

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Incellipan suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Cjepivo protiv pandemijske influence H5N1 (površinski antigen), inaktivirano, adjuvantirano, iz staničnih kultura.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Površinski antigeni (hemaglutinin i neuraminidaza) virusa influence, inaktiviranog, soja*:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-sličan soj (NIBRG-23) 7,5 mikrograma**
po dozi od 0,5 ml

* umnoženog u psećim bubrežnim stanicama Madin Darby (engl. *Madin Darby Canine Kidney*, MDCK)

** izraženo u mikrogramima hemaglutinina.

Adjuvans MF59C.1 koji po dozi od 0,5 ml sadrži:

skvalen	9,75 miligrama
polisorbat 80	1,175 miligrama
sorbitantrioleat	1,175 miligrama
natrijev citrat	0,66 miligrama
citratnu kiselinu	0,04 miligrama

Ovo je cjepivo u skladu s preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) i Odlukom EU-a u slučaju službeno proglašene pandemije.

Incellipan može sadržavati ostatke betapropiolaktone, polisorbata 80 i cetiltrimetilamonijeva bromida koji se upotrebljavaju tijekom postupka proizvodnje (vidjeti dio 4.3).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju (injekcija)
Mliječno bijela suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Incellipan je indiciran za aktivnu imunizaciju protiv influence u službeno proglašenoj pandemiji.

Incellipan treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i djeca starija od 6 mjeseci

Incellipan se primjenjuje intramuskularno u 2 doze, svaka od 0,5 ml. Preporučuje se drugu dozu primijeniti 3 tjedna nakon prve doze.

Starije osobe

U starijih osoba u dobi ≥ 65 godina nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija (dojenčad u dobi < 6 mjeseci)

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Incellipan u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Docjepljivanje

Nije ustanovljeno je li nakon primarnog cijepljenja potrebno docjepljivanje. Zabilježeno je rano sniženje razina protutijela, osobito u odraslih (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Incellipan se mora primijeniti intramuskularno.

U osoba u dobi od 12 mjeseci i nadalje injekciju je poželjno primijeniti u deltoidni mišić nadlaktice; u dojenčadi u dobi od 6 do manje od 12 mjeseci, injekciju je poželjno primijeniti u anterolateralnu stranu bedra.

Cjepivo se ne smije primijeniti intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije primjene cjepiva vidjeti u dijelu 4.4.

Za upute o rukovanju i zbrinjavanju vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na moguće tvari preostale u tragovima kao što su betapropiolakton, cetiltrimetilamonijev bromid i polisorbit 80. Anafilaktične (tj. životno ugrožavajuće) reakcije nakon prethodne doze cjepiva protiv influence.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost i anafilaksija

U slučaju da se nakon primjene cjepiva razvije anafilaktička reakcija, na raspolaganju uvijek moraju biti odgovarajuća terapija i mogućnost nadzora. Nakon cijepljenja preporučuje se pažljivo promatranje cijepljene osobe najmanje 15 minuta.

Reakcije povezane s anksioznošću

Pri cijepljenju mogu nastupiti reakcije povezane s anksioznošću, uključujući vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili stresne reakcije, kao psihogeni odgovor na primjenu injekcije iglom. Važno je poduzeti odgovarajuće mjere opreza kako bi se izbjegle ozljede u slučaju nesvjestice.

Istodobna bolest

U osoba koje boluju od teške, akutne febrilne bolesti ili akutne infekcije cijepljenje treba odgoditi. Međutim, blaži oblik infekcije i/ili blago povišena temperatura nije razlog za odgodu cijepljenja.

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije

Kao i druge intramuskularne injekcije, ovo cjepivo treba primjenjivati s oprezom u osoba koje primaju antikoagulacijsku terapiju ili u onih s trombocitopenijom ili nekim drugim poremećajem koagulacije (kao što je hemofilija), jer nakon intramuskularne primjene u tih osoba može doći do krvarenja ili stvaranja modrica.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

Za influencu A (H5N1) nije utvrđen imunosni korelat zaštite.

Na temelju humoralnog imunosnog odgovora na cjepivo soja A/turkey/Turkey/1/2005, primjena dviju doza cjepiva Incellipan, kao ni primjena bilo kojeg drugog cjepiva, ne mora izazvati zaštitni imunosni odgovor u svih cijepljenih.

Neki stupanj križno reaktivne imunosti opažen je protiv virusa H5N1 koji pripadaju kladama različitim od one kojoj pripada soj u ovom cjepivu i nakon heterolognog (H5N6) docijepljivanja (vidjeti dio 5.1). Međutim, stupanj zaštite koji se može postići protiv sojeva H5N1 drugih podtipova ili klada nije poznat.

Trajanje zaštite

Nije poznato koliko traje zaštita nakon primarnog cijepljenja.

Smanjenje titra protutijela opaženo je pri procjeni 6 i 12 mjeseci nakon serije primarnog cijepljenja sojem A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1).

Imunokompromitirane osobe

Djelotvornost, sigurnost i imunogenost cjepiva nisu procijenjene u imunokompromitiranih osoba, uključujući one koje primaju terapiju imunosupresivima. Imunosni odgovor na cjepivo Incellipan može biti slabiji u imunosuprimiranih osoba i nedovoljan da pruži zaštitu.

Konvulzije

Iako nisu dostupni podaci o primjeni cjepiva Incellipan nakon stavljanja u promet, tijekom pandemije 2009. godine zabilježeni su slučajevi konvulzija (s vrućicom i bez nje) za cjepiva protiv H1N1 proizvedena s adjuvansom MF59 koji je slično upotrijebljen i u cjepivu Incellipan.

Većina febrilnih konvulzija zabilježena je u pedijatrijskoj populaciji. Neki slučajevi opaženi su u osoba s epilepsijom u anamnezi. U slučaju osoba koje boluju od epilepsije potreban je poseban oprez, a liječnik mora obavijestiti one koji će primiti cjepivo (ili njihove roditelje) o mogućoj pojavi konvulzija (vidjeti dio 4.8).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Kalij

Ovo cjepivo sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Ako se Incellipan daje istodobno s drugim cjepivom koje se primjenjuje injekcijom, uvijek ih treba primijeniti u različite udove. Valja napomenuti da nuspojave mogu biti pojačane.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni cjepiva Incellipan u trudnica ograničeni su.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju, vidjeti dio 5.3.

