

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Celldemic injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte
Zoonotisk influenzavaccine (H5N1) (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret, fremstillet i cellekulturer).

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Influenzavirusoverfladeantigener (hæmagglutinin og neuraminidase), inaktiverede, fra følgende stamme*:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-lignende stamme (NIBRG-23) (clade 2.2.1) 7,5 mikrogram**
pr. 0,5 ml dosis

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

** udtrykt i mikrogram hæmagglutinin.

Adjuvans MF59C.1 indeholdende pr. 0,5 ml dosis:

squalen	9,75 milligram
polysorbat 80	1,175 milligram
sorbitantrioleat	1,175 milligram
natriumcitrat	0,66 milligram
citronsyre	0,04 milligram

Celldemic kan indeholde spor af beta-propiolacton, polysorbat 80 og cetyltrimethylammoniumbromid, som anvendes i fremstillingsprocessen (se pkt. 4.3).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension (injektion).
Mælkehvid suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Celldemic er indiceret til aktiv immunisering mod undertypen H5N1 af influenza A-virus hos voksne og børn i alderen 6 måneder og ældre.

Celldemic skal anvendes i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne og børn i alderen fra 6 måneder

Celldemic administreres intramuskulært i et forløb med 2 doser på hver 0,5 ml. Det anbefales at administrere den anden dosis 3 uger efter den første dosis.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre individer i alderen ≥ 65 år.

Pædiatrisk population (spædbørn i alderen < 6 måneder)

Celldemic sikkerhed og virkning hos spædbørn i alderen under 6 måneder er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Boosterdosis

Behovet for en eller flere boosterdosier efter det primære vaccinationsprogram er ikke klarlagt. Der er observeret tidlig aftagning af antistofniveauer, især hos voksne (se pkt. 5.1).

Udskiftelighed

Der foreligger ingen data, der understøtter, at Celldemic kan udskiftes med andre monovalente H5-vacciner.

Administration

Celldemic skal administreres intramuskulært.

For individer i alderen 12 måneder og ældre er det foretrukne injektionssted deltamusklen i overarmen; for spædbørn i alderen 6 til under 12 måneder er det foretrukne injektionssted anterolateralt i låret.

Vaccinen må ikke injiceres intravaskulært, subkutant eller intradermalt.

Vaccinen må ikke blandes med andre vacciner eller lægemidler i samme sprøjte.

For forholdsregler, der skal tages før administration af vaccinen, se pkt. 4.4.

For instruktioner om håndtering og bortskaffelse, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for eventuelle sporstoffer, såsom beta-propiolacton, cetyltrimethylammoniumbromid og polysorbat 80. Anafylaktisk (dvs. livstruende) reaktion efter en tidligere dosis af en influenzavaccine i anamnesen.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhed og anafylaksi

Der skal altid være relevant medicinsk behandling og monitorering til rådighed i tilfælde af en anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen. Tæt observation i mindst 15 minutter efter vaccinationen anbefales.

Angstrelaterede reaktioner

Der kan opstå angstrelaterede reaktioner, herunder vasovagale reaktioner (synkope), hyperventilation eller belastningsrelaterede reaktioner i forbindelse med vaccination som et psykogent respons på injektion med kanylen. Det er vigtigt at træffe foranstaltninger for at undgå tilskadekomst som følge af besvimelse.

Samtidig sygdom

Vaccinationen bør udsættes hos individer, der lider af akut svær febril sygdom eller akut infektion. Tilstedeværelse af en ubetydelig infektion og/eller let feber bør dog ikke forsinke vaccinationen.

Trombocytopeni og koagulationsforstyrrelser

Ligesom med andre intramuskulære vaccinationer skal vaccinen gives med forsigtighed til individer, der får antikoagulerende behandling, eller individer med trombocytopeni eller en hvilken som helst koagulationsforstyrrelse (såsom hæmofili), da der kan forekomme blødning eller blå mærker efter en intramuskulær administration hos disse individer.

Begrænsninger af vaccins effektivitet

Der er ikke fastlagt noget immunkorrelat for beskyttelse mod influenza A (H5N1).

Baseret på humorale immunrespons på vaccinstammen A/turkey/Turkey/1/2005 efter to doser Celldemic fremkaldes der, som med enhver anden vaccine, ikke nødvendigvis et beskyttende immunrespons hos alle vaccinerede.

Der er observeret en vis grad af krydsreaktiv immunitet mod H5N1-vira af clader, der er forskellige fra vaccinstammens og efter en heterolog (H5N6) booster-dosis (se pkt. 5.1). Graden af beskyttelse, der eventuelt fremkaldes mod stammer af andre undertyper eller clader, er dog ukendt.

Beskyttelsens varighed

Beskyttelsens varighed efter det primære vaccinationsprogram kendes ikke.

Der blev observeret et fald i antistof-titre ved vurdering 6 og 12 måneder efter den primære vaccinationsserie.

Immunsvækkede individer

Vaccins virkning, sikkerhed og immunogenicitet er ikke blevet vurderet hos immunsvækkede individer, herunder individer der får immunsupprimerende behandling. Celldemics immunrespons kan være lavere hos immunsupprimerede individer og kan være utilstrækkeligt til at yde beskyttelse.

Krampeanfald

Selvom der ikke foreligger data fra anvendelse af Celldemic efter markedsføring, blev der indberettet tilfælde af krampeanfald (med og uden feber) under pandemien i 2009 for H1N1-vacciner fremstillet med adjuvansen MF59, som også anvendes i Celldemic.

De fleste feberkramper opstod hos pædiatriske personer. Nogle tilfælde blev observeret hos personer med epilepsi i anamnesen. Der skal udvises særlig opmærksomhed med hensyn til personer, der lider af epilepsi, og lægen skal informere de vaccinerede (eller forældrene) om risikoen for, at der opstår krampeanfald. (Se pkt. 4.8).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Natrium

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Kalium

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. dosisenhed, dvs. den er i det væsentlige kaliumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Hvis Celldemic gives samtidig med en eller flere andre injicerbare vacciner, skal vaccinerne altid administreres i forskellige ekstremiteter. Bemærk, at bivirkningerne kan blive forstærket.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Celldemic til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet, se pkt. 5.3.

Sundhedsudbydere skal vurdere fordelene og de potentielle risici ved administration af vaccinen til gravide kvinder under hensyntagen til de officielle anbefalinger.

Amning

Celldemic er ikke blevet evalueret under amning. Vaccinen forventes ikke at blive udskilt i human mælk, og påvirkning af nyfødte/spædbørn, der ammes, forventes ikke.

