

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Celldemic injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte
vaksine mot zoonotisk influensa (H5N1) (overflateantigen, inaktivert, med adjuvans, fremstilt i cellekulturer)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Influenzavirus overflateantigener (hemagglutinin og neuraminidase), inaktiverte av stamme*:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-lignende stamme (NIBRG-23) (gruppe (clade) 2.2.1)
7,5 mikrogram**
per 0,5 ml dose

* dyrket i MDCK (*Madin Darby Canine Kidney*)-celler

** uttrykt i mikrogram hemagglutinin

Adjuvans MF59C.1 inneholder per 0,5 ml dose:

skvalen	9,75 milligram
polysorbat 80	1,175 milligram
sorbitantrioleat	1,175 milligram
natriumsitrat	0,66 milligram
sitronsyre	0,04 milligram

Celldemic kan inneholde reststoffer av betapropiolakton, polysorbat 80 og cetyltrimetylammoniumbromid som brukes i produksjonsprosessen (se pkt. 4.3).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon (injeksjonsvæske).
Melkehvit suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Celldemic er indisert til aktiv immunisering mot influensavirus av subtype H5N1 hos voksne og spedbarn fra 6 måneder og eldre.

Celldemic skal brukes i henhold til offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og barn fra 6 måneders alder

Celldemic administreres intramuskulært som en serie på 2 doser, hver på 0,5 ml. Det anbefales å administrere andre dose 3 uker etter første dose.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre ≥ 65 år.

Pediatrisk populasjon (spedbarn < 6 måneder)

Sikkerhet og effekt av Celldemic hos spedbarn yngre enn 6 måneder har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Boosterdose

Behovet for boosterdose(r) etter primærvaksinering har ikke blitt fastslått. Tidlig reduksjon av antistoffnivåer har blitt observert, spesielt hos voksne (se pkt. 5.1).

Byttbarhet

Det er ingen tilgjengelige data som støtter byttbarhet av Celldemic med andre H5 monovalente vaksiner.

Administrasjonsmåte

Celldemic skal administreres intramuskulært.

For individer fra 12 måneders alder er foretrukket injeksjonssted deltamuskel i overarmen; for spedbarn i alderen 6 til under 12 måneder er foretrukket injeksjonssted anterolateralt på låret.

Vaksinen skal ikke injiseres intravenøst, subkutan eller intradermalt.

Vaksinen skal ikke blandes i samme sprøyte med andre vaksiner eller legemidler.

For forholdsregler før administrering av vaksinen, se pkt. 4.4.

For instruksjoner om håndtering og destruksjon, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller mulige reststoffer, slik som betapropiolakton, cetyltrimetylammoniumbromid og polysorbat 80. Anamnese med en anafylaktisk (dvs. livstruende) reaksjon etter en tidligere dose av en influensavaksine.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Overfølsomhet og anafylaksi

Relevant medisinsk behandling og overvåking bør alltid være lett tilgjengelig i tilfelle en anafylaktisk reaksjon etter administrering av vaksinen. Tett observasjon i minst 15 minutter etter vaksinerings anbefales.

Angstrelaterte reaksjoner

Angstrelaterte reaksjoner, inkludert vasovagale reaksjoner (synkope), hyperventilering og stressrelaterte reaksjoner, kan forekomme i forbindelse med vaksinerings som en psykogen respons på injeksjon med nål. Det er viktig at forholdsregler er på plass for å unngå skade ved besvimelse.

Samtidig sykdom

Vaksinerings skal utsettes hos individer med akutt, alvorlig febersykdom eller akutt infeksjon. Forekomst av en mindre infeksjon og/eller lavgradig feber skal imidlertid ikke forsinke vaksinerings.

Trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser

Som andre intramuskulære injeksjoner, skal vaksinen administreres med forsiktighet til individer som får behandling med antikoagulanter eller med trombocytopeni eller koagulasjonsforstyrrelser (slik som hemofili), fordi blødning eller blåmerker kan oppstå etter en intramuskulær administrering hos disse individene.

Begrensninger i vaksineeffekt

Ingen immunkorrelat for beskyttelse har blitt fastslått for influensa A (H5N1).

Basert på humoral immunrespons på vaksinstamme A/turkey/Turkey/1/2005 etter to doser av Celldemic, er det som med enhver vaksine ikke sikkert at en beskyttende immunrespons fremkalles hos alle som mottar vaksinen.

En viss grad av kryssreaktiv immunitet har blitt observert mot H5N1-virus av andre grupper enn den i vaksinstammen. Graden av beskyttelse som kan fremkalles mot H5N1-stammer av andre subtyper eller grupper er imidlertid ukjent (se pkt. 5.1).

Varighet av beskyttelse

Varigheten av beskyttelse etter primærvaksinerings er ukjent.

En reduksjon i antistofftiter ble observert ved undersøkelse 6 og 12 måneder etter primærvaksineringsserier.

Immunsupprimerte individer

Vaksinens effekt, sikkerhet og immunogenisitet har ikke blitt undersøkt hos immunsupprimerte individer, inkludert de som får immunsuppressiva. Immunresponsen på Celldemic kan være lavere hos immunsupprimerte individer og kan være utilstrekkelig til å gi beskyttelse.

Kramper

Tilfeller av kramper (med og uten feber) ble rapportert under 2009-pandemien med H1N1-vaksiner tilvirket med samme MF59-adjuvans som i Celldemic. Det er ingen tilgjengelige data på bruk av Celldemic etter markedsføring.

De fleste feberkramper forekom hos pediatrike forsøkspersoner. Noen tilfeller ble observert hos forsøkspersoner med epilepsi i anamnesen. Det skal utvises spesiell oppmerksomhet hos personer med epilepsi, og legen skal informere vaksinemottakeren (eller foreldre) om muligheten for å få kramper (se pkt. 4.8).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Natrium

Denne vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfri".

Kalium

Denne vaksinen inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per dose, dvs. så godt som "kaliumfri".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Dersom Celldemic gis samtidig med annen/andre injiserbar(e) vaksine(r), skal vaksinen(e) alltid administreres i separate ekstremiteter. Det skal bemerkes at bivirkninger kan forsterkes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av Celldemic hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet, se pkt. 5.3.