Zdravstveni radnici moraju procijeniti korist i moguće rizike od primjene cjepiva trudnicama, uzimajući pritom u obzir službene preporuke.

Dojenje

Nije procijenjena primjena cjepiva Incellipan tijekom razdoblja dojenja. Ne očekuje se izlučivanje cjepiva u majčino mlijeko, pa se ne očekuju ni učinci na dojenju novorođenčad/dojenčad.

Plodnost

Ispitivanje reproduktivne i razvojne toksičnosti u ženki kunića kojima je primjenjivan Incellipan nije pokazalo utjecaj na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Incellipan ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neke od nuspojava spomenutih u dijelu 4.8 mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Odrasli u dobi od 18 i više godina

Najčešće lokalne i sistemske nuspojave zabilježene u odraslih tijekom 7 dana nakon primjene bile su bol na mjestu primjene (51 %), umor (22 %), glavobolja (20 %), malaksalost (19 %), mijalgija (14 %) i artralgija (11 %).

Teške nuspojave zabilježene su u 1 % ili u manjem postotku osoba koje su primile cjepivo aH5N1c, za svaku nuspojavu. Reaktogenost je nakon prve doze bila veća od one nakon druge doze.

Podaci o sigurnosti heterolognog docjepljivanja s aH5N6c procijenjeni su u ispitivanju V89_18E1 u kojemu je cijepljeno 258 ispitanika. Od sudionika u ispitivanju, 158 ispitanika primilo je aH5N1c prije

približno 6 godina u ispitivanju V89_18. Sigurnosni profil nakon jedne ili dviju doza heterolognog docjepljivanja s aH5N6c bio je usporediv s onim zabilježenim u kliničkim ispitivanjima s aH5N1c.

Tablični popis nuspojava

Učestalosti nuspojava temelje se na tri klinička ispitivanja provedena u 3579 osoba (vidjeti dio 5.1).

Nuspojave su navedene prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$).

Tablica 1: Nuspojave zabilježene u odraslih u dobi od 18 i više godina

MedDRA-ina klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
Poremećaji krvi i limfnog sustava			limfadenopatija
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja		omaglica
Poremećaji probavnog sustava		gubitak apetita, mučnina	proljevanje, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip, pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mijalgija, artralgiya		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol na mjestu primjene, umor, malaksalost	zimica, modrica na mjestu primjene, induracija na mjestu primjene, vrućica	eritem na mjestu primjene, krvarenje na mjestu primjene

Starija populacija

U starijih osoba, u dobi od 65 i više godina, obično je bilo manje poticanih prijava lokalnih i sistemskih nuspojava nego u onih mlađe dobi.

Pedijatrijska populacija u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina

Podaci o kliničkoj sigurnosti primjene cjepiva Incellipan u djece od 6 mjeseci do manje od 18 godina prikupljeni su u ispitivanju V89_11.

To je bilo randomizirano, kontrolirano, za promatrača slijepo multicentrično ispitivanje faze 2 provedeno u djece u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina, koja su primila dvije doze cjepiva od 0,5 ml (7,5 µg HA za H5N1 s 0,25 ml MF59) ili od 0,25 ml (3,75 µg HA za H5N1 s 0,125 ml MF59) u razmaku od 21 dan.

U populaciji za procjenu sigurnosti primjene, ukupno 658 ispitanika primilo je najmanje jednu dozu cjepiva (dozu od 7,5 µg, N = 329; dozu od 3,75 µg, N = 329).

Poticane prijave lokalnih i sistemskih nuspojava prikupljane su tijekom 7 dana nakon svakog cijepjenja djece podijeljene u dvije dobne kohorte (od 6 mjeseci do < 6 godina i od 6 do < 18 godina).

Za obje dozne skupine, tj. od 7,5 µg i 3,75 µg, većina poticanih prijava lokalnih i sistemskih nuspojava odnosila se na nuspojave blage ili umjerene jačine koje su se povukle u roku od nekoliko dana.

Učestalost poticanih prijava lokalnih i sistemskih nuspojava za dozu od 7,5 µg bila je slična onoj za dozu od 3,75 µg.

Najčešće (≥ 10 %) lokalne i sistemske nuspojave u djece u dobi od 6 mjeseci do manje od 6 godina poticano prijavljene tijekom 7 dana nakon primjene cjepiva Incellipan bile su osjetljivost na dodir na mjestu primjene (56 %), razdražljivost (30 %), somnolencija (25 %), promjena prehrambenih navika (18 %) i vrućica (16 %).

Najčešće (≥ 10 %) lokalne i sistemske nuspojave u djece u dobi od 6 do manje od 18 godina poticano prijavljene tijekom 7 dana nakon primjene cjepiva Incellipan bile su bol na mjestu primjene (68 %), mijalgija (30 %), umor (27 %), malaksalost (25 %), glavobolja (22 %), gubitak apetita (14 %), mučnina (13 %) i artralgiya (13 %).

Lokalne i sistemske nuspojave prijavljene u ispitanika koji su primili ili dozu od 7,5 µg ili od 3,75 µg aH5N1c u ispitivanju V89_11 prikazane su u tablici 2 u nastavku.

Zabilježene nuspojave navedene su prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10).

Tablica 2: Nuspojave u djece u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina

MedDRA-ina klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost	
		od 6 mjeseci do < 6 godina	od 6 do < 18 godina
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja		vrlo često
Poremećaji probavnog sustava	mučnina		vrlo često
	smanjen apetit ¹	vrlo često	vrlo često
	povraćanje	često	često
	proljevi	često	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mijalgija		vrlo često
	artralgiya		vrlo često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol/osjetljivost na mjestu primjene ²	vrlo često	vrlo često
	eritem na mjestu primjene	često	često
	induracija na mjestu primjene	često	često
	umor		vrlo često
	somnolencija ³	vrlo često	
	malaksalost		vrlo često
	razdražljivost	vrlo često	
	vrućica	vrlo često ⁴	često

¹ Podaci koji se odnose na pojmove „promjena u prehranbenim navikama“ i „gubitak apetita“ prikupljeni su u djece u dobi od 6 mjeseci do < 6 godina odnosno od 6 do < 18 godina.

