

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Celldemic zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Szczepionka przeciw grypie odzwierzęcej (H5N1) (antygen powierzchniowy), inaktywowana, z adiuwantem, przygotowana w hodowli komórek.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Antygeny powierzchniowe wirusa grypy (hemaglutynina i neuraminidaza), inaktywowane, szczepu*:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) — szczep podobny (NIBRG-23) (klad 2.2.1) 7,5 mikrograma**
na dawkę 0,5 ml

* namnażany w komórkach psiej nerki Madin-Darby'ego (*ang. Madin Darby Canine Kidney, MDCK*).

** wyrażony w mikrogramach hemaglutyniny.

Adiuwant MF59C.1 zawierający w dawce 0,5 ml:

skwalen	9,75 miligrama
polisorbata 80	1,175 miligrama
sorbitanu trioleinian	1,175 miligrama
sodu cytrynian	0,66 miligrama
kwasy cytrynowy	0,04 miligrama

Szczepionka Celldemic może zawierać śladowe pozostałości beta-propiolaktonu, polisorbata 80 i bromku cetylotrimetyloamoniowego, które są stosowane w procesie produkcyjnym (patrz punkt 4.3).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).
Mlecznobiała zawiesina.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka Celldemic jest wskazana do uodporniania osób dorosłych i dzieci w wieku od 6 miesięcy przeciw podtypowi H5N1 wirusa grypy typu A .

Szczepionkę Celldemic należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i dzieci w wieku od 6 miesięcy

Szczepionkę Celldemic podaje się domięśniowo w cyklu obejmującym 2 dawki po 0,5 ml. Zaleca się podanie drugiej dawki 3 tygodnie po pierwszej dawce.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku ≥ 65 lat.

Dzieci i młodzież (niemowlęta w wieku < 6 miesięcy)

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Celldemic u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy. Dane nie są dostępne.

Dawka przypominająca

Nie określono potrzeby podawania dawek przypominających pocyklu szczepienia podstawowego. Obserwowano wczesne obniżenie miana przeciwciał, zwłaszcza u osób dorosłych (patrz punkt 5.1).

Zamiennność

Brak danych potwierdzających możliwość zamiennego stosowania szczepionki Celldemic z innymi monowalentnymi szczepionkami przeciw H5.

Sposób podawania

Szczepionkę Celldemic należy podawać domięśniowo.

W przypadku osób w wieku 12 miesięcy i starszych preferowanym miejscem wstrzyknięcia jest mięsień naramienny w górnej części ramienia; w przypadku niemowląt w wieku od 6 do poniżej 12 miesięcy preferowanym miejscem wstrzyknięcia jest przednio-boczna część uda.

Szczepionki nie należy wstrzykiwać donaczyniowo, podskórnie ani śródskórnie.

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi.

Informacje dotyczące środków ostrożności, które należy podjąć przed podaniem szczepionki, patrz punkt 4.4.

Instrukcja dotycząca usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na możliwe śladowe pozostałości, takie jak beta-propiolakton, bromek cetylotrimetyloamoniowy i polisorbát 80. Reakcja anafilaktyczna (tj. zagrażająca życiu) w wywiadzie po poprzedniej dawce szczepionki przeciw grypie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Nadwrażliwość i anafilaksja

Na wypadek reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki należy zapewnić dostępność odpowiedniego leczenia i nadzoru lekarskiego. Po szczepieniu zaleca się uważną obserwację pacjenta przez co najmniej 15 minut.

Reakcje związane z lękiem

W związku ze szczepieniem mogą wystąpić reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenie), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem jako psychogenna reakcja na wkłucie igły. Ważne jest, aby zastosować środki ostrożności, aby uniknąć urazów w wyniku omdlenia.

Choroba współistniejąca

Szczepienie należy odroczyć w przypadku osób z ostrą, ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub z ostrym zakażeniem. Występowanie łagodnego zakażenia i(lub) niewielkiej gorączki nie powinny opóźniać szczepienia.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia

Podobnie jak w przypadku innych wstrzyknięć domięśniowych szczepionkę należy podawać ostrożnie osobom otrzymującym leczenie przeciwzakrzepowe lub osobom z małopłytkowością lub zaburzeniem krzepnięcia (np. hemofilią), ponieważ u tych osób po podaniu domięśniowym może wystąpić krwawienie lub siniaczenie.

Ograniczenie skuteczności szczepionki

Nie ma ustalonej korelacji między odpowiedzią immunologiczną a ochroną przeciw grypie A (H5N1). Według humoralnej odpowiedzi immunologicznej na szczep szczepionkowy A/turkey/Turkey/1/2005 po dwóch dawkach szczepionki Celldemic, ochronna odpowiedź immunologiczna, podobnie jak w przypadku każdej szczepionki, może nie wystąpić u wszystkich zaszczepionych. Zaobserwowano pewien stopień odporności krzyżowej przeciw wirusom H5N1 z kładów innych niż szczep szczepionkowy. Stopień ochrony, jaki można uzyskać w przypadku szczepów H5N1 innych podtypów lub kładów, jest jednak nieznaną (patrz punkt 5.1).

Czas trwania ochrony

Czas trwania ochrony po cyklu szczepienia podstawowego nie jest znany.

Obniżenie miana przeciwciał zaobserwowano po 6 i 12 miesiącach od podania cyklu szczepienia podstawowego.

Osoby z obniżoną odpornością

Nie oceniano skuteczności, bezpieczeństwa stosowania ani immunogenności szczepionki u osób z obniżoną odpornością, w tym u osób otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę Celldemic może być słabsza u osób z obniżoną odpornością i może być niewystarczająca do zapewnienia ochrony.

Drgawki

Chociaż dane po wprowadzeniu szczepionki do obrotu dotyczące stosowania szczepionki Celldemic nie są dostępne, w czasie pandemii w 2009 r. zgłaszano przypadki drgawek (z gorączką lub bez) w przypadku szczepionek przeciw grypie H1N1 wytwarzanych z adiuwantem MF59, stosowanym również w szczepionce Celldemic.