Helsepersonell skal vurdere fordeler og mulige risikoer ved administrering av vaksinen til gravide kvinner, tatt i betraktning offisielle anbefalinger.

Amming

Celldemic har ikke blitt evaluert ved amming. Vaksinen forventes ikke å skilles ut i morsmelk hos mennesker, og det ikke forventet noen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes.

Fertilitet

En studie av reproduksjons- og utviklingstoksisitet hos hunnkaniner dosert med Celldemic indikerte ingen reduksjon av fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Celldemic har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen av bivirkningene nevnt i pkt. 4.8 kan likevel påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Voksne fra 18 års alder

De vanligste lokale og systemiske reaksjonene rapportert hos voksne innen 7 dager etter administrasjon var smerte på injeksjonsstedet (51 %), fatigue (22 %), hodepine (20 %), malaise (19 %), myalgi (14 %) og artralgi (11 %).

Alvorlige reaksjoner hos forsøkspersoner som fikk aH5N1c ble rapportert hos 1 % eller færre forsøkspersoner for hver reaksjon. Reaktogenisiteten var høyere etter første dose enn etter andre dose.

Bivirkningstabell

Frekvensen av bivirkninger er basert på tre kliniske studier hos 3 579 forsøkspersoner (se pkt. 5.1).

Bivirkningene er listet opp i henhold til følgende MedDRA frekvenskategorier og organklasser: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$).

Tabell 1: Bivirkninger rapportert hos voksne fra 18 års alder

MedDRA organklasser	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Lymfadenopati
Nevrologiske sykdommer	Hodepine		Svimmelhet
Gastrointestinale sykdommer		Tap av appetitt, kvalme	Diaré, oppkast
Hud- og underhudssykdommer			Utslett, pruritus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi, artralgi		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerte på injeksjonsstedet, fatigue, malaise	Frysninger, blåmerker på injeksjonsstedet, indurasjon på injeksjonsstedet, feber	Erytem på injeksjonsstedet, blødning på injeksjonsstedet

Eldre populasjon

Eldre fra og med 65 års alder rapporterte generelt færre etterspurte lokale og systemiske reaksjoner sammenlignet med yngre voksne.

Pediatrisk populasjon i alderen 6 måneder til under 18 år

Kliniske sikkerhetsdata for Celldemic hos barn i alderen 6 måneder til under 18 år ble innhentet i studie V89_11.

Dette var en fase 2, randomisert, kontrollert, observatørblindet multisenterstudie gjennomført hos barn i alderen 6 måneder til under 18 år som fikk to vaksinedoser på enten 0,5 ml (7,5 mikrog HA av H5N1 med 0,25 ml MF59) eller 0,25 ml (3,75 mikrog HA av H5N1 med 0,125 ml MF59), med 21 dagers mellomrom.

Totalt 658 forsøkspersoner i sikkerhetspopulasjonen fikk minst én dose (7,5 mikrog dose, N = 329; 3,75 mikrog dose, N = 329).

Etterspurte lokale og systemiske bivirkninger ble innhentet i 7 dager etter hver vaksinerings hos alle barn, fordelt på to alderskohorter (6 måneder til < 6 år, og 6 til < 18 år).

I både 7,5 mikrog og 3,75 mikrog dosegruppene var de fleste etterspurte lokale og systemiske bivirkningene milde eller moderate i intensitet og opphørte etter noen få dager. Frekvensen av etterspurte lokale og systemiske bivirkninger var lik for dosene på 7,5 mikrog og 3,75 mikrog.

De vanligste ($\geq 10\%$) etterspurte lokale og systemiske reaksjonene rapportert innen 7 dager etter administrasjon av Celldemic hos barn i alderen 6 måneder til under 6 år var ømhet på injeksjonsstedet (56%), irritabilitet (30%), søvnighet (25%), endrede spisevaner (18%) og feber (16%).

De vanligste ($\geq 10\%$) etterspurte lokale og systemiske reaksjonene rapportert innen 7 dager etter administrasjon av Celldemic hos barn i alderen 6 år til under 18 år var smerte på injeksjonsstedet (68%), myalgi (30%), fatigue (27%), malaise (25%), hodepine (22%), tap av appetitt (14%), kvalme (13%) og artralgi (13%).

Lokale og systemiske bivirkninger hos forsøkspersoner som fikk doser på enten 7,5 mikrog eller 3,75 mikrog av aH5N1c i studie V89_11 er vist nedenfor i tabell 2.

Bivirkningene er listet opp i henhold til følgende MedDRA frekvenskategorier og organklasser: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Tabell 2: Bivirkninger hos barn i alderen 6 måneder til under 18 år

MedDRA organklasser	Bivirkninger	Frekvens	
		6 måneder til < 6 år	6 år til < 18 år
Nevrologiske sykdommer	Hodepine		Svært vanlige
	Kvalme		Svært vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Nedsatt appetitt ¹	Svært vanlige	Svært vanlige
	Oppkast	Vanlige	Vanlige
	Diaré	Vanlige	Vanlige
	Myalgi		Svært vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi		Svært vanlige
	Smerte/ømheter på injeksjonsstedet ²	Svært vanlige	Svært vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Erytem på injeksjonsstedet	Vanlige	Vanlige
	Indurasjon på injeksjonsstedet	Vanlige	Vanlige
	Fatigue		Svært vanlige
	Somnolens ³	Svært vanlige	
	Malaise		Svært vanlige
	Irritabilitet	Svært vanlige	
	Feber	Svært vanlige ⁴	Vanlige

¹ Betegnelsene "endrede spisevaner" og "tap av appetitt" ble innhentet hos barn på henholdsvis 6 måneder til < 6 år og 6 år til < 18 år

² Ømhet på injeksjonsstedet ble innhentet hos barn i alderen 6 måneder til < 6 år

³ Betegnelsen "søvnighet" ble innhentet hos barn i alderen 6 måneder til < 6 år

⁴ I aldersgruppen 6 måneder til < 6 år ble feber rapportert med en frekvens på 16% hos forsøkspersoner som fikk 7,5 mikrog dose og 8% hos forsøkspersoner som fikk 3,75 mikrog dose.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Det er ingen erfaring etter markedsføring med administrasjon av Celldemic. Følgende bivirkninger er imidlertid rapportert etter bruk av influensavaksiner generelt etter markedsføring (tabell 3).