² Podaci za „osjetljivost na mjestu primjene“ prikupljeni su u djece u dobi od 6 mjeseci do < 6 godina.

³ Podaci za „somnolencija“ prikupljeni su u djece u dobi od 6 mjeseci do < 6 godina.

⁴ U dobnoj skupini od 6 mjeseci do < 6 godina, vrućica je zabilježena u stopi od 16 % u ispitanika koji su primili dozu od 7,5 µg i 8 % u onih koji su primili dozu od 3,75 µg.

Opis odabranih nuspojava

Nema iskustva s primjenom cjepiva Incellipan nakon stavljanja u promet. Međutim, za cjepiva protiv influence općenito, nakon stavljanja cjepiva u promet zabilježeni su sljedeći štetni događaji (tablica 3).

Tablica 3: Nuspojave zabilježene za cjepiva protiv influence općenito nakon stavljanja cjepiva u promet

MedDRA-ina klasifikacija organskih sustava	Nuspojave ¹
Poremećaji imunološkog sustava	alergijske reakcije, kao što je trenutna preosjetljivost, anafilaksija uključujući dispneju, bronhospazam i laringealni edem, koje su u rijetkim slučajevima dovele do anafilaktičkog šoka
Poremećaji živčanog sustava	neuralgija, parestezija, neuritis, konvulzije, encefalomijelitis, Guillain-Barréov sindrom, reakcije zbog anksioznosti povezane s cijepljenjem uključujući presinkopu i sinkopu
Krvožilni poremećaji	vaskulitis koji može biti povezan s prolaznom zahvaćenošću bubrega
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	generalizirane kožne nuspojave kao što su urtikarija, nespecifičan osip i lokalne alergijske reakcije uključujući angioedem
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	opsežno oticanje ekstremiteta u koji je primijenjeno cjepivo

¹Učestalost nije poznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Osim toga, tijekom praćenja nakon stavljanja u promet cjepiva aH1N1 (monovalentno cjepivo protiv influence odobreno tijekom pandemije influence 2009. godine za primjenu u dobi od 6 mjeseci nadalje, a sadrži isti adjuvans MF59 kao i Incellipan) zabilježeni su sljedeći štetni događaji (tablica 4).

Tablica 4: Nuspojave zabilježene za slično pandemijsko cjepivo protiv influence (aH1N1) nakon stavljanja cjepiva u promet

MedDRA-ina klasifikacija organskih sustava	Nuspojave ¹
Poremećaji živčanog sustava	somnolencija
Srčani poremećaji	palpitacije, tahikardija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićna slabost, bol u udovima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija

¹Učestalost nije poznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema iskustva s predoziranjem cjepivom Incellipan. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i moguće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Cjepiva, cjepivo protiv influence, ATK oznaka J07BB02.

U ovom se dijelu opisuje kliničko iskustvo s cjepivom pripremljenim za slučaj pandemije.

Cjepiva pripremljena za slučaj pandemije sadrže antigene influence koji se razlikuju od onih u trenutačno cirkulirajućim virusima influence. Ove se antigene može smatrati „novima“ i oni simuliraju situaciju u kojoj je ciljna populacija imunološki nepripremljena na cjepivo (neprokužena). Strategija cijepljenja koja će se vjerojatno provoditi u pandemiji, oslanjat će se na podatke dobivene za ovo cjepivo pripremljeno za slučaj pandemije; podaci o kliničkoj imunogenosti, sigurnosti primjene i reaktogenosti dobiveni za cjepiva pripremljena za slučaj pandemije, značajni su za pandemijska cjepiva.

Odrasli

Ispitivanje V89_18 bilo je randomizirano, za promatrača slijepo, multicentrično, kontrolirano ispitivanje faze 3 provedeno u Sjedinjenim Državama u odraslih u dobi od 18 i više godina koji su u razmaku od 21 dan primili ili aH5N1c ili 0,9 %-tnu otopinu natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekciju kao placebo. Ukupno je 2988 ispitanika iz populacije cijepljene prema planu ispitivanja (od 18 do < 65 godina, N = 1488; ≥ 65 godina, N = 1500) primilo obje doze aH5N1c (N = 2249) ili placebo (N = 739). Razina titra protutijela protiv soja A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) određena testom inhibicije hemaglutinacije (engl. *haemagglutination inhibition*, HI) procijenjena je u serumu dobivenom 21 dan nakon druge doze.

Razina HI titra procijenjena je prema unaprijed određenim kriterijima za udio ispitanika sa serokonverzijom (definiranom kao HI titar prije cijepljenja < 1:10 i poslije cijepljenja ≥ 1:40 ili HI titar prije cijepljenja ≥ 1:10 i povećanje HI titra ≥ 4 puta) i udio ispitanika s HI titrom ≥ 1:40. Procjena udjela ispitanika sa serokonverzijom ili HI titrom ≥ 1:40 nakon cijepljenja provedena je prema dobnim skupinama (od 18 do < 65 godina i ≥ 65 godina). Prema kriterijima uspješnosti, donja granica 2-stranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) u udjelu ispitanika sa serokonverzijom trebala je biti ≥ 40 % za ispitanike u dobi od 18 do manje od 65 godina i ≥ 30 % za ispitanike u dobi od ≥ 65 godina. Za udio ispitanika s HI titrom > 1:40, donja granica 2-stranog 95 % CI intervala pouzdanosti trebala je biti ≥ 70 % za ispitanike u dobi od 18 do manje od 65 godina i ≥ 60 % za ispitanike u dobi od ≥ 65 godina.

U ispitanika u dobi od 18 do manje od 65 godina i ispitanika u dobi ≥ 65 godina, unaprijed određeni kriteriji za udio ispitanika sa serokonverzijom i HI titrom ≥ 1:40 bili su ispunjeni 21 dan nakon drugog cijepljenja (tablica 5). Slični rezultati opaženi su za imunogenost u ispitivanju V89_04 provedenom u odraslih u dobi od 18 do manje od 65 godina i ispitivanju V89_13 u odraslih u dobi od 65 i više godina.

