                           | 2,71 (2,38-3,08)                          |

\* измерени с SRH тест ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* средни геометрични съотношения на SRH

MN резултатите срещу A/Vietnam/1194/2004 показват степен на серопротекция и сероконверсия в диапазона от 67% (60-74) до 85% (78-90) и 65% (58-72) до 83% (77-89), съответно. Имунният отговор към ваксинацията, измерен с MN тест, съответства на резултатите, получени с SRH тест.

Задържането на антителата след първична ваксинация в тази популация се измерва с HI, SRH и MN тестове. В сравнение с нивата на антителата, получени в ден 43 след завършването на схемите за първична ваксинация, нивата на антителата в ден 202 са понижени с 1/5 до 1/2 спрямо предишните си нива.

В клинично проучване фаза II (Проучване V87P3) на възрастни участници на 18-65 години, ваксинирани първично 6-8 години преди това с 2 дози H5N3 ваксина A/Duck/Singapore/97 с адювант MF59, са приложени 2 дози Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics за реваксинация. SRH резултатите след първата доза, която наподобява предпандемичната първична ваксинация плюс еднократна хетероложна доза за реваксинация, отговарят на всички CHMP критерии.

#### Лица в старческа възраст (>60 години)

Степента на серопротекция\*, степента на сероконверсия\* и факторът на сероконверсия\*\* за анти-НА антитялото към H5N1 A/Vietnam/1194/2004 при участници на възраст над 60 години (ограничен брой участници са били на възраст над 70 години), измерени с помощта на SRH тест, оценени в две клинични проучвания, са следните:

|                                    |                                                             |                                                               |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Анти-НА антитяло SRH               | Проучване V87P1<br>21 дни след 2 <sup>ра</sup> доза<br>N=84 | Проучване V87P13<br>21 дни след 2 <sup>ра</sup> доза<br>N=210 |
| Степен на серопротекция (95% CI)*  | 80% (70-88)                                                 | 82% (76-87)                                                   |
| Степен на сероконверсия (95% CI)*  | 70% (59-80)                                                 | 63% (56-69)                                                   |
| Фактор на сероконверсия (95% CI)** | 4,96 (3,87-6,37)                                            | 2,9 (2,53-3,31)                                               |

|                                    |                                                              |                                                               |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Анти-НА антитяло (SRH)             | Проучване V87P13<br>21 дни след 2 <sup>ра</sup> доза<br>N=66 | Проучване V87P13<br>21 дни след 2 <sup>ра</sup> доза<br>N=143 |
| Серологичен статус на изходно ниво | < 4 mm <sup>2</sup>                                          | ≥ 4 mm <sup>2</sup>                                           |
| Степен на серопротекция (95% CI)*  | 82% (70-90)                                                  | 82% (75-88)                                                   |
| Степен на сероконверсия (95% CI)*  | 82% (70-90)                                                  | 54% (45-62)                                                   |
| Фактор на сероконверсия (95% CI)** | 8,58 (6,57-11)                                               | 1,91 (1,72-2,12)                                              |

\* измерени с SRH тест ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* средни геометрични съотношения на SRH

MN резултатите срещу A/Vietnam/1194/2004 показват степен на серопротекция и сероконверсия в диапазона от 57% (50-64) до 79% (68-87) и 55% (48-62) до 58% (47-69), съответно. MN резултатите, подобно на SRH резултатите, показват силен имунен отговор след завършване на първичната серия на ваксинация в популация на лица в старческа възраст.

Задържането на антителата след първична ваксинация в тази популация, измерено с HI, SRH и MN тестове, намалява от 1/2 до 1/5 от тяхното поствакцинално ниво в ден 202 в сравнение с ден 43 след завършването на първичните схеми, измерено с HI, SRH и MN тестове. До 50% от лицата в старческа възраст, имунизирани с Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics, са със серопротекция след 6 месеца.

Трета (реваксинация) доза Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics е приложена 6 месеца напред след първичната ваксинация. Резултатите са показани за SRH.

