

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Celldemic инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка
Ваксина срещу зоонозен грип (H5N1) (повърхностен антиген, инактивирана, с адювант, получена в клетъчни култури).
Zoonotic influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted, prepared in cell cultures).

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Повърхностни антигени на грипен вирус (хемаглутинин и невраминидаза), инактивиран, от щам*:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-подобен щам* (NIBRG-23) (клон 2.2.1) 7,5 микрограма**
на доза от 0,5 ml

* размножен в клетки от кучешки бъбрек, по Madin Darby (Madin Darby Canine Kidney, MDCK)

** изразени в микрограма хемаглутинин.

Адювант MF59C.1, съдържащ на доза от 0,5 ml:

сквален	9,75 милиграма
полисорбат 80	1,175 милиграма
сорбитанов триолеат	1,175 милиграма
натриев цитрат	0,66 милиграма
лимонена киселина	0,04 милиграма

Celldemic може да съдържа остатъчни следи от бета-пропиолактон, полисорбат 80 и цетилтриметиламониев бромид, които се използват в процеса на производство (вж. точка 4.3).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия (инжекция)
Млечнобяла суспензия

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Celldemic е показан за активна имунизация против подтип H5N1 на вируса на грип А при възрастни и кърмачета на възраст 6 и повече месеци .

Celldemic трябва да се използва в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и деца от 6-месечна възраст

Celldemic се прилага интрамускулно като курс от 2 дози по 0,5 ml всяка. Препоръчва се втората доза да се приложи 3 седмици след първата.

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при лица в старческа възраст ≥ 65 години.

Педиатрична популация (кърмачета на възраст <6 месеца)

Безопасността и ефикасността на Celldemic при кърмачета на възраст под 6 месеца все още не са установени. Липсват данни.

Бустер доза

Необходимостта от бустер доза(и) след първичната ваксинационна схема не е установена. Наблюдава се ранно намаляване на нивата на антителата особено при възрастните (вж. точка 5.1).

Взаимозаменяемост

Няма данни в подкрепа на взаимозаменяемостта на Celldemic с други H5 моновалентни ваксини.

Начин на приложение

Celldemic трябва да се прилага интрамускулно.

За лица на възраст 12 и повече месеца предпочитаното място за инжектиране е делтоидният мускул на мишницата; за кърмачета на възраст между 6 и под 12 месеца предпочитаното място за инжектиране е anterolateralната част на бедрото.

Ваксината не трябва да се инжектира интраваскуларно, подкожно или интрадермално.

Ваксината не трябва да се смесва в една и съща спринцовка с други ваксини или лекарствени продукти.

За предпазни мерки, които трябва да се вземат преди прилагане на ваксината, вижте точка 4.4

За указания относно работата със и изхвърлянето на ваксината вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към евентуални остатъчни следи като бета-пропиолактон, цетилтриметиламониев бромид и полисорбат 80. Анамнеза за анафилактична (т.е. животозастрашаваща) реакция след предишна доза ваксина против грип.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

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

Свърхчувствителност и анафилаксия

Винаги трябва да има на разположение подходящо медицинско лечение и наблюдение в случай на анафилактична реакция след приложение на ваксината. Препоръчва се внимателно наблюдение в продължение на най-малко 15 минути след ваксинацията.

Реакции, свързани с тревожност

Реакции, свързани с тревожност, включително вазовагални реакции (синкоп), хипервентиляция или реакции, свързани със стрес, могат да се появят във връзка с ваксинацията като психогенен отговор към инжектирането с игла. Важно е да се вземат предпазни мерки, за да се избегне нараняване при прилошаване.

Съпътстващо заболяване

Ваксинацията трябва да се отложи при лица, страдащи от остро тежко фебрилно заболяване или остра инфекция. Наличието на лека инфекция и/или леко повишена температура не трябва да забавя ваксинацията.

Тромбоцитопения и нарушения на кръвосъсирването

Както и при други интрамускулни инжекции, ваксината трябва да се прилага внимателно при лица на антикоагулантна терапия или такива с тромбоцитопения или някакво нарушение на кръвосъсирването (например хемофилия), тъй като при тези лица може да се появи кървене или образуване на синини след интрамускулното приложение.

Ограничения на ефективността на ваксината

Не е установена имунна корелация на защитата срещу грип А (H5N1).

На базата на хуморалните имунни отговори към ваксиналния щам A/turkey/Turkey/1/2005 след две дози Celldemic, като при всяка друга ваксина, не при всички ваксинирани лица може да бъде предизвикан защитен имунен отговор.

Известна степен на кръстосан реактивен имунитет се наблюдава срещу вируси H5N1 от клонове, различни от този на ваксиналния щам, и след хетероложна (H5N6) бустер доза (вж. точка 5.1). Степента на защита, която може да се предизвика спрямо щамове или други подвидове или клонове, обаче е неизвестна.

Продължителност на защитата

Продължителността на защитата след първичната серия на ваксинация е неизвестна.

Наблюдава се намаляване на титрите на антителата при оценката, направена 6 и 12 месеца след първичната серия на ваксинация.

Имунокомпрометирани лица

Ефикасността, безопасността и имуногенността на ваксината не са оценени при имунокомпрометирани лица, включително такива, получаващи имunosupресивна терапия. Иmunният отговор към Celldemic може да е по-слаб при имunosupресирани лица и може да е недостатъчен, за да осигури защита.

Конвулсии

Въпреки че няма налични постмаркетингови данни за използването на Celldemic, има съобщения за случаи на конвулсии (със и без висока температура) при употребата на ваксини

срещу H1N1, произведени с адюванта MF59 по време на пандемията 2009 г., подобно на тях, този адювант е използван в Celldemic.

Повечето фебрилни конвулсии възникват при педиатрични пациенти. Някои случаи са наблюдавани при пациенти с анамнеза за епилепсия. Особено внимание трябва да се обръща на пациенти, страдащи от епилепсия, а лекарят трябва да уведоми ваксинираните лица (или родителите им) относно възможността за получаване на конвулсии (вж. точка 4.8).

Помощни вещества с известно действие

Натрий

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

Калий

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Ако Celldemic се прилага едновременно с друга(и) инжекционна(и) ваксина(и), ваксината(ите) трябва винаги да се прилага(т) на различни крайници. Трябва да се има предвид, че нежеланите реакции може да са по-силно изявиени.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на Celldemic при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност, вижте точка 5.3.