Tablica 5. Stope serokonverzija, postotak ispitanika s HI titrom $\geq 1:40$ i omjeri geometrijskih sredina titra (GMR) nakon primjene cjepiva aH5N1c ili placeba (21 dan nakon cijepljenja) (PPS^a – ispitivanje V89_18)

	Odrasli u dobi od 18 do manje od 65 godina		Odrasli u dobi od 65 i više godina	
	aH5N1c (N = 1076)	Placebo (N = 349)	aH5N1c (N = 1080)	Placebo (N = 351)
Serokonverzija^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 titar $\geq 1:40$ (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 43. dan / 1. dan^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: skupina prema planu ispitivanja (engl. *Per Protocol Set*); skupina u kojoj su ispitanici pravilno primili 2 doze aH5N1c prema planu ispitivanja.

^b Serokonverzija je definirana kao HI titar prije cijepljenja $< 1:10$, a poslije cijepljenja $\geq 1:40$ ili HI titar prije cijepljenja $\geq 1:10$ i povećanje HI titra ≥ 4 puta.

^c Geometrijska sredina (engl. *geometric mean titres*, GMT) razine HI titra 43. dan u usporedbi s 1. danom **Podebljano** otisnute vrijednosti pokazuju da je unaprijed određeni kriterij ispunjen, tj. donja granica 2-stranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti za serokonverziju ≥ 40 %, a za udio ispitanika s HI titrom protutijela od $\geq 1:40$ donja granica 2-stranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti ≥ 70 % za ispitanike u dobi od 18 do manje od 65 godina i ≥ 60 % za ispitanike u dobi od 65 i više godina.

U ispitivanju V89_18, u podskupini od 76 odraslih u dobi od 18 do < 65 godina imunosni odgovor na homologni soj izmjeren je testom mikroneutralizacije (MN). MN testom je u 90 % ispitanika utvrđeno povećanje od najmanje 4 puta 43. dana u odnosu na početni titar, a u vrijednosti geometrijske sredine razine titra (GMT) 43. dana utvrđeno je povećanje od 24 puta u usporedbi s 1. danom.

Smanjenje titra protutijela opaženo je 6 mjeseci nakon serije primarnog cijepljenja sojem A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1), pri čemu su omjeri geometrijskih sredina (engl. *geometric mean titre ratio*, GMR) iznosili 1,53 [95 % CI: 1,44; 1,61] u odraslih u dobi od 18 do < 65 godina i 0,97 [95 % CI: 0,91; 1,02] u onih u dobi ≥ 65 godina. Nešto više, ali sveukupno slične vrijednosti GMR-a zabilježene su u vremenskoj točki mjerenja u 12. mjesecu u ispitivanjima faze 2 V89_04 (GMR 1,95 [95 % CI: 1,73; 2,19] u odraslih u dobi od 18 do < 65 godina) i V89_13 (GMR 1,97 [97,5 % CI: 1,76; 2,2] u onih u dobi ≥ 65 godina). Nema dostupnih podataka nakon 12 mjeseci.

Križna reaktivnost u odraslih

Križna reaktivnost izazvana sojem A/turkey/Turkey/1/2005 (klada 2.2.1)

U ispitivanjima V89_04 i V89_13 faze 2 procijenjeni su imunosni odgovori na pet heterolognih sojeva H5N1: A/Anhui/1/2005 (klada 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (klada 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (klada 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (klada 2.1.3) i A/Vietnam/1203/2004 (klada 1) tri tjedna poslije drugog cijepljenja. U usporedbi s 1. danom, geometrijska sredina HI titra (GMT) bila je 43. dana između 2 i 7,3 puta veća u ispitanika u dobi od 18 do < 65 godina (ispitivanje V89_04) i između 1,5 i 4,8 puta veća u ispitanika u dobi ≥ 65 godina (ispitivanje V89_13). Postotak ispitanika sa serokonverzijom ili HI titrom $\geq 1:40$ bio je 43. dana u rasponu od 28 % do 64 % u skupini u dobi od 18 do < 65 godina i od 17 % do 57 % u skupini u dobi ≥ 65 godina. Tablica 6 prikazuje podatke imunosnog odgovora na heterologne sojeve H5N1.

Tablica 6: Stope serokonverzija, postotak ispitanika s HI titrom $\geq 1:40$ i omjeri geometrijskih sredina titra (GMR) nakon primjene cjepiva aH5N1c (21 dan poslije 2. cijepljenja) protiv heterolognih sojeva H5N1 u ispitanika u dobi od 18 do < 65 godina i ≥ 65 godina (FAS^a – ispitivanja V89_04 i V89_13)

	Odrasli u dobi od 18 do manje od 65 godina (V89_04) N = 69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Serokonverzija^b (97,5 % CI)	28 % (16; 41)	55 % (41; 69)	55 % (41; 69)	35 % (22; 49)	52 % (38; 66)
HI titar $\geq 1:40$ (97,5 % CI)	28 % (16; 41)	58 % (44; 71)	64 % (50; 76)	35 % (22; 49)	54 % (40; 67)
GMR 43. dan / 1. dan^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)
	Odrasli u dobi ≥ 65 godina (V89_13) N = 35				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Serokonverzija^b (95 % CI)	17 % (6; 36)	43 % (24; 63)	46 % (27; 66)	26 % (11; 46)	43 % (24; 63)
HI titar $\geq 1:40$ (95 % CI)	17 % (6; 36)	49 % (29; 68)	57 % (37; 76)	26 % (11; 46)	51 % (32; 71)
GMR 43. dan / 1. dan^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: Potpuni skup podataka za analizu (engl. *Full Analysis Set*), ispitanici koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog cjepiva i omogućili podatke o imunogenosti 1. dana i 43. dana.

^b Serokonverzija je definirana kao HI titar prije cijepljenja < 1:10 i poslije cijepljenja $\geq 1:40$ ili HI titar prije cijepljenja $\geq 1:10$ i povećanje HI titra ≥ 4 puta.

^c Geometrijska sredina HI titra 43. dan u usporedbi s 1. danom.