Степента на серопротекция\*, степента на сероконверсия\* и факторът на сероконверсия\*\* за анти-НА антитялото към H5N1 A/Vietnam/1194/2004, измерени с помощта на SRH тест, са следните:

|                                    | Проучване V87P1 – Възрастни реваксинация след 2 <sup>ра</sup> доза | Проучване V87P2 – Възрастни реваксинация след 2 <sup>ра</sup> доза | Проучване V87P1 – Лица в старческа възраст реваксинация след 2 <sup>ра</sup> доза |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| SRH                                | N=71                                                               | N=13                                                               | N=38                                                                              |
| Степен на серопротекция (95% CI)*  | 89% (79-95)                                                        | 85% (55-98)                                                        | 84% (69-94)                                                                       |
| Степен на сероконверсия (95% CI)*  | 83% (72-91)                                                        | 69% (39-91)                                                        | 63% (46-78)                                                                       |
| Фактор на сероконверсия (95% CI)** | 5,96 (4,72-7,53)                                                   | 2,49 (1,56-3,98)                                                   | 5,15 (3,46-7,66)                                                                  |

\* измерени с SRH тест  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* средни геометрични съотношения на SRH

Опитът при лица в старческа възраст е ограничен.

- Подкрепящи данни при възрастни

a) Кръстосана реактивност

Известен хетероложен имуен отговор срещу A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; монофилетична група (clade 2.2)) и A/H5N1/Indonesia (монофилетична група (clade 2.1)) е бил откриваем както след втората, така и след третата ваксинация, което показва кръстосана реактивност на ваксината от монофилетичната група (clade) 1 срещу щамове от монофилетичната група (clade) 2.

Степента на серопротекция\*, степента на сероконверсия\* и факторът на сероконверсия\*\* за анти-НА антителата към H5N1 A/turkey/Turkey/05 след 2<sup>ра</sup> доза при възрастни на 18-60 години, измерени с SRH и HI тестове, са следните:

|     | Анти-НА антитяло                   | Проучване V87P12<br>21 дни след 2 <sup>ра</sup> доза<br>N=60 | Проучване V87P3<br>21 дни след 2 <sup>ра</sup> доза<br>N=30 | Проучване V87P13<br>21 дни след 2 <sup>ра</sup> доза<br>N=197 |
|-----|------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| SRH | Степен на серопротекция (95% CI)*  | 65% (52-77)                                                  | 90% (73-98)                                                 | 59% (52-66)                                                   |
|     | Степен на сероконверсия (95% CI)*  | 65% (52-77)                                                  | 86% (68-96)                                                 | 49% (42-56)                                                   |
|     | Фактор на сероконверсия (95% CI)** | 4,51<br>(3,63-5,61)                                          | 7,67<br>(6,09-9,67)                                         | 2,37<br>(2,1-2,67)                                            |
|     |                                    | N=60                                                         | N=30                                                        | N=197                                                         |

|    |                                                |                 |                  |                  |
|----|------------------------------------------------|-----------------|------------------|------------------|
| HI | Степен на серопротекция (95% CI) <sup>°</sup>  | 28% (17-41)     | 24% (10-44)      | 23% (18-30)      |
|    | Степен на сероконверсия (95% CI) <sup>°</sup>  | 28% (17-41)     | 21% (8-40)       | 19% (14-25)      |
|    | Фактор на сероконверсия (95% CI) <sup>°°</sup> | 2,3 (1,67-3,16) | 1,98 (1,22-3,21) | 1,92 (1,64-2,25) |

\* измерени с SRH тест  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* средни геометрични съотношения на SRH

<sup>°</sup> измерени с HI тест  $\geq 40$

<sup>°°</sup> средни геометрични съотношения на HI

MN резултатите за трите клинични проучвания в таблицата по-горе разкриват степен на серопротекция и степен на сероконверсия срещу A/turkey/Turkey/05 в диапазона от 10% (2-27) до 39% (32-46) и от 10% (2-27) до 36% (29-43), съответно. MN резултатите дават GMR срещу A/turkey/Turkey/05 в диапазона от 1,59 до 2,95.

б) Дългосрочна имунна памет след реваксинация

Еднократна ваксинация с Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics (H5N1, A/Vietnam/1194/2004) индуцира силен и бърз серологичен отговор при участници, ваксинирани първично 6-8 години преди това с две дози на друга сурогатна H5N1 ваксина със същия състав като Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics, но използваща щама H5N3.

в) Проучване на различни схеми за ваксинация

В клинично проучване за оценка на 4 различни схеми за ваксинация при 240 участници на възраст от 18 до 60 години, в което втората доза е прилагана 1, 2, 3 или 6 седмици след първата доза Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics, CHMP критериите за SRH са постигнати при всички групи от схемите за ваксинация след период от 3 седмици след 2<sup>та</sup> ваксинация. Иmunният отговор е бил по-слаб в групата, в която 2<sup>та</sup> доза е прилагана 1 седмица по-късно, и по-силен в групите с по-продължителни интервали в схемата.