Доставчиците на здравни грижи трябва да оценят ползата и потенциалните рискове от прилагането на ваксината при бременни жени, като се съобразяват с официалните препоръки.

Кърмене

Celldemic не е оценяван по време на кърмене. Не се очаква ваксината да се екскретира в кърмата и не се очакват ефекти при новороденото/кърмачето.

Фертилитет

Проучване за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието при женски зайци, на които е приложен Celldemic, не показва увреждане на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Celldemic не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Някои от нежеланите ефекти, посочени в точка 4.8, обаче могат да повлияят способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Възрастни на 18 и повече години

Най-честите локални и системни реакции, съобщавани при възрастни в рамките на 7 дни след приложението, са болка на мястото на инжектиране (51%), умора (22%), главоболие (20%), неразположение (19%), миалгия (14%) и артралгия (11%).

Тежки реакции при лица, получаващи aH5N1c, се съобщават при 1% или по-малко участници за всяка реакция. Реактогенността е по-висока след първата, отколкото след втората доза.

Данните за безопасност на хетероложна бустер доза с aH5N6c са оценени в проучване V89_18E1, в рамките на което са ваксинирани 258 участници. 158 от участниците в проучването са получили aH5N1c в рамките на проучване V89_18 около 6 години преди това. Профилът на безопасност след една или две хетероложни бустер дози aH5N6c е сравним с профила на безопасност, наблюдаван в клиничните проучвания с aH5N1c.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотите на нежеланите реакции се базират върху три клинични проучвания при 3 579 участници (вж. точка 5.1).

Нежеланите реакции са изброени в съответствие със следната конвенция за честота и системно-органични класове по MedDRA: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$).

Таблица 1: Нежелани реакции, съобщавани при възрастни на 18 и повече години

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)
Нарушения на кръвта и лимфната система			Лимфаденопатия
Нарушения на нервната система	Главоболие		Замаяност
Стомашно-чревни нарушения		Загуба на апетит, гадене	Диария, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обрив, пруритус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия, артралгия		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка на мястото на инжектиране, умора, неразположение	Втрисане, налягане на мястото на инжектиране, индурация на мястото на инжектиране, висока температура	Еритем на мястото на инжектиране, кръвоизлив на мястото на инжектиране

Популация в старческа възраст

Лицата в старческа възраст на 65 и повече години като цяло съобщават по-малко активно търсени локални и системни реакции в сравнение с по-младите възрастни.

Педиатрична популация на възраст от 6 месеца до под 18 години

Клиничните данни за безопасност за Celldemic при деца на възраст от 6 месеца до под 18 години са събрани в Проучване V89_11.

Това е рандомизирано, контролирано, заслепено за наблюдателя, многоцентрово фаза 2 проучване, проведено при деца на възраст от 6 месеца до под 18 години, които са получили или две дози ваксина по 0,5 ml (7,5 µg HA от H5N1 с 0,25 ml MF59), или по 0,25 ml (3,75 µg HA от H5N1 с 0,125 ml MF59) през 21 дни.

Общо 658 участници в популацията за оценка на безопасността са получили най-малко една доза (7,5 µg доза, N=329; 3,75 µg доза, N=329).

Активно търсени локални и системни нежелани реакции са събирани в продължение на 7 дни след ваксинирането, след всяка поставена ваксина при всички деца, разделени в две възрастови кохорти (на възраст от 6 месеца до <6 години и от 6 до <18 години).

И в двете групи с дози 7,5 µg и 3,75 µg повечето активно търсени локални и системни нежелани реакции са леки или умерени по интензитет и отшумяват в рамките на няколко дни. Честотата на активно търсените локални и системни нежелани реакции е подобна при дозите 7,5 µg и 3,75 µg.

Най-честите (≥10%) активно търсени локални и системни реакции, съобщавани в рамките на 7 дни след приложение на Celldemic при деца на възраст от 6 месеца до под 6 години, са

болезненост на мястото на инжектиране (56%), раздразнителност (30%), сънливост (25%), промяна в хранителните навици (18%) и висока температура (16%).

Най-честите ($\geq 10\%$) активно търсени локални и системни реакции, съобщавани в рамките на 7 дни след приложение на Celldemic при деца на възраст от 6 до под 18 години, са болка на мястото на инжектиране (68%), миалгия (30%), умора (27%), неразположение (25%), главоболие (22%), загуба на апетит (14%), гадене (13%) и артралгия (13%).

Локални и системни нежелани реакции, съобщавани при участниците, които получават дози или 7,5 μg , или 3,75 μg aH5N1c в Проучване V89_11, са дадени по-долу в Таблица 2.

Съобщаваните нежелани реакции са изброени според следната конвенция за честота и системно-органични класове по MedDRA: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Таблица 2: Нежелани реакции при деца на възраст от 6 месеца до под 18 години

Системо-органичен клас по MedDRA	Нежелани реакции	Честота	
		6 месеца до <6 години	6 до <18 години
Нарушения на нервната система	Главоболие		Много чести
Стомашно-чревни нарушения	Гадене		Много чести
	Понижен апетит ¹	Много чести	Много чести
	Повръщане	Чести	Чести
	Диария	Чести	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия		Много чести
	Артралгия		Много чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка/болезненост на мястото на инжектиране ²	Много чести	Много чести
	Еритем на мястото на инжектиране	Чести	Чести
	Индурация на мястото на инжектиране	Чести	Чести
	Умора		Много чести
	Сомнолентност ³	Много чести	
	Неразположение		Много чести
	Раздразнителност	Много чести	
	Висока температура	Много чести ⁴	Чести

¹ Данни относно термините „промяна в хранителните навици“ и „загуба на апетит“ са събрани при деца на възраст съответно от 6 месеца до < 6 години и от 6 до <18 години

² Данни за термина „болезненост на мястото на инжектиране“ са събрани при деца на възраст от 6 месеца до < 6 години

³ Данни за термина „сънливост“ са събрани при деца на възраст от 6 месеца до <6 години

⁴ Във възрастовата група от 6 месеца до <6 години „висока температура“ се съобщава с честота 16% при участници, които получават дозата 7,5 μg , и 8% при участници, които получават дозата 3,75 μg .