Fertilitet

Et studie af reproduktions- og udviklingstoksicitet hos hunkaniner, der fik doser af Celldemic, viste ingen forringelse af fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Celldemic påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle af de bivirkninger, der er nævnt i pkt. 4.8, kan dog påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Voksne i alderen 18 år og ældre

De mest almindelige lokale og systemiske reaktioner, der er indberettet for voksne inden for 7 dage efter administration, er smerter på injektionsstedet (51 %), træthed (22 %), hovedpine (20 %), utilpashed (19 %), myalgi (14 %) og artralgi (11 %).

Svære reaktioner hos personer, der fik aH5N1c, blev indberettet for 1 % eller færre forsøgspersoner for hver reaktion. Reaktogeniciteten var højere efter første dosis end efter anden dosis.

Data om sikkerheden ved en heterolog booster-dosis med aH5N6c blev evalueret i studie V89_18E1, hvor 258 forsøgspersoner blev vaccineret. Blandt studiedeltagerne havde 158 forsøgspersoner fået aH5N1c i studie V89_18 ca. 6 år tidligere. Sikkerhedsprofilen efter én eller to doser af aH5N6c heterolog booster var sammenlignelig med sikkerhedsprofilen, der blev observeret i kliniske studier med aH5N1c.

Bivirkninger i tabelform

Bivirkningernes hyppigheder er baseret på tre kliniske studier med 3 579 forsøgspersoner (se pkt. 5.1).

Bivirkningerne er anført i henhold til følgende MedDRA-hyppighedskonvention og efter systemorganklasse: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$).

Tabel 1: Bivirkninger indberettet hos voksne i alderen 18 år og ældre

MedDRA-systemorganklasse	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)
Blod og lymfesystem			Lymfadenopati
Nervesystemet	Hovedpine		Svimmelhed
Mave-tarm-kanalen		Appetitløshed, kvalme	Diarré, opkastning
Hud og subkutane væv			Udslæt, pruritus
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi, artralgi		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Smerter på injektionsstedet, træthed, utilpashed	Kulderystelser, blå mærker på injektionsstedet, induration på injektionsstedet, feber	Erytem på injektionsstedet, blødning på injektionsstedet

Ældre population

Ældre individer i alderen 65 år og ældre indberettede generelt færre lokale og systemiske reaktioner ved forespørgsel end yngre voksne.

Pædiatrisk population i alderen 6 måneder til under 18 år

Kliniske sikkerhedsdata for Celldemic hos børn i alderen 6 måneder til under 18 år blev indsamlet i studie V89_11.

Dette randomiserede, kontrollerede, observatørblindede fase 2-multicenterstudie blev udført hos børn i alderen 6 måneder til under 18 år, som modtog to vaccinedoser på enten 0,5 ml (7,5 mikrogram HA fra H5N1 med 0,25 ml MF59) eller 0,25 ml (3,75 mikrogram HA fra H5N1 med 0,125 ml MF59) med 21 dages mellemrum.

I alt modtog 658 forsøgspersoner i sikkerhedspopulationen mindst én dosis (7,5 mikrogram dosis, N=329; 3,75 mikrogram dosis, N=329).

Lokale og systemiske bivirkninger blev indsamlet ved forespørgsel i 7 dage efter vaccination efter hver vaccination hos alle børnene, som var inddelt i to alderskohorter (6 måneder til <6 år og 6 til <18 år).

Både i dosisgruppen med 7,5 mikrogram og 3,75 mikrogram var størstedelen af de lokale og systemiske bivirkninger, der blev indsamlet ved forespørgsel, af mild til moderat intensitet og forsvandt inden for få dage. Hyppigheden af lokale og systemiske bivirkninger, der blev indsamlet ved forespørgsel, var omtrent ens for doserne 7,5 mikrogram og 3,75 mikrogram.

De mest almindelige ($\geq 10\%$) lokale og systemiske reaktioner, der blev indberettet ved forespørgsel inden for 7 dage efter administration af Celldemic til børn i alderen 6 måneder til under 6 år, var ømhed på injektionsstedet (56 %), irritabilitet (30 %), søvnighed (25 %), ændrede spisevaner (18 %) og feber (16 %).

De mest almindelige ($\geq 10\%$) lokale og systemiske reaktioner, der blev indberettet ved forespørgsel inden for 7 dage efter administration af Celldemic til børn i alderen 6 til under 18 år, var smerter på injektionsstedet (68 %), myalgi (30 %), træthed (27 %), utilpashed (25 %), hovedpine (22 %), appetitløshed (14 %), kvalme (13 %) og artralgi (13 %).

Lokale og systemiske bivirkninger indberettet hos forsøgspersoner, der fik enten doser på 7,5 mikrogram eller 3,75 mikrogram aH5N1c fra studie V89_11, er vist i tabel 2 nedenfor.

De indberettede bivirkninger er anført i henhold til følgende MedDRA-hyppighedskonvention og efter systemorganklasse: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $<1/10$).

Tabel 2: Bivirkninger hos børn i alderen 6 måneder til under 18 år

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed	
		6 måneder til < 6 år	6 til < 18 år
Nervesystemet	Hovedpine		Meget almindelig
Mave-tarm-kanalen	Kvalme		Meget almindelig
	Nedsat appetit ¹	Meget almindelig	Meget almindelig
	Opkastning	Almindelig	Almindelig
	Diarré	Almindelig	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi		Meget almindelig
	Artralgi		Meget almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Smerter/ømhed på injektionsstedet ²	Meget almindelig	Meget almindelig
	Erytem på injektionsstedet	Almindelig	Almindelig
	Induration på injektionsstedet	Almindelig	Almindelig
	Træthed		Meget almindelig
	Somnolens ³	Meget almindelig	
	Utilpashed		Meget almindelig
	Irritabilitet	Meget almindelig	
	Feber	Meget almindelig ⁴	Almindelig

¹ Termerne "Ændrede spisevaner" og "Appetitløshed" blev indsamlet for børn i alderen henholdsvis 6 måneder til <6 år og 6 til < 18 år.

² Smerter på injektionsstedet blev indsamlet for børn i alderen 6 måneder til <6 år.

³ Termen "Søvnighed" blev indsamlet for børn alderen 6 måneder til <6 år.

⁴ I aldersgruppen 6 måneder til <6 år blev feber indberettet med en hyppighed på 16 % for forsøgspersoner, der fik dosen på 7,5 mikrogram, og 8 % for forsøgspersoner, der fik dosen på 3,75 mikrogram.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er ingen erfaring efter markedsføring efter administration af Celldemic. Følgende uønskede hændelser efter markedsføring er imidlertid blevet indberettet efter anvendelse af influenzavacciner generelt (tabel 3).