Prema testu mikroneutralizacije (MN) provedenom na 5 heterolognih sojeva, povećanje titra od najmanje 4 puta u odnosu na početni titar postignuto je 43. dana u 32 % do 88 % ispitanika u dobi od 18 do < 65 godina i 26 % do 74 % ispitanika u dobi ≥ 65 godina. U usporedbi s 1. danom, vrijednosti MN GMT povećale su se 43. dan između 4,8 i 34 puta u ispitanika u dobi od 18 do < 65 godina (ispitivanje V89_04) i između 3,7 i 12 puta u ispitanika u dobi ≥ 65 godina (ispitivanje V89_13).

Dugoročna imunosna memorija nakon docjepljivanja

Jednokratno cijepljenje cjepivom H5N6 izazvalo je brzi serološki odgovor u „pripremljenih“ ispitanika, tj. onih koji su prije 6 godina primili dvije doze cjepiva H5N1 jednake formulacije, ali s drugačijim sojem.

U ispitivanju V89_18E1 odrasli ispitanici koji su prije približno 6 godina primili 2 doze cjepiva aH5N1c u ispitivanju V89_18 randomizirani su u omjeru 1:1 kako bi primili ili dvije doze cjepiva aH5N6c koje sadrži 7,5 μ g HA soja A/Guangdong/18SF020/2018 (H5N6, klada 2.3.4.4h) i adjuvans MF59 u razmaku od 3 tjedna ili jednu dozu cjepiva H5N6 1. dana i fiziološku otopinu kao placebo 22. dana. Ispitanici koji prije nisu primili aH5N1c smatrali su se „nepripremljenima“ i primili su dvije doze cjepiva H5N6 u razmaku od 3 tjedna. Imunosni odgovor procijenjen je testom inhibicije hemaglutinacije (HI) i testom mikroneutralizacije (MN). U prethodno „pripremljenih“ ispitanika, HI rezultati protiv H5N1 pokazali su 7 dana nakon prvog docjepljivanja stopu serokonverzije od 72 % koja se do 22. dana dalje povećala na 97 % uz geometrijsku sredinu povećanja omjera (engl. *geometric mean fold increase*, GMFI) između 1. i 22. dana od 39,7. U „nepripremljenih“ ispitanika stopa serokonverzije je 43. dana, tj. tri tjedna nakon druge doze, iznosila 13 %. Vrijednost GMFI između 1. i 43. dana iznosila je za tu skupinu 2,1.

Pedijatrijska populacija u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina

Podaci o imunogenosti za aH5N1c u djece u dobi od 6 mjeseci do < 18 godina procijenjeni su u ispitivanju V89_11. To je bilo randomizirano, kontrolirano, za promatrača slijepo multicentrično ispitivanje provedeno u djece u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina koja su u razmaku od 21 dan primila dvije doze cjepiva od 7,5 µg HA za H5N1 s MF59 po 0,5 ml ili 3,75 µg HA cjepiva H5N1 s MF59 po 0,25 ml.

U populaciji koja je činila potpuni skup podataka za analizu, ukupno 577 ispitanika primilo je dozu od 7,5 µg (N = 329) ili dozu od 3,75 µg (N = 329). Ispitanici su podijeljeni u tri dobne kohorte: od 6 do < 36 mjeseci (N = 177), od 3 do < 9 godina (N = 193) i od 9 do < 18 godina (N = 207); 53 % ispitanika bilo je muškog spola, 73 % ispitanika bili su Azijci, 22 % bijelci i 3 % crnci ili Afroamerikanci. HI titri protutijela protiv soja A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) procijenjeni su u serumu dobivenom 21 dan nakon druge doze u tri dobne kohorte (od 6 do < 36 mjeseci, od 3 do < 9 godina i od 9 do < 18 godina).

Udio ispitanika sa serokonverzijom i HI titrom $\geq 1:40$ nakon cijepljenja procijenjen je prema unaprijed utvrđenim kriterijima. Prema kriterijima uspješnosti, za udio ispitanika sa serokonverzijom donja granica 2-stranog 97,5 % CI trebala je biti ≥ 40 %, dok je za udio ispitanika s HI titrom $\geq 1:40$ donja granica 2-stranog 97,5 % CI trebala biti ≥ 70 % u sve tri dobne kohorte.

U sve tri dobne kohorte (od 6 do < 36 mjeseci, od 3 do < 9 godina i od 9 do < 18 godina), unaprijed određeni kriteriji za udio ispitanika sa serokonverzijom i HI titrom $\geq 1:40$ bili su ispunjeni 21 dan nakon drugog cijepljenja dozom od 7,5 µg ili 3,75 µg. Tablica 7 prikazuje podatke o primjeni preporučene doze.

Tablica 7. Stope serokonverzija, postotak ispitanika s HI titrom $\geq 1:40$ i omjeri geometrijskih sredina titra (GMR) nakon primjene cjepiva aH5N1c u ispitivanju V89_11 (FAS^a)

Formulacija: 7,5 µg HA / 100 % MF59				
	Ukupna populacija	Dobne podskupine		
	od 6 mjeseci do < 18 godina	od 6 do < 36 mjeseci	od 3 do < 9 godina	od 9 do < 18 godina
Serokonverzija^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 titar $\geq 1 : 40$ (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 43. dan / 1. dan^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

Formulacija: 3,75 µg HA / 50 % MF59				
Serokonverzija^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 titar ≥ 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 43. dan / 1. dan^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: Potpuni skup podataka za analizu, ispitanici koji su primili najmanje jednu dozu od 7,5 ili 3,75 µg aH5N1c i omogućili podatke o imunogenosti 1. dana i 43. dana.

^b Serokonverzija je definirana kao HI titar prije cijepljenja < 1:10 i poslije cijepljenja ≥ 1:40 ili HI titar prije cijepljenja ≥ 1:10 i povećanje HI titra ≥ 4 puta.

^c 95 % CI za sve dobne podskupine

^d Geometrijska sredina HI titra 43. dan u usporedbi s 1. danom.

Podobljano otisnute vrijednosti pokazuju da je unaprijed određeni kriterij ispunjen, tj. donja granica 2-stranog 97,5 %-tnog intervala pouzdanosti za serokonverziju ≥ 40 %, a za udio ispitanika s HI titrom protutijela ≥ 1:40 donja granica 2-stranog 97,5 %-tnog intervala pouzdanosti ≥ 70 %.

