

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Celldemic suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
cepivo proti zoonotični gripi (H5N1) (površinski antigen, inaktiviran, z adjuvansom, pripravljen v celičnih kulturah)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Površinska antigena virusa gripe (hemaglutinin in nevraminidaza), inaktivirana, iz seva*:

sev, podoben A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (NIBRG-23) (gruča 2.2.1) 7,5 mikrogramov**
na polmililitrski odmerek

* razmnožen v celicah pasjih ledvic Madin Darby (MDCK - Madin Darby Canine Kidney),

** izražen v mikrogramih hemaglutinina.

adjuvans MF59C.1, ki v odmerku 0,5 ml vsebuje:

skvalen	9,75 miligrama
polisorbat 80	1,175 miligrama
sorbitan trioleat	1,175 miligrama
natrijev citrat	0,66 miligrama
citronska kislina	0,04 miligrama

Cepivo Celldemic lahko vsebuje ostanke v sledovih beta-propiolaktona, polisorbata 80 in cetiltrimetilamonijevega bromida, ki se uporabljajo v proizvodnem postopku (glejte poglavje 4.3).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Suspenzija za injiciranje (injekcija).
Mlečno bela suspenzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Celldemic je indicirano za aktivno imunizacijo proti podvrsti H5N1 virusa influence A pri odraslih in dojenčkih, starih najmanj 6 mesecev.

Cepivo Celldemic se mora uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in otroci od 6 mesecev starosti naprej

Cepivo Celldemic se daje intramuskularno v obliki serije 2 odmerkov po 0,5 ml. Drugi odmerek je priporočljivo dati 3 tedne po prvem odmerku.

Starejši

Pri starejših osebah, starih ≥ 65 let, prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrična populacija (dojenčki, mlajši od 6 mesecev)

Varnost in učinkovitost cepiva Celldemic pri dojenčkih, mlajših od 6 mesecev, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Poživitveni odmerek

Potreba po poživitvenem odmerku/poživitvenih odmerkih po primarni seriji cepljenja ni bila dokazana. Opazili so zgodnje upadanje ravni protiteles, zlasti pri odraslih (glejte poglavje 5.1).

Izmenljivost

Ni podatkov, ki bi podpirali zamenljivost cepiva Celldemic z drugimi razpoložljivimi monovalentnimi cepivi H5.

Način uporabe

Cepivo Celldemic se mora dajati intramuskularno. Pri osebah, starih 12 let ali več, je prednostno mesto injiciranja deltoidna mišica nadlakti; pri dojenčkih, starih od 6 mesecev do manj kot 12 mesecev, pa anterolateralni del stegna.

Cepiva se ne sme injicirati intramuskularno, subkutano ali intradermalno.

Tega cepiva se ne sme mešati v isti brizgi z drugimi cepivi ali zdravili.

Glede varnostnih ukrepov pred dajanjem cepiva glejte poglavje 4.4.

Za navodila o rokovanju in odstranjevanju glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na možne ostanke v sledovih, na primer beta-propiolakton, cetiltrimetilamonijev bromid in polisorbato 80. Anamneza anafilaktične (tj. življenjsko nevarne) reakcije po predhodnem odmerku cepiva proti gripi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost in anafilaksija

Za primer anafilaktične reakcije po dajanju cepiva morata biti vedno na voljo ustrezno zdravljenje in zdravstveni nadzor. Po cepljenju je priporočljivo vsaj 15-minutno skrbno opazovanje.

Reakcije, povezane z anksioznostjo

Reakcije, povezane z anksioznostjo, vključno z vazovagalnimi reakcijami (sinkopo), hiperventilacijo ali reakcijami, povezanimi s stresom, se lahko pojavijo v povezavi s cepljenjem kot psihogen odziv na injiciranje z iglo. Pomembno je, da so vzpostavljeni varnostni ukrepi za preprečevanje poškodb zaradi omedlevice.

Sočasne bolezni

Cepljenje je treba odložiti pri osebah s hudo akutno febrilno boleznijo ali akutno okužbo. Vendar zaradi prisotnosti blage okužbe in/ali blago zvišane telesne temperature cepljenja ni treba odložiti.

Trombocitopenija in motnje strjevanja krvi

Tako, kot velja za druge intramuskularne injekcije, je treba cepivo dajati previdno osebam, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje, ali tistim s trombocitopenijo ali kakršnimi koli motnjami strjevanja krvi (na primer hemofilijo), ker intramuskularnemu dajanju takim osebam lahko sledi krvavitev ali nastajanje modric.

Omejitve učinkovitosti cepiva

Imunski pokazatelj zaščite, vzpostavljene proti influenci A (H5N1), ne obstaja.

Na podlagi humoralnih imunskih odzivov na sev cepiva A/turkey/Turkey/1/2005 po dveh odmerkih cepiva Celldemic ni nujno, da bo zaščitni imunski odziv izzvan pri vseh prejemnikih cepiva, kar velja za vsa cepiva.

Določeno stopnjo navzkrižne imunosti so ugotovili proti virusom H5N1 iz gruč, drugačnih kot pri sevu tega cepiva in po heterolognem (H5N6) poživitvenem odmerku (glejte poglavje 5.1). Vendar pa stopnja zaščite pred sevi iz drugih podtipov ali gruč ni znana.

Trajanje zaščite

Trajanje zaščite po primarni seriji cepljenja je neznano.

Pri ocenjevanju 6 mesecev in 12 mesecev po primarni seriji cepljenja so ugotovili znižanje titrov protiteles.

Osebe z oslabljenim imunskim sistemom

Učinkovitosti, varnosti in imunogenosti cepiva niso ocenjevali pri osebah z oslabljenim imunskim sistemom, vključno s tistimi, ki so prejemale imunosupresivno zdravljenje. Imunski odziv na cepivo Celldemic je lahko manjši pri osebah, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje, in mogoče ne bo zadostoval za nudenje zaščite.

Konvulzije

Medtem ko podatki o uporabi cepiva Celldemic iz obdobja trženja zdravila niso na voljo, so poročali o primerih konvulzij (z zvišano telesno temperaturo ali brez nje) med pandemijo leta 2009 pri uporabi cepiv proti H1N1, proizvedenih z adjuvansom MF59, ki se uporablja tudi pri cepivu Celldemic.

Večina febrilnih konvulzij se je pojavljala pri pediatričnih bolnikih. Nekatere primere so opazili pri osebah z anamnezo epilepsije. Posebno je treba biti pozoren na osebe z epilepsijo in zdravnik mora obvestiti prejemnike cepiva (ali starše) o možnosti pojava konvulzij (glejte poglavje 4.8).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Natrij

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Kalij

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli. Če se cepivo Celldemic daje sočasno z drugim cepivom/drugimi cepivi, ki se injicira(jo), je treba cepivo/cepiva vedno dati v različne okončine. Opozarjamo, da so lahko neželeni učinki močnejši.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi cepiva Celldemic pri nosečnicah je malo.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje, glejte poglavje 5.3.

Zdravnik mora oceniti koristi in možna tveganja cepljenja nosečnic in pri tem upoštevati uradna priporočila.