Tabel 3: Erfaring efter markedsføring indberettet efter anvendelse af influenzavacciner generelt

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkning ¹
Immunsystemet	Allergiske reaktioner, såsom umiddelbar overfølsomhed, anafylaksi, inklusive dyspnø, bronkospasme, laryngealt ødem, som i sjældne tilfælde medfører anafylaktisk shock
Nervesystemet	Neuralgi, paræstesi, neuritis, konvulsioner, encefalomyelitis, Guillain-Barré syndrom, angstrelaterede reaktioner på vaccination, inklusive præsynkope og synkope
Vaskulære sygdomme	Vaskulitis, som kan være associeret med forbigående nyrepåvirkning
Hud og subkutane væv	Generaliserede hudreaktioner, såsom urticaria, uspecifikt udslæt og lokale allergiske reaktioner, inklusive angioødem
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Omfattende hævelse af den vaccinerede ekstremitet

¹Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Desuden er følgende uønskede hændelser blevet indberettet fra overvågning efter markedsføring med aH1N1 (en monovalent influenzavaccine godkendt til anvendelse fra alderen 6 måneder under influenzapandemien i 2009 og indeholdende samme MF59-adjuvans som Celldemic) (tabel 4).

Tabel 4: Erfaring efter markedsføring indberettet efter anvendelse af en lignende pandemisk influenzavaccine (aH1N1)

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkning ¹
Nervesystemet	Somnolens
Hjerte	Palpitation, takykardi
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste
Mave-tarm-kanalen	Mavesmerter
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskelsvaghed, smerter i ekstremiteterne
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni

¹Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med overdosering med Celldemic-vaccine. I tilfælde af overdosering anbefales monitorering af vitale funktioner og eventuelt symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vacciner, influenzavaccine, ATC-kode: J07BB02.

Virkningsmekanisme

Celldemic giver aktiv immunisering mod den influenzavirusstamme, der er indeholdt i vaccinen. Celldemic inducerer humorale antistoffer mod hæmagglutiner fra H5-undertypen af influenza A-virusser. Disse antistoffer neutraliserer influenzavirusser. Specifikke niveauer af antistoftitre for hæmagglutinationshæmning (HI) efter vaccination med inaktiverede influenzavacciner har ikke været korreleret med beskyttelse mod influenzavirus, men HI-antistoftitre er blevet anvendt som mål for vaccins virkning. Antistof mod én influenzavirustype eller -undertype giver begrænset eller ingen beskyttelse mod en anden. Desuden beskytter antistof mod én antigenvariant af influenzavirus ikke nødvendigvis mod en ny antigenvariant af samme type eller undertype. Celldemic indeholder adjuvansen MF59C.1 (MF59), som er designet til at øge og udvide det antigenspecifikke immunrespons og forlænge immunresponsets varighed.

Voksne

Studie V89_18 var et randomiseret, observatørblindet, kontrolleret fase 3-multicenterstudie, der blev udført i USA med voksne i alderen 18 år og ældre, som fik enten aH5N1c eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) placebo-injektionsvæske, opløsning med 21 dages mellemrum. I alt fik 2 988 forsøgspersoner (18 til < 65 år N=1 488; ≥ 65 år N=1 500) i *per protocol*-populationen begge doser aH5N1c (N=2 249) eller placebo (N=739). Antistoftitre for hæmagglutinationshæmning (HI) mod stammen A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) blev evalueret i sera opnået 21 dage efter den anden dosis.

HI-titre blev vurderet i henhold til præspecificerede kriterier for andelen af forsøgspersoner med serokonvertering (defineret som en HI-titer før vaccination på < 1:10 og HI-titer efter vaccination på ≥ 1:40 eller en HI titer før vaccination på ≥ 1:10 og ≥ 4 gange stigning i HI-titer) og andelen af forsøgspersoner med en HI-titer ≥ 1:40. Vurdering af andelen af forsøgspersoner med serokonvertering eller en HI-titer ≥ 1:40 efter vaccination blev udført efter aldersgruppe (18 til < 65 år og ≥ 65 år). Succeskriterierne krævede, at den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for andelen af forsøgspersoner med serokonvertering var ≥ 40 % for forsøgspersoner i alderen 18 til under 65 år og ≥ 30 % for forsøgspersoner i alderen ≥ 65 år. For andelen af forsøgspersoner med en HI-titer > 1:40 var det et krav, at den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI skulle være ≥ 70 % for forsøgspersoner i alderen ≥ 18 til under 65 år og ≥ 60 % for forsøgspersoner i alderen ≥ 65 år.

Hos forsøgspersoner i alderen 18 til under 65 år og forsøgspersoner i alderen ≥ 65 år var de præspecificerede kriterier for andelen af forsøgspersoner med serokonvertering og en HI-titer ≥ 1:40 opfyldt 21 dage efter den anden vaccination (tabel 5). I studie V89_04 for voksne i alderen 18 til under 65 år og studie V89_13 for voksne i alderen 65 år og ældre blev der observeret sammenlignelige immunogenicitetsresultater.

Tabel 5. Serokonverteringsrater, procentvist antal forsøgspersoner med HI-titre $\geq 1:40$ og geometriske gennemsnit af titerratioer (*geometric mean titre ratios* (GMR)) efter aH5N1c eller placebo (21 dage efter 2 vaccinationer) (PPS^a – studie V89_18)

	Voksne i alderen 18 til under 65 år		Voksne i alderen 65 år og ældre	
	aH5N1c (N=1 076)	Placebo (N = 349)	aH5N1c (N=1.080)	Placebo (N=351)
Serokonvertering^b (95 % CI)	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 $\geq 1:40$ (95 % CI)	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 % CI)	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: *Per Protocol Set*, forsøgspersoner, der har modtaget 2 doser aH5N1c korrekt i henhold til protokollen

^b Serokonvertering defineres som en HI-titer før vaccination på $< 1:10$ og en HI-titer efter vaccination på $\geq 1:40$ eller en HI-titer før vaccination på $\geq 1:10$ og en ≥ 4 gange stigning i HI-titer.