Описание на избрани нежелани реакции

Липсва постмаркетингов опит след приложение на Celldemic. Като цяло след употребата на противогрипни ваксини постмаркетингово се съобщават следните нежелани събития (Таблица 3).

Таблица 3: Съобщения от постмаркетинговия опит след употребата на противогрипни ваксини като цяло

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелана реакция ¹
Нарушения на имунната система	Алергични реакции като свръхчувствителност от бърз тип, анафилаксия, включително диспнея, бронхоспазъм, ларингеален оток, в редки случаи водещи до анафилактичен шок
Нарушения на нервната система	Невралгия, парестезия, неврит, конвулсии, енцефаломиелит, синдром на Guillain-Barré, реакции, свързани с тревожност от ваксинацията, включително пресинкоп и синкоп
Съдови нарушения	Васкулит, който може да е свързан с преходно засягане на бъбреците
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Генерализирани кожни реакции като уртикария, неспецифичен обрив и локални алергични реакции, включително ангиоедем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Обширен оток на инжектирания крайник

¹ С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Освен това се съобщават следните нежелани събития от постмаркетингово наблюдение с aH1N1 (моновалентна противогрипна ваксина, разрешена за употреба за възраст от 6 месеца по време на грипната пандемия през 2009 година и съдържаща същия адювант MF59 като Celldemic) (Таблица 4).

Таблица 4: Постмаркетингов опит, съобщаван след употребата на подобна ваксина срещу пандемичен грип (aH1N1)

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелана реакция ¹
Нарушения на нервната система	Сомнолентност
Сърдечни нарушения	Палпитации, тахикардия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулна слабост, болка в крайниците
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения

¹ С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Липсва опит с предозиране с ваксината Celldemic. В случай на предозиране се препоръчва наблюдение на жизнените функции и евентуално симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ваксини, ваксина против грип, АТС код J07BB02.

Механизъм на действие

Celldemic осигурява активна имунизация срещу щам на грипния вирус, съдържащ се във ваксината. Celldemic индуцира образуването на хуморални антитела срещу хемаглутиници на подтип H5 на грипен вирус тип А. Тези антитела неутрализират грипните вируси. Не е направена корелация между защитата от грипен вирус и специфичните нива на титрите на антителата за инхибиране на хемаглутинацията (haemagglutination inhibition, HI) след ваксиниране с инактивирана противогрипна ваксина, но титрите на антителата за HI са използвани като мярка за ефикасността на ваксината. Антителата срещу един тип или подтип грипен вирус осигуряват ограничена или никаква защита срещу друг тип или подтип. Освен това антителата срещу един антигенен вариант на грипния вирус може да не осигуряват защита срещу нов антигенен вариант на същия тип или подтип. Celldemic съдържа аниованта MF59C.1 (MF59), който е предназначен да увеличи и разшири антиген-специфичния имунен отговор и да удължи продължителността на имунния отговор.

Възрастни

Проучване V89_18 е рандомизирано, заслепено за наблюдателя, многоцентрово, контролирано фаза 3 проучване, проведено в Съединените щати при възрастни на 18 и повече години, които получават или aH5N1c, или плацебо натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор през интервал от 21 дни. Общо 2 988 участници (от 18 до <65 години N=1 488; ≥65 години N=1 500) в популацията по протокол получават и двете дози aH5N1c (N=2 249) или плацебо (N=739). Титрите на антителата за инхибиране на хемаглутинацията (HI) срещу щама A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) са оценени в серуми, получени 21 дни след втората доза.

Титрите на антителата за HI са оценени според предварително определени критерии, свързани с дела на участниците със сероконверсия (дефинирана като преваксинален HI титър <1:10 и постваксинален HI титър ≥1:40 или преваксинален HI титър ≥1:10 и ≥4-кратно повишение на HI титъра) и дела на участниците с HI титър ≥1:40. Оценка на дела на участниците със сероконверсия или HI титър ≥1:40 след ваксинацията е направена по възрастови групи (от 18 до <65 години и ≥65 години). Критериите за успех изискват долната граница на 2-странный 95% ДИ за дела участниците със сероконверсия да бъде ≥40% за участниците от 18 до под 65 години и ≥30% за участниците на възраст ≥65 години. За дела на участниците с HI титър >1:40 долната граница на 2-странный 95% ДИ се изисква да бъде ≥70% за участниците от ≥18 до под 65-годишна възраст и ≥60% за участниците на възраст ≥65 години.

При участниците на възраст от 18 до под 65 години и участниците на възраст ≥65 години предварително определените критерии за дела на участниците със сероконверсия и HI

титър $\geq 1:40$ е изпълнен срокът от 21 дни след втората ваксинация (Таблица 5). В Проучване V89_04 за възрастни от 18 до под 65-годишна възраст и Проучване V89_13 за възрастни на 65 и повече години се наблюдават сравними резултати за имуногенност.

Таблица 5. Честота на сероконверсия, процент участници с титри на антителата за HI $\geq 1:40$ и средно геометрично съотношение на титрите (GMR) след aH5N1c или плацебо (21 дни след 2 ваксинации) (PPS^a – проучване V89_18)

	Възрастни от 18 до под 65-годишна възраст		Възрастни на 65 и повече години	
	aH5N1c (N=1 076)	Плацебо (N=349)	aH5N1c (N=1 080)	Плацебо (N=351)
Сероконверсия^б (95% ДИ)	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 титър $\geq 1:40$ (95% ДИ)	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 Ден 43/Ден 1^в (95% ДИ)	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: Група по протокол (Per Protocol Set), участници, които правилно получават 2 дози aH5N1c в съответствие с протокола на проучването

^б Сероконверсията се дефинира като преваксинален HI титър $< 1:10$ и постваксинален HI титър $\geq 1:40$ или преваксинален HI титър $\geq 1:10$ и ≥ 4 -кратно повишение на HI титъра.

^в Средно геометрични титри на HI в Ден 43 в сравнение с Ден 1

С удебелен шрифт е указано, че предварително определеният критерий е изпълнен, т.е. долна граница на 2-странный 95% доверителен интервал за сероконверсия $\geq 40\%$, и за дела на участниците с титри на антителата за HI $\geq 1:40$ долна граница на 2-странный 95% доверителен интервал $\geq 70\%$ за участници от 18 до под 65 години и $\geq 60\%$ за участници 65 и повече години.

