

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

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Adjuranrix, суспензия и емулсия за инжекционна емулсия  
Пандемична ваксина срещу грип (H5N1) (фрагментиран вирион, инактивиран, с адювант)  
(Pandemic influenza vaccine (H5N1) (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/VietNam/1194/2004 (H5N1)-подобен щам (NIBRG-14) 3,75 микрограма\*\*

\* размножен в яйца

\*\* хемаглутинин (haemagglutinin, HA)

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

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

След смесване на съдържимото на флаконите със суспензията и емулсията се получава многодозова опаковка. За броя на дозите в един флакон, вижте точка 6.5.

Помощно вещество с известно действие

Ваксината съдържа 5 микрограма тиомерсал (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Суспензия и емулсия за инжекционна емулсия.

Суспензията е безцветна леко опалесцираща течност.

Емулсията е белезникава до жълтеникава хомогенна млекоподобна течност.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Профилактика на грип при официално обявена пандемична обстановка.

Adjuranrix трябва да се прилага в съответствие с официалните препоръки.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Възрастни на 18 и повече 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 три седмици и до дванадесет месеца след първата доза, за постигане на максимална ефикасност.

Въз основа на много ограничени данни, при възрастните лица >80 години може да е необходима двойна доза Adjuvantiq, на избрана дата и отново след интервал от най-малко три седмици, за да постигнат имунен отговор (вж. точка 5.1).

#### Педиатрична популация

Деца на възраст от 6 месеца до <36 месеца:

Една доза от 0,125 ml (равно на четвърт от дозата за възрастни на инжекция) на избрана дата.

Втора доза от 0,125 ml най-малко три седмици след първата доза за максимална ефикасност.

Деца и юноши на възраст от 36 месеца до <18 години:

Една доза от 0,25 ml (равно на половината от дозата за възрастни на инжекция) на избрана дата.

Втора доза от 0,25 ml най-малко три седмици след първата доза за максимална ефикасност.

Деца на възраст <6 месеца:

Безопасността и ефикасността на Adjuvantiq при деца на възраст под 6 месеца не са установени.

#### Начин на приложение

Имунизацията трябва да се извърши чрез интрамускулно инжектиране.

Ако се прилага двойна доза, инжекциите трябва да се направят на противоположни крайници за предпочитане в делтоидния мускул или в антеролатералната част на бедрото (в зависимост от мускулната маса).

За указанията относно смесването на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### **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, гентамицинов сулфат и натриев деоксихолат) на тази ваксина. Обаче при пандемична ситуация може да е подходящо да се приложи ваксината, при положение че има условия за незабавна реанимация при необходимост. Вижте точка 4.4.

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

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

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

#### Свръхчувствителност

Ваксината трябва да се прилага внимателно при лица с известна свръхчувствителност (различна от анафилактичната реакция) към активното вещество, към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, към тиомерсал или към остатъчните вещества (яйчен и пилешки протеин, овалбумин, формалдехид, гентамицинов сулфат и натриев деоксихолат).

#### Съпътстващо заболяване

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

### Тромбоцитопения и нарушения на кръвосъсирването

При никакви обстоятелства Adjuvax не трябва да се прилага вътресъдово. Няма данни за подкожно приложение на Adjuvax. Следователно медицинските специалисти трябва да преценят ползите и потенциалните рискове от прилагането на ваксината на лица с тромбоцитопения или някакво нарушение в кръвосъсирването, което би било противопоказание за интрамускулното инжектиране, освен ако потенциалната полза надвишава риска от кървене.

### Защита

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

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

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

### Синкоп

Синкоп (припадък) може да настъпи след или дори преди всяка ваксинация като психогенна реакция към инжектирането с игла. Той може да се съпровожда от няколко неврологични признака като преходно смущение на зрението, парестезия и тонично-клонични движения на крайниците по време на възстановяването. Важно е да са налице процедури за избягване на нараняване вследствие на припадъците.

### Нарколепсия

Епидемиологичните проучвания, свързани с друга ваксина с AS03 адювант (Pandemrix H1N1, произведена на същото място, както Adjuvax), показват повишен риск от нарколепсия със или без катаплексия при ваксинирани в сравнение с неваксинирани лица в няколко европейски държави. Тези проучвания показват допълнителни 1,4 до 8 случая на 100 000 ваксинирани лица при деца/юноши (на възраст до 20 години). Наличните епидемиологични данни при възрастни на възраст над 20 години показват приблизително 1 допълнителен случай на 100 000 ваксинирани лица. Тези данни предполагат, че прекомерният риск е с тенденция за спад с повишаване на възрастта при ваксинация. В клинични изпитвания с Adjuvax не е наблюдавана нарколепсия, клиничните изпитвания обаче нямат мощността да откриват много редки нежелани събития с толкова ниска честота като тази на нарколепсията ( $\approx 1,1/100\,000$  човекогодина).

### Педиатрична популация

Клиничните данни при деца на възраст под 6 години, на които са приложени две дози от ваксина за готовност за грипна пандемия (H5N1), показват увеличаване на честотата на повишена телесна температура (аксиларна  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) след приложението на втората доза. Следователно след ваксинация при малки деца (например до около 6 годишна възраст) се препоръчва проследяване на температурата и предприемане на мерки за понижаване на повишената температура (като антипиретични лекарства, когато са клинично обосновани).

### Съдържание на натрий и калий

Тази ваксина съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Тази ваксина съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на доза, т.е. практически не съдържа калий.

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

Няма данни относно едновременното приложение на Adjuvax с други ваксини. Ако се обсъжда едновременно приложение на друга ваксина, имунизацията трябва да се направи на

различни крайници. Трябва 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 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Понастоящем няма налични данни за употребата на Adjuvax по време на бременност.

Една AS03-съдържаща ваксина, съдържаща HA от H1N1v, е прилагана на жени във всеки от триместрите на бременността. Наличната понастоящем информация за резултатите от оценените повече от 200 000 жени, ваксинирани по време на бременността, е ограничена. Няма доказателство за повишен риск от нежелани последствия при повече от 100 бременности, които са проследени в едно проспективно клинично проучване.

Проучвания при животни с Adjuvax не показват токсичност по отношение на репродуктивността (вж. точка 5.3).

Данните от бременни жени, ваксинирани с различни инактивирани сезонни ваксини без адювант, не предполагат малформации или фетална, или неонатална токсичност.

Прилагането на Adjuvax по време на бременност може да бъде обсъждано, ако се счита за необходимо, като се имат предвид официалните препоръки.

##### Кърмене

Adjuvax може да бъде прилаган на кърмещи жени.

##### Фертилитет

Няма налични данни по отношение на фертилитета.

#### **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**

##### Резюме на профила на безопасност

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, изброени по-долу, е оценена при клинични проучвания с приблизително 5 000 лица на възраст на и над 18 години, на които са прилагани форми на ваксина H5N1, съдържащи щам A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) с най-малко 3,75 микрограма HA/AS03.

В две клинични проучвания е оценена честотата на нежеланите реакции при приблизително 824 деца на възраст от 3 до <18 години, на които е прилагана половината от дозата за

възрастни, 0,25 ml, съдържаща щам A/Indonesia/2005 (H5N1) с най-малко 1,9 микрограма HA/AS03.

В три клинични проучвания е оценена честотата на нежеланите реакции при приблизително 437 деца на възраст от 6 месеца до <36 месеца, на които е прилагана или половината от дозата за възрастни (n=400), 0,25 ml, или четвърт от дозата за възрастни, 0,125 ml (n=37).

#### Списък на нежеланите лекарствени реакции

Съобщаваните нежелани реакции са изброени по честота по следния начин:

Честотите се съобщават като:

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 ( $< 1/10\ 000$ )

Нежеланите лекарствени реакции от клиничните изпитвания на ваксината за готовност за грипна пандемия са посочени по-долу (вж. точка 5.1 за повече информация за ваксините за готовност за грипна пандемия).

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

#### **Възрастни**

Съобщени са следните нежелани реакции на доза:

<b>Системо-органен клас</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелани реакции</b>
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Лимфаденопатия
Психични нарушения	Нечести	Безсъние
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Нечести	Замаяност, сомнолентност, парестезия
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Стомашно-чревни симптоми (като гадене, диария, повръщане, болка в корема)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Екхимоза на мястото на инжектиране, засилено потене
	Нечести	Пруритус, обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Миалгия, артралгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Болка, зачервяване, подуване и уплътняване на мястото на инжектиране, умора, повишена температура
	Чести	Затопляне на мястото на инжектиране и сърбеж на мястото на инжектиране, грипоподобно заболяване, втрисане
	Нечести	Неразположение

#### **Педиатрична популация**

Съобщени са следните нежелани реакции на доза:

Деца на възраст от 6 до <36 месеца

Данните за тази възрастова група са получени от сборните данни за безопасност от 3 проучвания (D-PAN-H5N1-013, Q-PAN-H5N1-021 и Q-PAN-H5N1-023).