Dojenje

Cepiva Celldemic med dojenjem niso ocenjevali. Ne pričakujemo, da bi se cepivo izločalo v materino mleko, in ne predvidevamo učinkov na dojenega novorojenčka/dojenčka.

Plodnost

Študija toksičnosti za razmnoževanje in razvoj pri samicah kuncev, ki so prejemale cepivo Celldemic, ni pokazala zmanjšanja plodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo Celldemic nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar nekateri od neželenih učinkov, omenjenih v poglavju 4.8, lahko zmanjšajo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Odrasli, stari 18 let ali več

Najpogostejše lokalne in sistemske reakcije, o katerih so poročali pri odraslih v 7 dneh po cepljenju, so bile bolečina na mestu injiciranja (51 %), utrujenost (22 %), glavobol (20 %), splošno slabo počutje (19 %), mialgija (14 %) in artralgija (11 %).

O hudih reakcijah pri osebah, ki so prejele aH5N1c, so poročali pri 1 % ali manj oseb za vsako reakcijo. Reaktogenost je bila večja po prvem odmerku kot po drugem odmerku.

Podatke o varnosti heterolognega pozitivnega odmerka z aH5N6c so ocenili v študiji V89_18E1, v kateri je bilo cepljenih 258 oseb. Med udeleženci študije je 158 oseb že prejelo aH5N1c v študiji V89_18 približno 6 let prej. Varnostni profil po enem ali dveh odmerkih heterolognega pozitivnega cepljenja z aH5N6c je bil primerljiv z varnostnim profilom, opaženim v kliničnih študijah z aH5N1c.

Neželeni učinki v obliki preglednice

Pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na treh kliničnih študijah pri 3579 osebah (glejte poglavje 5.1).

Neželeni učinki so navedeni v skladu z naslednjim dogovorom MedDRA o pogostnosti in organskih sistemih: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri odraslih, starih 18 let ali več

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			limfadenopatija
Bolezni živčevja	glavobol		omotica
Bolezni prebavil		izguba apetita, navzea	driska, bruhanje
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj, pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija, artralgija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina na mestu injiciranja, utrujenost, splošno slabo počutje	mrzlica, modrica na mestu injiciranja, zatrdlina na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura	eritem na mestu injiciranja, krvavitev na mestu injiciranja

Starejša populacija

Starejše osebe, stare 65 let ali več, so v okviru sistematičnega poročanja na splošno poročale o manj lokalnih in sistemskih reakcijah kot mlajši odrasli.

Pediatrična populacija od 6 mesecev do manj kot 18 let starosti

Klinične podatke o varnosti za cepivo Celldemic pri otrocih, starih od 6 mesecev do manj kot 18 let, so zbrali v študiji V89_11.

To je bila randomizirana, kontrolirana, za opazovalca slepa multicentrična študija 2. faze, opravljena pri otrocih, starih od 6 mesecev do manj kot 18 let, ki so prejeli bodisi dva 0,5-mililitrska (7,5 µg HA H5N1 z 0,25 ml MF59) bodisi 0,25-mililitrska (3,75 µg HA H5N1 z 0,125 ml MF59) odmerka cepiva s presledkom 21 dni.

Skupno je 658 oseb v varnostni populaciji prejelo najmanj en odmerek (odmerek 7,5 µg, N = 329; odmerek 3,75 µg, N = 329).

V okviru sistematičnega poročanja so zbrali lokalne in sistemske neželene učinke za 7 dni po cepljenju, in sicer po vsakem cepljenju pri vseh otrocih, razdeljenih v dve starostni kohorti (6 mesecev do < 6 let in 6 let do < 18 let starosti).

V obeh skupinah z odmerkoma 7,5 µg oziroma 3,75 µg je bila večina lokalnih in sistemskih učinkov v okviru sistematičnega poročanja po izraženosti blagih ali zmernih in se je razrešila v nekaj dneh.

Pogostnost lokalnih in sistemskih učinkov v okviru sistematičnega poročanja je bila pri odmerku 7,5 µg in odmerku 3,75 µg podobna.

Najpogostejši ($\geq 10\%$) lokalni in sistemski neželeni učinki v okviru sistematičnega poročanja, o katerih so poročali v 7 dneh po dajanju cepiva Celldemic otrokom, starim od 6 mesecev do manj kot 6 let, so bili občutljivost na mestu injiciranja (56 %), razdražljivost (30 %), zaspanost (25 %), sprememba prehranjevalnih navad (18 %) in zvišana telesna temperatura (16 %).

Najpogostejši ($\geq 10\%$) lokalni in sistemski neželeni učinki v okviru sistematičnega poročanja, o katerih so poročali v 7 dneh po dajanju cepiva Celldemic otrokom, starim od 6 let do manj kot 18 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (68 %), mialgija (30 %), utrujenost (27 %), splošno slabo počutje (25 %), glavobol (22 %), izguba apetita (14 %), navzea (13 %) in artralgiya (13 %).

Lokalne in sistemske neželene učinke pri osebah, ki so v študiji V89_11 prejele bodisi odmerek 7,5 µg bodisi odmerek 3,75 µg aH5N1c, kaže preglednica 2 v nadaljevanju.

Neželeni učinki, o katerih so poročali, so navedeni v skladu z naslednjim dogovorom MedDRA o pogostnosti in organskih sistemih: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Preglednica 2: Neželeni učinki pri otrocih, starih od 6 mesecev do manj kot 18 let

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost	
		6 mesecev do < 6 let	6 let do < 18 let
Bolezni živčevja	glavobol		zelo pogosti
Bolezni prebavil	navzea		zelo pogosti
	zmanjšan apetit ¹	zelo pogosti	zelo pogosti
	bruhanje	pogosti	pogosti
	driska	pogosti	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija		zelo pogosti
	artralgiya		zelo pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina/občutljivo st na mestu injiciranja ²	zelo pogosti	zelo pogosti
	eritem na mestu injiciranja	pogosti	pogosti
	zatrldina na mestu injiciranja	pogosti	pogosti
	utrujenost		zelo pogosti
	zaspanost ³	zelo pogosti	
	splošno slabo počutje		zelo pogosti
	razdražljivost	zelo pogosti	
	zvišana telesna temperatura	zelo pogosti	pogosti

¹ Izraza “sprememba prehranjevalnih navad” in “izguba apetita” so zbrali pri otrocih, starih od 6 mesecev do < 6 let oziroma od 6 let do < 18 let.

² Občutljivost na mestu injiciranja so zbrali pri otrocih, starih od 6 mesecev do < 6 let.

³ Izraz “zaspanost” so zbrali pri otrocih, starih od 6 mesecev do < 6 let.

⁴ V starostni skupini od 6 mesecev do < 6 let so poročali o zvišani telesni temperaturi pri 16 % oseb, ki so prejele odmerek 7,5 µg, in pri 8 % oseb, ki so prejele odmerek 3,75 µg.

Opis izbranih neželenih učinkov

Izkušnje glede cepljenja s cepivom Celldemic po prihodu zdravila na trg ni. Vendar so poročali o naslednjih neželenih učinkih po prihodu cepiva na trg po uporabi cepiv proti gripi na splošno (preglednica 3).