^c Geometriske gennemsnit af HI-titre på dag 43 i forhold til dag 1

Fed skrift viser, at det præspecificerede kriterie var opfyldt, dvs. en nedre grænse af det 2-sidede 95 % konfidensinterval for serokonvertering på ≥ 40 %, og for andelen af forsøgspersoner med HI-antistoftitre på $\geq 1:40$ en nedre grænse af det 2-sidede 95 % konfidensinterval på ≥ 70 % for forsøgspersoner i alderen 18 til under 65 år og ≥ 60 % for forsøgspersoner i alderen 65 år og ældre.

Analysen MicroNeutralisation (MN) blev anvendt til at måle immunologisk respons mod den homologe stamme hos et delsæt på 76 voksne i alderen 18 til < 65 år i studie V89_18. Måling med MN-analysen viste, at der blev opnået en stigning på mindst 4 gange fra *baseline*-titrene på dag 43 hos 90 % af forsøgspersonerne, og der var opnået en stigning på mindst 24 gange i GMT på dag 43 sammenlignet med dag 1.

Der blev observeret et fald i antistoftitre 6 måneder efter den primære vaccinationsserie, med GMR-værdier på 1,53 [95 % CI: 1,44; 1,61] hos voksne i alderen 18 til < 65 år og 0,97 [95 % CI: 0,91; 1,02] hos voksne i alderen ≥ 65 år. Der blev observeret lidt højere, men overordnet set sammenlignelige GMR-værdier ved 12-måneders tidspunktet i fase 2-studierne V89_04 (GMR 1,95 [95 % CI: 1,73; 2,19] hos voksne i alderen 18 til < 65 år) og V89_13 (GMR 1,97 [97,5 % CI: 1,76; 2,2] hos voksne i alderen ≥ 65 år). Der foreligger ingen data ud over 12 måneder.

Krydsreaktivitetsdata hos voksne

Krydsreaktivt immunrespons fremkaldt af A/turkey/Turkey/1/2005 (clade 2.2.1)

I fase 2-studierne, V89_04 og V89_13, blev immunrespons evalueret mod fem heterologe H5N1-stammer: A/Anhui/1/2005 (clade 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (clade 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (clade 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1.3) og A/Vietnam/1203/2004 (clade 1) tre uger efter den anden vaccination. De geometriske gennemsnit af HI-titre (GMT) på dag 43 i forhold til dag 1 steg mellem 2 og 7,3 gange hos forsøgspersoner i alderen 18 til < 65 år (studie V89_04) og mellem 1,5 og 4,8 gange hos forsøgspersoner i alderen ≥ 65 år (studie V89_13). Det procentvise antal forsøgspersoner med serokonvertering eller en HI-titer $\geq 1:40$ på dag 43 varierede fra 28 % til 64 % hos forsøgspersoner i alderen 18 til < 65 år og fra 17 % til 57 % hos forsøgspersoner i alderen ≥ 65 år. Tabel 6 viser data for immunrespons mod de heterologe H5N1-stammer.

Tabel 6. Serokonverteringsrater, procentvis antal forsøgspersoner med HI-titre $\geq 1:40$ og geometriske gennemsnit af titerratioer (*geometric mean titre ratios* (GMR)) efter aH5N1c

(21 dage efter 2 vaccinationer) mod heterologe H5N1-stammer hos forsøgspersoner i alderen 18 til < 65 år og i alderen ≥ 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
Serokonvertering^b (97,5 % CI)	28 % (16; 41)	55 % (41; 69)	55 % (41; 69)	35 % (22; 49)	52 % (38; 66)
HI-titer ≥ 1:40 (97,5 % CI)	28 % (16; 41)	58 % (44; 71)	64 % (50; 76)	35 % (22; 49)	54 % (40; 67)
GMR dag 43/dag 1^c (95 % CI)	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 i alderen ≥ 65 år (V89_13) N=35				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Serokonvertering^b (95 % CI)	17 % (6; 36)	43% (24; 63)	46% (27; 66)	26% (11; 46)	43% (24; 63)
HI-titer ≥ 1:40 (95 % CI)	17 % (6; 36)	49% (29; 68)	57 % (37; 76)	26% (11; 46)	51 % (32; 71)
GMR dag 43/dag 1^c (95 % CI)	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: *Full Analysis Set*, forsøgspersoner, der har modtaget mindst én studie vaccination og leveret immunogenicitetsdata på dag 1 og dag 43

^b Serokonvertering defineres som en HI-titer før vaccination på < 1:10 og en HI-titer efter vaccination på ≥ 1:40 eller en HI-titer før vaccination på ≥ 1:10 og en ≥ 4 stigning i HI-titer.

^c Geometriske gennemsnit af HI-titre på dag 43 i forhold til dag 1

Anvendelse af analysen MicroNeutralisation (MN) mod de 5 heterologe stammer gav en stigning på mindst 4 gange fra *baseline*-titrene på dag 43 hos 32 % til 88 % af forsøgspersonerne i alderen 18 til < 65 år og hos 26 % til 74 % af forsøgspersonerne i alderen ≥ 65 år. MN-GMT på dag 43 sammenlignet med dag 1 steg mellem 4,8 og 34 gange hos forsøgspersoner i alderen 18 til < 65 år (studie V89_04) og mellem 3,7 og 12 gange hos forsøgspersoner i alderen ≥ 65 år (studie V89_13).

Immunrespons efter heterolog aH5N6c boostervaccination

Immunogeniciteten af en heterolog boostervaccination med aH5N6c hos voksne i alderen 18 år og ældre blev vurderet i studie V89_18E1. Dette var et randomiseret, observatørblindet multicenterstudie, hvor forsøgspersoner, der fik 2 doser Celldemic ca. 6 år tidligere i studie V89_18 (primede forsøgspersoner), blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten to doser aH5N6c-vaccine indeholdende 7,5 mikrogram HA A/Guangdong/18SF020/2018 (H5N6, clade 2.3.4.4h) med MF59-adjuvans med 3 ugers mellemrum eller én dosis aH5N6c-vaccine på dag 1 og saltvandsplacebo på dag 22. Forsøgspersoner, der ikke havde fået Celldemic, blev betragtet som ikke-primede. Antistofititer for hæmagglutinationshæmning (HI) mod stammen A/turkey/Turkey/1/2005 (clade 2.2.1) blev evalueret i sera indhentet 21 dage efter den anden dosis. HI-titre på dag 43 sammenlignet med dag 1 steg fra 30,8 til 31,7 gange hos primede forsøgspersoner, der fik hhv. to doser aH5N6c (gruppe 1) eller én dosis aH5N6c og én dosis saltvandsplacebo (gruppe 2), og 2,1 gange hos ikke-primede forsøgspersoner. Procentdelen af forsøgspersoner med serokonvertering eller en HI-titer på ≥ 1:40 på dag 43 lå intervallet fra 89,6 % til 93,1 % hos primede forsøgspersoner (gruppe 1 og 2) og fra 13,4 % til 20,0 % hos ikke-primede forsøgspersoner. Tabel 7 viser data vedrørende immunresponsen mod den heterologe H5N1-stamme pr. gruppe.