<b>6 до &lt;36 (месеца)</b>		
<b>Системо-органен клас</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелани реакции</b>
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Намален апетит
Психични нарушения	Много чести	Раздразнителност/нервност
Нарушения на нервната система	Много чести	Сомнолентност
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Стомашно-чревни симптоми (като диария и повръщане)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Обрив/макулозен обрив
	Нечести	Уртикария
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести <sup>1</sup>	Повишена температура ( $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ )
	Много чести	Болка на мястото на инжектиране
	Чести	Зачервяване на мястото на инжектиране
	Чести	Подуване на мястото на инжектиране
	Нечести	Уплътняване на мястото на инжектиране
	Нечести	Круста на мястото на инжектиране
	Нечести	Подуване на лицето
	Нечести	Кръвонасядане на мястото на инжектиране
	Нечести	Екзема на мястото на инжектиране
Нечести	Възел на мястото на прилагане на ваксината	

<sup>1</sup>Честотата на повишена температура е по-висока след доза 2 в сравнение с доза 1 във всяка възрастова група.

Деца на възраст от 36 месеца до <18 години

Данните за тази възрастова група са получени от сборните данни за безопасност от 2 проучвания (D-PAN-H5N1-032 и Q-PAN-H5N1-021).

<b>Системо-органен клас</b>	<b>Честота</b>		<b>Нежелани реакции</b>
	<b>3 до &lt;6 (години)</b>	<b>6 до &lt;18 (години)</b>	
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Нечести	Намален апетит

Психични нарушения	Много чести	Нечести	Раздразнителност/нервност
Нарушения на нервната система	Много чести	Нечести	Сомнолентност
	Нечести	Много чести	Главоболие
	НС	Нечести	Хипестезия
	НС	Нечести	Замаяност
	НС	Нечести	Синкоп
	НС	Нечести	Тремор
Стомашно-чревни нарушения	Чести		Стомашно-чревни симптоми (като гадене, диария, повръщане и болка в корема)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести		Обрив
	НС	Чести	Хиперхидроза
	НС	Нечести	Кожна язва
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Много чести	Миалгия
	НС	Нечести	Мускулно-скелетна скованост
	НС	Много чести	Артралгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести		Болка на мястото на инжектиране
	Чести <sup>1</sup>		Повишена температура ( $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ )
	Чести		Зачервяване на мястото на инжектиране
	Чести		Подуване на мястото на инжектиране
	Нечести	Много чести	Умора
	Нечести	Чести	Втрисане
	Нечести	НС	Кръвонасядане на мястото на инжектиране
	Нечести		Сърбеж на мястото на инжектиране
	НС	Нечести	Аксиларна болка

<sup>1</sup> Във всяка от възрастовите групи честотата на повишена температура е по-висока след доза 2 в сравнение с доза 1.  
НС=Не са съобщени

Подобни резултати за реактогенност са получени в клинично проучване (D-PAN-H5N1-009), проведено при деца на възраст от 3 до 5 години и от 6 до 9 години, като 102 от участниците са получили по 2 дози от 0,25 ml Adjuvaxix. В това проучване повишената температура е честа, без да се наблюдава нарастване на честотата при втората доза на първичната имунизация. Освен това са наблюдавани и следните нежелани реакции: екхимоза на мястото на инжектиране, втрисане и засилено потене, като и трите реакции са чести.

- Постмаркетингово наблюдение

Няма налични данни от постмаркетингово наблюдение след приложение на Adjuvaxix.

AS03-съдържащи ваксини, съдържащи 3,75  $\mu\text{g}$  HA, получен от A/California/7/2009 (H1N1)

От постмаркетинговия опит с AS03-съдържащи ваксини, съдържащи 3,75  $\mu\text{g}$  HA, получен от A/California/7/2009 (H1N1), са съобщени следните нежелани реакции:



Нарушения на имунната система  
Анафилаксия, алергични реакции

Нарушения на нервната система  
Фебрилни гърчове

Нарушения на кожата и подкожната тъкан  
Ангиоедем, генерализирани кожни реакции, уртикария

Интерпандемични тривалентни ваксини  
В допълнение, следните нежелани лекарствени реакции 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).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции  
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

## 4.9 Предозиране

Не са съобщавани случаи на предозиране.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

#### Фармакодинамични ефекти

Този раздел описва клиничния опит с ваксините за готовност за грипна пандемия.

Ваксините за готовност за грипна пандемия съдържат грипни антигени, които са различни от тези при понастоящем циркулиращите грипни вируси. Тези антигени може да се смятат за “нови” антигени и наподобяват обстановка, при която таргетната популация за ваксинация е имунологично „наивна“. Данните, получени с ваксината за готовност за грипна пандемия, ще подкрепят ваксинационна стратегия, която вероятно ще се използва за пандемичната ваксина: данните за клинична имуногенност, безопасност и реактогенност, получени с ваксините за готовност за грипна пандемия, са приложими за пандемичните ваксини.

## Възрастни

### Възрастни от 18 до 60 години

В клиничните проучвания, при които е оценена имуногенността на ваксина с адювант AS03, съдържаща 3,75 µg HA, получен от A/Vietnam/1194/2004 при лица на възраст 18-60 години, са установени следните антихемаглутининови (анти-HA) антияло-отговори:

анти-HA антитела	Имунен отговор към A/Vietnam/1194/2004				
	схема на 0, 21-ви ден (D-Pan-H5N1-002)		схема на 0, 6-ти месец (D-Pan-H5N1-012)		
	21 дни след 1-та доза N=925	21 дни след 2-та доза N=924	21 дни след 1-та доза N=55	7 дни след 2-та доза N=47	21 дни след 2-та доза N=48
Ниво на серопротекция <sup>1</sup>	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Ниво на сероконверсия <sup>2</sup>	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Фактор на сероконверсия <sup>3</sup>	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

<sup>1</sup> ниво на серопротекция: процент на лицата с титър на инхибиране на хемагутинацията (HI)  $\geq$  1:40;

<sup>2</sup> 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;

<sup>3</sup> фактор на сероконверсия: отношение на постваксиналния средногеометричен титър (GMT) и предваксиналния GMT.

След прилагането на две дози с интервал от 21 дни или 6 месеца помежду им, при 96,0% от лицата е установено 4-кратно повишаване на титрите на серумните неутрализиращи антитела и 98-100% от лицата са с титър от най-малко 1:80.

Участниците в D-Pan-H5N1-002 са проследявани за продължителност на имунния отговор. Нивата на серопротекция 6, 12, 24 и 36 месеца след първата доза са, както следва:

анти-HA антитела	Имунен отговор към A/Vietnam/1194/2004			
	6 месеца след 1-вата доза N=256	12 месеца след 1-вата доза N=559	24 месеца след 1-вата доза N=411	36 месеца след 1-вата доза N=387
Ниво на серопротекция <sup>1</sup>	40,2%	23,4%	16,3%	16,3%

<sup>1</sup> ниво на серопротекция: процент на участниците с титър на инхибиране на хемагутинацията (HI)  $\geq$  1:40.

В едно клинично проучване (Q-Pan-H5N1-001), при което на 140 лица на възраст 18-60 години в ден 0 и ден 21 са приложени две дози от ваксина с адювант AS03, съдържаща 3,75 µg HA, получен от A/Indonesia/05/2005, са установени следните анти-HA антияло-отговори:

анти-HA антитела	Имунен отговор към A/Indonesia/05/2005		
	Ден 21 N=140	Ден 42 N=140	Ден 180 N=138
Ниво на серопротекция <sup>1</sup>	45,7%	96,4%	49,3%
Ниво на сероконверсия <sup>2</sup>	45,7%	96,4%	48,6%
Фактор на сероконверсия <sup>3</sup>	4,7	95,3	5,2

<sup>1</sup> ниво на серопротекция: процент на лицата с титър на инхибиране на хемагутинацията (HI)  $\geq$  1:40;

<sup>2</sup> 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;

<sup>3</sup> фактор на сероконверсия: отношение на поствакциналния средногеометричен титър (GMT) и предвакциналния GMT.

Четирикратно повишаване на титрите на серумните неутрализиращи антитела е наблюдавано при 79,2% от лицата двадесет и един дни след първата доза, при 95,8% от лицата двадесет и един дни след втората доза и при 87,5% от лицата шест месеца след втората доза.

Във второ проучване на 49 лица на възраст 18-60 години са приложени две дози от ваксина с адювант AS03, съдържаща 3,75  $\mu\text{g}$  HA, получен от A/Indonesia/05/2005, на ден 0 и ден 21. На ден 42 нивото на сероконверсия за анти-HA антитела е 98%, всички лица са серопротектирани и факторът на сероконверсия е 88,6. Освен това всички лица са имали титри на неутрализиращите антитела най-малко 1:80.