Preglednica 3: Izkušnje po prihodu cepiva na trg, o katerih so poročali po uporabi cepiv proti gripi na splošno

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek ¹
Bolezni imunskega sistema	alergijske reakcije, na primer takojšnja preobčutljivost, anafilaksija, vključno z dispnejo, bronhospazmom, edemom grla, ki v redkih primerih privedejo do anafilaktičnega šoka
Bolezni živčevja	nevralgija, parestezije, nevritis, konvulzije, encefalomyelitis, Guillain-Barréjev sindrom, reakcije, povezane z anksioznostjo zaradi cepljenja, vključno s presinkopo in sinkopo
Žilne bolezni	vaskulitis, ki je lahko povezan s prehodno vpletenostjo ledvic
Bolezni kože in podkožja	generalizirane kožne reakcije, na primer urtikarija, nespecifičen izpuščaj in lokalne alergijske reakcije vključno z angioedemom
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	obsežno otekanje cepljene okončine

¹ Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Poleg tega so pri nadzoru po prihodu cepiva na trg poročali o naslednjih neželenih dogodkih pri uporabi aH1N1 (monovalentno cepivo proti gripi, registrirano za uporabo od 6 mesecev starosti med pandemijo gripe leta 2009, ki je vsebovalo isti adjuvans MF59 kot cepivo Celldemic) (preglednica 4).

Table 4: Izkušnje po prihodu cepiva na trg, o katerih so poročali po uporabi podobnega cepiva proti pandemični gripi (aH1N1)

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek ¹
Bolezni živčevja	somnolenca
Srčne bolezni	palpitacije, tahikardija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj
Bolezni prebavil	bolečina v trebuhu
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišična šibkost, bolečine v okončinah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija

¹ Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

S prevelikim odmerjanjem cepiva Celldemic ni izkušenj. V primeru prevelikega odmerka je priporočljivo spremljanje vitalnih funkcij in možno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Cepiva, cepivo proti gripi; oznaka ATC: J07BB02.

Mehanizem delovanja

Cepivo Celldemic zagotavlja aktivno imunizacijo proti sevu virusa influence, ki je v cepivu. Cepivo Celldemic spodbuja tvorbo humoralnih protiteles proti hemaglutininom virusov influence A podtipa H5. Ta protitelesa nevtralizirajo viruse influence. Specifične ravni titrov protiteles za inhibicijo hemaglutinacije (HI) po cepljenju z inaktiviranim cepivom proti virusu influence niso korelirale z zaščito pred virusom influence, vendar so bili titri protiteles HI uporabljeni kot merilo učinkovitosti cepiva. Protitelesa proti enemu tipu ali podtipu virusa influence zagotavljajo omejeno zaščito ali nobene zaščite pred drugimi. Poleg tega protitelesa proti eni antigenski različici virusa influence morda ne bodo ščitila pred novo antigensko različico istega tipa ali podtipa. Cepivo Celldemic vsebuje adjuvans MF59C.1 (MF59), ki je zasnovan za zvečanje in razširitev imunskega odziva, specifičnega za antigen, ter podaljšanje trajanja imunskega odziva.

Odrasli

Študija V89_18 je bila randomizirana, za opazovalca slepa multicentrična kontrolirana študija 3. faze, opravljena v Združenih državah Amerike pri odraslih, starih 18 let ali več, ki so prejeli bodisi aH5N1c bodisi natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje kot placebo, v presledku 21 dni. Skupno 2988 oseb (18 let do < 65 let N = 1488; ≥ 65 let N=1500) v populaciji po protokolu je prejelo oba odmerka aH5N1c (N = 2249) ali placebo (N = 739). Titre protiteles za inhibicijo hemaglutinacije (HI - haemagglutination inhibition) proti sevu A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) so ocenili v serumih, odvzetih 21 dni po drugem odmerku.

Titre HI so ocenili v skladu z vnaprej določenimi merili za delež oseb s serokonverzijo (titer HI pred cepljenjem < 1 : 10 in titer po cepljenju ≥ 1 : 40 ali titer HI pred cepljenjem ≥ 1 : 10 in najmanj 4-kratno zvišanje titra HI) in delež oseb s titrom HI ≥ 1 : 40. Ocenjevanje deleža oseb s serokonverzijo ali titrom HI ≥ 1 : 40 po cepljenju so opravili po starostnih skupinah (18 let do < 65 let in ≥ 65 let). Merila uspeha so zahtevala, da je bila spodnja meja dvostranskega 95-odstotnega IZ za delež oseb s serokonverzijo ≥ 40 % za osebe, stare 18 let do manj kot 65 let, in ≥ 30 % za osebe, stare ≥ 65 let. Za delež oseb s titrom HI > 1 : 40 je morala biti spodnja meja dvostranskega 95-odstotnega IZ ≥ 70 % za osebe, stare ≥ 18 let do manj kot 65 let, in ≥ 60 % za osebe, stare ≥ 65 let.

Osebe, stare 18 let do manj kot 65 let, in osebe, stare ≥ 65 let, so izpolnile vnaprej določena merila za delež oseb s serokonverzijo in titrom HI ≥ 1 : 40 21 dni po drugem cepljenju (preglednica 5). V študiji V89_04 za odrasle, stare od 18 let do manj kot 65 let, in študiji V89_13 za odrasle, stare 65 let ali več, so ugotovili primerljive rezultate imunogenosti.

Preglednica 5. Stopnje serokonverzije, odstotni delež oseb s titrom HI $\geq 1 : 40$ in razmerja geometričnih sredin titrov protiteles (GMR – geometric mean titre ratios) po aH5N1c ali placebo (21 dni po dveh cepljenjih) (PPS^a – študija V89_18)

	Odrasli od 18 let do manj kot 65 let starosti		Odrasli, stari 65 let ali več	
	aH5N1c (N = 1076)	Placebo (N = 349)	aH5N1c (N = 1080)	Placebo (N = 351)
Serokonverzija^b (95-% IZ)	79,9 % (77,4; 82,3)	0,3 % (0,0; 1,6)	54,0 % (51,0; 57,0)	1,7 % (0,6; 3,7)
Titer HI $\geq 1 : 40$ (95-% IZ)	95,0 % (93,4; 96,2)	8,5 % (5,9; 12,1)	85,7 % (83,3; 87,9)	20,8 % (16,6; 25,8)
GMR 43. dan/1. dan^c (95-% IZ)	12,7 (11,9; 13,5)	0,8 (0,7; 0,9)	4,9 (4,6; 5,2)	0,8 (0,8; 0,9)

^a PPS: skupina po protokolu (Per Protocol Set), osebe, ki so pravilno prejele po 2 odmerka aH5N1c v skladu s protokolom študije.

^b Serokonverzija je definirana kot titer HI pred cepljenjem $< 1 : 10$ in titer HI po cepljenju $\geq 1 : 40$ ali titer HI pred cepljenjem $\geq 1 : 10$ in najmanj 4-kratno zvišanje titra HI.