Tabell 3: Erfaring etter markedsføring rapportert etter bruk av influensavaksiner generelt

MedDRA organklassesystem	Bivirkning ¹
Forstyrrelser i immunsystemet	Allergiske reaksjoner, slik som umiddelbar overfølsomhet, anafylaksi, inkludert dyspné, bronkospasme, larynksødem, som i sjeldne tilfeller medfører anafylaktisk sjokk
Nevrologiske sykdommer	Nevralgi, parestesi, nevritt, kramper, encefalomyelitt, Guillain-Barrés syndrom, reaksjoner relatert til vaksinasjonsangst, inkludert presynkope og synkope
Karsykdommer	Vaskulitt som kan være forbundet med forbigående nyrepåvirkning
Hud- og underhudssykdommer	Generaliserte hudreaksjoner, slik som urtikaria, uspesifikt utslett og lokale allergiske reaksjoner, inkludert angioødem
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Omfattende hevelse i ekstremitet der vaksinen ble satt

¹Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

I tillegg er følgende bivirkninger rapportert fra overvåking etter markedsføring av aH1N1 (en monovalent influensavaksine godkjent til bruk fra 6 måneders alder i 2009-influensapandemien, som inneholder samme MF59-adjuvans som Celldemic) (tabell 4).

Tabell 4: Erfaring etter markedsføring rapportert etter bruk av en tilsvarende vaksine mot pandemisk influensa (aH1N1)

MedDRA organklassesystem	Bivirkning ¹
Nevrologiske sykdommer	Somnolens
Hjertesykdommer	Palpitasjon, takykardi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalsmerte
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelsvakhet, smerte i ekstremiteter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni

¹Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med overdosering med Celldemic-vaksine. Ved overdosering anbefales overvåking av vitale funksjoner og eventuelt symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Vaksiner, influensavaksine, ATC-kode J07BB02

Virkningsmekanisme

Celldemic gir aktiv immunisering mot influensavirusstammen som vaksinen inneholder. Celldemic induserer humorale antistoffer mot hemagglutinin på influensa A-virus av subtype H5. Disse antistoffene nøytraliserer influensavirus. Spesifikke nivåer av antistofftiter for hemming av hemagglutinin (HI) etter vaksinerings med inaktivert influensavaksine har ikke korrelert med beskyttelse mot influensavirus, men HI-antistofftiter har blitt brukt som et mål for vaksineeffekt. Antistoff mot én influensavirustype eller subtype gir begrenset eller ingen beskyttelse mot andre. Videre vil ikke nødvendigvis antistoff mot én antigenvariant av influensavirus beskytte mot en ny antigenvariant av samme type eller subtype. Celldemic inneholder adjuvans MF59C.1 (MF59), som er laget for å øke og utvide den antigenspesifikke immunresponsen og øke varigheten av immunresponsen.

Voksne

Studie V89_18 var en fase 3, randomisert, observatørblindet, multisenter, kontrollert studie gjennomført i USA hos voksne fra 18 års alder, som fikk enten aH5N1c eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som placebo, med 21 dagers mellomrom. Totalt fikk 2 988 forsøkspersoner (18 til < 65 år N = 1 488; ≥ 65 år N = 1 500) i per protokoll-populasjonen doser av aH5N1c (N = 2 249) eller placebo (N = 739). Antistofftiter for hemming av hemagglutinin (HI) mot A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-stammen ble evaluert i sera innhentet 21 dager etter andre dose.

HI-titre ble undersøkt basert på forhåndsspesifiserte kriterier for andelen av forsøkspersoner med serokonversjon (definert som HI-titer før vaksinerings < 1:10 og HI-titer etter vaksinerings ≥ 1:40, eller HI-titer før vaksinerings ≥ 1:10 og ≥ 4 ganger økning i HI-titer) og andelen av forsøkspersoner med en HI-titer ≥ 1:40. Andelen av forsøkspersoner med serokonversjon eller HI-titer ≥ 1:40 etter vaksinerings ble vurdert etter aldersgruppe (18 til < 65 år og ≥ 65 år). Suksesskriterier krevde at nedre grense av 2-sidig 95 % KI for andelen av forsøkspersoner med serokonversjon skulle være ≥ 40 % for forsøkspersoner i alderen 18 til under 65 år og ≥ 30% for forsøkspersoner ≥ 65 år. For andelen av forsøkspersoner med HI-titer > 1:40 skulle nedre grense av 2-sidig 95 % KI være ≥ 70 % for forsøkspersoner ≥ 18 til under 65 år og ≥ 60 % for forsøkspersoner ≥ 65 år.

Hos forsøkspersoner i alderen 18 til under 65 år og forsøkspersoner ≥ 65 år var de forhåndsspesifiserte kriteriene for andelen av forsøkspersoner med serokonversjon og HI-titer ≥ 1:40 oppfylt 21 dager etter andre vaksinerings (tabell 5). I studie V89_04 for voksne i alderen 18 til under 65 år og studie V89_13 for voksne fra 65 års alder, ble det observert sammenlignbare resultater for immunogenisitet.