Większość drgawek gorączkowych występowała u dzieci i młodzieży. Niektóre przypadki obserwowano u osób z padaczką w wywiadzie. Szczególną uwagę należy zwrócić na osoby z padaczką, a lekarz powinien poinformować zaszczepionych (lub rodziców) o możliwości wystąpienia drgawek (patrz punkt 4.8).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sód

Szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Potas

Szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od potasu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Jeśli produkt Celldemic jest podawany w tym samym czasie co inna wstrzykiwana szczepionka, szczepionki należy podawać w różne kończyny. Należy pamiętać, że działania niepożądane mogą się nasilić.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania szczepionki Celldemic u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję, patrz punkt 5.3.

Personel medyczny musi ocenić korzyści i potencjalne ryzyko związane z podaniem szczepionki kobietom w ciąży, biorąc pod uwagę oficjalne zalecenia.

Karmienie piersią

Nie oceniano stosowania szczepionki Celldemic w okresie karmienia piersią. Nie należy się spodziewać przenikania szczepionki do mleka ludzkiego i nie przewiduje się wpływu na noworodka/dziecko karmione piersią.

Płodność

Badanie toksycznego wpływu na rozrodczość i rozwój u samic królików, którym podawano Celldemic nie wykazało zaburzeń płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Celldemic nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre działania niepożądane wymienione w punkcie 4.8 mogą jednak wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dorośli w wieku 18 lat i starsi

Najczęstszymi miejscowymi i ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u dorosłych w ciągu 7 dni po podaniu były ból w miejscu wstrzyknięcia (51%), zmęczenie (22%), ból głowy (20%), złe samopoczucie (19%), ból mięśni (14%) i ból stawów (11%).

Ciężkie działania niepożądane u osób otrzymujących aH5N1c zgłoszono u 1% lub mniej osób w przypadku każdej reakcji. Reaktogenność była większa po pierwszej dawce niż po drugiej dawce.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych określono na podstawie trzech badań klinicznych z udziałem 3579 osób (patrz punkt 5.1).

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z następującą konwencją częstości występowania MedDRA i klasyfikacją układów i narządów: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)
Zburzenia krwi i układu chłonnego			Limfadenopatia
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy		Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit		Utrata łaknienia, nudności	Biegunka, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni, ból stawów		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, złe samopoczucie	Dreszcze, siniaki w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, gorączka	Rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia,

Osoby w podeszłym wieku

Osoby w wieku 65 lat i starsze na ogół zgłaszały mniej miejscowych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych w porównaniu z młodszymi osobami dorosłymi.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat

Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania szczepionki Celldemic u dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat zebrano w badaniu V89_11.

Było to randomizowane, wielośrodkowe badanie II fazy z grupą kontrolną, prowadzone metodą ślepej próby wobec obserwatora z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat, którym podano dwie dawki szczepionki — 0,5 ml (7,5 µg HA H5N1 z 0,25 ml MF59) lub 0,25 ml (3,75 µg HA H5N1 z 0,125 ml MF59) w odstępie 21 dni.

Ogółem 658 uczestników z populacji objętej analizą bezpieczeństwa otrzymało co najmniej jedną dawkę (dawka 7,5 µg, N=329; dawka 3,75 µg, N=329).

Oczekiwane miejscowe i ogólnoustrojowe działania niepożądane zbierano przez 7 dni po każdym szczepieniu u całej populacji dzieci i młodzieży, podzielonej na dwie kohorty wiekowe (w wieku od 6 miesięcy do <6 lat i od 6 do <18 lat).

Zarówno w grupach otrzymujących dawkę 7,5 µg, jak i 3,75 µg większość oczekiwanych miejscowych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustąpiła w ciągu kilku dni. Częstość oczekiwanych miejscowych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych była podobna w przypadku dawek 7,5 µg i 3,75 µg.

Najczęstszymi ($\geq 10\%$) oczekiwanyymi miejscowymi i ogólnoustrojowymi działaniami niepożadanymi zgłaszanymi w ciągu 7 dni po podaniu szczepionki Celldemic u dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 6 lat były tkliwość w miejscu wstrzyknięcia (56%), drażliwość (30%), senność (25%), zmiana nawyków żywieniowych (18%) i gorączka (16%).

Najczęstszymi ($\geq 10\%$) oczekiwanyymi miejscowymi i ogólnoustrojowymi działaniami niepożadanymi zgłaszanymi w ciągu 7 dni po podaniu szczepionki Celldemic u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat do poniżej 18 lat były ból w miejscu wstrzyknięcia (68%), ból mięśni (30%), zmęczenie (27%), złe samopoczucie (25%), ból głowy (22%), utrata łaknienia (14%), nudności (13%) i ból stawów (13%).

Miejscowe i ogólnoustrojowe działania niepożądane zgłaszane u osób, które otrzymały aH5N1c w dawce 7,5 µg lub 3,75 µg w badaniu V89_11, przedstawiono poniżej w tabeli 2.

Zgłoszone działania niepożądane wymieniono zgodnie z następującą konwencją częstości występowania MedDRA i klasyfikacją układów i narządów: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Tabela 2. Działania niepożądane u dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania	
		6 miesięcy do <6 lat	6 do <18 lat
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy		Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności		Bardzo często
	Zmniejszone łaknienie ¹	Bardzo często	Bardzo często
	Wymioty	Często	Często
	Biegunka	Często	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni		Bardzo często
	Ból stawów		Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból/tkliwość w miejscu wstrzyknięcia ²	Bardzo często	Bardzo często
	Rumień w miejscu wstrzyknięcia	Często	Często
	Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	Często	Często
	Zmęczenie		Bardzo często
	Senność ³	Bardzo często	
	Złe samopoczucie		Bardzo często
	Drażliwość	Bardzo często	
	Gorączka	Bardzo często ⁴	Często

¹ Terminy „zmiana nawyków żywieniowych” i „utrata łaknienia” odnosiły się odpowiednio do dzieci w wieku od 6 miesięcy do <6 lat i od 6 do <18 lat.

² Tkliwość w miejscu wstrzyknięcia oceniano u dzieci w wieku od 6 miesięcy do <6 lat.

³ Termin „senność” odnosił się do dzieci w wieku od 6 miesięcy do <6 lat.

⁴ W grupie wiekowej od 6 miesięcy do <6 lat gorączkę zgłaszano z częstością 16% u osób, które otrzymały dawkę 7,5 µg i 8% u osób, które otrzymały dawkę 3,75 µg.

Opis wybranych działań niepożądanych

Brak danych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu po podaniu szczepionki Celldemic. Po wprowadzeniu szczepionki do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane ogólnie po zastosowaniu szczepionek przeciw grypie (tabela 3).