Кръстосано-реактивен имунен отговор, предизвикан от ваксина с адювант AS03, съдържаща 3,75  $\mu\text{g}$  HA, получен от A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Анти-HA отговорите срещу A/Indonesia/5/2005 след приложение на ваксина с адювант AS03, съдържаща 3,75  $\mu\text{g}$  HA, получен от A/Vietnam/1194/2004 са следните:

анти-HA антитела	A/Indonesia/5/2005		
	схема на 0, 21-ви ден (D-Pan-H5N1-002)	схема на 0, 6-ти месец (D-Pan-H5N1-012)	
	21 дни след 2-та доза N=924	7 дни след 2-та доза N=47	21 дни след 2-та доза N=48
Ниво на серопротекция* <sup>1</sup>	50,2%	74,5%	83,3%
Ниво на сероконверсия <sup>2</sup>	50,2%	74,5%	83,3%
Фактор на сероконверсия <sup>3</sup>	4,9	12,9	18,5

\*anti-HA  $\geq 1:40$

<sup>1</sup> ниво на серопротекция: процент на лицата с титър на инхибиране на хемаглутинацията (HI)  $\geq 1:40$ ;

<sup>2</sup> 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;

<sup>3</sup> фактор на сероконверсия: отношение на поствакциналния средногеометричен титър (GMT) и предвакциналния GMT.

Четирикратно повишаване на серумните неутрализиращи антитела срещу A/Indonesia/5/2005 е достигнато при >90% от лицата след две дози независимо от схемата. След приложение на две дози с промеждутък от 6 месеца всички лица са имали титър от най-малко 1:80.

Участниците в проучване D-Pan-H5N1-002 са проследявани за персистиране на анти-HA антителата срещу A/Indonesia/5/2005. Нивата на серопротекция са съответно 2,2%, 4,7%, 2,4% и 7,8% на месеците 6, 12, 24 и 36.

В друго проучване (D-Pan-H5N1-007) при 50 лица на възраст 18-60 години нивото на серопротекция за анти-HA антитела срещу A/Indonesia/5/2005 21 дни след втората доза от ваксина с адювант AS03, съдържаща 3,75  $\mu\text{g}$  HA, получен от A/Vietnam/1194/2004 е 20%, 35% срещу A/Anhui/01/2005 и 60% срещу A/Turkey/Turkey/1/2005.

Кръстосано реактивен имунен отговор, предизвикан от ваксина с адювант AS03, съдържаща 3,75 µg HA, получена от A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

След две дози от ваксина с адювант AS03, съдържаща 3,75 микрограма HA, получен от A/Indonesia/05/2005, приложена на ден 0 и ден 21 при 140 лица на възраст 18-60 години, анти-HA антитяло-отговорите към A/Vietnam/1194/2004 са следните:

анти-HA антителя	Имунен отговор към A/Vietnam/1194/2004	
	Ден 21 N=140	Ден 42 N=140
Ниво на серопротекция <sup>1</sup>	15%	59,3%
Ниво на сероконверсия <sup>2</sup>	12,1%	56,4%
Фактор на сероконверсия <sup>3</sup>	1,7	6,1

<sup>1</sup> ниво на серопротекция: процент на лицата с титър на инхибиране на хемаглутинацията (HI)  $\geq$  1:40;

<sup>2</sup> 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;

<sup>3</sup> фактор на сероконверсия: отношение на постваксиналния средногеометричен титър (GMT) и предваксиналния GMT.

На 180-ия ден нивото на серопротекция е 13%.

Четирикратно повишаване на титрите на серумните неутрализиращи антители срещу A/Vietnam е наблюдавано при 49% от лицата двадесет и един дни след първата доза, при 67,3% от лицата двадесет и един дни след втората доза и при 44,9% от лицата шест месеца след втората доза.

#### Алтернативни схеми

Удължен дозов интервал е проучван в изпитване D-H5N1-012, при което една група лица на възраст 18-60 години получава две дози Adjuvanrix с интервал 6 месеца или 12 месеца.

Двадесет и един дни след втората доза, нивото на серопротекция и нивото на ваксиналния отговор към A/Vietnam/1194/2004 при лица, които са получили ваксината с интервал 6 месеца между дозите, са били съответно 89,6% и 95,7%. Двадесет и един дни след втората доза, нивото на серопротекция и нивото на ваксиналния отговор при лица, които са получили ваксината с интервал 12 месеца между дозите, са били съответно 92,0% и 100%.

В това изпитване са наблюдавани също кръстосано реактивни имунни отговори към A/Indonesia/5/2005. Двадесет и един дни след втората доза, нивото на серопротекция и нивото на ваксиналния отговор при лица, които са получили ваксината с интервал 6 месеца между дозите, са били съответно 83,3% и 100%. Двадесет и един дни след втората доза, нивото на серопротекция и нивото на ваксиналния отговор при лица, които са получили ваксината с интервал 12 месеца между дозите, са били съответно 84,0% и 100%.

Една доза от ваксина с адювант AS03, съдържаща 3,75 µg HA, получен от A/Indonesia/05/2005, приложена след една или две дози от ваксина с адювант AS03, съдържаща 3,75 µg HA, получена от A/Vietnam/1194/2004

В едно клинично изпитване (D-Pan-H5N1-012) на лица на възраст 18-60 години е приложена доза от ваксина с адювант AS03, съдържаща 3,75 µg HA, получен от A/Vietnam/1194/2004 или от A/Indonesia/5/2005 шест месеца след като са им приложени една или две първични дози от ваксина с адювант AS03, съдържаща 3,75 µg HA, получен от A/Vietnam/1194/2004 съответно на ден 0 или на ден 0 и ден 21. Анти-HA отговорите са както следва:

анти-НА антители	Срещу A/Vietnam 21 дни след бустер с A/Vietnam N=46		Срещу A/Indonesia 21 дни след бустер с A/Indonesia N=49	
	След една първична доза	След две първични дози	След една първична доза	След две първични дози
Ниво на серопротекция <sup>1</sup>	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Бустер ниво на сероконверсия <sup>2</sup>	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Бустер фактор <sup>3</sup>	29,2	11,5	55,3	45,6

<sup>1</sup>ниво на серопротекция: процент на лицата с титър на инхибиране на хемаглутинацията (HI)  $\geq$  1:40;

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

<sup>3</sup>бустер фактор: отношение на постбустерния ваксинален среденгеометричен титър (GMT) и предбустерния GMT.

Независимо от това дали 6 месеца по-рано са приложени една или две дози от ваксината за първична имунизация, нивата на серопротекция срещу A/Indonesia са  $>80\%$  след една доза от ваксината с адювант AS03, съдържаща 3,75  $\mu\text{g}$  HA, получен от A/Vietnam/1194/2004 и нивата на серопротекция срещу A/Vietnam са  $>90\%$  след една доза от ваксината с адювант AS03, съдържаща 3,75  $\mu\text{g}$  HA, получен от A/Indonesia/05/2005. Всички лица са достигнали титър на неутрализиращите антители от най-малко 1:80 срещу всеки от двата щама, независимо от типа HA във ваксината и броя на предишните дози.

В друго клинично изпитване (D-Pan-H5N1-015) на 39 лица на възраст 18-60 години е приложена една доза от ваксина с адювант AS03, съдържаща 3,75  $\mu\text{g}$  HA, получен от A/Indonesia/5/2005 четиринадесет месеца след като са им приложени две дози от ваксина с адювант AS03, съдържаща 3,75  $\mu\text{g}$  HA, получен от A/Vietnam/1194/2004 на ден 0 и ден 21. Нивото на серопротекция срещу A/Indonesia 21 дни след бустер ваксинацията е 92%, а на 180-ия ден е 69,2%.

В друго клинично изпитване (D-Pan-H5N1-038), на 387 участници на възраст 18-60 години е приложена една доза от ваксина с адювант AS03, съдържаща 3,75  $\mu\text{g}$  HA, получен от A/Indonesia/5/2005, 36 месеца след като са им приложени две дози от A/Vietnam/1194/2004. Нивото на серопротекция, нивото на бустер сероконверсията и бустер фактора срещу A/Indonesia/5/2005 21 дни след бустер ваксинацията са съответно 100%, 99,7% и 123,8.

### Хора в по-напреднала възраст (>60 години)

В друго клинично проучване (D-Pan-H5N1-010) на 297 участници на възраст  $> 60$  години (разделени във възрастови групи от 61 до 70 години, от 71 до 80 години и  $> 80$  години) в ден 0 и ден 21 са приложени или единична доза, или двойна доза от ваксина с адювант AS03, съдържаща 3,75  $\mu\text{g}$  HA, получен от A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). В ден 42 анти-НА антицяло-отговорите са следните:

анти-НА антители	Имунен отговор към A/Vietnam/1194/2004 (ден 42)					
	61 до 70 години		71 до 80 години		$> 80$ години	
	Единична доза N=91	Двойна доза N=92	Единична доза N=48	Двойна доза N=43	Единична доза N=13	Двойна доза N=10
Ниво на серопротекция <sup>1</sup>	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Ниво на сероконверсия <sup>2</sup>	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%

Фактор на сероконверсия <sup>3</sup>	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7
--------------------------------------	------	------	------	------	-----	-----

<sup>1</sup>ниво на серопротекция: процент на лицата с титър на инхибиране на хемаглутинацията (HI)  $\geq 1:40$ ;

<sup>2</sup>ниво на сероконверсия: процент на лицата, които или са били серонегативни преди ваксинацията и имат протективен титър  $\geq 1:40$  след ваксинацията, или са били серопозитивни преди ваксинацията и имат 4-кратно повишение на титъра;

<sup>3</sup>фактор на сероконверсия: отношение на поствакциналния средногеометричен титър (GMT) и предвакциналния GMT.