Testom mikroneutralizacije (MN) procijenjen je imunosni odgovor na homologni soj (A/turkey/Turkey/1/2005) u ispitanika u dobi od 6 mjeseci do < 18 godina (N = 69) koji su u ispitivanju V89_11 primili dozu od 7,5 µg. Prema MN testu, u 100 % ispitanika postignuto je 43. dana povećanje od početnog titra za najmanje 4 puta, a u vrijednostima GMT-a povećanje za 257 puta u usporedbi s 1. danom.

Smanjenje titra protutijela opaženo je pri procjeni 12 mjeseci nakon serije primarnog cijepljenja sojem A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (vrijednosti GMR-a za dozu od 7,5 µg: 12 [97,5% CI: 8,76; 17]; dozu od 3,75 µg: 5,62 [97,5 % CI: 4,05; 7,81]), ali su vrijednosti GMR-a još uvijek bile više nego u odrasloj populaciji. Nema dostupnih podataka nakon 12 mjeseci.

Podaci o križnoj reaktivnosti u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina

Križna reaktivnost izazvana sojem A/turkey/Turkey/1/2005 (klada 2.2.1)

U ispitanika u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina (ispitivanje V89_11), procijenjeni su imunosni odgovori na pet heterolognih sojeva virusa H5N1: A/Anhui/1/2005 (klada 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (klada 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (klada 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (klada 2.1.3) i A/Vietnam/1203/2004 (klada 1) tri tjedna poslije drugog cijepljenja. Vrijednosti HI GMT povećale su se 43. dan između 8 i 40 puta u usporedbi s 1. danom. U ispitanika u dobi od 6 mjeseci do < 18 godina, postotak ispitanika sa serokonverzijom ili HI titrom ≥ 1:40 bio je 43. dana u rasponu od 32 % do 72 %. Tablica 8 prikazuje podatke imunosnog odgovora na heterologne sojeve H5N1.

Tablica 8. Stope serokonverzija, postotak ispitanika s HI titrom $\geq 1:40$ i omjeri geometrijskih sredina titra (GMR) nakon primjene cjepiva aH5N1c (21 dan poslije 2. cijepljenja) protiv heterolognih sojeva H5N1 u ispitanika u dobi od 6 mjeseci do < 18 godina (FAS^a – ispitivanje V89_11)

	Djeca u dobi od 6 mjeseci do < 18 godina (V89_11) N=69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Serokonverzija^b (97,5 % CI)	32 % (20; 46)	72 % (59; 84)	54 % (40; 67)	36 % (24; 50)	54 % (40; 68)
HI titar $\geq 1:40$ (97,5 % CI)	32 % (20; 46)	72 % (59; 84)	54 % (40; 67)	36 % (24; 50)	54 % (40; 68)
GMR 43. dan / 1. dan^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: Potpuni skup podataka za analizu, ispitanici koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog cjepiva 1. dan i 43. dan.

^b Serokonverzija je definirana kao HI titar prije cijepljenja < 1:10, a poslije cijepljenja $\geq 1:40$ ili HI titar prije cijepljenja $\geq 1:10$ i povećanje HI titra ≥ 4 puta.

^c Geometrijska sredina HI titra 43. dan u usporedbi s 1. danom.

Rezultati MN testa na 5 heterolognih sojeva pokazali su da je 43. dan u značajnom postotku pedijatrijskih ispitanika, u rasponu od 83 % do 100 %, postignuto povećanje MN titra za barem 4 puta. U ispitanika u dobi od 6 mjeseci do < 18 godina, vrijednosti MN GMT povećale su se 43. dan između 13 i 160 puta u usporedbi s 1. danom (ispitivanje V89_11).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva Incellipan u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u sprječavanju pandemijske influence (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
kalijev klorid
magnezijev klorid heksahidrat

natrijev hidrogenfosfat dihidrat
kalijev dihidrogenfosfat
voda za injekcije

Za adjuvans, vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

1 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati. Ako je cjepivo bilo zamrznuto, bacite ga.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka (staklo tip I) s 0,5 ml cjepiva, s čepom klipa (bromobutilna guma), opremljena *luer lock* sustavom. Igle nisu uključene.

Pakiranje od 10 napunjenih štrcaljki. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1 dozu od 0,5 ml.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lagano protresti prije primjene. Nakon što se protrese, cjepivo normalno izgleda kao mliječno bijela suspenzija.

Prije primjene vizualno pregledajte sadržaj svake napunjene štrcaljke da ne sadrže čestice i/ili da nije došlo do promjene izgleda. Ako primijetite jedno od toga, cjepivo nemojte primijeniti.

Da biste upotrijebili napunjenu štrcaljku s *luer lock* nastavkom, uklonite kapicu na vrhu odvrtanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Kad ste uklonili kapicu s vrha, na štrcaljku pričvrstite iglu zavrtanjem u smjeru kazaljke na satu dok se ne uglati. Za intramuskularnu injekciju upotrijebite sterilnu iglu odgovarajuće veličine. Kad je igla uglavljena, uklonite štitnik igle i primijenite cjepivo.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1807/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. travnja 2024.

Datum posljednje obnove odobrenja: 7. ožujka 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON
DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Seqirus Inc.
475 Green Oaks Parkway
Holly Springs
NC 27540
Sjedinjene Američke Države

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavlja će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a stavku 4. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se potvrdila djelotvornost cjepiva Incellipan, nositelj odobrenja dužan je tijekom sljedeće objavljene pandemije provesti neintervencijsko opservacijsko ispitivanje učinkovitosti cjepiva u djece i odraslih protiv laboratorijski potvrđene influence i dostaviti konačne rezultate toga ispitivanja.	Poslije objave pandemije u EU-u i poslije uvođenja pandemijskog cjepiva u upotrebu.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KARTONSKA KUTIJA ZA ŠTRCALJKU****1. NAZIV LIJEKA**

Incellipan suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Cjepivo protiv pandemijske influence H5N1 (površinski antigen), inaktivirano, adjuvantirano, iz staničnih kultura

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza (0,5 ml) sadrži: površinske antigene virusa influence (hemaglutinin i neuraminidaza), inaktiviranog, umnoženog u psećim bubrežnim stanicama Madin Darby (MDCK) i adjuvantirane s MF59C.1, soja:

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

Adjuvans MF59C.1: skvalen, polisorbitat 80, sorbitantrioleat, natrijev citrat, citratna kiselina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev klorid, kalijev klorid, magnezijev klorid heksahidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, kalijev dihidrogenfosfat i voda za injekcije. Više informacija vidjeti u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju

10 napunjenih štrcaljki (0,5 ml) bez igle

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Lagano protresti prije primjene.