^c Geometrična sredina titrov HI 43. dne v primerjavi s 1. dnem.

Krepki tisk kaže, da je bilo vnaprej določeno merilo izpolnjeno, tj. dosežena je bila spodnja meja dvostranskega 95-% intervala zaupanja za serokonverzijo ≥ 40 %, in za delež oseb s titri protiteles HI $\geq 1 : 40$ spodnja meja dvostranskega 95-% intervala zaupanja ≥ 70 % za osebe, stare 18 let do manj kot 65 let, in ≥ 60 % za osebe, stare 65 let ali več.

Test mikronevtralizacije (MN) so uporabili za merjenje imunološkega odziva proti homolognemu sevu v podskupini 76 odraslih, starih od 18 let do < 65 let, v študiji V89_18. Z uporabo testa MN je bilo 43. dne doseženo vsaj štirikratno zvečanje od izhodiščnih titrov pri 90 % oseb in 24-kratno zvečanje GMT 43. dne v primerjavi s 1. dnem.

6 mesecev po primarni seriji cepljenja so opazili zmanjšanje titrov protiteles, pri čemer so bile vrednosti GMR 1,53 [95-% IZ: 1,44; 1,61] pri odraslih, starih od 18 let do < 65 let, in 0,97 [95-% IZ: 0,91; 1,02] pri odraslih, starih ≥ 65 let. Rahlo višje, a skupno primerljive vrednosti GMR so opazili na časovni točki 12 mesecev v preskušanih fazi 2 V89_04 (GMR 1,95 [95-% IZ: 1,73; 2,19] pri odraslih, starih od 18 let do < 65 let) in V89_13 (GMR 1,97 [97,5-% IZ: 1,76; 2,2] pri odraslih, starih ≥ 65 let). Po več kot 12 mesecih podatki niso na voljo.

Navzkrižna odzivnost pri odraslih

Navzkrižni imunski odziv, ki ga je izzval A/turkey/Turkey/1/2005 (gruča 2.2.1)

V študijah 2. faze V89_04 in V89_13 so ocenjevali imunske odzive proti petim heterolognim sevom H5N1: A/Anhui/1/2005 (gruča 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (gruča 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (gruča 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (gruča 2.1.3) in A/Vietnam/1203/2004 (gruča 1) tri tedne po drugem cepljenju. Geometrične sredine titrov (GMT - geometric mean titres) HI 43. dne so se v primerjavi s 1. dnem zvečale med 2- in 7,3-krat pri osebah, starih od 18 let do < 65 let (študija V89_04), in med 1,5- in 4,8-krat pri osebah, starih ≥ 65 let (študija V89_13). Odstotni delež oseb s serokonverzijo ali titrom HI $\geq 1 : 40$ 43. dne je segal od 28 % do 64 % pri osebah, starih od 18 let do < 65 let, in od 17 % do 57 % pri osebah, starih ≥ 65 let. Preglednica 6 kaže podatke o imunskih odzivih na heterologne seve H5N1.

Preglednica 6. Stopnje serokonverzije, odstotni delež oseb s titri HI $\geq 1 : 40$ in razmerja geometričnih sredin titrov (GMR) po aH5N1c (21 dni po 2 cepljenjih) proti heterolognim sevom H5N1 pri osebah, starih od 18 let do <65 let, in osebah, starih ≥ 65 let (FAS^a – študiji V89_04 in V89_13)

	Odrasli, stari od 18 let do manj kot 65 let (V89_04) N = 69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Serokonverzija^b (95-% IZ)	28 % (16, 41)	55 % (41, 69)	55 % (41, 69)	35 % (22; 49)	52 % (38, 66)
Titer HI $\geq 1 : 40$ (95-% IZ)	28 % (16, 41)	58 % (44, 71)	64 % (50, 76)	35 % (22, 49)	54 % (40, 67)
GMR 43. dne/1. dne^c (95-% IZ)	2,1 (1,3; 3,4)	6,5 (3,6; 12)	7,3 (4,0; 13)	3,1 (1,8; 5,4)	7,0 (3,8; 13)
	Odrasli, stari ≥ 65 let (V89_13) N = 35				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Serokonverzija^b (95-% IZ)	17 % (6, 36)	43 % (24, 63)	46 % (27, 66)	26 % (11, 46)	43 % (24, 63)
Titer HI $\geq 1 : 40$ (95-% IZ)	17 % (6, 36)	49 % (29, 68)	57 % (37, 76)	26 % (11, 46)	51 % (32, 71)
GMR 43. dne/1. dne^c (95-% IZ)	1,5 (0,9; 2,6)	3,6 (1,6; 8,2)	4,8 (2,3; 10)	2,1 (1,1; 3,8)	4,3 (2,0; 9,2)

^a FAS: celotna skupina za analizo (Full Analysis Set), osebe, ki so prejele najmanj eno raziskovalno cepivo in imele podatke o imunogenosti 1. dne in 43. dne.

^b Serokonverzija je definirana kot titer HI pred cepljenjem $< 1 : 10$ in titer HI po cepljenju $\geq 1 : 40$ ali titer HI pred cepljenjem $\geq 1 : 10$ in najmanj 4-kratno zvišanje titra HI.

^c Geometrična sredina titrov HI 43. dne v primerjavi s 1. dnem.

S testom mikronevtralizacije (MN) proti 5 heterolognim sevom je 32 % do 88 % oseb, starih od 18 let do < 65 let, in 26 % do 74 % oseb, starih ≥ 65 let, 43. dne doseglo vsaj 4-kratno zvišanje od izhodiščnih titrov. Vrednosti GMT MN 43. dne so se v primerjavi s 1. dnem zvečale med 4,8- in 34-krat pri osebah, starih od 18 let do < 65 let (študija V89_04), in med 3,7- in 12-krat pri osebah, starih ≥ 65 let (študija V89_13).

Imunski odziv na heterologni poživitevni odmerek aH5N6c

Imunogenost heterolognega poživitevnega cepljenja z aH5N6c pri odraslih, starih 18 let ali več, so ocenili v študiji V89_18E1. To je bila randomizirana, za opazovalca slepa, multicentrična študija, v kateri so bile osebe, ki so približno 6 let pred tem prejele 2 odmerka cepiva Celldemic v študiji V89_18 (predhodno cepljene osebe), randomizirane v razmerju 1 : 1, da prejmejo bodisi dva odmerka cepiva z aH5N6c, ki vsebuje 7,5 mikrogramov HA A/Guangdong/18SF020/2018 (H5N6, gruča 2.3.4.4h), z adjuvansom MF59, in sicer v razmiku 3 tednov, bodisi en odmerek cepiva z aH5N6c 1. dan in kot placebo fiziološko raztopino 22. dan. Osebe, ki niso prejele cepiva Celldemic, so veljale za predhodno necepljene. Titre protiteles za zaviranje hemaglutinacije (HI - haemagglutination inhibition) proti sevu A/turkey/Turkey/1/2005 (gruča 2.2.1) so ocenili v serumih, pridobljenih 21 dni po drugem odmerku. Titri HI na 43. dan so se v primerjavi s 1. dnem zvečali za od 30,8-krat do 31,7-krat pri predhodno cepljenih osebah, ki so prejele dva odmerka z aH5N6c (skupina 1) ali en odmerek z aH5N6c in en odmerek fiziološke raztopine (placeba) (skupina 2), oziroma 2,1-krat pri predhodno necepljenih osebah. Odstotek oseb s serokonverzijo ali titrom HI $\geq 1 : 40$ na 43. dan je znašal od 89,6 % do 93,1 % pri predhodno cepljenih osebah (skupina 1 in 2) ter od 13,4 % do 20,0 % pri predhodno necepljenih osebah. Preglednica 7 prikazuje podatke o imunskih odzivih proti heterolognemu sevu H5N1 po skupinah.