• Налични данни при педиатрични популации

Клинично проучване (Проучване V87P6) е проведено с H5N1 ваксина в комбинация с адювант MF59C.1 при 471 деца и юноши на възраст от 6 месеца до 17 години. Прилагани са две дози Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics с интервал от три седмици между дозите и трета доза 12 месеца след първата доза. След период от 3 седмици след 2<sup>та</sup> ваксинация (ден 43) всички възрастови групи (т.е. 6-35 месеца, 3-8 години и 9-17 години) постигат високи нива на антителата към A/Vietnam/1194/2004, съгласно оценките с SRH и HI тестове, представени в таблицата по-долу\*. В това проучване не са наблюдавани сериозни нежелани реакции, свързани с ваксината.

|     |                         | Прохождащи деца (6-<br><36 месеца) | Деца (3-<9 години) | Юноши (9-<18<br>години) |
|-----|-------------------------|------------------------------------|--------------------|-------------------------|
|     |                         | N=134                              | N=91               | N=89                    |
| HI  | % SP (95% CI)<br>ден 43 | 97%<br>(92-99)                     | 97%<br>(91-99)     | 89%<br>(80-94)          |
|     | GMR<br>ден 43 до ден 1  | 129<br>(109-151)                   | 117<br>(97-142)    | 67<br>(51-88)           |
|     | % SC (95% CI)<br>ден 43 | 97%<br>(92-99)                     | 97%<br>(91-99)     | 89%<br>(80-94)          |
| SRH |                         | N=133                              | N=91               | N=90                    |

|  |                                 |                  |                  |                  |
|--|---------------------------------|------------------|------------------|------------------|
|  | % SP (95% CI)<br>ден 43         | 100%<br>(97-100) | 100%<br>(96-100) | 100%<br>(96-100) |
|  | GMR (95% CI)<br>ден 43 до ден 1 | 16<br>(14-18)    | 15<br>(13-17)    | 14<br>(12-16)    |
|  | % SC (95% CI)<br>ден 43         | 98%<br>(95-100)  | 100%<br>(96-100) | 99%<br>(94-100)  |

\* В отсъствието на СНМР критерии за имуногенност при деца, СНМР критериите за имуногенност, използвани за оценка на сезонни грипни ваксини при възрастни, са прилагани за серологичните данни, получени след ваксинация на деца.

MN резултатите срещу A/Vietnam/1194/2004 показват степен на серопротекция 99% (95% CI: 94-100), степен на сероконверсия в диапазона от 97% (95% CI: 91-99) до 99% (95% CI: 96-100) и GMR в диапазона от 29% (95% CI: 25-35) до 50% (95% CI: 44-58).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics (H5N1, A/Vietnam/1194/2004) в една или повече подгрупи на педиатричната популация при активна имунизация срещу H5N1 субтип на грипен вирус А (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

#### Информация от неклинични проучвания

Ефикасността при хомоложна и хетероложна вирусна провокация на ваксиналните щамове е оценена в модела с порове. Тествани са Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics, съдържаща HA от A/Vietnam/1194/2004 (хомоложен на провокирания щам) и Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics -подобна H5N1 ваксина, съдържаща хемаглуитинин от A/turkey/Turkey/1/2005-подобен щам (хетероложен на провокирания щам). В групи от 8 пора са прилагани една (ден 21) или две (ден 0 и ден 21) дози от ваксина, съдържаща 3,75 или 7,5 микрограма антиген. На контролните животни е прилаган само адювант. Животните са провокирани по интраназален път на ден 42 с летална доза на вируса A/Vietnam/1203/04. Животните са мониторираны в продължение на 16-17 дни след провокацията с цел изчерпателна оценка на прогресията на заболяването, включително за времето на появата на симптомите, смъртността или последващото оздравяване.

Всички (100%) животни, на които са прилагани 2 дози Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics, са били защитени, както и 94% от животните, на които е прилагана еднократна доза Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics. 87% от животните, провокирани с вирус, хетероложен на ваксиналния щам, след 2 дози ваксина са били защитени, а еднократна доза хетероложна ваксина защитава 56% от животните. Всички контролни животни умират в течение на 7 дни след провокацията. Ваксинацията защитава животните от летална провокация с вируси, които са хомоложни и хетероложни на ваксината.