Tabela 3. Ogólne dane dotyczące stosowania szczepionek przeciw grypie pochodzące ze zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne, takie jak nadwrażliwość natychmiastowa, anafilaksja, w tym duszność, skurcz oskrzeli, obrzęk krtani, w rzadkich przypadkach prowadzące do wstrząsu anafilaktycznego
Zaburzenia układu nerwowego	Neuralgia, parestezje, zapalenie nerwu, drgawki, zapalenie mózgu i rdzenia, zespół Guillaina-Barrégo, reakcje lękowe związane ze szczepieniem, w tym stan przedomdleniowy i omdlenia
Zaburzenia naczyniowe	Zapalenie naczyń, które może wiązać się z przejściowym zajęciem nerek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Uogólnione reakcje skórne, takie jak pokrzywka, nieswoista wysypka i miejscowe reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rozległy obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę

¹ Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Ponadto, po wprowadzeniu szczepionki do obrotu zgłoszono następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem szczepionki aH1N1 (monowalentnej szczepionki przeciw grypie dopuszczonej do stosowania od 6. miesiąca życia podczas pandemii grypy w 2009 r. i zawierającej ten sam adiuwant MF59 co Celldemic) (tabela 4).

Tabela 4. Dane pochodzące ze zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu dotyczące stosowania podobnej szczepionki przeciw grypie pandemicznej (aH1N1)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane ¹
Zaburzenia układu nerwowego	Senność
Zaburzenia serca	Kołatanie serca, tachykardia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból w jamie brzusznej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Oslabienie mięśniowe, ból kończyn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia

¹ Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych dotyczących przedawkowania szczepionki Celldemic. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie czynności życiowych i ewentualne leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionki, szczepionka przeciw grypie, kod ATC: J07BB02.

Mechanizm działania

Szczepionka Celldemic zapewnia czynne uodpornienie przeciw szczepowi wirusa grypy zawartemu w szczepionce. Szczepionka Celldemic indukuje przeciwciała humoralne przeciwko hemaglutyninom wirusa grypy A podtypu H5. Przeciwciała te neutralizują wirusy grypy. Specyficzne poziomy mian przeciwciał hamujących hemaglutynację (HI) po szczepieniu inaktywowaną szczepionką przeciw grypie nie zostały skorelowane z ochroną przed wirusem grypy, ale miana przeciwciał HI wykorzystano jako miarę skuteczności szczepionki. Przeciwciała przeciwko jednemu typowi lub podtypowi wirusa grypy zapewniają ograniczoną ochronę lub nie zapewniają żadnej ochrony przed innymi typami czy podtypami. Co więcej, przeciwciała przeciwko jednemu wariantowi antygenowemu wirusa grypy mogą nie chronić przed nowym wariantem antygenowym tego samego typu lub podtypu. Szczepionka Celldemic zawiera adiuwant MF59C.1 (MF59), którego zadaniem jest zwiększenie i poszerzenie odpowiedzi immunologicznej specyficznej dla danego antygeny oraz wydłużenie czasu trwania odpowiedzi immunologicznej.

Osoby dorosłe

Badanie V89_18 było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem III fazy z grupą kontrolną, prowadzonym metodą ślepej próby wobec obserwatora, przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych z udziałem osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych, którzy otrzymali aH5N1c lub roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) jako placebo, w odstępie 21 dni. Ogółem 2988 uczestników (w wieku od 18 do <65 lat N=1488; w wieku ≥65 lat N=1500) w populacji zgodnej z protokołem otrzymało obie dawki aH5N1c (N=2249) lub placebo (N=739). Miana przeciwciał hamujących hemaglutynację (HI) przeciwko szczepowi A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) oceniano w surowicach pobranych 21 dni po drugiej dawce.

Miana HI oceniano według wcześniej określonych kryteriów dotyczących odsetka uczestników, u których wystąpiła serokonwersja (zdefiniowana jako miano HI przed szczepieniem <1:10 i miano HI po szczepieniu ≥1:40 lub miano HI przed szczepieniem ≥1:10 i ≥4-krotny wzrost miana HI) oraz odsetka uczestników z mianem HI ≥1:40. Ocenę odsetka osób, u których wystąpiła serokonwersja lub miano HI ≥1:40 po szczepieniu przeprowadzono w podziale na grupy wiekowe (od 18 do <65 lat i ≥65 lat). Kryteria powodzenia wymagały, aby dolna granica dwustronnego CI 95% u odsetka osób z serokonwersją wynosiła ≥40% u uczestników w wieku od 18 do poniżej 65 lat i ≥30% u uczestników w wieku ≥65 lat. U odsetka uczestników z mianem HI >1:40 dolna granica dwustronnego CI 95% musiała wynosić ≥70% u uczestników w wieku ≥18 do poniżej 65 lat i ≥60% u uczestników w wieku ≥65 lat.

U uczestników w wieku od 18 do poniżej 65 lat i w wieku ≥65 lat określone wcześniej kryteria dotyczące odsetka osób z serokonwersją i mianem HI ≥1:40 zostały spełnione 21 dni po drugim szczepieniu (tabela 5). W badaniu V89_04 z udziałem dorosłych w wieku od 18 do poniżej 65 lat i badaniu V89_13 z udziałem dorosłych w wieku 65 lat i starszych obserwowano porównywalne wyniki immunogenności.

Tabela 5. Wskaźniki serokonwersji, odsetek uczestników z mianem HI $\geq 1:40$ i współczynniki średniej geometrycznej mian (*geometric mean titre ratio*, GMR) po podaniu aH5N1c lub placebo (21 dni po dwóch dawkach) (PPS^a – badanie V89_18)

		Osoby dorosłe w wieku od 18 do poniżej 65 lat		Osoby dorosłe w wieku 65 lat i starsze	
		aH5N1c (N=1076)	Placebo (N=349)	aH5N1c (N=1080)	Placebo (N=351)
Serokonwersja^b (CI 95%)		79,9% (77,4; 82,3)	0,3% (0,0; 1,6)	54,0% (51,0; 57,0)	1,7% (0,6; 3,7)
Miano HI $\geq 1:40$ (CI 95%)		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 dzień 43/dzień 1^c (CI 95%)		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: Populacja zgodna z protokołem (*ang. Per Protocol Set*) — uczestnicy, którzy prawidłowo otrzymali 2 dawki aH5N1c zgodnie z protokołem badania.