Preglednica 7. Stopnje serokonverzije, odstotek oseb s titri HI $\geq 1 : 40$ in geometrične sredine količnikov zvišanja (GMFI - geometric mean fold increase) proti heterolognemu H5N1 po pozitivnem cepljenju z aH5N6c (21 dni po drugem cepljenju) pri odraslih, starih 18 let in več (PPS^a – študija V89_18E1)

	Skupina 1 (predhodno cepljeni proti H5N1: aH5N6c – aH5N6c) (N = 74)	Skupina 2 (predhodno cepljeni proti H5N1: aH5N6c – placebo) (N = 69)	Skupina 3 (predhodno necepljeni: aH5N6c – aH5N6c) (N = 95)
Serokonverzija^b (95 % IZ)	89,6 % (79,7; 95,7)	90,2 % (79,8; 96,3)	13,4 % (6,9; 22,7)
Titer HI $\geq 1 : 40$ (95 % IZ)	93,1 % (84,5; 97,7)	90,9 % (81,3; 96,6)	20,0 % (12,1; 30,1)
GMFI 43. dan/1. dan^c (95 % IZ)	30,8 (23,1; 41,0)	31,7 (23,4; 43,0)	2,1 (1,6; 2,8)

^a PPS: skupina po protokolu; osebe, ki so pravilno prejele po 2 odmerka z aH5N6c v skladu s protokolom študije.

^b Serokonverzija je definirana kot titer HI pred cepljenjem $< 1 : 10$ in titer HI po cepljenju $\geq 1 : 40$ ali titer HI pred cepljenjem $\geq 1 : 10$ in najmanj 4-kratno zvišanje titra HI.

^c Geometrična sredina količnikov zvišanja (GMFI): razmerje geometričnih sredin titrov HI na 43. dan v primerjavi s 1. dnem.

Na podlagi testa mikronevtralizacije (MN) je 98,6 % oseb v skupini 1, 95,7 % oseb v skupini 2 in 11,8 % oseb v skupini 3 doseglo serokonverzijo na heterologni sev H5N1 na 43. dan. Geometrična sredina količnikov zvečanja (GMFI) je bila 51,7 v skupini 1, 50,5 v skupini 2 in 1,7 v skupini 3.

Pediatrična populacija, stara od 6 mesecev do manj kot 18 let

Podatke o imunogenosti za aH5N1c pri otrocih, starih od 6 mesecev do < 18 let, so ocenili v študiji V89_11. To je bila randomizirana, kontrolirana, za opazovalca slepa multicentrična študija, opravljena pri otrocih, starih od 6 mesecev do manj kot 18 let, ki so prejeli po dva odmerka bodisi 7,5 μ g HA H5N1 z MF59 na 0,5 ml bodisi 3,75 μ g HA H5N1 z MF59 na 0,25 ml, s presledkom 21 dni.

Skupno 577 oseb v celotni populaciji za analizo je prejelo odmerek 7,5 μ g (N = 329) ali odmerek 3,75 μ g (N = 329). Osebe so bile razdeljene v tri starostne kohorte, 6 mesecev do < 36 mesecev (N = 177), 3 leta do < 9 let (N = 193), in 9 let do < 18 let (N = 207); 53 % oseb je bilo moškega spola. 73 % udeležencev je bilo Azijcev, 22 % je bilo belcev, 3 % pa črncev ali Afroameričanov. Titre protiteles HI proti sevu A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) so ocenili v serumih, odvzetih 21 dni po drugem odmerku v treh starostnih kohortah (6 mesecev do < 36 mesecev, 3 leta do < 9 let in 9 let do < 18 let).

Delež oseb s serokonverzijo in titrom HI $\geq 1 : 40$ po cepljenju so ocenili v skladu z vnaprej določenimi merili. Merili uspeha za delež oseb s serokonverzijo sta bili, da je bila spodnja meja dvostranskega 97,5-odstotnega IZ za delež oseb s serokonverzijo ≥ 40 %, za delež oseb s titrom HI $> 1 : 40$ pa je spodnja meja dvostranskega 97,5-odstotnega IZ morala biti ≥ 70 % za vse tri starostne kohorte.

V vseh treh starostnih kohortah (6 mesecev do < 36 mesecev, 3 leta do < 9 let in 9 let do < 18 let) sta bili vnaprej določeni merili za delež oseb s serokonverzijo in titer HI $\geq 1 : 40$ izpolnjeni 21 dni po drugem cepljenju bodisi z odmerkom 7,5 μ g bodisi z odmerkom 3,75 μ g. Preglednica 8 kaže podatke za priporočeni odmerek.

Preglednica 8. Stopnje serokonverzije, odstotni delež bolnikov s titri HI $\geq 1 : 40$ in razmerja geometričnih sredin titrov (GMR) po cepljenju z aH5N1c v študiji V89_11 (FAS^a)

Formulacija: 7,5 μg HA / 100 % MF59				
	Celotna populacija	Podskupine po starosti		
	6 mesecev do < 18 let	6 mesecev do < 36 mesecev	3 leta do < 9 let	9 let do < 18 let
Serokonverzija^b (97,5 % IZ)^c	96 % (93-98) N = 279	99 % (94; 100) N = 84	98 % (92; 100) N = 93	92 % (85; 97) N = 102
Titer HI $\geq 1 : 40$ (97,5 % IZ)^c	96 % (92-98) N = 287	98 % (92; 100) N = 91	98 % (93; 100) N = 94	92 % (85; 97) N = 102
GMR 43 dne/1. dne^d (97,5-% IZ)^c	262 (190-361) N = 279	302 (192-476) N = 84	249 (153-404) N = 93	186 (105-328) N = 102
Formulacija: 3,75 μg HA / 50 % MF59				
Serokonverzija^b (97,5 % IZ)^c	86 % (81-90) N = 288	94 % (87-98) N = 85	86 % (77-92) N = 98	79 % (70-86) N = 105
Titer HI $\geq 1 : 40$ (97,5 % IZ)^c	86 % (81-90) N = 288	94 % (87-98) N = 85	86 % (77-92) N = 98	79 % (70-86) N = 105
GMR 43. dne/1. dne^d (97,5 % IZ)^c	84 (61-116) N = 288	116 (74-181) N = 85	73 (44-121) N = 98	58 (34-101) N = 105

^a FAS: celotna skupina za analizo (Full Analysis Set), osebe, ki so prejele najmanj eno raziskovalno cepivo in imele podatke o imunogenosti 1. dne in 43. dne.