Tabell 5. Serokonversjonsrater, prosentandel av forsøkspersoner med HI-titer ≥ 1:40 og geometrisk gjennomsnittsforshold (GMR) for titer etter aH5N1c eller placebo (21 dager etter 2 vaksinerings) (PPS^a – studie V89_18)

	Voksne i alderen 18 til under 65 år		Voksne fra 65 års alder	
	aH5N1c (N = 1 076)	Placebo (N = 349)	aH5N1c (N = 1 080)	Placebo (N = 351)
Serokonversjon^b (95 % KI)	79,9 % (77,4; 82,3)	0,3 % (0,0; 1,6)	54,0 % (51,0; 57,0)	1,7 % (0,6; 3,7)
HI-titer ≥ 1:40 (95 % KI)	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 dag 43/dag 1^c (95 % KI)	12,70 (11,9, 13,5)	0,8 (0,7, 0,9)	4,9 (4,6, 5,2)	0,8 (0,8, 0,9)
---	-----------------------	-------------------	-------------------	-------------------

^a PPS: Per-protokoll-sett, forsøkspersoner som fikk 2 doser av aH5N1c i henhold til studieprotokollen.

^b Serokonversjon er definert som HI-titer før vaksinerings < 1:10 og HI-titer etter vaksinerings ≥ 1:40, eller HI-titer før vaksinerings ≥ 1:10 og ≥ 4 ganger økning i HI-titer.

^c Geometrisk gjennomsnittlig HI-titer på dag 43 sammenlignet med dag 1.

Fet skrift viser at det forhåndsspesifiserte kriteriet ble oppfylt, dvs. nedre grense av 2-sidig 95 %

konfidensintervall for serokonversjon ≥ 40 %, og for andelen av forsøkspersoner med HI-antistofftiter ≥ 1:40 en nedre grense av 2-sidig 95 % konfidensintervall ≥ 70 % for forsøkspersoner i alderen 18 til under 65 år og ≥ 60 % for forsøkspersoner fra 65 års alder.

Mikronøytraliserings (MN)-testen ble brukt til å måle immunologisk respons mot den homologe stammen i en undergruppe av 76 voksne i alderen 18 til < 65 år i studie V89_18. Basert på MN-testen ble minst 4 ganger økning i titer fra baseline til dag 43 oppnådd hos 90 % av forsøkspersonene, og 24 ganger økning i GMT ble oppnådd på dag 43 sammenlignet med dag 1.

En reduksjon i antistofftiter ble observert 6 måneder etter primærvaksineringsserier, med GMR på 1,53 [95 % KI: 1,44, 1,61] hos voksne i alderen 18 til < 65 år og 0,97 [95 % KI: 0,91, 1,02] hos voksne ≥ 65 år. Litt høyere, men generelt sammenlignbar GMR ble observert etter 12 måneder i fase 2-studiene V89_04 (GMR 1,95 [95 % KI: 1,73, 2,19] hos voksne i alderen 18 til < 65 år) og V89_13 (GMR 1,97 [97,5 % KI: 1,76, 2,2] hos voksne ≥ 65 år). Det er ingen tilgjengelige data utover 12 måneder.

Kryssreaktivitetsdata hos voksne

Kryssreaktiv immunrespons utløst av A/turkey/Turkey/1/2005 (gruppe 2.2.1)

I fase 2-studiene V89_04 og V89_13 ble det tre uker etter andre vaksinerings vurdert immunresponser mot fem heterologe H5N1-stammer: A/Anhui/1/2005 (gruppe 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (gruppe 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (gruppe 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (gruppe 2.1.3) og A/Vietnam/1203/2004 (gruppe 1). Geometrisk gjennomsnittstiter (GMT) for HI på dag 43 sammenlignet med dag 1 var økt mellom 2 og 7,3 ganger hos forsøkspersoner i alderen 18 til < 65 år (studie V89_04) og mellom 1,5 og 4,8 ganger hos forsøkspersoner ≥ 65 år (studie V89_13). Prosentandelen av forsøkspersoner med serokonversjon eller HI-titer ≥ 1:40 på dag 43 varierte fra 28 % til 64 % hos forsøkspersoner i alderen 18 til < 65 år og fra 17 % til 57 % hos forsøkspersoner ≥ 65 år. Tabell 6 presenterer data for immunresponser mot de heterologe H5N1-stammene.

Tabell 6. Serokonversjonsrater, prosentandel av forsøkspersoner med HI-titer ≥ 1:40 og geometrisk gjennomsnittsforshold (GMR) for titer etter aH5N1c (21 dager etter 2 vaksinerings) mot heterologe H5N1-stammer hos forsøkspersoner i alderen 18 til < 65 år og ≥ 65 år (FAS^a – studie V89_04 og V89_13)

	Voksne i alderen 18 til under 65 år (V89_04)				
	N = 69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Serokonversjon^b (97,5 % KI)	28 % (16, 41)	55 % (41, 69)	55 % (41, 69)	35 % (22; 49)	52 % (38, 66)
HI-titer ≥ 1:40 (97,5 % KI)	28 % (16, 41)	58 % (44, 71)	64 % (50, 76)	35 % (22, 49)	54 % (40, 67)
GMR dag 43/dag 1^c (95 % KI)	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)
	Voksne ≥ 65 år (V89_13)				
	N = 35				
Serokonversjon^b	17 %	43 %	46 %	26 %	43 %

(95 % KI)	(6, 36)	(24, 63)	(27, 66)	(11, 46)	(24, 63)
HI-titer \geq 1:40 (95 % KI)	17 % (6, 36)	49 % (29, 68)	57 % (37, 76)	26 % (11, 46)	51 % (32, 71)
GMR dag 43/dag 1^c (95 % KI)	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: Fullt analysesett, forsøkspersoner som fikk minst én studievaksinering og hadde immunogenisitetsdata for dag 1 og dag 43.

^b Serokonversjon er definert som HI-titer før vaksinering $<$ 1:10 og HI-titer etter vaksinering \geq 1:40, eller HI-titer før vaksinering \geq 1:10 og \geq 4 ganger økning i HI-titer.

^c Geometrisk gjennomsnittlig HI-titer på dag 43 sammenlignet med dag 1.

Ved bruk av mikronøytraliserings (MN)-testen mot 5 heterologe stammer ble minst 4 ganger økning i titer fra baseline til dag 43 oppnådd hos 32 % til 88 % av forsøkspersoner i alderen 18 til $<$ 65 år, og hos 26 % til 74 % av forsøkspersoner \geq 65 år. MN GMT på dag 43 sammenlignet med dag 1 økte mellom 4,8 og 34 ganger hos forsøkspersoner i alderen 18 til $<$ 65 år (studie V89_04) og mellom 3,7 og 12 ganger hos forsøkspersoner \geq 65 år (studie V89_13).