В подобно проучване интраназалната провокация е забавена до приблизително 4 месеца след втората доза ваксина, съдържаща 3,75 или 7,5 микрограма от прилагания антиген. В това проучване 100% от животните са защитени срещу хомоложна провокация, а 81% от животните са защитени срещу хетероложна провокация. Ваксинацията защитава животните от летална провокация дори когато титрите на HI антителата са ниски или неоткриваеми.

Ефикасността срещу провокация с хетероложен вирус A/Indonesia/5/05 също е тествана. В групи от 6 пора са прилагани една доза ваксина (ден 21), съдържаща 3,75 микрограма антиген, или две дози ваксина (ден 0 и ден 21), съдържаща 1,0 или 3,75 микрограма антиген (A/Vietnam/1194/2004). Летална провокация е прилагана по интратрахеален път в ден 49. Две дози ваксина защитават 92% от животните, а еднократна доза от ваксината защитава 50% от

животните срещу вируса A/Indonesia/5/05. Увреждането на белите дробове е редуцирано във ваксинираните групи в сравнение с контролната група с адювант. Разпространението на вируса и вирусните титри в белите дробове също са редуцирани, което предполага, че ваксинацията може да намали риска от предаване на вируса.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Неприложимо

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни, получени от Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics и от сезонната грипна ваксина, съдържаща адювант MF59C.1, не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, местна поносимост, фертилитет при жени, както и репродуктивна токсичност и токсичност, свързана с развитието (до края на периода на кърмене).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев хлорид,  
Калиев хлорид,  
Калиев дихидроген фосфат,  
Динатриев фосфат дихидрат,  
Магнезиев хлорид хексахидрат,  
Калциев хлорид дихидрат,  
Натриев цитрат,  
Лимонена киселина,  
Вода за инжекции.

За адюванта 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**

3 години

### **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**

0,5 ml в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с бутало (бромобутилова гума).

Опаковки от 1 или 10 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Инспектирайте визуално суспензията преди прилагане. При наличие на каквито и да било частици и/или променен външен вид ваксината трябва да се изхвърли.

Ваксината трябва да бъде оставена да достигне стайна температура преди употреба. Внимателно разклатете преди употреба.

Неизползваната ваксина или отпадъчните материали от нея трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Via Fiorentina, 1  
Siena, Италия.

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/10/657/001-002

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

Дата на първо разрешаване: 29 ноември 2010 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

.....

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

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И  
ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА  
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Via Fiorentina, 1 – 53100 Siena  
Италия

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Loc. Bellaria – 53018 Rosia – Sovicille (SI)  
Италия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Loc. Bellaria – 53018 Rosia – Sovicille (SI)  
Италия

**Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

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

Неприложимо

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да осигури наличието на системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба, която да функционира преди и докато продуктът е на пазара.

План за управление на риска

ПРУ се задължава да извърши проучванията и допълнителните дейности, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност съгласно версия 3 на Плана за управление на риска (ПУР), представена в Модул 1.8.2 на Заявлението за разрешаване за употреба, както и при всяко следващо актуализиране на ПУР, съгласувано със СНМР.

Съгласно Указание на СНМР относно Системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманната медицина, актуализираният ПУР трябва да се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР трябва да се подава:

- при получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска

- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска)
- при поискване от Европейската агенция по лекарствата.

## ПДБ

Подаване на ПДБ, когато Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics се прилага по време на грипна пандемия: По време на пандемична ситуация честотата на подаване на периодичните 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 баланса риск-полза 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. В допълнение, продължителността на пандемията, необходимите ресурси за задълбочена оценка на периодични доклади за безопасност във формата, дефиниран в Том 9а от Правилата за лекарствени продукти в Европейския съюз, могат да не бъдат подходящи за бърза идентификация на нов проблем, свързан с безопасността.

Като резултат, веднага след обявяване на пандемия и след прилагане на пандемичната ваксина, ПРУ трябва да подава по-чести опростени периодични доклади за безопасност с формат и периодичност, определени в „Препоръки на CHMP за Основен план за управление на риска за грипни ваксини, приготвени от вируси с потенциал да причинят пандемия и предназначени за прилагане извън контекста на основното досие” (EMA/49993/2008) и всички последващи актуализации.