За измерване на имунологичния отговор срещу хомоложния щам е използван микронеутрализационен тест (MicroNeutralisation, MN) в подгрупа от 76 възрастни от 18 до <65-годишна възраст в Проучване V89_18. С помощта на теста за MN е установено, че се постига най-малко 4-кратно повишение на титрите спрямо изходното ниво на Ден 43 при 90% от участниците, а 24-кратно повишение на GMT (средно геометричните титри) се постига на Ден 43 в сравнение с Ден 1.

Намаление на титрите на антителата се наблюдава 6 месеца след първичната серия на ваксинация с GMR 1,53 [95% ДИ: 1,44; 1,61] при възрастни от 18 до <65-годишна възраст и 0,97 [95% ДИ: 0,91; 1,02] при възрастни ≥ 65 -годишна възраст. Малко по-високи, но като цяло сравними GMR се наблюдават в 12-месечната времева точка на изпитванията фаза 2V89_04 (GMR 1,95 [95% ДИ: 1,73; 2,19] при възрастни от 18 до <65-годишна възраст) и V89_13 (GMR 1,97 [97,5% ДИ: 1,76; 2,2] при възрастни ≥ 65 -годишна възраст). Липсват данни след 12 месеца.

Данни за кръстосана реактивност при възрастни

Кръстосано реактивен имунен отговор, предизвикан от A/turkey/Turkey/1/2005 (клон 2.2.1)

В проучванията фаза 2 V89_04 и V89_13 имунните отговори са оценени срещу пет хетероложни щамове на H5N1: A/Anhui/1/2005 (клон 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (клон 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (клон 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (клон 2.1.3) и A/Vietnam/1203/2004 (клон 1) три седмици след втората ваксинация. Средно геометричните титри на HI (GMT) на Ден 43 в сравнение с Ден 1 се увеличават между 2 и 7,3 пъти при участниците на възраст от 18 до <65 години (Проучване V89_04) и между 1,5 и 4,8 пъти при участниците на възраст ≥ 65 години (Проучване V89_13). Процентът на участниците със сероконверсия или HI титър $\geq 1:40$ на Ден 43 варира от 28% до 64% при участниците на възраст от 18 до <65 години и от 17% до 57% при участниците на възраст ≥ 65 години. Таблица 6 представя данни за имунните отговори срещу хетероложните щамове на H5N1.

Таблица 6. Честота на сероконверсия, процент на участниците с титри на антителата за HI $\geq 1:40$ и средно геометричното съотношение на титрите (GMR) след aH5N1c (21 дни след 2 ваксинации) срещу хетероложни щамове на H5N1 при участниците на възраст от 18 до <65 години и на възраст ≥ 65 години (FAS^a – Проучване V89_04 и V89_13)

	Възрастни на възраст от 18 до под 65-години (V89_04) N=69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Сероконверсия^б (97,5% ДИ)	28% (16; 41)	55% (41; 69)	55% (41; 69)	35% (22; 49)	52% (38; 66)
HI титър $\geq 1:40$ (97,5% ДИ)	28% (16; 41)	58% (44; 71)	64% (50; 76)	35% (22; 49)	54% (40; 67)
GMR Ден 43/Ден 1^в (95% ДИ)	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)
	Възрастни на възраст ≥ 65 години (V89_13) N=35				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Сероконверсия^б (95% ДИ)	17% (6; 36)	43% (24; 63)	46% (27; 66)	26% (11; 46)	43% (24; 63)
HI титър $\geq 1:40$ (95% ДИ)	17% (6; 36)	49% (29; 68)	57% (37; 76)	26% (11; 46)	51% (32; 71)
GMR Ден 43/Ден 1^в (95% ДИ)	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: група за пълен анализ (Full Analysis Set), участници, които са получили най-малко една ваксинация по проучването и предоставят данни за имуногенност в ден 1 и ден 43

^б Сероконверсията се дефинира като преваксинален HI титър $< 1:10$ и постваксинален HI титър $\geq 1:40$ или преваксинален HI титър $\geq 1:10$ и ≥ 4 -кратно повишение на HI титъра.

^в Средно геометрични титри на HI на Ден 43 в сравнение с Ден 1

Използвайки микронеутрализационен тест (MN) срещу 5-те хетероложни щама, се постига най-малко 4-кратно повишение на титрите от изходното ниво в Ден 43 с 32% до 88% при участниците на възраст от 18 до <65 години и с 26% до 74% при участниците на възраст ≥ 65 години. MN GMT в Ден 43 в сравнение с Ден 1 се увеличава между 4,8 и 34 пъти при участниците на възраст от 18 до <65 години (Проучване V89_04) и между 3,7 и 12 пъти при участниците на възраст ≥ 65 години (Проучване V89_13).

Имунен отговор след хетероложна бустер ваксинация с aH5N6c

Имуногенността на хетероложна бустер ваксинация с aH5N6c при възрастни на 18 и повече години е оценена в проучване V89_18E1. Това е рандомизирано, слъпо за наблюдателите, многоцентрово проучване, в което участници, получили 2 дози Celldemic около 6 години преди това в рамките на проучване V89_18 (участници с първична ваксинация), са рандомизирани в съотношение 1:1 да получат две дози ваксина aH5N6c, съдържаща 7,5 mcg HA на A/Guangdong/18SF020/2018 (H5N6, клон 2.3.4.4h) с адювант MF59, на интервал от 3 седмици, или една доза ваксина aH5N6c на Ден 1 и плацебо – физиологичен разтвор на Ден 22. Участниците, които не са получили Celldemic, се считат без първична ваксинация. Титрите на антителата, инхибиращи хемаглутинацията (HI), срещу щама A/turkey/Turkey/1/2005 (клон 2.2.1) са оценени в серумните проби, получени 21 дни след втората доза. HI титрите на Ден 43 в сравнение с Ден 1 се увеличават между 30,8 и 31,7 пъти при първично ваксинираните участници, получили две дози aH5N6c (Група 1) или една доза aH5N6c и една доза плацебо – физиологичен разтвор (Група 2), и 2,1 пъти при участниците без първична ваксинация. Процентът на участниците със сероконверсия или HI титър $\geq 1:40$ на Ден 43 варира от 89,6 % до 93,1 % при първично ваксинираните участници (Група 1 и 2) и от 13,4 % до 20,0 % при участниците без първична ваксинация. В таблица 7 са представени данни за имунния отговор срещу хетероложния щам H5N1 по групи.