Въпреки че в ден 42 е постигнат адекватен имунен отговор след две приложения на единична доза ваксина с адювант AS03, съдържаща 3,75  $\mu\text{g}$  HA, получен от A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), по-силен отговор е наблюдаван след две приложения на двойна доза от ваксината.

Много ограничени данни при серонегативни участници на възраст  $> 80$  години (N=5) показват, че при нито един от участниците не е постигната серопротекция след две приложения на единична доза ваксина с адювант AS03, съдържаща 3,75  $\mu\text{g}$  HA, получен от A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), а след две приложения на двойна доза ваксина нивото на серопротекция в ден 42 е 75%.

Участниците в D-Pan-H5N1-010 са проследявани за персистиране на имунния отговор. Нивата на серопротекция 6, 12 и 24 месеца след ваксинацията са, както следва:

анти-НА антители	Имунен отговор към A/Vietnam/1194/2004					
	6 месеца след ваксинация		12 месеца след ваксинация		24 месеца след ваксинация	
	Единична доза (N=140)	Двойна доза (N=131)	Единична доза (N=86)	Двойна доза (N=81)	Единична доза (N=86)	Двойна доза (N=81)
Ниво на серопротекция <sup>1</sup>	52,9%	69,5%	45,3%	44,4%	37,2%	30,9%

<sup>1</sup>ниво на серопротекция: процент на участниците с титър на инхибиране на хемаглутинацията (HI)  $\geq 1:40$

В допълнение, при 44,8% и 56,1% от участниците в съответните дозови групи има 4-кратно повишение на титрите на серумните неутрализиращи антители от ден 0 до ден 42, а в ден 42 съответно 96,6% и 100% от участниците са с титър най-малко 1:80.

Дванадесет и двадесет и четири месеца след ваксинацията титрите на неутрализиращите антители са, както следва:

Неутрализиращи антители в серума	Имунен отговор към A/Vietnam/1194/2004			
	12 месеца след ваксинация		24 месеца след ваксинация	
	Единична доза N=51	Двойна доза N=54	Единична доза N=49	Двойна доза N=54
GMT <sup>1</sup>	274,8	272,0	391,0	382,8
Ниво на сероконверсия <sup>2</sup>	27,5%	27,8%	36,7%	40,7%
$\geq 1:80$ <sup>3</sup>	82,4%	90,7%	91,8%	100%

<sup>1</sup> Средногеометричен титър

<sup>2</sup> 4-кратно увеличение на титъра на неутрализиращите антители в серума

<sup>3</sup> % на участниците, достигнали титър на неутрализиращи антители в серума най-малко 1:80

При 297 участници на възраст  $> 60$  години нивата на серопротекция и сероконверсия за анти-НА антители срещу A/Indonesia/5/2005 в ден 42 след две дози от ваксина с адювант AS03, съдържаща 3,75  $\mu\text{g}$  HA, получен от A/Vietnam/1194/2004, са 23%, а факторът на сероконверсия е 2,7. Титри на неутрализиращите антители най-малко 1:40 и най-малко 1:80 са достигнати съответно при 87% и 67% от 87-те изследвани участници.

Участниците в проучване D-Pan-H5N1-010, на които е приложена единична доза, са проследявани за персистиране на анти-НА антителата срещу A/Indonesia/5/2005. Нивата на серопротекция на 12-тия и 24-тия месец са съответно 16,3% и 4,7%. Нивата на сероконверсия на неутрализиращите антитела срещу A/Indonesia/5/2005 са съответно 15,7% и 12,2% на месеци 12 и 24. Процентът на участниците, достигнали титри на неутрализиращите антитела >1/80 на 12-тия и 24-тия месец, са съответно 54,9% и 44,9%.

### Педиатрична популация (деца на възраст от 6 месеца до <18 години)

#### Деца на възраст от 6 до <36 месеца

В клинично проучване (Q-Pan-H5N1-023) две дози по 0,125 ml, съдържащи щам A/Indonesia/2005 H5N1, са приложени в ден 0 и ден 21 при 37 деца на възраст от 6 до <36 месеца.

Нивата на сероконверсия за анти-НА имунните отговори към хомоложния (A/Indonesia/05/2005) щам в тази възрастова група на ден 42 (21 дни след втората доза) са както следва:

анти-НА антитела	Имунен отговор към A/Indonesia/05/2005 (0,125 ml)
	21 дни след 2 <sup>ра</sup> доза (ден 42) N <sup>1</sup> =33
Ниво на сероконверсия <sup>2</sup>	100%
Фактор на сероконверсия <sup>3</sup>	168,2

<sup>1</sup>коHORTA за имуногенност по протокол;

<sup>2</sup>ниво на сероконверсия: процент на лицата, които или са били серонегативни преди ваксинацията и имат протективен титър  $\geq 1:40$  след ваксинацията, или са били серопозитивни преди ваксинацията и имат 4-кратно повишение на титъра;

<sup>3</sup>фактор на сероконверсия: отношение на реципрочната стойност на постваксиналния титър за инхибиране на хемаглутинацията и реципрочната стойност на предваксиналния (ден 0) титър за инхибиране на хемаглутинацията.

При деца на възраст от 6 до <36 месеца, на които е прилагана доза 0,125 ml (Q-Pan H5N1-023), 100% (N=31) имат ниво на ваксинален отговор към A/Indonesia/05/2005, 96,9% (N=32) имат ниво на ваксинален отговор към хетероложния щам A/Vietnam/1194/2004 и 96,9% (N=32) имат ниво на ваксинален отговор към хетероложния щам A/duck/Bangladesh/19097/2013.

Участниците, включени в Q-Pan-H5N1-023, са проследени за персистиране на анти-НА имунния отговор към хомоложния щам A/Indonesia/05/2005 и хетероложните щамове A/duck/Bangladesh/19097, A/Vietnam/1194/2004 и A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014 след 12 месеца. Нивата на сероконверсия 12 месеца след втората доза при деца на възраст от 6 до <36 месеца са както следва:

анти-НА антитела	0,125 ml			
	Имунен отговор към A/Indonesia/05/2005	Имунен отговор към A/duck/Bangladesh/19097/2013	Имунен отговор към A/Vietnam/1194/2004	Имунен отговор към A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014
	12 месеца след 2 <sup>ра</sup> доза N <sup>1</sup> =33	12 месеца след 2 <sup>ра</sup> доза N <sup>1</sup> = 29	12 месеца след 2 <sup>ра</sup> доза N <sup>1</sup> = 29	12 месеца след 2 <sup>ра</sup> доза N <sup>1</sup> = 29
Ниво на сероконверсия <sup>2</sup>	78,8%	20,7%	27,6%	0%

<sup>1</sup>коHORTA за имуногенност по протокол на ден 385 (персистентност);

<sup>2</sup>ниво на сероконверсия: процент на лицата, които или са били серонегативни преди ваксинацията и имат протективен титър  $\geq 1:40$  след ваксинацията, или са били серопозитивни преди ваксинацията и имат 4-кратно повишение на титъра.

В проучване Q-PAN-H5N1-023 след първичната ваксинация с две дози по 0,125 ml, съдържащи щам A/Indonesia/2005 (H5N1), на месец 12 е приложена една бустер доза от същата ваксина Q-H5N1. Анти-НА имунният отговор към A/Indonesia/05/2005 е оценен 7 дни след бустерната доза. Нивата на сероконверсия са както следва:

анти-НА антитела	0,125 ml			
	Имуnen отговор към A/Indonesia/05/2005	Имуnen отговор към A/duck/Bangladesh/ 19097/2013	Имуnen отговор към A/Vietnam/1194/2004	Имуnen отговор към A/gyrfalcon/Washingt on/41088-6/2014
	7 дни след бустерната доза N <sup>1</sup> =33	7 дни след бустерната доза N <sup>1</sup> = 29	7 дни след бустерната доза N <sup>1</sup> = 29	7 дни след бустерната доза N <sup>1</sup> = 29
Ниво на серо- конверсия <sup>2</sup>	100%	100%	100%	51,7%

<sup>1</sup>коHORTA за имуногенност по протокол на ден 392, след бустерната доза;

<sup>2</sup>ниво на сероконверсия: процент на лицата, които или са били серонегативни преди ваксинацията и имат протективен титър  $\geq 1:40$  след ваксинацията, или са били серопозитивни преди ваксинацията и имат 4-кратно повишение на титъра.