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, определена за тази цел.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

**A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

## ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

### КАРТОНЕНА КУТИЯ

#### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка  
Ваксина срещу предпандемичен грип (H5N1) (повърхностен антиген, инактивиран, с адювант)

#### 2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Една доза от 0,5 ml съдържа: **Активни вещества:** Повърхностни антигени на грипен вирус (хемаглутинин и невраминидаза), произведени в яйца, от щам:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-подобен щам (NIBRG-14) 7,5 микрограма хемаглутинин

**Адювант:** MF59C.1 масло със състав: сквален, полисорбат 80 и сорбитанов триолеат.

#### 3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид  
Калиев хлорид  
Калиев дихидроген фосфат  
Динатриев фосфат дихидрат  
Магнезиев хлорид хексахидрат  
Калциев хлорид дихидрат  
Натриев цитрат  
Лимонена киселина  
Вода за инжекции.

#### 4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия

1 x еднократна доза 0,5 ml в предварително напълнена спринцовка  
10 x еднократна доза 0,5 ml в предварително напълнени спринцовки

#### 5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

**За интрамускулно приложение в делтоидния мускул.**

**Предупреждение: Да не се инжектира вътресъдово.**

Преди употреба прочетете листовката.

Ваксината трябва да бъде оставена да достигне стайна температура преди употреба.  
Внимателно разклатете преди употреба.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**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**

Изхвърляйте в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Vaccines & Diagnostics S.r.l.  
Via Fiorentina, 1  
Siena, Италия.

**12. НОМЕР (А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/10/657/001 1 предварително напълнена спринцовка  
EU/1/10/657/002 10 предварително напълнени спринцовки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

## 16. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

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

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

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

**ЕТИКЕТ ЗА СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1)  
Ваксина срещу грип H5N1  
Интрамускулно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Внимателно разклатете преди употреба.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,5 ml

**6. ДРУГО**

Да се съхранява в хладилник.  
Novartis V&D S.r.l. – Италия

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**Б. ЛИСТОВКА**

## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

**Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics** инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка  
Ваксина срещу предпандемичен грип (H5N1) (повърхностен антиген, инактивиран, с адювант)  
(Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted))

**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 Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics и за какво се използва
2. Преди да Ви бъде приложена Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics
3. Как да Ви бъде приложена Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics
4. Възможни нежелани реакции
5. Съхранение на Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics
6. Допълнителна информация

### **1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА PREPANDEMIC INFLUENZA VACCINE (H5N1) (SURFACE ANTIGEN, INACTIVATED, ADJUVANTED) NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА**

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics е ваксина за приложение при възрастни (от 18 до 60 години) и лица в старческа възраст (над 60 години). Предназначена е за приложение преди или по време на следващата грипна пандемия за предпазване от грип, причинен от тип H5N1 на вируса.

Пандемичният грип е вид грип, който се появява на всеки няколко десетилетия и се разпространява бързо в целия свят. Симптомите 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) създава своя собствена защита (антитела) срещу заболяването. Нито една от съставките на ваксината не може да причини грип.

Както всички ваксини, Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics може да не предпази напълно всички хора, които са ваксинирани.

### **2. ПРЕДИ ДА ВИ БЪДЕ ПРИЛОЖЕНА PREPANDEMIC INFLUENZA VACCINE (H5N1) (SURFACE ANTIGEN, INACTIVATED, ADJUVANTED) NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS**

**Не трябва да Ви се прилага Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics:**

- ако преди това сте имали внезапна животозастрашаваща алергична реакция към някоя съставка на Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics (те са изброени в края на листовката) или към някое от веществата, които могат да се съдържат в съвсем малки количества, както следва: яйчен и пилешки белтък, овалбумин, формалдехид, канамицин и неомицинов сулфат (антибиотици) или цетилтриметиламониев бромид (ЦТАБ). Признаците на алергична реакция могат да включват сърбящ кожен обрив, задух и подуване на лицето или езика. Все пак при пандемична ситуация може да е подходящо да Ви се приложи ваксината, при условие че са налице средства за подходящо медицинско лечение в случай на алергична реакция.

Ако не сте сигурни, консултирайте се с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи ваксината.