Таблица 7. Честота на сероконверсия, процент на участниците с HI титри $\geq 1:40$ и средно геометрична стойност на увеличението в пъти (GMFI) срещу хетероложна H5N1 след бустер ваксинация с aH5N6c (21 дни след втората ваксинация) при възрастни на 18 и повече години (PPS^a – проучване V89_18E1)

	Група 1 (с първична ваксинация с H5N1: aH5N6c – aH5N6c) (N=74)	Група 2 (с първична ваксинация с H5N1: aH5N6c – плацебо) (N=69)	Група 3 (без първична ваксинация aH5N6c – aH5N6c) (N=95)
Сероконверсия^b (95% ДИ)	89,6% (79,7; 95,7)	90,2% (79,8; 96,3)	13,4% (6,9; 22,7)
HI титър $\geq 1:40$ (95% ДИ)	93,1% (84,5; 97,7)	90,9% (81,3; 96,6)	20,0% (12,1; 30,1)
GMFI Ден 43/Ден 1^b (95% CI)	30,8 (23,1; 41,0)	31,7 (23,4; 43,0)	2,1 (1,6; 2,8)

^a PPS: Група по протокол (Per Protocol Set), участници, които правилно получават 2 дози aH5N6c в съответствие с протокола на проучването

^b Сероконверсията се дефинира като преваксинален HI титър $< 1:10$ и постваксинален HI титър $\geq 1:40$ или преваксинален HI титър $\geq 1:10$ и ≥ 4 -кратно повишение на HI титъра.

^b Средно геометрична стойност на увеличението в пъти (GMFI): съотношение на средно геометричните HI титри в Ден 43 спрямо Ден 1

При използване на микронеутрализационен тест (MicroNeutralisation, MN) 98,6% от участниците в Група 1, 95,7% от участниците в Група 2 и 11,8% от участниците в Група 3 постигат сероконверсия спрямо хетероложния H5N1 щам на Ден 43. Средно геометричната стойност на увеличението в пъти (GMFI) е 51,7 в Група 1, 50,5 в Група 2 и 1,7 в Група 3.

Педиатрична популация на възраст от 6 месеца до под 18 години

Данните за имуногенност спрямо aH5N1c при деца на възраст от 6 месеца до <18 години са оценени в Проучване V89_11. Това е рандомизирано, контролирано, заслепено за наблюдателя многоцентрово проучване, проведено при деца на възраст от 6 месеца до под 18 години, които получават две дози или 7,5 µg HA от H5N1 с MF59 на 0,5 ml, или 3,75 µg HA от H5N1 с MF59 на 0,25 ml през 21 дни.

Общо 577 участници в популацията за пълен анализ получават дозата 7,5 µg (N=329) или 3,75 µg (N=329). Участниците са разделени на три възрастови кохорти – от 6 до <36 месеца (N=177), от 3 до <9 години (N=193) и 9 до <18 години (N=207); 53% от участниците са мъже. 73% от участниците са от азиатски произход, 22% са от бялата раса, 3% са чернокожи или афроамериканци. Титрите на антителата за HI срещу щам A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) са оценени в серуми, получени 21 дни след втората доза при три възрастови кохорти (от 6 до <36 месеца, от 3 до <9 години и от 9 до <18 години).

Делът на участници със сероконверсия и HI титър от $\geq 1:40$ след ваксиниране е оценен според предварително определени критерии. Критериите за успех на дела на участниците със сероконверсия са, че долната граница на 2-странный 97,5% ДИ би трябвало да бъде $\geq 40\%$, а за дела на участниците с HI титър $> 1:40$ долната граница на 2-странный 97,5% ДИ би трябвало да бъде $\geq 70\%$ и за трите възрастови кохорти.

И в трите възрастови кохорти (от 6 до <36 месеца, от 3 до <9 години и от 9 до <18 години) предварително определените критерии за дял на участниците със сероконверсия и HI титър $\geq 1:40$ са изпълнени 21 дни след втората ваксинация с доза или 7,5 µg, или 3,75 µg. В Таблица 8 са представени данните за препоръчителната доза.

Таблица 8. Честота на сероконверсия, процент участници с титри на антителата за HI $\geq 1:40$ и средно геометричното съотношение на титрите (GMR) след ваксинация с aH5N1c в Проучване V89_11 (FAS^a)

Състав: 7,5 µg HA/100% MF59				
	Обща популация	Възрастови подгрупи		
	6 месеца до <18 години	6 до <36 месеца	3 до <9 години	9 до <18 години
Сероконверсия^b (97,5% ДИ)^b	96% (93-98) N=279	99% (94; 100) N=84	98% (92; 100) N=93	92% (85; 97) N=102
HI титър $\geq 1:40$ (97,5% ДИ)^b	96% (92-98) N=287	98% (92; 100) N=91	98% (93; 100) N=94	92% (85; 97) N=102
GMR Ден 43/Ден 1^г (97,5% ДИ)^b	262 (190-361) N=279	302 (192-476) N=84	249 (153-404) N=93	186 (105-328) N=102
Състав: 3,75 µg HA/50% MF59				
Сероконверсия^b (97,5% ДИ)^b	86% (81-90) N=288	94% (87-98) N=85	86% (77-92) N=98	79% (70-86) N=105
HI титър $\geq 1:40$ (97,5% ДИ)^b	86% (81-90) N=288	94% (87-98) N=85	86% (77-92) N=98	79% (70-86) N=105
GMR Ден 43/Ден 1^г (97,5% ДИ)^b	84 (61-116) N=288	116 (74-181) N=85	73 (44-121) N=98	58 (34-101) N=105

^a FAS: група за пълен анализ (Full Analysis Set), участници, които са получили най-малко една доза 7,5 или 3,75 µg aH5N1c, и предоставят данни за имуногенност в ден 1 и ден 43.