#### Деца на възраст от 36 месеца до < 18 години

В клинично проучване (D-Pan-H5N1-032) две дози по 0,25 ml, съдържащи щама A/Indonesia/2005 H5N1, са приложени в ден 0 и ден 21 при 312 деца на възраст от 3 до < 18 години. Представените по-долу резултати са от групата, в която на участниците са прилагани 2 дози (ден 0, ден 21) H5N1 Indonesia и 1 бустерна доза (ден 182) H5N1 Turkey (1,9  $\mu$ g HA + AS03B), 1 доза (ден 364) Navrix. Двадесет и един дни след втората доза (ден 42) имунните отговори по отношение на нивото на сероконверсия срещу хомоложния щам са представени както следва:

анти-НА антитела	Имуnen отговор към A/Indonesia/05/2005		Имуnen отговор към A/Turkey/01/2005	
	21 дни след 2 <sup>pa</sup> доза N <sup>1</sup> =155		21 дни след 2 <sup>pa</sup> доза N <sup>1</sup> =155	
	3 до < 10 години N <sup>2</sup> =79	10 до < 18 години N <sup>2</sup> =76	3 до < 10 години N <sup>2</sup> =79	10 до < 18 години N <sup>2</sup> =76
Ниво на сероконверсия <sup>3</sup>	100%	98,7%	100%	97,4%
Фактор на сероконверсия <sup>4</sup>	118,9	78,3	36,2	21,0

<sup>1</sup>коHORTA за имуногенност по протокол на ден 42;

<sup>2</sup>коHORTA за имуногенност по протокол на ден 42 в конкретната възрастова категория;

<sup>3</sup>ниво на сероконверсия: процент на лицата, които или са били серонегативни преди ваксинацията и имат протективен титър  $\geq 1:40$  след ваксинацията, или са били серопозитивни преди ваксинацията и имат 4-кратно повишение на титъра;

<sup>4</sup>фактор на сероконверсия: отношение на реципрочната стойност постваксинационния титър за инхибиране на хемаглутинацията и реципрочната стойност на предваксинационния (ден 0) титър за инхибиране на хемаглутинацията.



Участниците в D-Pan-H5N1-032 са проследени за персистиране на имунния отговор към хомоложния щам A/Indonesia/05/2005 и хетероложния щам A/Turkey/01/2005 след 6 месеца. Нивата на сероконверсия на ден 182 при деца на възраст от 3 до < 18 години са както следва:

анти-НА антитела	Имуnen отговор към A/Indonesia/05/2005		Имуnen отговор към A/Turkey/01/2005	
	Схема с приложение на дни 0 и 21		Схема с приложение на дни 0 и 21	
	Ден 182 N <sup>1</sup> =155		Ден 182 N <sup>1</sup> =155	
	3 до < 10 години N <sup>2</sup> =79	10 до < 18 години N <sup>2</sup> =76	3 до < 10 години N <sup>2</sup> =79	10 до < 18 години N <sup>2</sup> =76
ниво на сероконверсия <sup>3</sup>	83,5%	73,7%	55,7%	40,8%
фактор на сероконверсия <sup>4</sup>	10,2	8,1	6,2	5,1

<sup>1</sup>коhorta за имуногенност на ден 42 по протокол;

<sup>2</sup>коhorta за имуногенност на ден 42 по протокол в конкретната възрастова категория;

<sup>3</sup>ниво на сероконверсия: процент на лицата, които или са били серонегативни преди ваксинацията и имат протективен титър  $\geq 1:40$  след ваксинацията, или са били серопозитивни преди ваксинацията и имат 4-кратно повишение на титъра;

<sup>4</sup>фактор на сероконверсия: отношение на реципрочната стойност на постваксинационния титър за инхибиране на хемаглутинацията и реципрочната стойност на предваксинационния (ден 0) титър за инхибиране на хемаглутинацията.

След първична ваксинация с две дози по 0,25 ml, съдържащи щам A/Indonesia/2005 (H5N1), една бустерна доза D-H5N1, съдържаща A/Turkey/2005/HA, е приложена на месец 6 при деца на възраст от 3 до < 18 години (D-PAN-H5N1-032). Имуногенността след бустерната доза е оценявана като антитела срещу A/Indonesia/05/2005 след 10 дни (ден 192), а персистирането на антителата – 6 месеца след бустерната доза (ден 364). Нивата на сероконверсия и факторите на сероконверсия в тези времеви точки са както следва:

анти-НА антитела	Имуnen отговор към A/Indonesia/05/2005 <sup>1</sup>	
	Ден 192 N <sup>1</sup> =127	
	3 до < 10 години N <sup>2</sup> =68	10 до < 18 години N <sup>2</sup> =59
ниво на сероконверсия <sup>5</sup>	100%	100%
фактор на сероконверсия <sup>6</sup>	142,6	94,4
	Ден 364 N <sup>3</sup> =151	
	3 до < 10 години N <sup>4</sup> =79	10 до < 18 години N <sup>4</sup> =72
	ниво на сероконверсия <sup>5</sup>	100%
фактор на сероконверсия <sup>6</sup>	42,4	30,4

<sup>1</sup>Кохорта за имуногенност по протокол на месец 6;

<sup>2</sup>Кохорта за имуногенност по протокол на месец 6 в конкретната възрастова категория;

<sup>3</sup>Кохорта за имуногенност по протокол на месец 12;

<sup>4</sup>Кохорта за имуногенност по протокол на месец 12 в конкретната възрастова категория;

<sup>5</sup>Ниво на сероконверсия: процент на лицата, които или са били серонегативни преди ваксинацията и имат протективен титър  $\geq 1:40$  след ваксинацията, или са били серопозитивни преди ваксинацията и имат 4-кратно повишение на титъра;

<sup>6</sup>Фактор на сероконверсия: отношение на реципрочната стойност на постваксинационния титър за инхибиране на хемаглутинацията и реципрочната стойност на предваксинационния (ден 0) титър за инхибиране на хемаглутинацията.

Подобни резултати по отношение на имуногенност при първичната ваксинация са получени в едно клинично проучване (D-PAN-H5N1-009), проведено при 102 деца на възраст от 3 до 5 години и от 6 до 9 години, на които са прилагани 2 дози по 0,25 ml Adjuvanrix, съдържащи A/Vietnam/1194/2004. В това проучване е оценено и персистирането на антителата срещу хомоложния A/Vietnam/1194/2004 до 24 месеца след втората доза. На 24-тия месец нивото на сероконверсия е 38,3% в групата на възраст 3 до 5 години и 22,9% в групата на възраст 6 до 9 години. Наблюдаван е и отговор с антитела с кръстосана реактивност към хетероложния щам A/Indonesia/05/2005; въпреки че намаляват, те персistirат до 24 месеца след втората доза.

#### Информация от неклинични изпитвания:

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

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

#### **Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“.**

Това означава, че по научни съображения до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази КХП съответно ще се актуализира.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Неприложимо

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Суспензия във флакон:

Полисорбат 80

Октоксинол 10

Тиомерсал

Натриев хлорид (NaCl)

Динатриев хидрогенфосфат (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)

Калиев дихидрогенфосфат ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )  
Калиев хлорид ( $\text{KCl}$ )  
Магнезиев хлорид ( $\text{MgCl}_2$ )  
Вода за инжекции

Емулсия във флакон:

Натриев хлорид ( $\text{NaCl}$ )  
Динатриев хидрогенфосфат ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )  
Калиев дихидрогенфосфат ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )  
Калиев хлорид ( $\text{KCl}$ )  
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

5 години

След смесване ваксината трябва да се използва в рамките на 24 часа. Доказано е, че продуктът е химически и физически стабилен в периода на използване за 24 часа при  $25^\circ\text{C}$ .

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник ( $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ ).

Да не се замразява.

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

За условията на съхранение след смесване на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Една опаковка съдържа:

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

Adjuvaxix 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 (най-малко за 15 минути); всеки флакон трябва да се разклати и да се провери визуално за наличие на чужди частици и/или

- промяна във външния вид. В случай че се наблюдават такива (включително частици от гума от запушалката), съставките на ваксината не трябва да се смесват.
2. Ваксината се смесва, като се изтегля цялото съдържание на флакона с адюванта с помощта на спринцовка от 5 ml и се прибавя към флакона, съдържащ антигена. Препоръчва се спринцовката да се снабди с игла 23-G. Все пак, в случай че такъв размер на иглата не е наличен, може да се използва игла 21-G. Флаконът, съдържащ адюванта, трябва да се държи обърнат надолу, за да се улесни изтеглянето на цялото съдържание.
  3. След прибавянето на адюванта към антигена сместа трябва да се разклати добре. Смесената ваксина представлява белезникава до жълтеникава хомогенна млекоподобна течна емулсия. В случай че се наблюдава друг външен вид, ваксината не трябва да се прилага.
  4. Обемът на флакона AdjuvantiX след смесване е най-малко 5 ml. Ваксината трябва да се приложи в съответствие с препоръчаната дозировка (вж. точка 4.2).
  5. Преди всяко прилагане флаконът трябва да се разклаща и проверява визуално за чужди частици и/или промяна във външния вид. В случай че се наблюдават такива (включително частици от гума от запушалката), ваксината не трябва да се прилага.
  6. Всяка доза ваксина от 0,5 ml, 0,25 ml или 0,125 ml се изтегля в подходящо градуирана спринцовка за инжектиране и се прилага интрамускулно. Препоръчва се спринцовката да се снабди с игла с размер, не по-голям от 23-G.
  7. След смесване използвайте ваксината в рамките на 24 часа. Смесената ваксина може да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C) или при стайна температура, която не надвишава 25°C. Ако смесената ваксина се съхранява в хладилник, тя трябва да се остави да достигне стайна температура (най-малко за 15 минути) преди всяко изтегляне.