**Обърнете специално внимание при употребата на Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics:**

- ако сте имали алергична реакция, която не е внезапна животозастрашаваща алергична реакция към някоя от съставките във ваксината, към яйчен и пилешки белтък, овалбумин, формалдехид, канамицин и неомицинов сулфат (антибиотици) или цетилтриметиламониев бромид (ЦТАБ) (вж. точка 6 „Допълнителна информация”).
- ако имате тежка инфекция с висока температура (над 38°C). Ако това се отнася за Вас, Вашата ваксинация обикновено ще бъде отложена, докато се почувствате по-добре. Лека инфекция като простуда не би трябвало да е проблем, но Вашият лекар или медицинска сестра трябва да Ви посъветва дали все пак може да се ваксинирате с Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics.
- ако Ви се прави кръвен тест за доказване на инфекция с определени вируси. През първите няколко седмици след ваксинация с Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics резултатите от тези тестове може да не са точни. Кажете на лекаря, който е назначил тези тестове, че наскоро Ви е приложена Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics.
- Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics може да се прилага при налична имунна недостатъчност, но е възможно да не бъде предизвикана защитна имунна реакция.

Във всички тези случаи **УВЕДОМЕТЕ ВАШИЯ ЛЕКАР ИЛИ МЕДИЦИНСКА СЕСТРА**, тъй като ваксинацията може да не е препоръчителна или може да се наложи да бъде отложена.

Моля, информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате проблем, свързан с кръвене, или лесно получавате синини.

**Прием на други лекарства**

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

Данните, получени при възрастни, показват, че Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics може да се прилага по едно и

също време с ваксини срещу сезонен грип без адювант, като инжекциите се поставят на различни крайници. В такива случаи трябва да сте наясно, че нежеланите реакции могат да бъдат по-интензивни.

### **Бременност и кърмене**

Получени са ограничени данни от жени, които са забременели по време на приложение на Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics в хода на клинични проучвания.

Вашият лекар трябва да прецени ползите и възможните рискове от приложението на ваксината, ако сте бременна или кърмите. Моля, уведомете Вашия лекар, ако сте бременна, ако мислите, че може да сте бременна, или ако имате намерение да забременеете. Необходимо е да обсъдите с Вашия лекар дали Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics трябва да Ви бъде приложена.

Моля, уведомете Вашия лекар, ако кърмите, и последвайте съвета, който той ще Ви даде.

### **Шофиране и работа с машини**

Някои реакции, споменати в точка 4 „Възможни нежелани реакции”, могат да повлияят на способността Ви за шофиране или работа с машини.

### **Важна информация относно някои от съставките на Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) и по-малко от 1 mmol калий (39 mg) в една доза от 0,5 ml, т.е. практически не съдържа натрий и калий.

### **3. КАК ДА ВИ БЪДЕ ПРИЛОЖЕНА PREPANDEMIC INFLUENZA VACCINE (H5N1) (SURFACE ANTIGEN, INACTIVATED, ADJUVANTED) NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS**

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви поставят ваксината в съответствие с официалните препоръки.

Ваксината ще бъде инжектирана в мускулите на горната част на ръката (делтоидния мускул).

Ваксината не трябва никога да се прилага във вена.

Възрастни и лица в старческа възраст (18 години и повече):

Прилага се една доза от 0,5 ml. Втора доза от 0,5 ml трябва да се приложи след интервал от най-малко 3 седмици.

Опитът при лица в старческа възраст над 70 години е ограничен.

### **Употреба при деца и юноши**

Опитът при деца и юноши на възраст между 6 месеца и 17 години е ограничен.

Инспектирайте визуално суспензията преди прилагане. При наличие на каквито и да било частици и/или променен външен вид ваксината трябва да се изхвърли.

Ваксината трябва да бъде оставена да достигне стайна температура преди употреба.

Внимателно разклатете преди употреба.

Ако имате някакви допълнителни въпроси за употребата на този лекарствен продукт, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ**

Както всички лекарства, Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

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

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

В клиничните проучвания на ваксината повечето нежелани реакции са леки и краткотрайни. Нежеланите реакции са като цяло сходни с тези на сезонните грипни ваксини.

Честотата на изброените по-долу възможни нежелани реакции е определена с помощта на следната условност:

много чести (засягат повече от 1 потребител на 10)

чести (засягат от 1 до 10 потребители на 100)

нечести (засягат от 1 до 10 потребители на 1 000)

редки (засягат от 1 до 10 потребители на 10 000)

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

Изброените по-долу нежелани реакции се появяват при Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics в клинични проучвания с възрастни, включително лица в старческа възраст.