^b Сероконверсията се дефинира като преваксинален HI титър $< 1:10$ и постваксинален HI титър $\geq 1:40$ или преваксинален HI титър $\geq 1:10$ и ≥ 4 -кратно повишение на HI титъра.

^c 95% ДИ, използван за възрастови подгрупи

^г Средно геометрични титри на HI в Ден 43 в сравнение с Ден 1

С удебелен шрифт е показано, че предварително определеният критерий е изпълнен, т.е. долна граница на 2-страниа 95% доверителен интервал за сероконверсия $\geq 40\%$ и за дела участници с HI титър $\geq 1:40$ долна граница на 2-страниа 97,5% доверителен интервал $\geq 70\%$.

Използван е микронеутрализационен тест (MicroNeutralisation, MN) за измерване на имунологичния отговор срещу хомоложния щам (A/turkey/Turkey/1/2005) при участници на възраст от 6 месеца до <18 години (N=69), които получават доза 7,5 µg в проучване V89_11. При използване на метода MN се постига най-малко 4-кратно повишение на титрите от изходното ниво в Ден 43 от 100% от участниците, а 257-кратно повишение на GMT се постига в Ден 43 в сравнение с Ден 1.

Понижение на титрите на антителата се наблюдава при оценката 12 месеца след първичната серия на ваксинация(GMR 7,5 µg доза: 12 [97,5% ДИ: 8,76; 17]; 3,75 µg доза: 5,62 [97,5% ДИ:

4,05; 7,81]), но GMR са все пак по-високи в сравнение с популацията от възрастни. Липсват данни за повече от 12 месеца.

Данни за кръстосана реактивност в педиатричната популация на възраст от 6 месеца до под 18 години

Кръстосано реактивен имунен отговор, предизвикан от A/turkey/Turkey/1/2005 (клон 2.2.1)

При участници на възраст от 6 месеца до под 18 години (Проучване V89_11) имунните отговори са оценени спрямо пет H5N1 хетероложни щамове: A/Anhui/1/2005 (клон 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (клон 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (клон 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (клон 2.1.3) и A/Vietnam/1203/2004 (клон 1) три седмици след втората ваксинация. HI GMT в Ден 43 се увеличават между 8- и 40-кратно в сравнение с Ден 1. Процентът на участниците със сероконверсия или HI титър $\geq 1:40$ в Ден 43 варира от 32% до 72% при участниците на възраст от 6 месеца до <18 години. Таблица 9 представя данни за имунните отговори срещу хетероложните щамове H5N1.

Таблица 9. Честота на сероконверсия, процент на участниците с титри на антителата за HI $\geq 1:40$ и средно геометричното съотношение на титрите (GMR) след aH5N1c (21 дни след 2 ваксинации) срещу H5N1 хетероложни щамове при участници на възраст от 6 месеца до <18 години (FAS^a – Проучване V89_11)

	Деца на възраст от 6 месеца до <18 години (V89_11) N=69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Сероконверсия^b (97,5% ДИ)	32% (20; 46)	72% (59; 84)	54% (40; 67)	36% (24; 50)	54% (40; 68)
HI титър $\geq 1:40$ (97,5% ДИ)	32% (20; 46)	72% (59; 84)	54% (40; 67)	36% (24; 50)	54% (40; 68)
GMR Ден 43/Ден 1^c (97,5% ДИ)	8,39 (4,0; 17)	40 (15; 109)	34 (11; 105)	11 (4,9; 25)	23 (8,5; 60)

^a FAS: група за пълен анализ (Full Analysis Set), участници, които са получили най-малко една ваксинация по проучването и предоставят данни за имуногенност в ден 1 и ден 43

^b Сероконверсията се дефинира като преваксинален HI титър <1:10 и постваксинален HI титър $\geq 1:40$ или преваксинален HI титър $\geq 1:10$ и ≥ 4 -кратно повишение на HI титъра.

^c Средно геометрични титри на HI в Ден 43 в сравнение с Ден 1

Резултатите от микронеутрализационния тест срещу 5-те хетероложни щама показват значителен процент педиатрични участници, които постигат най-малко 4-кратно повишение на MN титрите в Ден 43, вариращо от 83% до 100%. MN GMT в Ден 43 в сравнение с Ден 1 се увеличава между 13- и 160-кратно при участниците на възраст от 6 месеца до <18 години (Проучване V89_11).

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на проучвания за токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Калиев хлорид
Магнезиев хлорид хексахидрат
Динатриев фосфат дихидрат
Калиев дихидрогенфосфат
Вода за инжекции.

Относно адюванта вижте точка 2.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

1 година

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява. Изхвърлете ваксината, ако е замразявана.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,5 ml в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с глава на буталото (бромбутилова гума), със система Luer Lock. Не са включени игли.

Опаковка с 10 предварително напълнени спринцовки. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 1 доза от 0,5 ml.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Внимателно разклатете преди употреба. След разклащане ваксината има вид на млечнобяла суспензия.

Преди употреба проверете визуално съдържанието на всяка предварително напълнена спринцовка за твърди частици и/или промяна на вида. Ако е налице някое от тези условия, не прилагайте ваксината.

За да използвате предварително напълнената спринцовка, снабдена със система Luer Lock, отстранете капачката, като я отвиете по посока обратна на часовниковата стрелка. След като свалите капачката, прикрепете игла към спринцовката, като я завиете по посока на часовниковата стрелка, докато се фиксира. Използвайте стерилна игла с подходящ размер за интрамускулна инжекция. След като иглата се фиксира на място, отстранете предпазителя ѝ и приложете ваксината.

Неизползваната ваксина или отпадъчните материали от нея трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1806/001

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

Дата на първо разрешаване: 19 април 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

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

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Seqirus Inc.
475 Green Oaks Parkway
Holly Springs
NC 27540
Съединени щати

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

- **Официално освобождаване на партиди**

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

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

Подаване на ПАДБ, когато Celldemic се използва по време на грипна пандемия:

По време на пандемична ситуация честота на подаване на ПАДБ на 6 месеца може да не е подходяща за наблюдение на безопасността на пандемична ваксина, за която се очакват високи нива на експозиция в рамките на кратък период от време. Подобна ситуация изисква бързо съобщаване на информацията за безопасност, което може да има големи последствия за съотношението полза-риск по време на пандемия. Своевременният анализ на кумулативната информация за безопасност в светлината на степента на експозиция ще бъде от съществено значение за регулаторните решения и защитата на популацията, която ще се ваксинира.