Неизползваният лекарствен 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/1/09/578/001

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

Дата на първо разрешаване: 19 октомври 2009 г.  
Дата на последно подновяване: 31 юли 2019 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 ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

### Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

GlaxoSmithKline Biologicals  
Branch of the SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG  
Zirkusstr. 40  
01069 Dresden  
Германия

### 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 ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

Adjuvanrix 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 Adjuvanrix има предвид официално декларирания пандемичен щам.

- **Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или от лаборатория, определена за тази цел.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Извън пандемичния период се запазва нормалната периодичност и формат на ПАДБ със специален преглед на нежеланите събития от особен интерес (adverse events of special interest, AESI) и възможни нежелани събития, свързани с адювантите. Това трябва да включва данни от протичащи изпитвания или актуална употреба, ако е приложимо, на щамове за готовност за грипна пандемия и всякакви данни за безопасност, свързани с адювантната система.

За ефективно наблюдение на профила на безопасност на Adjuvanrix по време на официално обявена грипна пандемия, причинена от щам H5N1, GSK Biologicals ще изготвя всеки месец опростени ПАДБ, придружени от резюме на разпределението на ваксината, както е описано в препоръките на СНМР относно плановете за проследяване на лекарствената безопасност за пандемичните ваксини срещу грип (ЕМЕА/359381/2009). Изготвянето и подаването на докладите за безопасността е описано по-долу.

## Цели на опростения ПАДБ

Целите на опростения ПАДБ, както е посочено от СНМР, включват следното:

- Да се уведомят регулаторните органи за съобщенията за нежелани събития, които са получени в рамките на предварително определен период, и които могат да имат най-големи последствия за съотношението полза/риск при пандемия;
- Да се посочат всички предварителни съображения, свързани с безопасността, и да се приоритизират за по-нататъшна оценка в съответен срок.

## Честота на подаване

- Времето ще започне да тече от първия понеделник след доставката на първата партида ваксина.
- Първият момент на приключване събирането на данни е 28 дни по-късно.
- По време на грипната пандемия, причинена от щам H1N1, подаването на доклада ще се извършва не по-късно от ден 43 (15 дни след момента на приключване на събирането на данни), както е съгласувано с Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) тъй като ден 14 след датата на приключване на събирането на данни винаги се пада в неделя.
- Доклади ще бъдат подавани всеки месец през първите 6 месеца на пандемията.
- Периодичността ще бъде преразглеждана от GSK Biologicals и от (съ)докладчика на 6-месечни интервали от време.

## Формат на опростения ПАДБ

Докладът ще включва следните таблици със сумарни данни, като се използва форматът, определен в препоръките на СНМР (ЕМЕА/359381/2009) , в посочения по-долу ред:

1. Преглед на всички спонтанни съобщения според страната, стратифицирани според вида на съобщението (потвърдени медицински или непотвърдени медицински) и сериозността, за периода, обхванат от доклада, и кумулативно.
2. Преглед на всички спонтанно съобщени нежелани събития по СОК, термин от високо ниво (High Level Term (HLT)) и предпочитан термин (Preferred Term (PT)), стратифицирани според вида на съобщението (потвърдени медицински или непотвърдени медицински) и включващи броя на съобщенията с летален изход, за периода, обхванат от доклада, и кумулативно.
3. Нежеланите събития от специален интерес, стратифицирани според вида на съобщението (потвърдени медицински и непотвърдени медицински). AESI ще бъдат дефинирани както следва:
  - Неврит: PT “Неврит”
  - Гърч: тясна стандартизирана заявка по MedDRA (SMQ) “Гърчове”
  - Анафилаксия: тясна SMQ “Анафилактична реакция” и тясна SMQ “Ангиедем”
  - Енцефалит: тясна SMQ “Неинфекциозен енцефалит”
  - Васкулит: тясна SMQ „Васкулит“
  - Синдром на Guillain-Barré: тясна SMQ „Синдром на Guillain-Barré“ (PT “Хронична възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия” и “Демиелинизираща полиневропатия” се нанасят в категория “Демиелинизация”)
  - Демиелинизация: тясна SMQ “Демиелинизация” (тъй като GBS също е включен в тази SMQ, ще има припокриване на броя на случаите от тези две категории).

- Парализа на Бел: РТ “Парализа на Бел”
  - Нарколепсия: РТ Нарколепсия; SMQ “Конвулсии”, SMQ “Генерализирани конвулсивни гърчове след имунизация”, SMQ “Имуномедиирани/автоимунни нарушения”
  - Автоимунен хепатит: РТ “Автоимунен хепатит”, SMQ “Имуномедиирани/автоимунни нарушения”
  - Повишени нива на чернодробни ензими: РТ “Повишени чернодробни ензими”, SMQ “Изследвания, признаци и симптоми, свързани с черния дроб”
  - Потенциални имуномедиирани заболявания: GSKMQ\_pIMD
4. Сериозните неизброени нежелани реакции (SOC, HLT, PTs), стратифицирани според вида на съобщението (потвърдени медицински и непотвърдени медицински), за периода, обхванат от доклада, и кумулативно.
  5. Всички спонтанни нежелани реакции по възрастова група, по SOC, HLT и PT, стратифицирани според вида на съобщението (потвърдени медицински и непотвърдени медицински), за периода, обхванат от доклада, и кумулативно. Ще бъдат използвани следните възрастови групи: < 2 години, 2-8 години, ≥ 9 години и неизвестна възраст.
  6. Всички спонтанно съобщени нежелани реакции (SOC, HLT, PT) наблюдавани при бременни жени, стратифицирани съгласно вида на съобщението (потвърдени медицински и непотвърдени медицински), за периода, обхванат от доклада, и кумулативно.

При събирането на данните ще се следват следните принципи:

- Таблица 1 на ПАДБ ще бъде основана на броя съобщения, а всички други таблици ще се основават на броя на реакциите (представени на РТ ниво, разпределени по SOC и HLT).
- Всички таблици ще бъдат основани на генерични, а не на специфични за продукта данни, което се основава на предположението, че в значителна част от случаите името на продукта няма да бъде съобщено. Данните, специфични за продукта, ще бъдат оценявани по време на оценката на сигналите.
- “Кумулативно” означава всички нежелани събития от прилагането на ваксината.
- Всички събития, непотвърдени медицински, ще бъдат тези, които са влезли в световната база данни на GSK за клиничната безопасност (наречена ARGUS) до датата на приключване събирането на данните. Тези, които още не са влезли, ще бъдат докладвани в следващите ПАДБ.
- “Сериозни” се отнася за сериозността, определена съгласно регулаторните критерии според изхода от събитието. Това определение ще се използва във всички таблици.
- Формулярите CIOMS I за случаите с летален изход и съобщенията за синдром на Guillain-Barré ще бъдат предоставени в приложенията.

Ще бъде представено кратко резюме, в което ще бъде посочен общият брой нови съобщения за нежелани събития след последния опростен ПАДБ и ще бъдат подчертани валидираните сигнали и области, будещи безпокойство, ще бъде приоритизирана оценката на сигналите (в случай на множество сигнали) и ще бъде определен подходящ срок за подаване на пълния доклад за оценка на сигналите.

Сигналите, възникнали при бременни жени, ще бъдат обобщени в таблица, в която ще бъдат включени следните данни: гестационна възраст в момента на ваксинация, гестационна възраст в момента на възникване на нежеланото събитие, нежеланото събитие и изход.



## Доклад за разпределението на ваксината

За да се представи докладът за безопасност в съответния контекст, ще бъде включено резюме на разпределението на ваксината с детайли за броя на разпределените дози от ваксината сред

- i) страните-членки на ЕС за докладвания период по партиден номер,
- ii) кумулативно за страните-членки на ЕС и
- iii) останалия свят.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

## **Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

Това е разрешение за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл.14, ал.8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

<b>Описание</b>	<b>Срок</b>
По време на пандемията заявителят ще събира данни за клинична безопасност и ефективност на пандемичната ваксина и ще подава тази информация на СНМР за оценка.	В зависимост от и след въвеждане на ваксината при настъпване на първа пандемия.
По време на пандемията заявителят ще проведе проспективно кохортно проучване, както е определено в плана за лекарствена безопасност.	В зависимост от и след въвеждане на ваксината при настъпване на първа пандемия.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **А. ДАНИИ 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**

Adjuranrix, суспензия и емулсия за инжекционна емулсия  
Пандемична ваксина срещу грип (H5N1) (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/VietNam/1194/2004 (H5N1)-подобен щам (NIBRG-14) 3,75 микрограма\*

AS03 адювант, съставен от сквален, DL- $\alpha$ -токоферол и полисорбат 80.