Intramuskularno

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1807/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA ZA ŠTRCALJKU
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Incellipan injekcija
Cjepivo protiv pandemijske influence H5N1

i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularno

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

0,5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Incellipan suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Cjepivo protiv pandemijske influence H5N1 (površinski antigen), inaktivirano, adjuvantirano, iz staničnih kultura

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Incellipan i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Incellipan
3. Kako se Incellipan daje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Incellipan
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Incellipan i za što se koristi

Incellipan je cjepivo namijenjeno za sprječavanje gripe u službeno proglašenoj pandemiji.

Pandemijska gripa vrsta je gripe koja se pojavljuje u intervalima koji variraju od manje od 10 godina do više desetljeća. Brzo se širi diljem svijeta. Znakovi pandemijske gripe slični su onima obične gripe, ali mogu biti ozbiljniji.

Koristi se kako bi se spriječila gripa uzrokovana virusom tipa H5N1.

Nakon primjene cjepiva, prirodni tjelesni sustav obrane (imunosni sustav) stvara vlastitu zaštitu (protutijela) protiv bolesti. Nijedan sastojak cjepiva ne može izazvati gripu.

2. Što morate znati prije nego primite Incellipan

Ne smijete primiti cjepivo Incellipan:

- ako ste alergični
 - na djelatne sastojke ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
 - na betapropiolakton, polisorb 80 ili cetiltrimetilamonijev bromid (CTAB), što su ostatni tragovi proizvodnog procesa
- ako ste imali tešku alergijsku reakciju (npr. anafilaksiju) na prethodno cjepivo protiv gripe.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite ovo cjepivo.

PRIJE primanja cjepiva

- Liječnik ili medicinska sestra pobrinut će se da je spremno odgovarajuće medicinsko liječenje i nadzor u slučaju da nakon primjene cjepiva Incellipan dođe do rijetke anafilaktičke reakcije (vrlo teške alergijske reakcije sa simptomima kao što su otežano disanje, omaglica, slab i ubrzan puls i kožni osip).
- Morate reći liječniku ili medicinskoj sestri ako osjećate nervozu zbog postupka cijepljenja ili ako ste se ikada onesvijestili nakon što ste primili injekciju.
- Morate reći liječniku ili medicinskoj sestri ako imate neku akutnu bolest čiji je jedan od simptoma vrućica. Liječnik može odlučiti da se cijepljenje odgodi dok vrućica ne prestane. Međutim, možete se cijepiti ako imate blago povišenu tjelesnu temperaturu ili infekciju gornjih dišnih puteva kao što je prehlada.
- Morate reći liječniku ili medicinskoj sestri ako imate problem s krvarenjem, ako Vam lako nastaju modrice ili uzimate lijek za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka.
- Morate reći liječniku ili medicinskoj sestri ako Vam je imunosni sustav narušen ili akoimate primite terapiju koja utječe na imunosni sustav, npr. lijekove protiv raka (kemoterapija) ili kortikosteroidne lijekove (pogledajte dio „Drugi lijekovi i Incellipan“).
- Liječnik Vas treba upozoriti na mogućnost pojave konvulzija, osobito ako imate epilepsiju.

Kao i kod svih cjepiva, Incellipan možda neće potpuno zaštititi sve osobe koje su cijepljene.

Djeca mlađa od 6 mjeseci

Trenutačno se primjena cjepiva ne preporučuje u djece mlađe od 6 mjeseci jer sigurnost i djelotvornost u toj dobnoj skupini nisu ustanovljene.

Drugi lijekovi i Incellipan

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući one koje ste nabavili bez recepta, ili ako ste nedavno primili bilo koje drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik mora procijeniti koristi i moguće rizike od primjene cjepiva.

Nema iskustava s primjenom cjepiva Incellipan u dojilja. Budući da se ne očekuje da će Incellipan prijeći u majčino mlijeko, ne očekuju se ni učinci na dojeno djecu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neke od nuspojava cijepljenja spomenutih u dijelu 4 („Moguće nuspojave“) mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Pričekajte da se ti učinci povuku prije upravljanja vozilima i strojevima.

Incellipan sadrži natrij i kalij

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količina natrija.

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol kalija (39 mg) po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

3. Kako se Incellipan daje

Liječnik ili medicinska sestra daju cjepivo u skladu sa službenim preporukama.

Odrasli i djeca u dobi od 6 i više mjeseci:

Primjenjuje se jedna doza (0,5 ml) cjepiva u mišić nadlaktice (deltoidni mišić) ili gornji dio bedra, ovisno o dobi i mišićnoj masi.

Drugu dozu cjepiva treba primijeniti nakon najmanje 3 tjedna.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, Incellipan može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo ozbiljne nuspojave

Nakon cijepljenja mogu se pojaviti alergijske reakcije, i one mogu biti teške. Odmah se obratite liječniku ili otidite u hitnu službu najbliže bolnice ako Vam se pojavi neki od sljedećih znakova ili simptoma alergijske reakcije:

- otežano disanje
- omaglica
- slab i ubrzan puls
- kožni osip.

U slučaju pojave tih simptoma može Vam biti potrebna hitna medicinska pomoć ili hospitalizacija.

Ostale nuspojave

Ostale nuspojave koje se mogu pojaviti uz primjenu cjepiva Incellipan uključuju one navedene u nastavku.