^b Serokonverzija je definirana kot titer HI pred cepljenjem $< 1 : 10$ in titer HI po cepljenju $\geq 1 : 40$ ali titer HI pred cepljenjem $\geq 1 : 10$ in najmanj 4-kratno zvišanje titra HI.

^c 95 % IZ uporabljen za starostne podskupine.

^d Geometrična sredina titrov HI 43. dne v primerjavi s 1. dnem.

Krepki tisk kaže, da je bilo vnaprej določeno merilo izpolnjeno, tj. dosežena je bila spodnja meja dvostranskega 97,5-% intervala zaupanja za serokonverzijo ≥ 40 %, in za delež oseb s titri HI $\geq 1 : 40$ spodnja meja dvostranskega 97,5-% intervala zaupanja ≥ 70 %.

Test mikronevtralizacije (MN) so uporabili za merjenje imunološkega odziva proti homolognemu sevu (A/turkey/Turkey/1/2005) pri osebah, starih 6 mesecev do < 18 let (N = 69), ki so prejele odmerke 7,5 μ g v študiji V89_11. Z uporabo testa MN je bilo 43. dne doseženo vsaj štirikratno zvečanje od izhodiščnih titrov pri 100 % oseb in 257-kratno zvečanje GMT 43. dne v primerjavi s 1. dnem.

12 mesecev po primarni seriji cepljenja so ugotovili zmanjšanje titrov protiteles (GMR pri odmerku 7,5 μ g: 12 [97,5-% IZ: 8,76; 17]; pri odmerku 3,75 μ g: 5,62 [97,5-% IZ: 4,05; 7,81]), vendar so vrednosti GMR še vedno višje v primerjavi z odraslo populacijo. Po več kot 12 mesecih podatki niso na voljo.

Podatki o navzkrižni odzivnosti v pediatrični populaciji, stari od 6 mesecev do manj kot 18 let

Navzkrižni imunski odziv, ki ga je izzval A/turkey/Turkey/1/2005 (gruča 2.2.1)

Pri osebah, starih 6 mesecev do manj kot 18 let (študija V89_11), so ocenjevali imunske odzive proti petim heterolognim sevom H5N1: A/Anhui/1/2005 (gruča 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (gruča 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (gruča 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (gruča 2.1.3) in A/Vietnam/1203/2004 (gruča 1) tri tedne po drugem cepljenju. HI GMT 43. dne so se v primerjavi s 1. dnem zvečale med 8- in 40-krat. Odstotni delež oseb s serokonverzijo ali titrom $HI \geq 1 : 40$ 43. dne pri osebah, starih od 6 mesecev do < 18 let, je segal od 32 % do 72 %. Preglednica 9 kaže podatke o imunskih odzivih na heterologne seve H5N1.

Preglednica 9. Stopnje serokonverzije, odstotni delež oseb s titri $HI \geq 1 : 40$ in razmerja geometričnih sredin titrov (GMR) po aH5N1c (21 dni po 2 cepljenjih) proti heterolognim sevom H5N1 pri osebah, starih od 6 mesecev do 18 let (FAS^a - študija V89_11)

	Otroci, stari od 6 mesecev do < 18 let (V89_11)				
	N = 69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Serokonverzija^b (97,5 % IZ)	32 % (20, 46)	72 % (59, 84)	54 % (40, 67)	36 % (24, 50)	54 % (40, 68)
Titer $HI \geq 1 : 40$ (97,5 % IZ)	32 % (20, 46)	72 % (59, 84)	54 % (40, 67)	36 % (24, 50)	54 % (40, 68)
GMR 43. dne/1. dne (97,5 % IZ)	8, (4,0; 17)	40 (15; 109)	34 (11; 105)	11 (4,9; 25)	23 (8,5; 60)

^aFAS: celotna skupina za analizo (Full Analysis Set), osebe, ki so prejele najmanj eno raziskovalno cepivo in imele podatke o imunogenosti 1. dne in 43. dne.

^bSerokonverzija je definirana kot titer HI pred cepljenjem < 1 : 10 in titer HI po cepljenju $\geq 1 : 40$ ali titer HI pred cepljenjem $\geq 1 : 10$ in najmanj 4-kratno zvišanje titra HI.

^dGeometrična sredina titrov HI 43. dne v primerjavi s 1. dnem.

Rezultati testa MN proti 5 heterolognim sevom so pokazali, da je znaten odstotni delež pediatričnih bolnikov 43. dne dosegel vsaj 4-kratno zvečanje titrov MN, segal je od 83 % do 100 %. Vrednosti GMT MN so se 43. dne v primerjavi s 1. dnem pri osebah, starih od 6 mesecev do < 18 let, zvečale med 13- in 160-krat (študija V89_11).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
kalijev klorid
magnezijev klorid heksahidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
kalijev dihidrogenfosfat

voda za injekcije

Za adjuvans glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

1 leto

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte. Zavržite cepivo, če je bilo zamrznjeno.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,5 ml v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z zamaškom na batu (bromobutilna guma), opremljeni s sistemom Luer Lock. Igle niso priložene.

Pakiranje po 10 napolnjenih injekcijskih brizg. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 1 odmerek po 0,5 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Pred uporabo nežno pretresite. Po pretresanju je normalen videz cepiva mlečno bela suspenzija.

Pred dajanjem vizualno preglejte vsebino vsake napolnjene injekcijske brizge glede delcev in/ali spremenjenega videza. Če opazite delce ali spremenjen videz, cepiva ne smete uporabiti.

Napolnjeno injekcijsko brizgo s sistemom Luer Lock uporabite tako, da odstranite zaporko konice, tako da jo odvijete v nasprotni smeri urnega kazalca. Ko je zaporka konice odstranjena, na injekcijsko brizgo pritrdite iglo, tako da jo privijate v smeri urnega kazalca, dokler se ne zaskoči. Uporabite sterilno iglo ustrezne velikosti za intramuskularno injiciranje. Ko je igla trdno pritrjena, odstranite ščitnik igle in aplicirajte cepivo.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1806/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. april 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE
IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN
UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Seqirus Inc.
475 Green Oaks Parkway
Holly Springs
NC 27540
Združene države Amerike

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

Uradna sprostitev serije

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami serijo uradno sprostijo državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Predložitev PSUR, kadar se cepivo Celldemic uporablja med pandemijo gripe:

V času pandemične situacije 6-mesečni cikel predložitve PSUR mogoče ne bo zadostoval za spremljanje varnosti cepiva proti pandemični gripi, za katero se pričakujejo visoke ravni izpostavljenosti v kratkem časovnem obdobju. Tak položaj zahteva hitro obveščanje o varnostnih informacijah, ki utegnejo imeti največje posledice za ravnovesje med koristmi in tveganji med pandemijo. Takojšnja analiza kumulativnih informacij o varnosti bo v luči obsega izpostavljenosti odločilna za regulativne odločitve in zaščito populacije, ki jo nameravamo cepiti.