Много чести:

Болка, втвърдяване на кожата на мястото на инжектиране, зачервяване на мястото на инжектиране, оток на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, мускулни болки, главоболие, потене, умора.

Чести:

Посиняване на кожата на мястото на инжектиране, повишена температура и гадене, общо неразположение и треперене

Нечести:

Грипоподобни симптоми.

Редки:

Гърчове, оток на очите и анафилаксия.

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

Нежелани реакции от клинични проучвания при деца и юноши (на възраст от 6 месеца до 17 години)

Проведено е клинично проучване със същата ваксина при деца. Общите нежелани реакции, съобщавани много често във възрастовата група 6-35 месеца, са зачервяване на мястото на инжектиране, мускулни болки, раздразнителност и необичаен плач. Много често съобщавани реакции във възрастовата група от 36 месеца до 17 години са болка, главоболие и умора.

Други редки нежелани реакции, наблюдавани след рутинно приложение:

Изброените по-долу нежелани реакции са се появили в дните или седмиците след ваксинация с H1N1v ваксината Focetria.

Генерализирани кожни реакции, включително сърбеж, уртикария (копривна треска), обрив или оток на кожата и лигавиците.

Нарушения на червата, например гадене, повръщане, болки в корема и диария.

Главоболие, замаяност, сънливост, прималяване.

Неврологични нарушения като силна пробощаща или пулсираща болка по хода на един или повече нерви, мравучкане, припадъци и неврит (възпаление на нервите).

Подути лимфни възли, сърцебиене, слабост, болки в крайниците и кашлица.

Алергични реакции, които могат да доведат до задух, хрипове, оток на гърлото или опасно понижаване на кръвното налягане, което, ако се остави без лечение, може да доведе до шок. Лекарите са наясно с тази възможност и разполагат със средства за спешно лечение в такива случаи.

Данните при деца и юноши предполагат леко намаляване на нежеланите реакции след втората доза на ваксината, без повишаване на честотата на температурните състояния.

Освен това изброените по-долу нежелани реакции са се появили в дните или седмиците след ваксинацията с ваксини, прилагани рутинно всяка година за предпазване от грип. Тези нежелани реакции могат да се проявят при Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics.

Ниски нива на тромбоцитите, което може да доведе до кървене или образуване на синини. Васкулит (възпаление на кръвоносните съдове, което може да предизвика кожни обриви, ставна болка и проблеми с бъбреците), множествен обрив със зачервяване на кожата и секреция (вид алергична реакция, която се проявява в отговор на лекарства, инфекции или заболяване).

Неврологични нарушения като енцефаломиелит (възпаление на централната нервна система) и вид парализа, известна като синдром на Гиле-Баре.

Ако някоя от тези нежелани реакции се появи, моля, информирайте незабавно 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.

## **5. СЪХРАНЕНИЕ НА PREPANDEMIC INFLUENZA VACCINE (H5N1) (SURFACE ANTIGEN, INACTIVATED, ADJUVANTED) NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

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.

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 Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics**

- Активно вещество:

Повърхностни антигени на грипен вирус (хемаглутинин и невраминидаза)\* от щам: A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-подобен щам (NIBRG-14) 7,5 микрограма\*\* за доза от 0,5 ml

\* произведени в яйца

\*\* изразен в микрограма хемаглутинин.

- Адювант MF59C.1:

Ваксината съдържа в 0,5 ml 9,75 mg сквален, 1,175 mg полисорбат 80 и 1,175 mg сорбитанов триолеат.

- Други съставки:

Другите съставки са: натриев хлорид, калиев хлорид, калиев дихидрогенфосфат, динатриев фосфат дихидрат, магнезиев хлорид хексахидрат, калциев хлорид дихидрат, натриев цитрат, лимонена киселина и вода за инжекции.

**Как изглежда Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics и какво съдържа опаковката**

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics представлява инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка. Суспензията е млечнобяла течност.

Предлага се в готова за употреба предварително напълнена спринцовка, съдържаща една доза от 0,5 ml за инжектиране.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**Притежател на разрешението за употреба и производител**

**Притежател на разрешението за употреба**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Via Fiorentina, 1  
Siena, Италия.

**Производител**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Loc. Bellaria - 53018 Rosia  
Sovicille (SI), Италия.

**Дата на последно одобрение на листовката {мм/гггг}**

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