\* хемаглутинин

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Полисорбат 80  
Октоксинол 10  
Тиомерсал  
Натриев хлорид (NaCl)  
Динатриев хидрогенфосфат ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )  
Калиев дихидрогенфосфат ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )  
Калиев хлорид (KCl)  
Магнезиев хлорид ( $\text{MgCl}_2$ )  
Вода за инжекции

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

Суспензия и емулсия за инжекционна емулсия

50 флакона: суспензия (антиген)  
50 флакона: емулсия (адювантна)

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

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ 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 изхвърли 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/1/09/578/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

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

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА  
ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА 50 ФЛАКОНА СЪС СУСПЕНЗИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Суспензия за инжекционна емулсия за Adjuvanrix

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

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

\* Антиген: A/VietNam/1194/2004 (H5N1) -подобен щам (NIBRG-14)

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества:

Полисорбат 80

Октоксинол 10

Тиомерсал

Натриев хлорид

Динатриев хидрогенфосфат

Калиев дихидрогенфосфат

Калиев хлорид

Магнезиев хлорид

Вода за инжекции

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

Антигенна инжекционна суспензия

50 флакона: суспензия

флакон 2,5 ml.

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

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ 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/1/09/578/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

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

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА  
ОПАКОВКИ ОТ 25 ФЛАКОНА С ЕМУЛСИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Емулсия за инжекционна емулсия за Adjuvanrix

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Състав:AS03 адювант, съставен от сквален (10,69 милиграма), DL- $\alpha$ -токоферол (11,86 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 ПРИЛОЖЕНИЕ 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/1/09/578/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

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

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**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  
Adjupanrix  
A/VietNam/1194/2004 (H5N1) -подобен щам (NIBRG-14)  
i.m.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Да се смеси с адювантната емулсия преди употреба.

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

Годен до:  
След смесване: Използвайте в рамките на 24 часа и не съхранявайте 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 предпазва 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  
Adjuranrix  
i.m.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

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**

## Листовка: информация за потребителя

### Adjuranrix, суспензия и емулсия за инжекционна емулсия

Пандемична ваксина срещу грип (H5N1) (фрагментиран вирион, инактивиран, с адювант)  
(Pandemic influenza vaccine (H5N1) (split virion, inactivated, adjuvanted))

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате тази ваксина, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Тази ваксина е предписана лично на Вас. Не я преотстъпвайте на други хора.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Adjuranrix и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да Ви бъде приложена Adjuranrix
3. Как се прилага Adjuranrix
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Adjuranrix
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява Adjuranrix и за какво се използва

#### Какво представлява Adjuranrix и за какво се използва

Adjuranrix е ваксина за профилактика на грип при официално обявена грипна пандемия.

Пандемичният грип е вид грип, който настъпва на интервали от време, вариращи от под 10 години до много десетилетия. Той се разпространява бързо в целия свят. Признаците на пандемичния грип са подобни на тези на обикновения грип, но могат да бъдат по-сериозни.

#### Как действа Adjuranrix

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

Както всички ваксини, Adjuranrix може да не предпази напълно всички хора, които са ваксинирани.

### 2. Какво трябва да знаете преди да Ви бъде приложена Adjuranrix

#### Не използвайте Adjuranrix

- ако преди сте имали внезапна животозастрашаваща алергична реакция към някоя от съставките на тази ваксина (изброени в точка 6) или към нещо друго, което може да присъства в много малки количества, както следва: яйчен и пилешки белтък, овалбумин, формалдехид, гентамицинов сулфат (антибиотик) или към натриев деоксихолат.
  - Признаците на алергична реакция може да включват сърбящ кожен обрив, задух и подуване на лицето или езика.

- Обаче в пандемична ситуация все пак може да Ви бъде приложена ваксината. В тези случаи трябва да съществува възможност за незабавно медицинско лечение в случай, че при Вас се прояви алергична реакция.

Не използвайте Adjuvanrix, ако нещо от посоченото по-горе се отнася до Вас.

Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра преди да използвате тази ваксина.

### **Предупреждения и предпазни мерки:**

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра преди Adjuvanrix да Ви бъде приложена:

- ако някога сте имали алергична реакция, различна от внезапна животозастрашаваща алергична реакция, към някоя от съставките, на Adjuvanrix (изброени в точка 6) или към тиомерсал, към яйчен и пилешки белтък, овалбумин, формалдехид, гентамицинов сулфат (антибиотик) или към натриев деоксихолат.
- ако имате сериозна 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 настинка не би трябвало да е проблем, но Вашият лекар ще Ви посъветва дали все пак бихте могли да се ваксинирате с Adjuvanrix.
- ако имате проблеми с имунната система, тъй като отговорът Ви към ваксината може да е слаб.
- ако Ви се прави кръвен тест за откриване на доказателство за инфекция с определени вируси. През първите няколко седмици след ваксинацията с Adjuvanrix резултатите от тези изследвания може да не са точни. Уведомете лекаря, който е назначил извършването на тези тестове, че наскоро Ви е приложен Adjuvanrix.
- ако имате проблем, свързан с кръвене, или получавате лесно кръвонасядания.

Припадък може да настъпи след или дори преди всяко инжектиране с игла. Затова информирайте лекаря или медицинската сестра, ако сте припадали при предишна инжекция.

Ако някое от горепосочените се отнася до Вас (или не сте сигурни за нещо), говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Adjuvanrix, тъй като ваксинацията може да не е препоръчителна или може да се наложи да бъде отложена.

### **Деца на възраст <6 години**

Ако на Вашето дете е приложена ваксината, трябва да знаете, че нежеланите реакции може да са по-силно изразени след втората доза, особено температура над 38°C. Затова след всяка доза се препоръчва да се проследява температурата и да се вземат мерки за понижаването ѝ (като приемане на парацетамол или други лекарства, които понижават температурата).

### **Други лекарства и Adjuvanrix**

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, или ако наскоро са Ви прилагали друга ваксина.

По специално, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако прилагате някакво лечение (като кортикостероидно лечение или химиотерапия за раково заболяване), което засяга имунната система. Adjuvanrix все пак може да бъде приложен, но отговорът Ви към ваксината може да е слаб.

Adjuvanrix не е предназначен да се прилага по едно и също време с други ваксини. Въпреки това, ако се налага, другата ваксина трябва да се инжектира в другата ръка. Нежеланите лекарствени реакции, които настъпват, може да бъдат по-сериозни.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашият лекар преди употребата на тази ваксина.

### **Шофиране и работа с машини**

Някои нежелани ефекти, изброени в точка 4 “Нежелани лекарствени реакции”, могат да повлияят способността Ви да шофирате или работите с инструменти или машини. Най-добре е да проверите как Ви действа Adjuvaxix преди да извършвате тези дейности.

### **Adjuvaxix съдържа тиомерсал**

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

### **Adjuvaxix съдържа натрий и калий**

Adjuvaxix съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) и по-малко от 1 mmol калий (39 mg) в една доза. Той практически не съдържа натрий и калий.

## **3. Как се прилага Adjuvaxix**

### **Възрастни на 18 и повече години**

- Лица на възраст на и над 18 години: ще Ви бъдат приложени две дози Adjuvaxix (по 0,5 ml всяка). Втората доза трябва да бъде приложена след интервал от най-малко три седмици и до дванадесет месеца след първата доза.
- Лица на възраст на и над 80 години: може да Ви бъдат приложени две двойни дози Adjuvaxix. Първите две инжекции трябва да бъдат приложени на избрана дата, а другите две инжекции е за предпочитане да бъдат приложени след 3 седмици.

### **Деца на възраст от 6 месеца до <36 месеца**

Вашето дете ще получи две дози (по 0,125 ml всяка, което е равно на четвърт доза за възрастни на инжекция) Adjuvaxix. За предпочитане е втората доза да се приложи най-малко три седмици след първата доза.

### **Деца и юноши на възраст от 36 месеца до <18 години**

Вашето дете ще получи две дози (по 0,25 ml всяка, което е равно на половин доза за възрастни на инжекция) Adjuvaxix. За предпочитане е втората доза да се приложи най-малко три седмици след първата доза.

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви приложат Adjuvaxix.

- Те ще Ви приложат Adjuvaxix под формата на мускулна инжекция.
- Тази инжекция обикновено се прави в горната част на ръката.
- Двойните инжекции ще бъдат приложени на противоположни ръце.

Обърнете се към Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някакви допълнителни въпроси за употребата на тази ваксина.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, тази ваксина може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Следните нежелани реакции могат да настъпят при приложение на ваксината:



### **Алергични реакции**

Алергични реакции, които могат да понижат кръвното Ви налягане до опасно ниска стойност. Ако това състояние не се лекува, то може да доведе до шок. Вашият лекар знае, че това може да се случи и ще има готово за използване спешно лечение.