Pediatrik populasjon i alderen 6 måneder til under 18 år

Immunogenisitetsdata for aH5N1c hos barn i alderen 6 måneder til $<$ 18 år ble vurdert i studie V89_11. Dette var en randomisert, kontrollert, observatørblindet multisenterstudie gjennomført hos barn i alderen 6 måneder til under 18 år som fikk to doser på enten 7,5 mikrog HA av H5N1 med MF59 per 0,5 ml eller 3,75 mikrog HA av H5N1 med MF59 per 0,25 ml, med 21 dagers mellomrom.

Totalt 577 forsøkspersoner i full analysepopulasjon fikk 7,5 mikrog dose (N = 329) eller 3,75 mikrog dose (N = 329). Forsøkspersonene ble delt i tre alderskohorter, 6 til $<$ 36 måneder (N = 177), 3 til $<$ 9 år (N = 193) og 9 til $<$ 18 år (N = 207); 53 % av forsøkspersonene var gutter. Syttitre prosent av deltakerne var asiatiske, 22 % var hvite, 3 % var mørkhudede av afrikansk eller afroamerikansk opprinnelse. HI-antistofftiter mot A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-stammen ble evaluert i sera innhentet 21 dager etter andre dose i tre alderskohorter (6 til $<$ 36 måneder, 3 til $<$ 9 år og 9 til $<$ 18 år).

Andelen av forsøkspersoner med serokonversjon og HI-titer \geq 1:40 etter vaksinering ble evaluert basert på forhåndsspesifiserte kriterier. Suksesskriterier for andelen av forsøkspersoner med serokonversjon var at nedre grense av 2-sidig 97,5 % KI skulle være \geq 40 %, og for andelen av forsøkspersoner med HI-titer $>$ 1:40 skulle nedre grense av 2-sidig 97,5 % KI være \geq 70 % for alle tre alderskohorter.

I alle tre alderskohorter (6 til $<$ 36 måneder, 3 til $<$ 9 år og 9 til $<$ 18 år) var de forhåndsspesifiserte kriteriene for andelen av forsøkspersoner med serokonversjon og HI-titer \geq 1:40 oppfylt 21 dager etter andre vaksinering med enten 7,5 mikrog eller 3,75 mikrog dose. Tabell 7 presenterer data for den anbefalte dosen.

Tabell 7. Serokonversjonsrater, prosentandel av forsøkspersoner med HI-titer \geq 1:40 og geometrisk gjennomsnittsforshold (GMR) for titer etter vaksinering med aH5N1c i studie V89_11 (FAS^a)

Formulering: 7,5 mikrog HA / 100 % MF59				
	Samlet populasjon	Aldersundergrupper		
	6 måneder til $<$ 18 år	6 til $<$ 36 måneder	3 til $<$ 9 år	9 til $<$ 18 år
Serokonversjon^b (97,5 % KI)^c	96 % (93–98)	99 % (94; 100)	98 % (92; 100)	92 % (85; 97)

	N = 279	N = 84	N = 93	N = 102
HI-titer \geq 1:40 (97,5 % KI)^c	96 % (92–98)	98 % (92; 100)	98 % (93; 100)	92 % (85; 97)
	N = 287	N = 91	N = 94	N = 102
GMR dag 43/dag 1^d (97,5 % KI)^c	262 (190–361)	302 (192–476)	249 (153–404)	186 (105–328)
	N = 279	N = 84	N = 93	N = 102
Formulering: 3,75 mikrog HA / 50 % MF59				
Serokonversjon^b (97,5 % KI)^c	86 % (81–90)	94 % (87–98)	86 % (77–92)	79 % (70–86)
	N = 288	N = 85	N = 98	N = 105
HI-titer \geq 1:40 (97,5 % KI)^c	86 % (81–90)	94 % (87–98)	86 % (77–92)	79 % (70–86)
	N = 288	N = 85	N = 98	N = 105
GMR dag 43/dag 1^d (97,5 % KI)^c	84 (61–116)	116 (74–181)	73 (44–121)	58 (34–101)
	N = 288	N = 85	N = 98	N = 105

^a FAS: Fullt analysesett, forsøkspersoner som fikk minst én dose på 7,5 eller 3,75 mikrog aH5N1c og hadde immunogenisitetsdata for dag 1 og dag 43.

^b Serokonversjon er definert som en HI-titer før vaksinerings < 1:10 og HI-titer etter vaksinerings \geq 1:40, eller HI-titer før vaksinerings \geq 1:10 og \geq 4 ganger økning i HI-titer.

^c 95 % KI brukt for aldersundergrupper

^d Geometrisk gjennomsnittlig HI-titer på dag 43 sammenlignet med dag 1.

Fet skrift viser at det forhåndsspesifiserte kriteriet ble oppfylt, dvs. nedre grense av 2-sidig 97,5 % konfidensintervall for serokonversjon \geq 40 %, og for andelen av forsøkspersoner med HI-titer \geq 1:40 en nedre grense av 2-sidig 97,5 % konfidensintervall \geq 70 %.

Mikronøytraliserings (MN)-testen ble brukt til å evaluere immunologisk respons mot den homologe stammen (A/turkey/Turkey/1/2005) hos forsøkspersoner i alderen 6 måneder til < 18 år (N = 69) som fikk 7,5 mikrog dose i studie V89_11. Basert på MN-testen ble minst 4 ganger økning i titer fra baseline til dag 43 oppnådd hos 100 % av forsøkspersonene, og 257 ganger økning i GMT ble oppnådd på dag 43 sammenlignet med dag 1.

En reduksjon i antistofftiter ble observert ved vurdering 12 måneder etter primærvaksineringsserier (GMR 7,5 mikrog dose: 12 [97,5 % KI: 8,76, 17]; 3,75 mikrog dose: 5,62 [97,5 % KI: 4,05, 7,81]), men GMR var fortsatt høyere sammenlignet med den voksne populasjonen. Det er ingen tilgjengelige data utover 12 måneder.