^b Serokonwersję definiuje się jako miano HI przed szczepieniem $< 1:10$ i miano HI po szczepieniu $\geq 1:40$ lub miano HI przed szczepieniem $\geq 1:10$ i ≥ 4 -krotny wzrost miana HI.

^c Średnie geometryczne mian HI w dniu 43. w porównaniu z dniem 1.

Tekst pogrubiony oznacza, że spełnione zostało wcześniej określone kryterium, tj. dolna granica dwustronnego przedziału ufności 95% dla serokonwersji $\geq 40\%$, a u odsetka uczestników z mianem przeciwciał HI wynoszącym $\geq 1:40$ dolna granica dwustronnego przedziału ufności 95% wynosząca $\geq 70\%$ u uczestników w wieku od 18 do poniżej 65 lat i $\geq 60\%$ u uczestników w wieku 65 lat i starszych.

Do pomiaru odpowiedzi immunologicznej przeciwko szczepowi homologicznemu w podgrupie 76 dorosłych w wieku od 18 do < 65 lat w badaniu V89_18 zastosowano test mikroneutralizacji (*ang. MicroNeutralisation*, MN). Stosując test MN, u 90% uczestników uzyskano co najmniej 4-krotny wzrost mian w stosunku do wartości wyjściowych w 43. dniu i 24-krotny wzrost GMT w 43. dniu w porównaniu z dniem 1.

Obniżenie miana przeciwciał zaobserwowano po 6 miesiącach od serii szczepienia podstawowego przy wartości GMR wynoszącej 1,53 [95% CI: 1,44; 1,61] u dorosłych w wieku od 18 do < 65 lat i 0,97 [95% CI: 0,91; 1,02] u dorosłych w wieku ≥ 65 lat. Nieco wyższe, ale ogólnie porównywalne wartości GMR obserwowano po 12 miesiącach w badaniach fazy II: V89_04 (GMR 1,95 [95% CI: 1,73; 2,19] u dorosłych w wieku od 18 do < 65 lat) i V89_13 (GMR 1,97 [97,5% CI: 1,76; 2,2] u dorosłych w wieku ≥ 65 lat). Dane dotyczące okresu dłuższego niż 12 miesięcy nie są dostępne.

Dane dotyczące reaktywności krzyżowej u osób dorosłych

Krzyżowa odpowiedź immunologiczna wywołana przez szczep A/turkey/Turkey/1/2005 (klad 2.2.1)
W badaniach II fazy, V89_04 i V89_13, oceniano odpowiedź immunologiczną przeciwko pięciu heterologicznym szczepom H5N1: A/Anhui/1/2005 (klad 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (klad 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (klad 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (klad 2.1.3) i A/Vietnam/1203/2004 (klad 1) trzy tygodnie po drugim szczepieniu. Średnie geometryczne mian (GMT) HI w dniu 43. w porównaniu z dniem 1. wzrosły od 2 do 7,3-krotnie u uczestników w wieku od 18 do < 65 lat (badanie V89_04) i od 1,5 do 4,8-krotnie u uczestników w wieku ≥ 65 lat (badanie V89_13). Odsetek uczestników z serokonwersją lub mianem HI $\geq 1:40$ w 43. dniu wahał się od 28% do 64% u uczestników w wieku od 18 do < 65 lat i od 17% do 57% u uczestników w wieku ≥ 65 lat. Tabela 6 przedstawia dane dotyczące odpowiedzi immunologicznych przeciwko heterologicznym szczepom H5N1.

Tabela 6. Wskaźniki serokonwersji, odsetek uczestników z mianem HI $\geq 1:40$ i współczynniki średniej geometrycznej mian (*geometric mean titre ratio*, GMR) po podaniu aH5N1c (21 dni po dwóch dawkach) przeciwko heterologicznym szczepom H5N1 u osób w wieku od 18 do < 65 lat i ≥ 65 lat (FAS^a – badania V89_04 i V89_13)

	Osoby dorosłe w wieku 18 do poniżej 65 lat (V89_04)				
	N=69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Serokonwersja^b (CI 97,5%)	28% (16; 41)	55% (41; 69)	55% (41; 69)	35% (22; 49)	52% (38; 66)
Miano HI \geq1:40 (CI 97,5%)	28% (16; 41)	58% (44; 71)	64% (50; 76)	35% (22; 49)	54% (40; 67)
GMR dzień 43/dzień 1^c (CI 95%)	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)
	Osoby dorosłe w wieku \geq65 lat (V89_13)				
	N=35				
Serokonwersja^b (CI 95%)	17% (6; 36)	43% (24; 63)	46% (27; 66)	26% (11; 46)	43% (24; 63)
Miano HI \geq1:40 (CI 95%)	17% (6; 36)	49% (29; 68)	57% (37; 76)	26% (11; 46)	51% (32; 71)
GMR dzień 43/dzień 1^c (CI 95%)	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: cała badana populacja (*Full Analysis Set*) — uczestnicy, którzy otrzymali co najmniej jedną badaną szczepionkę i od których uzyskano dane dotyczące immunogenności w dniu 1. i 43.

^b Serokonwersję definiuje się jako miano HI przed szczepieniem $<1:10$ i miano HI po szczepieniu $\geq 1:40$ lub miano HI przed szczepieniem $\geq 1:10$ i ≥ 4 -krotny wzrost miana HI.

^c Średnie geometryczne mian HI w dniu 43. w porównaniu z dniem 1.

Stosując test mikroneutralizacji (MN) wobec 5 heterologicznych szczepów, co najmniej 4-krotny wzrost mian w stosunku do wartości wyjściowych w dniu 43. uzyskano u 32% do 88% uczestników w wieku od 18 do <65 lat i u 26% do 74% uczestników w wieku ≥ 65 lat. Wartości GMT według testu MN w dniu 43. w porównaniu z dniem 1. wzrosły od 4,8 do 34-krotnie u osób w wieku od 18 do <65 lat (badanie V89_04) i od 3,7 do 12-krotnie u osób w wieku ≥ 65 lat (badanie V89_13).