### **Други нежелани реакции:**

Нежелани реакции, които са възникнали при възрастни (възраст  $\geq 18$  години)

#### **Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 човека**

- Главоболие
- Чувство на умора
- Болка, зачервяване, подуване или твърда бучка, където е приложена инжекцията
- Повишена температура
- Болки в мускулите, болки в ставите

#### **Чести: могат да засегнат по-малко от 1 на 10 човека**

- Затопяне, сърбеж или посиняване, където е приложена инжекцията
- Засилено потене, разтрисане, грипopodobни симптоми
- Подути жлези на врата Ви, под мишницата или в областта на слабините

#### **Нечести: могат да засегнат по-малко от 1 на 100 човека**

- Мравучкане или липса на чувствителност на ръцете или краката
- Сънливост
- Замайване
- Диария, повръщане, болка в корема, гадене
- Сърбеж, обрив
- Общо неразположение
- Безсъние

Нежелани реакции, които са възникнали при деца на възраст от 6 до <36 месеца

#### **Много чести: може да се появят при повече от 1 на 10 дози ваксина**

- Стомашно-чревни симптоми (като например диария и повръщане)
- Намален апетит
- Сънливост
- Болка на мястото на инжектиране
- Повишена температура
- Раздразнителност/нервност

#### **Чести: може да се появят при до 1 на 10 дози ваксина**

- Зачервяване и подуване на мястото на инжектиране

#### **Нечести: може да се появят при до 1 на 100 дози ваксина**

- (Твърда) бучка, коричка, поява на синина и екзема на мястото на инжектиране
- Подуване на лицето
- Обрив, включително червени петна
- Копривна треска

Нежелани реакции, които са възникнали при деца на възраст от 3 до < 6 години

#### **Много чести: може да се появят при повече от 1 на 10 дози ваксина**

- Намален апетит
- Сънливост

- Болка на мястото на инжектиране
- Раздразнителност/нервност

**Чести: може да се появят при до 1 на 10 дози ваксина**

- Стомашно-чревни симптоми (като например гадене, диария, повръщане и болка в корема)
- Повишена температура
- Зачервяване и подуване на мястото на инжектиране

**Нечести: може да се появят при до 1 на 100 дози ваксина**

- Главоболие
- Обрив
- Болки в мускулите
- Умора
- Втрисане
- Поява на синина и сърбеж на мястото на инжектиране

Нежелани реакции, които са възникнали при деца на възраст от 6 до <18 години

**Много чести: може да се появят при повече от 1 на 10 дози ваксина**

- Главоболие
- Болки в мускулите
- Болка в ставите
- Болка на мястото на инжектиране
- Умора

**Чести: може да се появят при до 1 на 10 дози ваксина**

- Стомашно-чревни симптоми (като например гадене, диария, повръщане и болка в корема)
- Прекомерно потене
- Повишена температура
- Зачервяване и подуване на мястото на инжектиране
- Втрисане

**Нечести: могат да се появят при до 1 на 100 дози ваксина**

- Намален апетит
- Раздразнителност/нервност
- Сънливост
- Изтръпване
- Замаяност
- Припадък
- Треперене
- Обрив
- Кожна язва
- Мускулно-скелетна скованост
- Сърбеж на мястото на инжектиране
- Болка в подмишницата

При деца на възраст от 3 до 9 години са наблюдавани и следните нежелани реакции: образуване на синина, втрисане и засилено потене.

Нежеланите реакции, изброени по-долу, са настъпили при приложение на H1N1 AS03-съдържащи ваксини. Те могат да настъпят и при Adjuvantiq. Ако установите някоя от нежеланите лекарствени реакции по-долу, моля, уведомете незабавно Вашия лекар или медицинска сестра:

- Алергични реакции, водещи до опасно ниско кръвно налягане. Ако това не се лекува, може да доведе до шок. Вашите лекари знаят, че това може да се случи и ще имат готово за използване спешно лечение.
- Припадъци
- Генерализирани кожни реакции, включително уртикария (копривна треска)

Нежеланите лекарствени реакции, изброени по-долу, настъпват в дните или седмиците след ваксинация с ваксини, които рутинно се прилагат всяка година за предотвратяване на грип. Те могат също да настъпят и при Adjuvanrix. Ако установите някоя от нежеланите лекарствени реакции по-долу, моля, уведомете незабавно Вашия лекар или медицинска сестра.

#### **Много редки: могат да засегнат по-малко от 1 на 10 000 човека**

- Проблеми с мозъка и нервите като възпаление на централната нервна система (енцефаломиелит), възпаление на нервите (неврит) или тип парализа, позната като синдром на Гилен-Баре.
- Възпаление на кръвоносните Ви съдове (васкулит). Това може да причини кожни обриви, болка в ставите и бъбречни проблеми.

#### **Редки: могат да засегнат по-малко от 1 на 1 000 човека**

- Сериозна пронизваща или пулсираща болка по хода на един или повече нерви
- Намален брой на тромбоцитите в кръвта. Това може да причини кървене или образуване на синини.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Adjuvanrix**

Съхранявайте тази ваксина 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.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Adjuvanrix**

- **Активно вещество:**  
Фрагментиран грипен вирус, инактивиран, съдържащ антиген\*, еквивалентен на:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) подобен щам, използван  
доза от 0,5 ml

3,75 микрограма\*\* в

\*размножен в яйца

\*\*изразен като микрограми хемаглуитинин

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

- **Адювант:**  
Ваксината съдържа адювант AS03. Този адювант съдържа сквален (10,68 милиграма), DL- $\alpha$ -токоферол (11,86 милиграма) и полисорбат 80 (4,85 милиграма). Адювантите се използват за подобряване отговора на организма към ваксината.
- **Други съставки:**  
Другите съставки са: полисорбат 80, октоксинол 10, тиомерсал, натриев хлорид, динатриев хидрогенфосфат, калиев дихидрогенфосфат, калиев хлорид, магнезиев хлорид, вода за инжекции.

### Как изглежда Adjuvax и какво съдържа опаковката

Суспензията е безцветна леко опалесцираща течност.

Емулсията е белезникава до жълтеникава хомогенна млекоподобна течност.

Преди приложение на ваксината двете съставки трябва да се смесят. След смесване ваксината е под формата на белезникава до жълтеникава хомогенна млекоподобна течна емулсия.

Една опаковка Adjuvax 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 тази ваксина, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**  
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

**Lietuva**  
GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +370 80000334

**България**  
GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Тел. + 359 80018205

**Luxembourg/Luxemburg**  
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

**Česká republika**  
GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 2 22 00 11 11  
cz.info@gsk.com

**Magyarország**  
GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: + 36 80088309

**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 Biologicals SA  
Tel: +372 8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: + 385 800787089

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 (0)1 495 5000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: + 371 80205045

**Malta**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

## Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че по научни съображения до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекарството.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

## Други източници на информация

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

---

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

Adjuranrix се състои от две опаковки:

Суспензия: многодозов флакон, съдържащ антигена (суспензия),

Емулсия: многодозов флакон, съдържащ адюванта (емулсия).

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 (най-малко за 15 минути) всеки флакон трябва да се разклати и да се провери визуално за наличие на чужди частици и/или промяна във външния вид. В случай че се наблюдават такива (включително частици от гума от запушалката), съставките на ваксината не трябва да се смесват.
2. Ваксината се смесва, като се изтегля цялото съдържание на флакона, съдържащ адюванта с помощта на спринцовка от 5 ml и после се прибавя към флакона, съдържащ антигена. Препоръчва се спринцовката да се снабди с игла 23-G. Все пак, в случай че такъв размер на иглата не е наличен, може да се използва игла 21-G. Флаконът, съдържащ адюванта, трябва да се държи обърнат надолу, за да се улесни изтеглянето на цялото съдържание.
3. След прибавянето на адюванта към антигена сместа трябва да се разклати добре. Смесената ваксина представлява белезникава до жълтеникава хомогенна млекоподобна течна емулсия. В случай, че се наблюдава друг външен вид, ваксината не трябва да се прилага.
4. Обемът на флакона Adjuranrix след смесване е най-малко 5 ml. Ваксината трябва да се приложи в съответствие с препоръчаната дозировка (вж. раздел „Как да използвате Adjuranrix“).
5. Преди всяко прилагане флаконът трябва да се разклаща и проверява визуално за чужди частици и/или промяна във външния вид. В случай че се наблюдават такива (включително частици от гума от запушалката), ваксината не трябва да се прилага.
6. Всяка доза ваксина от 0,5 ml, 0,25 ml или 0,125 ml се изтегля в подходящо градуирана спринцовка за инжектиране и се прилага интрамускулно. Препоръчва се спринцовката да се снабди с игла с размер, не по-голям от 23-G.
7. След смесване използвайте ваксината в рамките на 24 часа. Смесената ваксина може да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C) или при стайна температура, която не надвишава 25°C. Ако смесената ваксина се съхранява в хладилник, тя трябва да се остави да достигне стайна температура (най-малко за 15 минути) преди всяко изтегляне.

Ваксината не трябва да се прилага вътресъдово.

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