Zato mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom takoj po razglasitvi pandemije in začetku uporabe cepiva proti zoonotični gripi predlagati pogostnejše poenostavljene PSUR s periodičnostjo, opredeljeno v načrtu za obvladovanje tveganj (RMP).

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONSKA ŠKATLA ZA BRIZGO****1. IME ZDRAVILA**

Celldemic suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
cepivo proti zoonotični gripi (H5N1) (površinski antigen, inaktiviran, z adjuvansom, pripravljen v celičnih kulturah)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek (0,5 ml) vsebuje: površinska antigena virusa gripe (hemaglutinin in nevraminidaza), inaktivirana, razmnožena v celicah pasje ledvice Madin Darby Canine Kidney (MDCK - Madin Darby Canine Kidney), z dodanim adjuvansom MF59C.1, iz seva:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)

7,5 mikrogramov hemaglutinina

adjuvans MF59C.1: skvalen, polisorbitat 80, sorbitan trioleat, natrijev citrat, citronska kislina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, kalijev klorid, magnezijev klorid heksahidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, kalijev dihidrogenfosfat, voda za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje

10 napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml) brez igel

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Pred uporabo nežno pretresite.

intramuskularna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. Shranjujte napolnjeno brizgo v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1806/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

ETIKETA BRIZGE

6. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Celldemic injekcija
cepivo proti zoonotični gripi (H5N1)

i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

intramuskularna uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Celldemic suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
cepivo proti zoonotični gripi (H5N1) (površinski antigen, inaktiviran, z adjuvansom, pripravljen v celičnih kulturah)

- ▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.



Preden dobite to cepivo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je cepivo Celldemic in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Celldemic
3. Kako se cepivo Celldemic daje
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Celldemic
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1aj je cepivo Celldemic in za kaj ga uporabljamo

6.

Celldemic je cepivo za uporabo pri odraslih in otrocih, starih 6 mesecev ali več, namenjeno uporabi med pričakovanjem izbruhov ali med izbruhi zoonotičnih (to pomeni, da se lahko širijo z živali na ljudi) virusov gripe s pandemičnim potencialom za preprečevanje gripe, ki jo povzročajo virusi H5N1 ('ptičje gripe').

Zoonotični virusi gripe včasih okužijo ljudi in lahko povzročajo bolezni od blage okužbe zgornjih dihal (okužba nosu in žrela) do gripi podobne bolezni s hitrim napredovanjem v hudo pljučnico, sindrom akutne dihalne stiske, šok in celo smrt. Okužbe ljudi v glavnem povzroča stik z okuženimi živalmi, se pa ne širijo z lahkoto z enega človeka na drugega.

Cepivo Celldemic se daje pred ali med izbruhom H5N1 s pandemičnim potencialom. Vsebuje nekatere dele virusa H5N1, virus pa je bil najprej inaktiviran, tako da ne povzroča nobene bolezni. Ko človek prejme cepivo, imunski sistem prepozna delčke virusa v cepivu kot 'tujke' in proti njim izdelava protitelesa. Ko oseba pride v stik z virusom, ta protitelesa skupaj z drugimi sestavnimi deli imunskega sistema lahko virus ubijejo in pomagajo ščititi proti bolezni. Nobena sestavina v cepivu ne more povzročiti gripe.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Celldemic

Cepiva Celldemic ne smete prejeti:

- če ste alergični na
 - učinkovine ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
 - beta-propiolakton, polisorbat 80 ali cetiltrimetilamonijev bromid (CTAB), ki so ostanki v sledovih iz proizvodnega postopka,

- če ste imeli hudo alergijsko reakcijo (npr. anafilaksijo) na prejšnje cepljenje proti gripi.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete to cepivo, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

PREDEN prejmete to cepivo

- bosta zdravnik ali medicinska sestra zagotovila, da bosta na voljo ustrezno zdravljenje in zdravstveni nadzor za primer redke anafilaktične reakcije (zelo hude alergijske reakcije s simptomi, kot so težave pri dihanju, omotičnost, šibek in pospešen srčni utrip in kožni izpuščaj) po dajanju cepiva Celldemic;
- morate povedati zdravniku ali medicinski sestri, če ste živčni zaradi postopka cepljenja ali ste kdaj omedleli po injiciranju;
- morate povedati zdravniku ali medicinski sestri, če imate akutno bolezen z zvišano telesno temperaturo. Zdravnik se bo morda odločil, da vaše cepljenje preloži, dokler zvišana telesna temperatura ne mine. Kljub temu se lahko cepite, če imate blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihalnih poti, na primer prehlad;
- morate povedati zdravniku ali medicinski sestri, če imate težave s krvavitvami, hitro dobite modrice ali uporabljate zdravilo za preprečevanje krvnih strdkov;
- morate povedati zdravniku, če je vaš imunski sistem okvarjen ali prejimate zdravljenje, ki vpliva na imunski sistem, npr. zdravila proti raku (kemoterapija) ali kortikosteroidna zdravila (glejte poglavje "Druga zdravila in cepivo Celldemic");
- zdravnik vas bo obvestil o možnosti pojava napada krčev (konvulzij), posebno še, če ste kdaj prej imeli epilepsijo.

Kot pri vseh cepivih, tudi pri cepivu Celldemic velja, da morda ne bo zagotovilo popolne zaščite pri vseh ljudeh, ki so cepljeni.

Otroci, mlajši od 6 mesecev

Cepivo trenutno ni priporočeno za otroke, mlajše od 6 mesecev, ker varnost in učinkovitost v tej starostni skupini nista bili dokazani.

Druga zdravila in cepivo Celldemic

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo. To vključuje tudi zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, ali če ste pred kratkim prejeli kakšno drugo cepivo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vas cepijo s tem cepivom. Zdravnik mora oceniti koristi in možna tveganja cepljenja s cepivom.

Z uporabo cepiva Celldemic pri doječih ženskah ni izkušenj. Ne pričakujemo, da bo cepivo Celldemic prehajalo v materino mleko, zato ne predvidevamo učinkov na dojene otroke.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri učinki cepljenja, omenjeni v poglavju 4 (Možni neželeni učinki) lahko začasno zmanjšajo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Počakajte, da ti učinki izzvenijo, preden vozite ali uporabljate stroje.

Cepivo Celldemic vsebuje natrij in kalij

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

3. Kako se cepivo Celldemic daje

Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta dala cepivo v skladu z uradnimi priporočili.

Odrasli in otroci, stari 6 mesecev ali več:

En odmerek (0,5 ml) cepiva bodo injicirali v nadlaket (deltoidna mišica) ali zgornji del stegna, odvisno od starosti in mišične mase.

Drugi odmerek cepiva morajo dati po presledku najmanj 3 tednov.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Celldemic neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh cepljenih osebah.

Zelo resni neželeni učinki

Po cepljenju se lahko pojavijo alergijske reakcije, ki so lahko hude. Takoj obvestite zdravnika ali pojdite v urgentno ambulantno najbližje bolnišnice, če se pri vas pojavijo naslednji znaki ali simptomi alergijske reakcije:

- oteženo dihanje,
- omotica,
- šibek in pospešen srčni utrip,
- kožni izpuščaj.