Dzieci i młodzież w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat

Dane dotyczące immunogenności aH5N1c u dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do <18 lat oceniano w badaniu V89_11. Było to randomizowane, wielośrodkowe badanie z grupą kontrolną, prowadzone metodą próby ślepej wobec obserwatora z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat, którym podano dwie dawki szczepionki — 7,5 μ g HA H5N1 z MF59 na dawkę 0,5 ml lub 3,75 μ g HA H5N1 z MF59 na dawkę 0,25 ml w odstępie 21 dni.

Ogółem 577 uczestników w całej badanej populacji otrzymało dawkę 7,5 μ g (N=329) lub 3,75 mcg (N=329). Uczestników podzielono na trzy kohorty wiekowe: od 6 do <36 miesięcy (N=177), od 3 do <9 lat (N=193) i od 9 do <18 lat (N=207); 53% badanych stanowili uczestnicy płci męskiej. 73% uczestników stanowili Azjaci, 22% osoby rasy białej, 3% osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie. Miana przeciwciał HI przeciwko szczepowi A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) oceniano w surowicach pobranych 21 dni po drugiej dawce w trzech kohortach wiekowych (6 do <36 miesięcy, 3 do <9 lat i 9 do <18 lat).

Odsetek uczestników, u których wystąpiła serokonwersja i miano HI $\geq 1:40$ po szczepieniu, oceniano według wcześniej określonych kryteriów. Kryteria powodzenia u odsetka uczestników z serokonwersją wymagały, aby dolna granica dwustronnego CI 97,5% u odsetka osób z serokonwersją wynosiła $\geq 40\%$, a u odsetka uczestników z mianem HI $>1:40$ dolna granica dwustronnego CI 97,5% powinna wynosić $\geq 70\%$ u wszystkich trzech kohort wiekowych.

We wszystkich trzech kohortach wiekowych (6 do <36 miesięcy, 3 do <9 lat i 9 do <18 lat) 21 dni po drugim szczepieniu w dawce 7,5 μ g lub 3,75 μ g spełnione zostały wcześniej określone kryteria

dotyczące odsetka pacjentów z serokonwersją i mianem HI $\geq 1:40$. W tabeli 7 przedstawiono dane dotyczące zalecanej dawki.

Tabela 7. Wskaźniki serokonwersji, odsetek uczestników z mianem HI $\geq 1:40$ i współczynniki średniej geometrycznej mian (*geometric mean titre ratio*, GMR) po podaniu szczepionki aH5N1c w badaniu V89_11 (FAS^a)

Skład produktu: 7,5 µg HA / 100% MF59				
	Populacja ogółem	Podgrupy wiekowe		
	6 miesięcy do <18 lat	6 do <36 miesięcy	3 do <9 lat	9 do <18 lat
Serokonwersja^b (CI 97,5%)^c	96% (93-98) N=279	99% (94; 100) N=84	98% (92; 100) N=93	92% (85; 97) N=102
Miano HI $\geq 1:40$ (CI 97,5%)^c	96% (92-98) N=287	98% (92; 100) N=91	98% (93; 100) N=94	92% (85; 97) N=102
GMR dzień 43/dzień 1^d (97,5% CI)^c	262 (190-361) N=279	302 (192-476) N=84	249 (153-404) N=93	186 (105-328) N=102
Skład produktu: 3,75 µg HA / 50% MF59				
Serokonwersja^b (CI 97,5%)^c	86% (81-90) N=288	94% (87-98) N=85	86% (77-92) N=98	79% (70-86) N=105
Miano HI $\geq 1:40$ (CI 97,5%)^c	86% (81-90) N=288	94% (87-98) N=85	86% (77-92) N=98	79% (70-86) N=105
GMR dzień 43/dzień 1^d (CI 97,5%)^c	84 (61-116) N=288	116 (74-181) N=85	73 (44-121) N=98	58 (34-101) N=105

^a FAS: cała badana populacja (*Full Analysis Set*) — uczestnicy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę 7,5 lub 3,75 µg aH5N1c i od których uzyskano dane dotyczące immunogenności w dniu 1. i 43.

^b Serokonwersję definiuje się jako miano HI przed szczepieniem $< 1:10$ i miano HI po szczepieniu $\geq 1:40$ lub miano HI przed szczepieniem $\geq 1:10$ i ≥ 4 -krotny wzrost miana HI.

^c CI 95% zastosowany w podgrupach wiekowych.

^d Średnie geometryczne mian HI w dniu 43. w porównaniu z dniem 1.

Tekst pogrubiony oznacza, że spełnione zostało wcześniej określone kryterium, tj. dolna granica dwustronnego przedziału ufności 95% wynosząca dla serokonwersji $\geq 40\%$, a u odsetka uczestników z mianem przeciwciał HI wynoszącym $\geq 1:40$ dolna granica dwustronnego przedziału ufności 97,5% wynosząca $\geq 70\%$.

Do oceny odpowiedzi immunologicznej przeciwko szczepowi homologicznemu (A/turkey/Turkey/1/2005) u uczestników w wieku od 6 miesięcy do <18 lat (N=69), którzy otrzymali w badaniu V89_11 dawkę 7,5 µg, zastosowano test mikroneutralizacji (MN). Stosując test MN, uzyskano co najmniej 4-krotny wzrost mian w stosunku do wartości wyjściowych w dniu 43. u 100% uczestników i 257-krotny wzrost GMT w dniu 43. w porównaniu z dniem 1.

Obniżenie miana przeciwciał zaobserwowano po 12 miesiącach od serii szczepień podstawowych (wartości GMR przy dawce 7,5 µg: 12 [97,5% CI: 8,76; 17]; przy dawce 3,75 µg: 5,62 [97,5% CI: 4,05; 7,81]), ale wartości GMR były nadal wyższe w porównaniu z populacją dorosłych. Dane dotyczące okresu dłuższego niż 12 miesięcy nie są dostępne.

Dane dotyczące reaktywności krzyżowej u dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat

Krzyżowa odpowiedź immunologiczna wywołana przez szczep A/turkey/Turkey/1/2005 (kład 2.2.1)
 U uczestników w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat (badanie V89_11) oceniano odpowiedź immunologiczną przeciwko pięciu heterologicznym szczepom H5N1: A/Anhui/1/2005 (kład 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (kład 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (kład 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (kład 2.1.3) i A/Vietnam/1203/2004 (kład 1) trzy tygodnie po drugim szczepieniu. Wartości GMT HI w dniu 43. wzrosły od 8 do 40-krotnie w porównaniu z dniem 1. Odsetek uczestników z serokonwersją lub mianem HI $\geq 1:40$ w 43. dniu wahał się od 32% do 72% u uczestników wieku od 6 miesięcy do <18 lat w wieku. Tabela 8 przedstawia dane dotyczące odpowiedzi immunologicznych przeciwko heterologicznym szczepom H5N1.