Kryssreaktivitetsdata i pediatrik populasjon i alderen 6 måneder til under 18 år

Kryssreaktiv immunrespons utløst av A/turkey/Turkey/1/2005 (gruppe 2.2.1)

Hos forsøkspersoner i alderen 6 måneder til under 18 år (studie V89_11) ble det tre uker etter andre vaksinerings vurdert immunresponser mot fem (5) heterologe H5N1-stammer: A/Anhui/1/2005 (gruppe 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (gruppe 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (gruppe 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (gruppe 2.1.3) og A/Vietnam/1203/2004 (gruppe 1). HI GMT på dag 43 var økt mellom 8 og 40 ganger sammenlignet med dag 1. Prosentandelen av forsøkspersoner med serokonversjon eller HI-titer \geq 1:40 på dag 43 varierte fra 32 % til 72 % hos forsøkspersoner i alderen 6 måneder til < 18 år. Tabell 8 presenterer data for immunresponser mot de heterologe H5N1-stammene.

Tabell 8. Serokonversjonsrater, prosentandel av forsøkspersoner med HI-titer $\geq 1:40$ og geometrisk gjennomsnittsforshold (GMR) for titer etter aH5N1c (21 dager etter 2 vaksineringer) mot heterologe H5N1-stammer hos forsøkspersoner i alderen 6 måneder til < 18 år (FAS^a – studie V89_11)

	Barn i alderen 6 måneder til < 18 år (V89_11)				
	N = 69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Serokonversjon^b (97,5 % KI)	32 % (20, 46)	72 % (59, 84)	54 % (40, 67)	36 % (24; 50)	54 % (40, 68)
HI-titer $\geq 1:40$ (97,5 % KI)	32 % (20, 46)	72 % (59, 84)	54 % (40, 67)	36 % (24, 50)	54 % (40, 68)
GMR dag 43/dag 1^c (97,5 % KI)	8,4 (4,0; 17)	40 (15; 109)	34 (11; 105)	11 (4,9; 25)	23 (8,5; 60)

^a FAS: Fullt analysesett, forsøkspersoner som fikk minst én studievaksinering og hadde immunogenisitetsdata for dag 1 og dag 43.

^b Serokonversjon er definert som en HI-titer før vaksinerings $< 1:10$ og HI-titer etter vaksinerings $\geq 1:40$, eller HI-titer før vaksinerings $\geq 1:10$ og ≥ 4 ganger økning i HI-titer.

^c Geometrisk gjennomsnittlig HI-titer på dag 43 sammenlignet med dag 1.

MN-testresultater mot de 5 heterologe stammene viste at en betydelig andel av pediatriske forsøkspersoner oppnådde minst 4 ganger økning i MN-titer på dag 43, varierende fra 83 % til 100 %. MN GMT på dag 43 sammenlignet med dag 1 var økt mellom 13 og 160 ganger hos forsøkspersoner i alderen 6 måneder til < 18 år (studie V89_11).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på toksisitetstester ved gjentatt dosering og studier av reproduksjons- og utviklingstoksitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumklorid
Kaliumklorid
Magnesiumkloridheksahydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Kaliumdihydrogenfosfat
Vann til injeksjonsvæsker

For adjuvans, se pkt. 2

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

1 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 C).

Skal ikke fryses. Kast vaksinen dersom den har vært nedfrosset.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,5 ml i ferdigfylt sprøyte (type I-glass) med stempelpropp (brombutylgummi), tilpasset med luerlåssystem. Kanyler er ikke vedlagt.

Pakning med 10 ferdigfylte sprøyter. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 1 dose på 0,5 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ristes lett før bruk. Etter risting er vaksinens normale utseende en melkehvit suspensjon.

Inspiser innholdet i hver ferdigfylte sprøyte visuelt for partikler og/eller variasjoner i utseende før administrering. Hvis noe av dette observeres, skal vaksinen ikke administreres.

Ved bruk av en ferdigfylt sprøyte levert med luerlåssystem, fjernes tuppen ved å skru den mot klokken. Når tuppen er fjernet, festes en kanyle til sprøyten ved å skru den med klokken til den sitter fast. Bruk en steril kanyle av egnet størrelse til intramuskulær injeksjon. Når kanylen er låst fast, fjernes kanylebeskyttelsen og vaksinen administreres.

Ikke anvendt vaksine samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1806/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Seqirus Inc.
475 Green Oaks Parkway
Holly Springs
NC 27540
USA

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innsending av PSUR når Celldemic brukes under en influensapandemi:

Under en pandemisituasjon kan en årlig innsendingsfrekvens for PSUR være utilstrekkelig for overvåking av sikkerheten til en pandemivaksine med forventet høyt eksponeringsnivå innenfor en kort tidsperiode. Slike situasjoner krever rask rapportering av sikkerhetsinformasjon som kan ha stor betydning for forholdet mellom fordeler og risikoer i en pandemi. Rask analyse av kumulativ sikkerhetsinformasjon i lys av eksponeringsgrad vil være avgjørende for reguleringsvedtak og beskyttelse av den populasjonen som skal vaksineres.

Derfor skal innehaveren av markedsføringstillatelsen så snart en pandemi er erklært og vaksinen mot zoonotisk sykdom er tatt i bruk, oftere sende inn forenklede PSUR-er med frekvens som definert i Risikohåndteringsplanen (RMP).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE TIL SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Celldemic injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte
vaksine mot zoonotisk influensa (H5N1) (overflateantigen, inaktivert, med adjuvans, fremstilt i
cellekulturer)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én dose (0,5 ml) inneholder: Influsavirus overflateantigener (hemagglutinin og neuraminidase)
inaktivert, dyrket i MDCK (*Madin Darby Canine Kidney*)-celler, med MF59C.1-adjuvans, av stamme:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) 7,5 mikrogram hemagglutinin

Adjuvans MF59C.1: skvalen, polysorbat 80, sorbitantrioleat, natriumsitrat, sitronsyre.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumklorid, kaliumklorid, magnesiumkloridheksahydrat, dinatriumfosfatdihydrat,
kaliumdihydrogenfosfat, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, suspensjon.