Вследствие от това, веднага щом бъде обявена пандемията и използвана зоонозната ваксина, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава по-чести опростени ПАДБ, като периодичността им е определена в Плана за управление на риска (ПУР).

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

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР,

представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Celldemic инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка
Ваксина срещу зоонозен грип (H5N1) (повърхностен антиген, инактивирана, с адювант, получена в клетъчни култури)

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

Една доза (0,5 ml) съдържа: повърхностни антигени на грипен вирус (хемаглутинин и невраминидаза), инактивиран; размножен в клетки от кучешки бъбрек по Madin Darby (MDCK), и с адювант с MF59C.1 от щам:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) 7,5 микрограма хемаглутинин

Адювант MF59C.1: сквален, полисорбат 80, сорбитанов триолеат, натриев цитрат, лимонена киселина.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хлорид, калиев хлорид, магнезиев хлорид хексахидрат, динатриев фосфат дихидрат, калиев дихидрогенфосфат, вода за инъекции. **Вижте листовката за повече информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия

10 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) без игла

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Внимателно разклатете преди употреба.

Интрамускулно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява. Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1806/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ ЗА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Celldemic инжекция
Ваксина срещу зоонозен грип (H5N1)

i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Интрамускулно приложение

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Celldemic инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка

Ваксина срещу зоонозен грип (H5N1)

(повърхностен антиген, инактивирана, с адювант, получена в клетъчни култури)
(surface antigen, inactivated, adjuvanted, prepared in cell cultures)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложена тази ваксина, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Celldemic и за какво се използва

Celldemic е ваксина за прилагане при възрастни и деца на възраст 6 и повече месеца, предназначена за прилагане в очакване на или по време на епидемия от зоонозни (това означава, че може да се разпространяват от животни на хора) вируси на грип с пандемичен потенциал с цел превенция на грипа, причиняван от вирусите H5N1 („птичи грип“).

Зоонозните грипни вируси понякога заразяват хора и може да причинят заболяване, вариращо от лека инфекция на горните дихателни пътища (инфекция на носа и гърлото) до грипоподобно заболяване с бърза прогресия до тежка пневмония, синдром на остър респираторен дистрес, шок и дори смърт. Инфекциите при хора са причинени преди всичко от контакт със заразени животни, но не се разпространяват лесно между хора.

Celldemic се прилага преди или по време на епидемия от H5N1 с пандемичен потенциал. Тя съдържа някои части от вируса H5N1, като вирусът е инактивиран, така че не причинява заболяване. Когато на даден човек се приложи ваксината, имунната система разпознава частите от вируса в нея като „чужди“ и изработва антитела срещу тях. Когато този човек влезе в контакт с вируса, тези антитела, заедно с други компоненти на имунната система, ще могат да убият вируса и да помогнат за защитата срещу заболяването. Никоя от съставките на ваксината не може да предизвика грип.

2. Какво трябва да знаете, преди да получите Celldemic

Не трябва да получавате Celldemic :

- ако сте алергични към
 - активните вещества или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6),
 - бета-пропиолактон, полисорбат 80 и цетилтриметиламониев бромид (ЦТАБ), които са остатъчни следи от процеса на производство.
- ако сте имали силна алергична реакция (например анафилаксия) към предишна ваксина против грип

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да получите тази ваксина.

ПРЕДИ да Ви бъде приложена тази ваксина

- Вашият лекар или медицинска сестра ще подsigурят незабавно прилагане на подходящо медицинско лечение и наблюдение при рядко възникващи случаи на анафилактична реакция (много тежка алергична реакция със симптоми като затруднено дишане, замаяност, слаб и ускорен пулс и кожен обрив) след приложението на Celldemic.
- Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако изпитвате притеснение относно процеса на ваксиниране или ако някога сте припадали след инжекция.
- Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате остро заболяване, което включва като симптом висока температура. Вашият лекар може да реши да отложи ваксинацията, докато спадне високата температура. Но ако имате леко повишена температура или лека инфекция на горните дихателни пътища като настинка, ваксинацията може да бъде направена.
- Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате проблем, свързан с кръвене, ако лесно получавате синини или приемате лекарство за предотвратяване на кръвни съсиреци.
- Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако Вашата имунна система е увредена или ако Ви се прилага лечение, засягащо имунната система, например лекарство против рак (химиотерапия) или кортикостероидни лекарства (вижте точка „Други лекарства и Celldemic“).
- Вашият лекар трябва да Ви уведоми за възможността да получите гърч, особено ако имате минала анамнеза за епилепсия.

Както при всички ваксини, е възможно Celldemic да не защити напълно всички ваксинирани хора.

Деца на възраст под 6 месеца

Понастоящем ваксината не се препоръчва при деца на възраст под 6 месеца, тъй като безопасността и ефикасността в тази възрастова група не са установени.

Други лекарства и Celldemic

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, получени без рецепта, или ако наскоро сте получили някаква друга ваксина.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да приемете тази ваксина. Лекарят трябва да оцени ползите и потенциалните рискове от прилагането на ваксината.

Липсва опит от употребата на Celldemic при кърмачки. Не се очаква Celldemic да премине в кърмата и следователно не се очакват ефекти върху кърмачетата.

Шофиране и работа с машини

Някои от нежеланите реакции на ваксинацията, упоменати в точка 4 (Възможни нежелани реакции), могат временно да засегнат способността за шофиране и работа с машини. Изчакайте тези ефекти да отшумят, преди да шофирате или работите с машини.

Celldemic съдържа натрий и калий

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

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

3. Как се прилага Celldemic

Вашият лекар или медицинска сестра ще поставят ваксината в съответствие с официалните препоръки.

Възрастни и деца на възраст 6 месеца и по-големи:

Една доза (0,5 ml) от ваксината ще бъде инжектирана в горната част на ръката (делтоидния мускул) или горната част на бедрото в зависимост от възрастта Ви и от мускулната маса.