Tabela 8. Wskaźniki serokonwersji, odsetek uczestników z mianem HI $\geq 1:40$ i współczynniki średniej geometrycznej mian (*geometric mean titre ratio*, GMR) po podaniu aH5N1c (21 dni po dwóch dawkach) przeciwko heterologicznym szczepom H5N1 u uczestników w wieku 6 miesięcy do <18 lat (FAS^a – badanie V89_11)

	Dzieci i młodzież w wieku 6 miesięcy do <18 lat (V89_11) N=69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Serokonwersja^b (CI 97,5%)	32% (20; 46)	72% (59; 84)	54% (40; 67)	36% (24; 50)	54% (40; 68)
Miano HI $\geq 1:40$ (CI 97,5%)	32% (20; 46)	72% (59; 84)	54% (40; 67)	36% (24; 50)	54% (40; 68)
GMR dzień 43/dzień 1^c (97,5% CI)	8,4 (4,0; 17)	40 (15; 109)	34 (11; 105)	11 (4,9; 25)	23 (8,5; 60)

^a FAS: cała badana populacja (*Full Analysis Set*) — uczestnicy, którzy otrzymali co najmniej jedną badaną szczepionkę i od których uzyskano dane dotyczące immunogenności w dniu 1. i 43.

^b Serokonwersję definiuje się jako miano HI przed szczepieniem <1:10 i miano HI po szczepieniu $\geq 1:40$ lub miano HI przed szczepieniem $\geq 1:10$ i ≥ 4 -krotny wzrost miana HI.

^c Średnie geometryczne mian HI w dniu 43. w porównaniu z dniem 1.

Wyniki testu MN wobec 5 heterologicznych szczepów wykazały, że u znacznego odsetka dzieci i młodzieży uzyskano co najmniej 4-krotny wzrost miana MN w dniu 43., w zakresie od 83% do 100%. Wartości GMT według testu MN w dniu 43. w porównaniu z dniem 1. wzrosły od 13 do 160-krotnie u uczestników w wieku od 6 miesięcy do <18 lat (badanie V89_11).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
 Potasu chlorek
 Magnezu chlorek sześciowodny
 Disodu fosforan dwuwodny
 Potasu diwodorofosforan

Woda do wstrzykiwań.

Informacje o adiuwancie, patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

1 rok

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać. Wyrzucić, jeśli szczepionka była zamrożona.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml w ampułko-strzykawce (szkło typu I) z korkiem (guma bromobutyłowa), z systemem Luer Lock. Igły nie są dołączone.

Opakowanie zawierające 10 ampułko-strzykawek. Każda ampułko-strzykawka zawiera 1 dawkę 0,5 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Delikatnie wstrząsnąć przed użyciem. Po wstrząśnięciu prawidłowy wygląd szczepionki Celldemic to mlecznobiała zawiesina.

Przed podaniem należy wzrokowo sprawdzić zawartość każdej ampułko-strzykawki pod kątem obecności cząstek stałych i (lub) zmiany w wygładzie. W przypadku zaobserwowania cząstek lub innych zmian nie podawać szczepionki.

Aby użyć ampułko-strzykawki z systemem Luer Lock, należy zdjąć nasadkę z końcówki, odkręcając ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara. Po zdjęciu nasadki z końcówki nałożyć igłę na strzykawkę, wkręcając ją w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, aż do zablokowania. Należy używać igły sterylnej o odpowiednim rozmiarze do wstrzyknięć domięśniowych. Po zablokowaniu igły należy zdjąć osłonkę igły i podać szczepionkę.

Wszelkie niewykorzystane resztki szczepionki lub jej odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1806/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Seqirus Inc.
475 Green Oaks Parkway
Holly Springs
NC 27540
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

- **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z art. 114 dyrektywy 2001/83/WE oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Składanie okresowych raportów bezpieczeństwa w przypadku stosowania szczepionki Celldemic podczas pandemii grypy:

Podczas pandemii częstość składania 6-miesięcznych raportów PSUR może nie być odpowiednia do monitorowania bezpieczeństwa szczepionki pandemicznej, dla której wysokie poziomy ekspozycji są oczekiwane w ciągu krótkiego czasu. Taka sytuacja wymaga szybkiego podawania do wiadomości informacji o bezpieczeństwie, które mogą mieć bardzo ważne konsekwencje dla oceny korzyści i ryzyka podczas pandemii. Szybka analiza sumarycznych informacji o bezpieczeństwie w świetle stopnia ekspozycji będzie miała zasadnicze znaczenie dla decyzji prawnych oraz ochrony populacji, która ma być poddana szczepieniu.

W rezultacie, niezwłocznie po ogłoszeniu pandemii oraz zastosowaniu szczepionki przeciw grypie odzwierzęcej, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien przedkładać częściej uproszczone okresowe raporty PSUR z częstotliwością określoną w planie zarządzania ryzykiem (RMP).

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE NA STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Celldemic zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Szczepionka przeciw grypie odzwierzęcej (H5N1) (antygen powierzchniowy), inaktywowana, z adiuwantem, przygotowana w hodowli komórek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna dawka (0,5 ml) zawiera: antygeny powierzchniowe wirusa grypy (hemaglutynina i neuraminidaza), inaktywowany, namnażany w komórkach psiej nerki Madin-Darby'ego (*ang. Madin Darby Canine Kidney*, MDCK), z adiuwantem MF59C.1, szczepu:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) 7,5 mikrograma hemaglutyniny

Adiuwant MF59C.1: skwalen, polisorbat 80, hemaglutynina, sodu cytrynian, kwas cytrynowy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu chlorek, potasu chlorek, magnezu chlorek sześciowodny, disodu fosforan dwuwodny, potasu diwodorofosforan, woda do wstrzykiwań. Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań

10 ampułko-strzykawek (0,5 ml) bez igły

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Delikatnie wstrząsnąć przed użyciem.