Tabel 7. Serokonverteringsrater, procentvist antal forsøgspersoner med HI-titre $\geq 1:40$ og stigninger i geometriske gennemsnit (*geometric mean fold increases* (GMFI)) mod heterolog H5N1 efter boostervaccination med aH5N6c (21 dage efter anden vaccination) hos voksne i alderen 18 år og ældre (PPS^a – studie V89_18E1)

	Gruppe 1 (H5N1-primet: aH5N6c – aH5N6c) (N=74)	Gruppe 2 (H5N1-primet: aH5N6c – placebo) (N=69)	Gruppe 3 (Ikke-primet aH5N6c – aH5N6c) (N=95)
Serokonvertering^b (95 % CI)	89,6 % (79,7; 95,7)	90,2 % (79,8; 96,3)	13,4 % (6,9; 22,7)
HI-titer $\geq 1:40$ (95 % CI)	93,1 % (84,5; 97,7)	90,9 % (81,3; 96,6)	20,0 % (12,1; 30,1)
GMFI Dag 43/Dag 1^c (95 % CI)	30,8 (23,1; 41,0)	31,7 (23,4; 43,0)	2,1 (1,6; 2,8)

^a PPS: *Per Protocol Set*, forsøgspersoner, der har modtaget 2 doser aH5N6c korrekt i henhold til studieprotokollen

^b Serokonvertering defineres som en HI-titer før vaccination på $< 1:10$ og en HI-titer efter vaccination på $\geq 1:40$ eller en HI-titer før vaccination på $\geq 1:10$ og en ≥ 4 gange stigning i HI-titer.

^c Stigning i geometrisk gennemsnit (*geometric mean fold increase* (GMFI)): Forholdet mellem geometriske gennemsnit af HI-titre på dag 43 i forhold til dag 1

Ved anvendelse af MicroNeutralisation (MN)-analysen opnåede 98,6 % af forsøgspersonerne i gruppe 1, 95,7 % af forsøgspersonerne i gruppe 2 og 11,8 % af forsøgspersonerne i gruppe 3 serokonvertering mod den heterologe H5N1-stamme på dag 43. Stigning i geometrisk gennemsnit (GMFI) var 51,7 i gruppe 1, 50,5 i gruppe 2 og 1,7 i gruppe 3.

Pædiatrisk population i alderen 6 måneder til under 18 år

Immunogenicitetsdata for aH5N1c hos børn i alderen 6 måneder til < 18 år blev vurderet i studie V89_11. Dette randomiserede, kontrollerede, observatørblinded multicenterstudie blev udført hos børn i alderen 6 måneder til under 18 år, som modtog to doser på enten 7,5 mikrogram HA fra H5N1 med MF59 pr. 0,5 ml eller 3,75 mikrogram HA fra H5N1 med MF59 pr. 0,25 ml med 21 dages mellemrum.

I alt 577 forsøgspersoner i *full analysis*-populationen modtog dosen på 7,5 mikrogram dosis (N=329) eller dosen på 3,75 mikrogram (N=329). Forsøgspersonerne var inddelt i tre alderskohorter, 6 til < 36 måneder (N=177), 3 til < 9 år (N=193) og 9 til < 18 år (N=207); 53 % af forsøgspersonerne var af hankøn. 73 % af deltagerne var asiater, 22 % var hvide, 3 % var sorte eller afroamerikanere. HI-antistoftitre mod stammen A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) blev evalueret i sera opnået 21 dage efter den anden dosis hos tre alderskohorter (6 til < 36 måneder, 3 til < 9 år og 9 til < 18 år).

Andelen af forsøgspersoner med serokonvertering og en HI-titer på $\geq 1:40$ efter vaccination blev evalueret i henhold til præspecificerede kriterier. Succeskriteriet for andelen af forsøgspersoner med serokonvertering var, at den nedre grænse af det 2-sidede 97,5 % CI skulle være ≥ 40 %, og for andelen af forsøgspersoner med en HI-titer $> 1:40$ skulle den nedre grænse af det 2-sidede 97,5 % CI være ≥ 70 % for alle tre alderskohorter.

I alle tre alderskohorter (6 til < 36 måneder, 3 til < 9 år og 9 til < 18 år) var det præspecificerede kriterie for andelen af forsøgspersoner med serokonvertering og en HI-titer $\geq 1:40$ opfyldt 21 dage efter den anden vaccination med enten dosen på 7,5 mikrogram eller 3,75 mikrogram. Tabel 8 viser data for den anbefalede dosis.

Tabel 8. Serokonverteringsrater, procentvist antal forsøgspersoner med HI-titre $\geq 1:40$ og geometriske gennemsnit af titerratioer (*geometric mean titre ratios* (GMR)) efter vaccination med aH5N1c i studie V89_11 (FAS^a)

Formulering: 7,5 mikrogram HA / 100 % MF59				
	Samlet population	Aldersdelgrupper		
	6 måneder til < 18 år	6 til < 36 måneder	3 til < 9 år	9 til < 18 år
Serokonvertering^b (97,5 % CI)^c	96 % (93-98) N=279	99 % (94; 100) N=84	98 % (92; 100) N=93	92 % (85; 97) N=102
HI-titer $\geq 1:40$ (97,5 % CI)^c	96 % (92-98) N=287	98 % (92; 100) N=91	98 % (93; 100) N=94	92 % (85; 97) N=102
GMR dag 43/dag 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
Formulering: 3,75 mikrogram HA / 50 % MF59				
Serokonvertering^b (97,5 % CI)^c	86 % (81-90) N=288	94 % (87-98) N=85	86 % (77-92) N=98	79 % (70-86) N=105
HI-titer $\geq 1:40$ (97,5 % CI)^c	86 % (81-90) N=288	94 % (87-98) N=85	86 % (77-92) N=98	79 % (70-86) N=105
GMR dag 43/dag 1^d (97,5 % CI)^c	84 (61-116) N=288	116 (74-181) N=85	73 (44-121) N=98	58 (34-101) N=105

^a FAS: *Full Analysis Set*, forsøgspersoner, der har modtaget mindst én dosis på 7,5 eller 3,75 mikrogram aH5N1c og leveret immunogenicitetsdata på dag 1 og dag 43.