10 ferdigfylte sprøyter (0,5 ml) uten kanyler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Ristes lett før bruk.

Intramuskulær bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1806/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Celldemic injeksjonsvæske
vaksine mot zoonotisk influensa (H5N1)

i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Intramuskulær bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Celldemic injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte

vaksine mot zoonotisk influensa (H5N1) (overflateantigen, inaktivert, med adjuvans, fremstilt i cellekulturer)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Celldemic er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Celldemic
3. Hvordan Celldemic gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Celldemic
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Celldemic er og hva det brukes mot

Celldemic er en vaksine for bruk hos voksne og barn fra 6 måneder. Den er tiltenkt å gis i påvente av eller ved utbrudd av, zoonotiske (dette betyr at det kan spre seg fra dyr til mennesker) influensavirus som har potensiale til å bli en pandemi. Vaksinen skal forebygge influensa forårsaket av H5N1-virus (fugleinfluensa).

Zoonotiske influensavirus vil noen ganger smitte mennesker og forårsake sykdom som kan gi alt fra milde infeksjoner i øvre luftveier (nese- og halsinfeksjoner) til influensaliknende sykdom som raskt forverres til alvorlig lungebetennelse, lungesviktsyndrom, sjokk og i noen tilfeller død. Infeksjoner hos mennesker oppstår først og fremst etter kontakt med infiserte dyr, men sprer seg sjelden lett mellom mennesker.

Celldemic gis før og under et H5N1-utbrudd som har potensiale til å bli en pandemi. Den inneholder enkelte deler av H5N1-viruset, som først har blitt inaktivert slik at det ikke gir sykdom. Når en person får vaksinen, vil immunsystemet danne antistoff mot det ukjente viruset. Når personen kommer i kontakt med viruset, vil disse antistoffene, sammen med andre deler av immunsystemet, bekjempe viruset og bidra til å beskytte mot sykdommen. Ingen av innholdsstoffene i vaksinen kan forårsake influensa.

2. Hva du må vite før du får Celldemic

Du skal ikke få Celldemic:

- dersom du er allergisk overfor
 - virkestoffene eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6),
 - betapropiolakton, polysorbat 80 eller cetyltrimetylammoniumbromid (CTAB), som er reststoffer fra produksjonsprosessen.
- dersom du har hatt en alvorlig allergisk reaksjon (f.eks. anafylaksi) ved tidligere influensavaksinering

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får denne vaksinen.

FØR du får denne vaksinen

- Sørger en lege eller sykepleier for at relevant medisinsk behandling og tilsyn er lett tilgjengelig i tilfelle det skulle oppstå en sjelden anafylaktisk reaksjon (en svært alvorlig allergisk reaksjon med symptomer som pustevansker, svimmelhet, svak og rask puls samt hudutslett) etter at Celldemic er gitt.
- Snakk med lege eller sykepleier dersom du er nervøs for vaksineringsprosessen eller noen gang har besvimt etter en injeksjon.
- Snakk med lege eller sykepleier dersom du har en akutt sykdom med feber som et symptom. Legen kan velge å utsette vaksineringen til feberen har opphørt. Du kan likevel få vaksinen dersom du har lett feber eller øvre luftveisinfeksjon som forkjølelse.
- Snakk med lege eller sykepleier dersom du har et blødningsproblem, lett får blåmerker eller bruker et legemiddel for å forebygge blodpropp.
- Snakk med lege eller sykepleier dersom du har svekket immunsystem eller dersom du får behandling som påvirker immunsystemet, f.eks. legemidler mot kreft (kjemoterapi) eller kortikosteroider (se avsnittet "Andre legemidler og Celldemic").
- Legen skal informere deg om muligheten for å få kramper, spesielt dersom du tidligere har hatt epilepsi.

Som med alle vaksiner er det ikke sikkert at Celldemic gir full beskyttelse hos alle personer som vaksineres.

Barn yngre enn 6 måneder

Vaksinen er for tiden ikke anbefalt til barn yngre enn 6 måneder, da sikkerhet og effekt i denne aldersgruppen ikke har blitt fastslått.

Andre legemidler og Celldemic

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og dersom du nylig har fått en annen vaksine.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller sykepleier før du får denne vaksinen dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen skal vurdere fordeler og mulig risiko ved å gi deg vaksinen.

Det er ingen erfaring med bruk av Celldemic hos kvinner som ammer. Celldemic forventes ikke å gå over i morsmelk, og derfor forventes ingen påvirkning av spedbarn som ammes.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen av effektene av vaksinerings nevnt i avsnitt 4 (Mulige bivirkninger), kan midlertidig påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vent til disse effektene har opphørt før du kjører bil og bruker maskiner.

Celldemic inneholder natrium og kalium

Denne vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfri".

Denne vaksinen inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per dose, dvs. så godt som "kaliumfri".

3. Hvordan Celldemic gis

Legen eller sykepleieren gir deg vaksinen i henhold til offisielle anbefalinger.

Voksne og barn fra 6 måneders alder:

En dose (0,5 ml) av vaksinen injiseres i overarmen (deltamuskelen) eller øverst på låret, avhengig av din alder og muskelmasse.

En andre vaksinedose skal gis minst 3 uker etterpå.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Celldemic forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært alvorlige bivirkninger

Allergiske reaksjoner kan oppstå etter vaksining, og disse kan være alvorlige. Snakk med lege umiddelbart eller oppsøk akuttmottaket ved nærmeste sykehus dersom du får følgende tegn eller symptomer på en allergisk reaksjon:

- pustevansker
- svimmelhet
- svak og rask puls
- hudutslett

Dersom du får disse symptomene kan du trenge rask legehjelp eller sykehusinnleggelse.

Andre bivirkninger

Andre bivirkninger som kan oppstå med Celldemic omfatter de på listen nedenfor.