Podanie domięśniowe.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1806/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Celldemic do wstrzykiwań
Szczepionka przeciw grypie odzwierzęcej (H5N1)

im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie domięśniowe

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Celldemic zawiesina do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Szczepionka przeciw grypie odzwierzęcej (H5N1) (antygen powierzchniowy), inaktywowana, z adiuwantem, przygotowana w hodowli komórek

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem szczepionki, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest szczepionka Celldemic i w jakim celu się ją stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Celldemic
3. Jak stosować szczepionkę Celldemic
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać szczepionkę Celldemic
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest szczepionka Celldemic i w jakim celu się ją stosuje

Celldemic jest szczepionką podawaną osobom dorosłym i dzieciom w wieku 6 miesięcy i starszym w przypadku przewidywania wystąpienia lub po wystąpieniu grypy odzwierzęcej (czyli grypy przenoszonej ze zwierząt na człowieka) o potencjale pandemicznym, w celu zapobiegania grypie wywołanej przez wirusy H5N1 (wirusy „ptasiej grypy”).

Wirusy grypy odzwierzęcej czasami zarażają ludzi i mogą powodować choroby, począwszy od łagodnej infekcji górnych dróg oddechowych (zakażenia nosa i gardła) do choroby grypopodobnej, szybko prowadzącej do ciężkiego zapalenia płuc, ostrego zespołu niewydolności oddechowej, wstrząsu, a nawet zgonu. Zakażenia u ludzi są głównie spowodowane kontaktem z zakażonymi zwierzętami, ale nie rozprzestrzeniają się łatwo między ludźmi.

Szczepionka Celldemic jest podawana przed wystąpieniem lub już po wystąpieniu grypy wywołanej wirusem H5N1, o potencjale pandemicznym. Szczepionka zawiera fragmenty wirusa H5N1, który został dezaktywowany, dzięki czemu nie wywołuje już choroby. Po podaniu szczepionki układ immunologiczny osoby zaszczepionej rozpoznaje fragmenty wirusa w szczepionce jako elementy obce i wytwarza przeciwciała przeciwko nim. Gdy osoba zaszczepiona ma kontakt z wirusem, te przeciwciała, wraz z innymi elementami układu immunologicznego, są w stanie zabić wirusa, chroniąc osobę zaszczepioną przed chorobą. Żaden ze składników szczepionki nie może wywołać grypy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Celldemic

Kiedy nie stosować szczepionki Celldemic:

- jeśli pacjent ma uczulenie na
 - substancje czynne lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
 - beta-propiolakton, polisorbat 80 lub bromek cetylotrimetyloamoniowy (*cetyltrimethylammonium bromide*, CTAB), które stanowią śladowe pozostałości procesu produkcyjnego
- jeśli u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja alergiczna (np. anafilaksja) po poprzednim szczepieniu przeciw grypie

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania szczepionki należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

PRZED podaniem tej szczepionki

- Lekarz lub pielęgniarka upewnią się, że dostępne jest odpowiednie leczenie i nadzór w przypadku rzadkiej reakcji anafilaktycznej (bardzo ciężkiej reakcji alergicznej z takimi objawami, jak trudności w oddychaniu, zawroty głowy, słabe i szybkie tętno oraz wysypka) po zastosowaniu szczepionki Celldemic.
- Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent odczuwa niepokój w związku ze szczepieniem lub jeśli kiedykolwiek wystąpiło u pacjenta omdlenie po wstrzyknięciu.
- Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta występuje ostra choroba przebiegająca z gorączką. Lekarz może zdecydować o odroczeniu szczepienia do czasu ustąpienia gorączki. Można się jednak zaszczepić się w przypadku niewielkiej gorączki lub łagodnego zakażenia górnych dróg oddechowych, takiego jak przeziębienie.
- Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta występują problemy z krwawieniem, skłonność do powstawania siniaków lub jeśli pacjent przyjmuje leki zapobiegające powstawaniu zakrzepów krwi.
- Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta występuje osłabienie układu immunologicznego lub jeśli pacjent przyjmuje leczenie wpływające na układ immunologiczny, np. leki przeciwnowotworowe (chemioterapia) lub leki kortykosteroidowe (patrz punkt „Celldemic a inne leki”).
- Lekarz powinien poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia drgawek, szczególnie jeśli u pacjenta występuje w wywiadzie padaczka.

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek, Celldemic może nie chronić w pełni wszystkich zaszczepionych osób.

Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy

Obecnie nie zaleca się stosowania szczepionki u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w tej grupie wiekowej.

Szczepionka Celldemic a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym lekach wydawanych bez recepty, jak również o niedawnym przyjęciu innej szczepionki.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarki przed zastosowaniem tej szczepionki. Lekarz musi ocenić korzyści i potencjalne ryzyko podania szczepionki.

Brak danych dotyczących stosowania szczepionki Celldemic w okresie karmienia piersią. Nie oczekuje się przenikania szczepionki Celldemic do mleka matki i nie przewiduje się wpływu na dzieci karmione piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Niektóre działania niepożądane wymienione w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane” mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Przed rozpoczęciem prowadzenia pojazdu i obsługiwania maszyn należy odczekać, aż objawy te ustąpią.

Szczepionka Celldemic zawiera sód i potas

Szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

3. Jak stosować szczepionkę Celldemic

Szczepionkę podaje lekarz lub pielęgniarka zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Dorośli i dzieci w wieku 6 miesięcy i starsze:

Jedna dawka (0,5 ml) szczepionki zostanie wstrzyknięta w ramię (mięsień naramienny) lub w górną część uda, w zależności od wieku i masy mięśniowej pacjenta.

Drugą dawkę szczepionki należy podać po upływie przynajmniej 3 tygodni.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, Celldemic może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo ciężkie działania niepożądane

Po szczepieniu mogą wystąpić reakcje alergiczne, które mogą być ciężkie. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub udać się na oddział ratunkowy najbliższego szpitala, jeśli u pacjenta wystąpią następujące oznaki lub objawy reakcji alergicznej:

- trudności z oddychaniem
- zawroty głowy
- słabe i szybkie tętno
- wysypka

Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, może być konieczna pilna pomoc lekarska lub hospitalizacja.

Inne działania niepożądane

Inne działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas stosowania szczepionki Celldemic, są wymienione poniżej.