^b Serokonvertering defineres som en HI-titer før vaccination på $< 1:10$ og en HI-titer efter vaccination på $\geq 1:40$ eller en HI-titer før vaccination på $\geq 1:10$ og en ≥ 4 gange stigning i HI-titer.

^c 95 % CI anvendt for aldersdelgrupper

^d Geometriske gennemsnit af HI-titre på dag 43 i forhold til dag 1

Fed skrift viser, at det præspecificerede kriterie var opfyldt, dvs. en nedre grænse af det 2-sidede 97,5 % konfidensinterval for serokonvertering på ≥ 40 % og for andelen af forsøgspersoner med en HI antistof titer på $\geq 1:40$ en nedre grænse af det 2-sidede 97,5 % konfidensinterval på ≥ 70 %.

Analysen MicroNeutralisation (MN) blev anvendt til at evaluere immunologisk respons mod den homologe stamme (A/turkey/Turkey/1/2005) hos forsøgspersoner i alderen 6 måneder til < 18 år (N=69), som fik dosen på 7,5 mikrogram i studie V89_11. Måling med MN-analysen viste, at der blev opnået en stigning på mindst 4 gange fra *baseline*-titrene på dag 43 hos 100 % af forsøgspersonerne, og der var opnået en stigning på mindst 257 gange i GMT på dag 43 sammenlignet med dag 1.

Der blev observeret et fald i antistof titer ved vurdering 12 måneder efter den primære vaccinationsserie (GMR-værdier 7,5 mikrogram dosis: 12 [97,5 % CI: 8,76; 17]; 3,75 mikrogram dosis: 5,62 [97,5 % CI: 4,05; 7,81]), men GMR-værdierne var stadig højere end hos den voksne population. Der foreligger ingen data ud over 12 måneder.

Krydsreaktivitetsdata hos den pædiatriske population i alderen 6 måneder til under 18 år

Krydsreaktivt immunrespons fremkaldt af A/turkey/Turkey/1/2005 (clade 2.2.1)

Hos forsøgspersoner i alderen 6 måneder til under 18 år (studie V89_11), blev immunrespons evalueret mod fem heterologe H5N1-stammer: A/Anhui/1/2005 (clade 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (clade 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (clade 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1.3) og A/Vietnam/1203/2004 (clade 1) tre uger efter den anden vaccination. HI-GMT på dag 43 steg mellem 8 og 40 gange sammenlignet med dag 1. Det procentvise antal forsøgspersoner med serokonvertering eller en HI-titer $\geq 1:40$ på dag 43 varierede fra 32 % til 72 % hos forsøgspersoner i alderen 6 måneder til < 18 år. Tabel 9 viser data for immunrespons mod de heterologe H5N1-stammer.

Tabel 9. Serokonverteringsrater, procentvist antal forsøgspersoner med HI-titre $\geq 1:40$ og geometriske gennemsnit af titerratioer (*geometric mean titre ratios* (GMR)) efter aH5N1c (21 dage efter 2 vaccinationer) mod heterologe H5N1-stammer hos forsøgspersoner i alderen 6 måneder til < 18 år (FAS^a – Studie V89_11)

	Børn 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
Serokonvertering^b (97,5 % CI)	32 % (20; 46)	72 % (59; 84)	54 % (40; 67)	36 % (24; 50)	54 % (40; 68)
HI-titer $\geq 1:40$ (97,5 % CI)	32 % (20; 46)	72 % (59; 84)	54 % (40; 67)	36 % (24; 50)	54 % (40; 68)
GMR dag 43/dag 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: *Full Analysis Set*, forsøgspersoner, der har modtaget mindst én forsøgsvaccination og leveret immunogenicitetsdata på dag 1 og dag 43

^b Serokonvertering defineres som en HI-titer før vaccination på < 1:10 og en HI-titer efter vaccination på $\geq 1:40$ eller en HI-titer før vaccination på $\geq 1:10$ og en ≥ 4 gange stigning i HI-titer.

^c Geometriske gennemsnit af HI-titre på dag 43 i forhold til dag 1

MN-analyseresultater mod de 5 heterologe stammer viste, at en betydelig procentvis andel af de pædiatriske forsøgspersoner, i intervallet fra 83 % til 100 %, opnåede en stigning på mindst 4 gange i MN-titre på dag 43. MN-GMT på dag 43 sammenlignet med dag 1 steg mellem 13 og 160 gange hos forsøgspersoner i alderen 6 måneder til < 18 år (studie V89_11).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra studier af toksicitet efter gentagne doser samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Kaliumchlorid
Magnesiumchloridhexahydrat
Dinatriumphosphatdihydrat

Kaliumdihydrogenphosphat
Vand til injektionsvæsker.

For adjuvansen, se pkt. 2

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

1 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses. Vaccinen skal kasseres, hvis den har været nedfrosset.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre æske for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,5 ml i fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med stempelprop (brombutylgummi) og med påmonteret luer-lock-system. Kanyler medfølger ikke.

Pakning med 10 fyldte injektionssprøjter. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 1 dosis på 0,5 ml.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Omrystes forsigtigt før brug. Efter omrystning er vaccinen normale udseende en mælkehvid suspension.

Indholdet af hver fyldt injektionssprøjte skal inspiceres visuelt for partikler og/eller variation i udseendet før administration. Hvis et eller flere af disse forhold observeres, må vaccinen ikke administreres.

Når den fyldte injektionssprøjte med påmonteret luer-lock-system skal anvendes, fjernes hættten fra spidsen ved at skrue den af mod uret. Når hættten er fjernet fra spidsen, monteres der en kanylen på sprøjten ved at skrue den på med uret, indtil den låses fast. Anvend en steril kanylen i en egnet størrelse til intramuskulær injektion. Når kanylen er låst fast, fjernes kanylenbeskyttelsen, og vaccinen administreres.

Ikke anvendt vaccine samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1806/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. april 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EF foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Indsendelse af PSUR'er, når Celldemic anvendes under en influenzapandemi:

I en pandemisk situation er halvårlig indsendelse af PSUR'er ikke nødvendigvis tilstrækkelig hyppig til sikkerhedsovervågning af en pandemisk vaccine, hvor høje eksponeringsniveauer forventes i løbet af kort tid. En sådan situation kræver hurtig indberetning af sikkerhedsoplysninger, der kan have store konsekvenser for benefit/risk-forholdet under en pandemi. Hurtig analyse af kumulative sikkerhedsoplysninger vil på baggrund af eksponeringsomfanget være afgørende for regulatoriske beslutninger og beskyttelse af den population, der skal vaccineres.