Odrasli u dobi od 18 i više godina

U kliničkim ispitivanjima cjepiva Incellipan u odraslih, uključujući osobe starije dobi, pojavile su se sljedeće nuspojave:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- bol na mjestu primjene
- bol u mišićima (mijalgija)
- bol u zglobovima (artralgija)
- glavobolja
- umor
- opće loše osjećanje (malaksalost)

Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- mučnina
- gubitak apetita
- zimica
- modrica na mjestu primjene
- otvrdnuće kože na mjestu primjene (induracija)
- vrućica

Manje često (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

- otečeni limfni čvorovi (limfadenopatija)
- omaglica
- proljev
- povraćanje
- osip
- svrbež (pruritus)
- crvenilo na mjestu primjene (eritem)
- krvarenje na mjestu primjene (hemoragija)

Ispitanici starije dobi, od 65 i više godina, uglavnom su prijavljivali manje nuspojave u usporedbi s odraslima mlađe dobi.

Djeca u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina

Nuspojave u nastavku zabilježene su u kliničkom ispitivanju u djece u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina.

Od 6 mjeseci do manje od 6 godina

Vrlo često

- smanjen apetit
- osjetljivost na dodir na mjestu primjene
- pospanost
- razdražljivost
- vrućica

Često

- crvenilo na mjestu primjene (eritem)
- otvrdnuće kože na mjestu primjene (induracija)
- povraćanje
- proljev

Od 6 do manje od 18 godina

Vrlo često

- glavobolja
- mučnina
- smanjen apetit
- bol u mišićima (mijalgija)
- bol u zglobovima (artralgija)
- bol na mjestu primjene
- umor
- opće loše osjećanje (malaksalost)

Često

- crvenilo na mjestu primjene (eritem)
- otvrdnuće kože na mjestu primjene (induracija)
- vrućica
- povraćanje
- proljev.

Nakon primjene sezonskih cjepiva protiv gripe općenito i pandemijskog cjepiva sličnog cjepivu Incellipan zabilježene su sljedeće dodatne nuspojave:

- privremeno snižen broj trombocita što može prouzročiti krvarenje ili nastanak modrica (prolazna trombocitopenija)
- alergijske reakcije koje može pratiti nedostatak daha, piskanje pri disanju, oticanje grla ili koje dovode do opasnog smanjenja krvnog tlaka što, ako se ne liječi, može dovesti do šoka. Liječnici su svjesni te mogućnosti i spremni provesti hitno liječenje u takvim slučajevima.
- neurološki poremećaji kao što su jaka probadajuća ili pulsirajuća bol duž jednog ili više živaca (neuralgija), peckanje (parestezija), upala živaca (neuritis), napadaji (konvulzije), upala središnjeg živčanog sustava (encefalomijelitis), vrsta paralize (Guillain-Barréov sindrom), nesvjestica (sinkopa) ili osjećaj da ćete se onesvijestiti (presinkopa), pospanost (somnolencija)
- nepravilni ili snažni otkucaji srca (palpitacije), brži od normalnih (tahikardija)
- upala krvnih žila što može uzrokovati kožne osipe, bol u zglobovima i probleme s bubrezima (vaskulitis)

- generalizirane kožne reakcije uključujući koprivnjaču (urtikarija), nespecifični osip, neuobičajeno oticanje kože, obično oko očiju, usana, jezika, šaka ili stopala, zbog alergijske reakcije (angioedem)
- opsežno oticanje ruke ili noge u koju je primijenjeno cjepivo
- kašalj
- bol u udovima, slabost mišića
- bol u trbuhu
- opća slabost (astenija).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Incellipan

Cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Incellipan se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Ako je cjepivo bilo zamrznuto, bacite ga. Napunjenu štrcaljku čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Incellipan sadrži

- Djelatna tvar:

Djelatni sastojci cjepiva pročišćeni su virusni proteini (pod nazivom hemaglutinin i neuraminidaza) pripremljeni od soja virusa gripe koji je u skladu s preporukama Svjetske zdravstvene organizacije i Odluke EU-a u službeno proglašenoj pandemijskoj situaciji.

Jedna doza (0,5 ml) cjepiva sadrži 7,5 mikrograma hemaglutinina iz soja virusa gripe A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1), koji je umnožen u psećim bubrežnim stanicama Madin Darby (MDCK) (to je posebna stanična kultura u kojoj se uzgaja virus gripe).

Adjuvans: MF59C.1 dodan je u ovo cjepivo kao adjuvans. Adjuvansi su tvari koje se dodaju određenim cjepivima kako bi ubrzale, poboljšale i/ili produljile zaštitne učinke cjepiva. MF59C.1 je adjuvans koji sadrži skvalen, polisorbitat 80, sorbitantrioleat, natrijev citrat i citratnu kiselinu.

- Drugi sastojci su:

Drugi sastojci su: natrijev klorid, kalijev klorid, magnezijev klorid heksahidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, kalijev dihidrogenfosfat i voda za injekcije, pogledajte dio 2. Incellipan sadrži natrij i kalij.

Kako Incellipan izgleda i sadržaj pakiranja

Incellipan je mliječno bijela suspenzija.

Isporučuje se u štrcaljki spremnoj za upotrebu koja sadrži jednu dozu (0,5 ml) za injekciju u pakiranju od 10 napunjenih štrcaljki s *luer lock* nastavkom. Igle nisu uključene.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Lijeku Incellipan izdano je „uvjetno odobrenje”.

To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

U slučaju rijetke anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva, na raspolaganju uvijek moraju biti odgovarajuća terapija i mogućnost nadzora.

Lagano protresti prije primjene. Nakon što se protrese, cjepivo Incellipan normalno izgleda kao mliječno bijela suspenzija.

Prije primjene cjepivo treba vizualno pregledati na moguću prisutnost čestica i promjenu boje. U slučaju prisutnosti bilo kakvih vidljivih čestica i/ili promjene fizičkog izgleda, nemojte primijeniti cjepivo.

Da biste upotrijebili napunjenu štrcaljku bez igle s *luer lock* nastavkom, uklonite kapicu na vrhu odvrtanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Kad ste uklonili kapicu s vrha, na štrcaljku pričvrstite iglu zavrtnjem u smjeru kazaljke na satu dok se ne uglavi. Za intramuskularnu injekciju upotrijebite sterilnu iglu odgovarajuće veličine. Kad je igla uglavljena, uklonite štitnik igle i primijenite cjepivo.