Dorośli w wieku 18 lat i starsi

W badaniach klinicznych z udziałem osób dorosłych, w tym osób w podeszłym wieku, wystąpiły następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem szczepionki Celldemic:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- ból w miejscu wstrzyknięcia
- ból mięśni
- ból stawów
- ból głowy
- zmęczenie

- złe ogólne samopoczucie

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- nudności
- utrata łaknienia
- dreszcze
- siniaki w miejscu wstrzyknięcia
- stwardnienie skóry w miejscu wstrzyknięcia
- gorączka

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- obrzęk gruczołów chłonnych (limfadenopatia)
- zawroty głowy
- biegunka
- wymioty
- wysypka
- świąd
- zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia (rumień)
- krwawienie w miejscu wstrzyknięcia

Osoby w podeszłym wieku w wieku 65 lat i starsze na ogół zgłaszały mniej działań niepożądanych w porównaniu z młodszymi dorosłymi.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 miesięcy do 18 lat

Poniższe działania niepożądane zgłoszono w badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat.

6 miesięcy do poniżej 6 lat

Bardzo często

- zmniejszenie łaknienia
- tkliwość w miejscu wstrzyknięcia
- senność
- drażliwość
- gorączka

Często

- zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia (rumień)
- stwardnienie skóry w miejscu wstrzyknięcia
- wymioty
- biegunka

6 do poniżej 18 lat

Bardzo często

- ból głowy
- nudności
- zmniejszenie łaknienia
- ból mięśni
- ból stawów
- ból w miejscu wstrzyknięcia
- zmęczenie
- ogólne złe samopoczucie

Często

- zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia (rumień)
- stwardnienie skóry w miejscu wstrzyknięcia
- gorączka
- wymioty
- biegunka

Następujące dodatkowe działania niepożądane zgłaszano ogólnie podczas stosowania szczepionek przeciw grypie sezonowej oraz szczepionki pandemicznej podobnej do szczepionki Celldemic:

- przejściowy spadek liczby płytek we krwi, co może prowadzić do krwawień lub siniaków (przejściowa małopłytkowość)
- reakcje alergiczne, które mogą przebiegać z dusznością, świstem oddechowym, obrzękiem gardła lub prowadzić do niebezpiecznego spadku ciśnienia krwi, który nieleczony może prowadzić do wstrząsu. Lekarze są świadomi tej możliwości i w takich przypadkach mają dostęp do awaryjnego leczenia doraźnego.
- zaburzenia neurologiczne, takie jak silny kłujący lub pulsujący ból wzdłuż jednego lub większej liczby nerwów (neuralgia), mrowienie (parestezje), zapalenie nerwów, drgawki (konwulsje), zapalenie ośrodkowego układu nerwowego (zapalenie mózgu i rdzenia), rodzaj paraliżu określane jako zespół Guillaina-Barrégo, omdlenie lub uczucie nadchodzącego omdlenia (stan przedomdleniowy), senność
- nieregularne lub mocne bicie serca (kołatanie serca), szybsze niż normalne bicie serca (tachykardia)
- zapalenie naczyń krwionośnych, które może powodować wysypkę, ból stawów i problemy z nerkami
- uogólnione reakcje skórne, w tym pokrzywka, nieswoista wysypka, nieprawidłowy obrzęk skóry, zwykle wokół oczu, warg, języka, dłoni lub stóp, spowodowany reakcją alergiczną (obrzęk naczynioruchowy)
- rozległy obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę
- kaszel
- ból kończyn, osłabienie mięśni
- ból brzucha
- ogólne osłabienie

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać szczepionkę Celldemic

Szczepionkę należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować szczepionki Celldemic po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i etykiecie po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Wyrzucić, jeśli szczepionka była zamrożona. Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera szczepionka Celldemic

- Substancja czynna:

Substancjami czynnymi szczepionki są oczyszczone białka wirusa (hemaglutynina i neuraminidaza).

Jedna dawka (0,5 ml) szczepionki zawiera 7,5 mikrograma hemaglutyniny ze szczepu wirusa grypy A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) namnożonego w komórkach psiej nerki Madin- Darby'ego (MDCK) — specjalnej hodowli komórek, w której hoduje się wirusa grypy.

- Adiuwant:

Szczepionka zawiera MF59C.1 — substancję zwaną „adiuwantem”. Adiuwanty są dodawane do niektórych szczepionek w celu przyspieszenia, ulepszenia i/lub przedłużenia ochronnego działania szczepionki. MF59C.1 to adiuwant zawierający skwalen, polisorbat 80, sorbitanu trioleinian, sodu cytrynian i kwas cytrynowy.

- Pozostałe składniki:

Pozostałe składniki to: sodu chlorek, potasu chlorek, magnezu chlorek sześciowodny, disodu fosforan dwuwodny, potasu diwodorofosforan i woda do wstrzykiwań, patrz punkt 2. Szczepionka Celldemic zawiera sód i potas.

Jak wygląda szczepionka Celldemic i co zawiera opakowanie

Szczepionka Celldemic jest mlecznobiałą zawiesiną.

Szczepionka jest dostarczana w gotowej do użycia strzykawce zawierającej pojedynczą dawkę (0,5 ml) do wstrzyknięcia, w opakowaniu zawierającym 10 ampułko-strzykawkę z systemem Luer Lock. Igły nie są dołączone.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Holandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Na wypadek rzadko występującej reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki należy zapewnić dostępność odpowiedniego leczenia i nadzoru lekarskiego.

Delikatnie wstrząsnąć przed użyciem. Po wstrząśnięciu prawidłowy wygląd szczepionki Celldemic to mlecznobiała zawiesina.

Przed podaniem należy wzrokowo sprawdzić zawartość każdej ampułko-strzykawki pod kątem obecności cząstek stałych i/lub zmiany w wyglądzie. W przypadku zaobserwowania cząstek lub innych zmian nie podawać szczepionki.

Aby użyć ampułko-strzykawki bez igły, z systemem Luer Lock, należy zdjąć nasadkę z końcówki, odkręcając ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara. Po zdjęciu nasadki z końcówki nałożyć igłę na strzykawkę, wkręcając ją w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, aż do zablokowania. Należy używać igły sterylnej o odpowiednim rozmiarze do wstrzyknięć domięśniowych. Po zablokowaniu igły należy zdjąć osłonkę igły i podać szczepionkę.