Če se pri vas pojavijo ti simptomi, boste mogoče potrebovali nujno medicinsko pomoč ali sprejem v bolnišnico.

Drugi neželeni učinki

Drugi neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri cepivu Celldemic, vključujejo te, ki so navedeni v nadaljevanju.

Odrasli, stari 18 let ali več

Naslednji neželeni učinki so se pojavili pri cepivu Celldemic v kliničnih študijah pri odraslih, vključno s starejšimi:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 cepljenih oseb):

- bolečina na mestu injiciranja,
- bolečine v mišicah (mialgija),
- bolečine v sklepih (artralgija),
- glavobol,
- utrujenost,
- splošno slabo počutje.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 do 10 cepljenih oseb):

- slabost s siljenjem na bruhanje (navzea),
- izguba apetita,
- mrzlica,
- modrica na mestu injiciranja,
- zatrdlina kože na mestu injiciranja (induracija),
- zvišana telesna temperatura.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 cepljenih oseb):

- otekle bezgavke (limfadenopatija),
- omotičnost,
- driska,

- bruhanje,
- izpuščaj,
- srbenje (pruritus),
- rdečina na mestu injiciranja (eritem),
- krvavitev na mestu injiciranja (hemoragija).

Starejši preiskovanci, stari 65 let ali več, so na splošno poročali o manjšem številu reakcij kot mlajši odrasli.

Otroci, stari od 6 mesecev do manj kot 18 let

O neželenih učinkih, navedenih v nadaljevanju, so poročali v klinični študiji pri otrocih, starih od 6 mesecev do manj kot 18 let.

Starost od 6 mesecev do manj kot 6 let

Zelo pogosti

- zmanjšan apetit,
- občutljivost na mestu injiciranja,
- zaspanost,
- razdražljivost,
- zvišana telesna temperatura.

Pogosti

- rdečina na mestu injiciranja (eritem),
- zatrdlina kože na mestu injiciranja (induracija),
- bruhanje,
- driska.

Starost od 6 let do manj kot 18 let

Zelo pogosti

- glavobol,
- slabost s siljenjem na bruhanje (navzea),
- zmanjšan apetit,
- bolečine v mišicah (mialgija),
- bolečine v sklepih (artralgija),
- bolečina na mestu injiciranja,
- utrujenost,
- splošno slabo počutje.

Pogosti

- rdečina na mestu injiciranja (eritem),
- zatrdlina kože na mestu injiciranja (induracija),
- zvišana telesna temperatura,
- bruhanje,
- driska.

O naslednjih dodatnih neželenih učinkih so poročali pri uporabi sezonskih cepiv proti gripi nasploh in cepiva proti pandemični gripi, podobnega cepivu Celldemic:

- začasno zmanjšanje števila krvnih ploščic, ki lahko povzroči krvavitev ali nastajanje modric (prehodna trombocitopenija);
- alergijske reakcije, lahko z zasoplostjo, piskajočim dihanjem, otekanjem žrela ali take, ki povzročijo nevarno znižanje krvnega tlaka, ki lahko povzroči šok, če ga ne zdravimo. Zdravniki se zavedajo te možnosti in imajo na voljo nujno zdravljenje za uporabo pri takih primerih;

- nevrološke motnje, kot so huda zbadajoča ali utripajoča bolečina vzdolž enega ali več živcev (nevralgija), mravljinčenje (parestezija), vnetje živcev (nevritis), napadi krčev (konvulzije), vnetje centralnega živčevja (encefalomielitis), vrsta paralize (Guillain-Barréjev sindrom), omedlevica (sinkopa) ali bolnikov občutek, da bo omedlel (presinkopa), zaspanost (somnolenca);
- neredno ali močno utripanje srca (palpitacije), pospešen srčni utrip (tahikardija);
- vnetje krvnih žil, ki lahko povzroči kožne izpuščaje, bolečine v sklepih in težave z ledvicami (vaskulitis);
- generalizirane kožne reakcije, vključno s koprivnico (urtikarija), nespecifičen izpuščaj, nenormalno otekanje kože, navadno okrog oči, ustnic, jezika, dlani ali stopal, zaradi alergijske reakcije (angioedem);
- obsežno otekanje cepljene okončine;
- kašelj;
- bolečine v okončinah, oslabelost mišic;
- bolečina v trebuhu;
- splošna šibkost (astenija).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva Celldemic

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Cepiva Celldemic ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in etiketi poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Če je cepivo zmrznilo, ga zavrzite. Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj cepivo Celldemic vsebuje

- Učinkovina:

Učinkovini cepiva sta prečiščeni virusni beljakovini (imenujeta se hemaglutinin in nevraminidaza).

En odmerek (0,5 ml) cepiva vsebuje 7,5 mikrogramov hemaglutinina iz seva virusa gripe A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1), ki so ga razmnožili v celicah pasjih ledvic Madin Darby (MDCK — Madin Darby Canine Kidney) (to je posebna celična kultura, v kateri raste virus gripe).

Adjuvans: MF59C.1 je vključen v tem cepivu kot adjuvans. Adjuvansi so snovi, ki jih dodajamo nekaterim cepivom, da pospešijo, izboljšajo in/ali podaljšajo zaščitne učinke cepiva. MF59C.1 je adjuvans, ki vsebuje skvalen, polisorbit 80, sorbitan trioleat, natrijev citrat in citronsko kislino.

- Druge sestavine:

Druge sestavine so: natrijev klorid, kalijev klorid, magnezijev klorid heksahidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, kalijev dihidrogenfosfat in voda za injekcije, glejte poglavje 2 “Cepivo Celldemic vsebuje natrij in kalij”.

Izgled cepiva Celldemic in vsebina pakiranja

Cepivo Celldemic je mlečno bela suspenzija.

Na voljo je v injekcijski brizgi, pripravljeni za uporabo, ki vsebuje enkratni odmerek (0,5 ml) za injiciranje, v pakiranju 10 napolnjenih injekcijskih brizg in opremljenih s sistemom Luer-Lock. Igle niso priložene.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Za primer redke anafilaktične reakcije po uporabi cepiva morata biti vedno na voljo ustrezno zdravljenje in zdravstveni nadzor.

Pred uporabo nežno pretresite. Normalen videz cepiva Celldemic po pretresanju je mlečno bela suspenzija.

Cepivo je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in obarvanja. Ne uporabite tega cepiva, če opazite kakršne koli trdne delce in/ali spremembo videza cepiva.

Ko uporabljate napolnjeno injekcijsko brizgo brez igle, opremljeno s sistemom Luer-Lock, odstranite zaporko konice, tako da jo odvijete v nasprotni smeri urnega kazalca. Ko je zaporka konice odstranjena, na injekcijsko brizgo pritrdite iglo, tako da jo privijate v smeri urnega kazalca, dokler se ne zaskoči. Uporabite sterilno iglo ustrezne velikosti za intramuskularno injiciranje. Ko je igla trdno pritrjena, odstranite ščitnik igle in aplicirajte cepivo.