Som følge deraf skal indehaveren af markedsføringstilladelsen, så snart pandemien erklæres og den zoonotiske vaccine anvendes, indsende hyppigere, forenklede PSUR'er med tidsintervaller, der defineret i risikostyringsplanen (RMP).

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**PAPÆSKE TIL INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Celldemic injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte
Zoonotisk influenzavaccine (H5N1) (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret, fremstillet i
cellekulturer)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Én dosis (0,5 ml) indeholder: Influenzavirusoverfladeantigener (hæmagglutinin and neuraminidase),
inaktiverede, opformeret i Madin Darby Canine Kidney (MDCK)-celler og adjuveret med MF59C.1 af
stammen:

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

Adjuvans MF59C.1: squalen, polysorbat 80, sorbitantrioleat, natriumcitrat, citronsyre.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumchlorid, kaliumchlorid, magnesiumchloridhexahydrat, dinatriumphosphat-
dihydrat, kaliumdihydrogenphosphat, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere
oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension.

10 fyldte injektionssprøjter (0,5 ml) uden kanyle

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Omrystes forsigtigt før brug.

Intramuskulær anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre æske for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1806/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Celldemic injektion
Zoonotisk influenzavaccine (H5N1)

i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Intramuskulær anvendelse

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Celldemic injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte

Zoonotisk influenzavaccine (H5N1) (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret, fremstillet i cellekulturer)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få denne vaccine, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Celldemic
3. Sådan får du Celldemic
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Celldemic er en vaccine, der anvendes til voksne og børn i alderen 6 måneder og ældre, og som skal gives ved forventning om eller under udbrud af zoonotiske influenzavirusser (dvs. som kan spredes fra dyr til mennesker) med pandemisk potentiale, med henblik på at forebygge influenza forårsaget af H5N1-virusser (fugleinfluenza).

Zoonotiske influenzavirusser smitter indimellem til mennesker og kan forårsage sygdom, der varierer fra milde infektioner i de øvre luftveje (næse- og halsinfektioner) over hurtigt fremadskridende influenzalignende sygdom til alvorlig lungebetændelse, akut lungesvigtssyndrom (shocklunge), shock og endda dødsfald. Infektioner hos mennesker forårsages primært af kontakt med smittede dyr, men spredes sig ikke let mellem mennesker.

Celldemic gives før eller under et udbrud af H5N1 med pandemisk potentiale. Den indeholder visse dele af H5N1-virusset, som er blevet inaktiveret på forhånd, så de ikke kan forårsage sygdom. Når en person får vaccinen, genkender immunsystemet virusdelene i vaccinen som "fremmede" og danner antistoffer imod dem. Når personen kommer i kontakt med virusset, vil disse antistoffer sammen med andre komponenter af immunsystemet være i stand til at dræbe virusset og hjælpe med at beskytte mod sygdommen. Ingen af stofferne i vaccinen kan forårsage influenza.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Celldemic

Få ikke Celldemic:

- hvis du er allergisk over for
 - de aktive stoffer eller et af de øvrige indholdsstoffer i Celldemic (angivet i punkt 6),

- beta-propiolacton, polysorbat 80 eller cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB), som er sporstoffer fra fremstillingsprocessen.
- hvis du har haft en alvorlig allergisk (f.eks. anafylaktisk) reaktion på en tidligere influenzavaccination.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får Celldemic.

FØR du får denne vaccine

- Din læge eller sygeplejerske vil sørge for, at der er relevant medicinsk behandling og overvågning til rådighed i tilfælde af, at der opstår en sjælden anafylaktisk reaktion (en meget alvorlig allergisk reaktion med symptomer som vejrtrækningsbesvær, svimmelhed, en svag og hurtig puls og udslæt på huden), efter at der er givet Celldemic.
- Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du er nervøs for vaccinationsprocessen, eller hvis du nogensinde er besvimet efter en indsprøjtning.
- Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du er akut syg, og et af symptomerne er feber. Lægen vil måske vælge at udsætte din vaccination, indtil din feber er væk. Du kan dog godt blive vaccineret, hvis du har let feber eller har en infektion i de øvre luftveje, som for eksempel en forkølelse.
- Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du har blødningsproblemer, nemt får blå mærker, eller hvis du tager medicin til forebyggelse af blodpropper.
- Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis dit immunsystem er svækket, eller hvis du får behandling, som påvirker dit immunsystem, f.eks. lægemidler mod kræft (kemoterapi) eller binyrebarkhormon (se punktet "Brug af andre lægemidler sammen med Celldemic").
- Lægen bør oplyse dig om risikoen for at få krampeanfald, især hvis du tidligere har lidt af epilepsi.

Ligesom alle andre vacciner yder Celldemic ikke nødvendigvis fuld beskyttelse til alle personer, der vaccineres.

Børn i alderen under 6 måneder

Vaccinen anbefales i øjeblikket ikke til børn i alderen under 6 måneder, da dens sikkerhed og virkning i denne aldersgruppe ikke er klarlagt.

Brug af andre lægemidler sammen med Celldemic

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler, herunder lægemidler, der er købt uden recept, eller hvis du for nylig har fået andre vacciner.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller sygeplejerske til råds, før du får denne vaccine. Lægen skal vurdere fordelene og de eventuelle risici ved, at du får vaccinen.

Der er ingen erfaring om brug af Celldemic til ammende kvinder. Celldemic forventes ikke at blive udskilt i modermælk, og der forventes derfor ingen virkninger på spædbørn, der ammes.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle af de virkninger ved vaccinationen, der er nævnt i punkt 4 (Bivirkninger), kan midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Vent med at føre motorkøretøj og betjene maskiner, til disse virkninger har fortaget sig.

Celldemic indeholder natrium og kalium

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. dosisenhed, dvs. den er i det væsentlige kaliumfri.

3. Sådan får du Celldemic

Lægen eller sygeplejersken giver vaccinen i overensstemmelse med de officielle anbefalinger.

Voksne og børn i alderen 6 måneder og ældre:

Der sprøjtes én dosis (0,5 ml) vaccine ind i overarmen (deltamusklen) eller øverst i låret, afhængig af din alder og muskelmasse.

Der bør gives endnu en dosis efter et interval på mindst 3 uger.