Втора доза от ваксината трябва да бъде направена след интервал от най-малко 3 седмици.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Celldemic може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много сериозни нежелани реакции

След ваксинация може да възникнат алергични реакции и те може да са тежки. Кажете незабавно на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката болница, ако получите следните признаци или симптоми на алергична реакция:

- затруднено дишане,
- замаяност,
- слаб или ускорен пулс
- кожен обрив

Ако получите тези симптоми, може да е наложително спешно да Ви прегледа лекар или да бъдете приети в болница.

Други нежелани реакции

Други нежелани реакции, които може да възникнат с Celldemic , включват изброените по-долу.

Възрастни на 18 и повече години

Следните нежелани реакции са възникнали с Celldemic в клинични проучвания при възрастни, включително в старческа възраст:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Болка на мястото на инжектиране
- Мускулна болка (миалгия)
- Ставна болка (артралгия)
- Главоболие
- Умора
- Общо неразположение

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Повдигане (гадене)
- Загуба на апетит
- Втрисане
- Образуване на синини на мястото на инжектиране
- Втвърдяване на кожата на мястото на инжектиране (индурация)
- Висока температура

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Подути лимфни възли (лимфаденопатия)
- Замаяност
- Диария
- Повръщане
- Обрив
- Сърбеж (пруритус)
- Зачервяване на мястото на инжектиране (еритем)
- Кървене на мястото на инжектиране (кръвоизлив)

Участниците в старческа възраст на възраст 65 и повече години като цяло съобщават по-малко реакции в сравнение с по-младите възрастни.

Деца на възраст от 6 месеца до под 18 години

Нежеланите реакции по-долу се съобщават при клинично проучване с деца на възраст от 6 месеца до под 18 години.

Възраст от 6 месеца до под 6 години

Много чести

- Понижен апетит
- Болезненост на мястото на инжектиране
- Сънливост
- Раздразнителност
- Висока температура

Чести

- Зачервяване на мястото на инжектиране (еритем)
- Втвърдяване на кожата на мястото на инжектиране (индурация)
- Повръщане
- Диария

Възраст от 6 до под 18 години

Много чести

- Главоболие
- Гадене
- Понижен апетит
- Мускулна болка (миалгия)
- Ставна болка (артралгия)
- Болка на мястото на инжектиране
- Умора
- Общо неразположение

Чести

- Зачервяване на мястото на инжектиране (еритем)

- Втвърдяване на кожата на мястото на инжектиране (индурация)
- Висока температура
- Повръщане
- Диария

Съобщават се следните допълнителни нежелани реакции при прилагането на сезонни противогрипни ваксини изобщо и с пандемична ваксина, подобна на Celldemic.

- Временно ниски нива на тромбоцитите, което може да доведе до кървене или образуване на синини (преходна тромбоцитопения)
- Алергични реакции, евентуално със задух, хрипове, оток на гърлото или водещи до опасно понижаване на кръвното налягане, което, ако се остави без лечение, може да доведе до шок. Лекарите са наясно с тази възможност и разполагат със средства за спешно лечение в такива случаи.
- Неврологични нарушения като силна пробощаща или пулсираща болка по хода на един или повече нерви (невралгия), мравучкане (парестезия), възпаление на нервите (неврит), гърчове (конвулсии), възпаление на централната нервна система (енцефаломиелит), вид парализа (синдром на Гилеи-Баре), припадък (синкоп) или прималяване (пресинкоп), сънливост (сомнолентност)
- Неравномерно или силно биене на сърцето (сърцебиене), по-бърз от нормалното пулс (тахикардия)
- Възпаление на кръвоносните съдове, което може да предизвика кожни обриви, ставна болка и проблеми с бъбреците (васкулит)
- Генерализирани кожни реакции, включително копривна треска (уртикария), неспецифичен обрив, необичайно подуване на кожата, обикновено около очите, устните, езика, дланите или стъпалата поради алергична реакция (ангиоедем)
- Обширен оток на инжектирания крайник
- Кашлица
- Болка в крайниците, мускулна слабост
- Болка в корема
- Обща слабост (астения)

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Celldemic

Съхранявайте тази ваксина на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Celldemic след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“ и EXP. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява. Да се изхвърли, ако ваксината е замразявана. Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Celldemic

- Активно вещество:

Активните съставки на ваксината са пречистени вирусни белтъци (наречени хемаглутинин и невраминидаза).

Една доза (0,5 ml) от ваксината съдържа 7,5 микрограма хемаглутинин от щама на грипния вирус A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1), произведена в клетки от кучешки бъбрек по метода на Madin Darby (MDCK) (това е специалната клетъчна култура, в която е отгледан грипния вирус).

- Адювант: MF59C.1 е включен в тази ваксина като адювант. Адювантите са вещества, включени в някои ваксини за ускоряване, подобряване и/или удължаване на защитните ефекти на ваксината. MF59C.1 е адювант, който съдържа сквален, полисорбат 80, сорбитанов триолеат, натриев цитрат и лимонена киселина.

- Други съставки:

Другите съставки са: натриев хлорид, калиев хлорид, магнезиев хлорид хексахидрат, динатриев фосфат дихидрат, калиев дихидрогенфосфат и вода за инжекции, вижте точка 2 „Celldemic съдържа натрий и калий“.

Как изглежда Celldemic и какво съдържа опаковката

Celldemic е млечнобяла суспензия.

Доставя се в готова за употреба спринцовка, съдържаща единична доза (0,5 ml) за инжекция, в опаковка с 10 предварително напълнени спринцовки, снабдени със система Luer Lock. Не са включени игли.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

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

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

Винаги трябва да има на разположение подходящо медицинско лечение и наблюдение в случай на рядко възникващи събития на анафилаксия след приложение на ваксината.

Внимателно разклатете преди употреба. След разклащане Celldemic има вид на млечнобяла суспензия.

Преди приложение проверете визуално ваксината за твърди частици и промяна на цвета. При наличие на чужди твърди частици и/или промяна на външния вид, не прилагайте ваксината.

Когато използвате предварително напълнена спринцовка без игла, която е снабдена с Luer Lock система, отстранете капачката, като я развиете по посока обратна на часовниковата стрелка.

След като отстраните капачката, поставете игла на спринцовката, като я завиете по посока на часовниковата стрелка, докато се фиксира. След като иглата се фиксира на място, отстранете предпазителя на иглата и приложете ваксината.