Voksne fra 18 års alder

Følgende bivirkninger har oppstått med Celldemic i kliniske studier med voksne, inkludert eldre:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Smerte på injeksjonsstedet
- Muskelsmerter (myalgi)
- Leddsmerter (artragi)
- Hodepine
- Fatigue (utmattelse)
- Generell ubehagsfølelse (malaise)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Kvalme
- Tap av appetitt
- Frysninger
- Blåmerker på injeksjonsstedet
- Hard hud på injeksjonsstedet (indurasjon)
- Feber

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Hovne lymfekjertler (lymfadenopati)
- Svimmelhet
- Diaré
- Oppkast
- Utslett
- Kløe (pruritus)
- Rødhet på injeksjonsstedet (erytem)
- Blødning på injeksjonsstedet

Eldre , fra 65 års alder, rapporterte generelt færre reaksjoner sammenlignet med yngre voksne.

Barn i alderen 6 måneder til under 18 år

Bivirkningene nedenfor ble rapportert i en klinisk studie med barn i alderen 6 måneder til under 18 år.

6 måneder til under 6 år

Svært vanlige

- Nedsatt appetitt
- Ømhet på injeksjonsstedet
- Søvnighet
- Irritabilitet
- Feber

Vanlige

- Rødhet på injeksjonsstedet (erytem)
- Hard hud på injeksjonsstedet (indurasjon)
- Oppkast
- Diaré

6 til under 18 år

Svært vanlige

- Hodepine
- Kvalme
- Nedsatt appetitt
- Muskelsmerter (myalgi)
- Leddsmerter (artralgia)
- Smerte på injeksjonsstedet
- Fatigue (utmattelse)
- Generell ubehagsfølelse (malaise)

Vanlige

- Rødhet på injeksjonsstedet (erytem)
- Hard hud på injeksjonsstedet (indurasjon)
- Feber
- Oppkast
- Diaré

Følgende andre bivirkninger har blitt rapportert ved bruk av sesonginfluensavaksiner generelt, og med en pandemivaksine tilsvarende Celldemic.

- Forbigående lavt antall blodplater, som kan medføre blødning eller blåmerker (forbigående trombocytopeni)
- Allergiske reaksjoner, eventuelt med kortpustethet, hvesing, hevelse i svelget, eller som medfører et farlig blodtrykksfall, som kan føre til sjokk dersom det ikke behandles. Leger er oppmerksomme på denne muligheten og har akuttbehandling tilgjengelig for bruk i slike tilfeller.
- Nevrologiske sykdommer, slik som sterke stikkende eller dunkende smerter langs én eller flere nerver (nevralgi), prikking (parestesi), betennelse i nervene (nevritt), krampeanfallet (kramper), betennelse i sentralnervesystemet (encefalomyelitt), en type lammelse (Guillain-Barrés syndrom), besvimelse (synkope) eller besvimelsesfølelse (presynkope), søvnighet (somnolens)
- Uregelmessige eller kraftige hjerteslag (hjertebank), raskere hjerteslag enn normalt (takykardi)
- Betennelse i blodårene, som kan forårsake hudutslett, ledde smerter og nyreproblemer (vaskulitt)

- Hudreaksjoner over hele kroppen, inkludert elveblest (urtikaria), uspesifikt utslett, unormal hevelse i huden, vanligvis rundt øynene, på lepper, tunge, hender eller føtter, på grunn av en allergisk reaksjon (angioødem)
- Omfattende hevelse i vaksinert arm/lår
- Hoste
- Smerter i armer og ben, muskelsvakhet
- Magesmerter
- Generell kraftløshet (asteni)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Celldemic

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Celldemic etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 C). Skal ikke fryses. Kast vaksinen dersom den har vært nedfrosset. Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Celldemic

Virkestoff:

Virkestoffene i vaksinen er rensede virusproteiner (kalt hemagglutinin og neuraminidase).

Én dose (0,5 ml) av vaksinen inneholder 7,5 mikrogram hemagglutinin fra influensavirusstammen A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1), som er dyrket i MDCK (*Madin Darby Canine Kidney*)-celler (dette er den spesielle cellekulturen som influensaviruset dyrkes i).

Adjuvans:

MF59C.1 er inkludert i denne vaksinen som en adjuvans. Adjuvanser er substanser som inkluderes i visse vaksiner for å fremskynde, forbedre og/eller forlenge vaksinens beskyttende virkning. MF59C.1 er en adjuvans som inneholder skvalen, polysorbat 80, sorbitantrioleat, natriumsitrat og sitronsyre.

Andre innholdsstoffer:

Andre innholdsstoffer er: natriumklorid, kaliumklorid, magnesiumkloridheksahydrat, dinatriumfosfatdihydrat, kaliumdihydrogenfosfat og vann til injeksjonsvæsker, se avsnitt 2 Celldemic inneholder natrium og kalium.

Hvordan Celldemic ser ut og innholdet i pakningen

Celldemic er en melkehvit suspensjon

Den leveres i en bruksklar sprøyte som inneholder en enkeltdose (0,5 ml) til injeksjon, i en pakning med 10 ferdigfylte sprøyter, tilpasset med luerlåssystem. Kanyler er ikke vedlagt.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Relevant medisinsk behandling og overvåking bør alltid være lett tilgjengelig i tilfelle en sjelden anafylaktisk reaksjon etter administrering av vaksinen.

Ristes lett før bruk. Etter risting er Celldemic-vaksinens normale utseende en melkehvit suspensjon.

Vaksinen skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Hvis fremmedpartikler og/eller variasjoner i fysisk utseende observeres, skal vaksinen ikke administreres.

Ved bruk av en ferdigfylt sprøyte uten kanyle levert med luerlåssystem, fjernes tuppen ved å skru den mot klokken. Når tuppen er fjernet, festes en kanyle til sprøyten ved å skru den med klokken til den sitter fast. Bruk en steril kanyle av egnet størrelse til intramuskulær injeksjon. Når kanylen er låst fast, fjernes kanylebeskyttelsen og vaksinen administreres.