4. Bivirkninger

Celldemic kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget alvorlige bivirkninger

Der kan forekomme allergiske reaktioner efter vaccination, og de kan være alvorlige. Fortæl det straks til lægen, eller henvend dig til akutmodtagelsen på det nærmeste hospital, hvis du oplever følgende tegn eller symptomer på en allergisk reaktion:

- vejrtrækningsbesvær
- svimmelhed
- en svag og hurtig puls
- udslæt på huden

Hvis du får disse symptomer, kan du have brug for akut lægehjælp eller indlæggelse.

Andre bivirkninger

I det følgende nævnes nogle af de andre bivirkninger, der kan forekomme med Celldemic.

Voksne i alderen 18 år og ældre

Følgende bivirkninger er forekommet med Celldemic i kliniske studier med voksne, inklusive ældre:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Smerter på injektionsstedet
- Muskelsmerter (myalgi)
- Ledsmerter (artralgi)
- Hovedpine
- Træthed
- Almindelig utilpashed

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Kvalme
- Appetitløshed
- Kulderystelser
- Blå mærker på injektionsstedet
- Hårdt område i huden på injektionsstedet (induration)
- Feber

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Hævede lymfeknuder (lymfadenopati)
- Svimmelhed

- Diarré
- Opkastning
- Udslæt
- Kløe (pruritus)
- Rødme (erytem) på injektionsstedet
- Blødning på injektionsstedet

Ældre forsøgspersoner i alderen 65 år og ældre indberettede generelt færre reaktioner end yngre voksne.

Børn i alderen 6 måneder til under 18 år

Nedenstående bivirkninger blev indberettet i et klinisk studie med børn i alderen 6 måneder til under 18 år.

Aldersgruppen 6 måneder til under 6 år

Meget almindelig

- Nedsat appetit
- Ømhed på injektionsstedet
- Søvnighed
- Irritabilitet
- Feber

Almindelig

- Rødme (erytem) på injektionsstedet
- Hårdt område i huden på injektionsstedet (induration)
- Opkastning
- Diarré

Aldersgruppen 6 til under 18 år

Meget almindelig

- Hovedpine
- Kvalme
- Nedsat appetit
- Muskelsmerter (myalgi)
- Ledsmerter (artralgia)
- Smerter på injektionsstedet
- Træthed
- Almindelig utilpashed

Almindelig

- Rødme (erytem) på injektionsstedet
- Hårdt område i huden på injektionsstedet (induration)
- Feber
- Opkastning
- Diarré

Desuden er følgende bivirkninger blevet indberettet med anvendelse af sæsoninfluenzavacciner generelt og med en pandemisk vaccine, der ligner Celldemic.

- Midlertidigt lavt antal blodplader, hvilket kan medføre blødning eller blå mærker (forbigående trombocytopeni)
- Allergiske reaktioner, eventuelt med åndenød, pibende vejrtrækning, hævelse i svælget, eller som medfører et farligt blodtryksfald, som hvis det ikke behandles, kan medføre shock.

Lægerne er opmærksomme på denne risiko og har nødbehandling til rådighed til brug i sådanne tilfælde.

- Neurologiske forstyrrelser, som for eksempel en kraftig jagende eller dunkende smerte langs en eller flere nerver (neuralgi), snurren (paræstesi), nervebetændelse (neuritis), krampeanfald (konvulsioner), betændelse i centralnervesystemet (encefalomyelitis), en form for lammelse (Guillain-Barré syndrom), besvimelse (synkope) eller en følelse af at være tæt på at besvime (præsynkope), søvnighed (somnia)
- Uregelmæssig puls eller hjertebanken (palpitationer), puls, der er hurtigere end normalt (takykardi)
- Betændelse i blodkarrene, som kan give udslæt på huden, ledsmerter og nyreproblemer (vaskulitis)
- Generaliserede hudreaktioner, herunder nældefeber (urticaria), uspecifikt udslæt, abnorm hævelse af huden, som regel omkring øjnene, læberne, tungen, hænderne eller fødderne, som skyldes en allergisk reaktion (angiødem)
- Omfattende hævelse af den arm eller det ben, som vaccinationen blev givet i
- Hoste
- Smerter i arme og ben, muskelsvaghed
- Mavesmerter
- Generel svaghed (asteni)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar vaccinen utilgængeligt for børn.

Få ikke Celldemic efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses. Vaccinen skal kasseres, hvis den har været nedfrosset. Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den originale æske for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Celldemic indeholder:

- Aktivt stof:

De aktive stoffer i vaccinen er oprensede virusproteiner (kaldet hæmagglutinin og neuraminidase).

En dosis (0,5 ml) af vaccinen indeholder 7,5 mikrogram hæmagglutinin fra influenzavirusstammen A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1), som er opformeret i Madin Darby Canine Kidney (MDCK)-celler (det er en særlig cellekultur, som influenzavirussen dyrkes i).

- Adjuvans:

MF59C.1 indgår i denne vaccine som adjuvans. Adjuvanser er stoffer, der tilsættes til visse vacciner for at fremskynde, forbedre og/eller forlænge vaccins beskyttende virkninger. MF59C.1 er en adjuvans der indeholder squalen, polysorbat 80, sorbitantrioleat, natriumcitrat og citronsyre.

- Øvrige indholdsstoffer:

Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, kaliumchlorid, magnesiumchloridhexahydrat, dinatriumphosphatdihydrat, kaliumdihydrogenphosphat, og vand til injektionsvæsker, se punkt 2 ”Celldemic indeholder natrium og kalium”.

Udseende og pakningsstørrelser

Celldemic er en mælkevid suspension.

Den leveres i en brugsklar injektionssprøjte, som indeholder en enkelt dosis (0,5 ml) til injektion, i en pakning med 10 fyldte injektionssprøjter og med et påmonteret luer-lock-system. Kanyler medfølger ikke.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Der skal altid være relevant medicinsk behandling og monitorering til rådighed i tilfælde af en sjælden anafylaktisk hændelse efter administration af vaccinen.

Omrystes forsigtigt før brug. Efter omrystning er Celldemics normale udseende en mælkevid suspension.

Vaccinen skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Hvis der observeres fremmede partikler og/eller variationer i den fysiske fremtræden, må vaccinen ikke administreres.

Når den fyldte injektionssprøjte uden kanyler og med påmonteret luer-lock-system skal anvendes, fjernes hættens fra spidsen ved at skrue den af mod uret. Når hættens er fjernet fra spidsen, monteres der en kanyler på sprøjten ved at skrue den på med uret, indtil den låses fast. Anvend en steril kanyler i en egnet størrelse til intramuskulær injektion. Når kanylen er låst fast, fjernes kanylebeskyttelsen, og vaccinen administreres.