

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Incellipan szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben
Pandémiás influenza elleni vakcina (H5N1) (felszíni antigén, inaktivált, adjuvánsához kötött, sejtkultúrákban előállított).

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az alábbi törzshöz tartozó influenzavírus inaktivált felszíni antigénjei (hemagglutinin és neuraminidáz)*:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-szerű törzs (NIBRG-23) 7,5 mikrogramm**
egy 0,5 ml-es adagban

* Madin Darby kutyavese (MDCK) sejtekben előállított
** hemagglutinin, mikrogrammban kifejezve.

MF59C.1 adjuváns 0,5 ml-es adagonként:

szkvalén	9,75 milligramm
poliszorbát 80	1,175 milligramm
szorbitán-trioleát	1,175 milligramm
nátrium-citrát	0,66 milligramm
citromsav	0,04 milligramm

Ez a vakcina megfelel az Egészségügyi Világszervezet (WHO) ajánlásainak és az Európai Unió döntésének egy hivatalosan kihirdetett járványhelyzetben.

Az Incellipan nyomokban tartalmazhatja a gyártás során felhasznált anyagok maradványait: béta-propiolakton, poliszorbát 80 és cetil-trimetil-ammónium-bromid (lásd 4.3 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Szuszpenziós injekció (injekció).
Tejfehér folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Incellipan influenza elleni aktív immunizálásra javallott hivatalosan kihirdetett pandémia esetén.

Az Incellipan injekciót a hivatalos irányelveknek megfelelően kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek és 6 hónaposnál idősebb gyermekek

Az Incellipan-t intramuszkulárisan, 2, egyenként 0,5 ml-es adagban kell beadni. A második adagot 3 héttel az első adag után ajánlott beadni.

Idősek

65 éves és idősebb betegek esetében nincs szükség az adag módosítására.

Gyermekek és serdülők (6 hónaposnál fiatalabb csecsemők)

Az Incellipan biztonságosságát és hatásosságát 6 hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Emlékeztető oltás

Az alapimmunizálási sémát követő emlékeztető oltás(ok) szükségességét nem állapították meg. Az antitestszintek korai csökkenését figyelték meg, különösen felnőtteknél (lásd 5.1 pont).

Az alkalmazás módja

Az Incellipan-t intramuscularisan kell alkalmazni.

12 hónapos kor felett az injekció beadásának preferált helye a felkar deltaizma, 6 hónaposnál idősebb, de 12 hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében az injekció beadásának preferált helye a comb anterolaterális része.

A vakcinát nem szabad intravascularisan, subcutan vagy intradermalisan beadni.

A vakcinát tilos ugyanabban a fecskendőben összekeverni egyéb vakcinákkal vagy gyógyszerekkel.

A vakcina alkalmazása előtti óvintézkedéseket lásd a 4.4 pontban.

A kezelésre és megsemmisítésre vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy az esetleges, nyomokban jelenlevő maradványanyagokkal, mint például béta-propiolaktonnal, cetil-trimetil-ammónium-bromiddal és poliszorbát 80-nal szembeni túlérzékenység.

Influenza vakcina egy korábbi adagja utáni anaphylaxiás (azaz életet veszélyeztető) reakció a kórtörténetben.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Túlérzékenység és anaphylaxia

A vakcina beadását követő anafilaxiás reakció előfordulásának esetére mindig rendelkezésre kell állnia a megfelelő orvosi kezelésnek és felügyeletnek. A vakcina beadását követően legalább 15 percig tartó szoros megfigyelés javasolt.

Szorongással kapcsolatos reakciók

Szorongással kapcsolatos reakciók, beleértve a vazovagális reakciókat (ájulás) és a hiperventilációt, vagy stresszel kapcsolatos reakciók előfordulhatnak a vakcina beadásával összefüggésben a tűszúrásra adott pszichogén válaszként. Fontos, hogy óvintézkedéseket tegyenek az ájulás miatt bekövetkező sérülések elkerülésére.

Egyidejűleg fennálló betegségek

A súlyos, akut lázas betegségben vagy akut fertőzésben szenvedő betegeknek a vakcina beadását el kell halasztani. Enyhébb fertőzés és/vagy hőemelkedés esetén azonban nem kell elhalasztani a vakcinációt.

Thrombocytopenia és véralvadási zavarok

Más intramuszkuláris injekciókhoz hasonlóan a vakcinát óvatosan kell beadni antikoaguláns terápiában részesülő egyéneknek, illetve thrombocytopeniában vagy bármilyen véralvadási rendellenességben (például hemofiliában) szenvedő személyeknek, mivel ezeknél a személyeknél az intramuszkuláris beadást követően vérzés vagy véraláfutás jelentkezhet.

A vakcina hatásosságának korlátai

Az influenza A (H5N1) esetében nem állapítottak meg immunkorrelációs védelmet.

Az A/turkey/Turkey/1/2005 vakcinatörzsre adott humorális immunválasz alapján az Incellipan két dózisának beadását követően a védő hatású immunválasz, mint minden vakcina esetében, nem minden oltottnál alakul ki.

Bizonyos fokú keresztreaktív immunitást figyeltek meg a vakcinatörzstől eltérő kládok H5N1 vírusaival szemben. A más altípusok vagy kládok H5N1 törzseivel szemben kiváltott védelem mértéke azonban nem ismert (lásd 5.1 pont).

A védettség időtartama

Az alapimmunizálást követő védettség időtartama nem ismert.

Az A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) törzssel végzett alapimmunizálás után 6 és 12 hónappal az antitestek titerének csökkenését figyelték meg.

Immunkompromittált egyének

A vakcina hatásosságát, biztonságosságát és immunogenitását nem értékelték immunkompromittált egyéneknél, beleértve az immunszuppresszív terápiában részesülőket is. Az Incellipan által kiváltott immunválasz gyengébb lehet immunszupprimált egyéneknél, és elégtelen lehet a védelem biztosításához.

Görcsrohamok

Bár az Incellipan alkalmazásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre forgalomba hozatal utáni adatok, az Incellipan összetételében is szereplő MF59 adjuvánssal előállított H1N1 vakcinák esetében a 2009-es pandémia során görcsrohamok eseteit jelentették (lázval vagy anélkül).

A lázgörcsök többsége gyermekgyógyászati alanyoknál fordult elő. Néhány esetet olyan alanyoknál figyeltek meg, akiknek a kórtörténetében epilepszia szerepelt. Különös figyelmet kell fordítani az epilepsziában szenvedőkre, és az orvosnak tájékoztatnia kell a beoltottakat (vagy a szülőket) a görcsroham lehetőségéről (lásd 4.8 pont).

Ismert hatású segédanyagok

Nátrium

A vakcina kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Kálium

A vakcina kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Ha az Incellipan-t egyéb injektálható oltóanyaggal/oltóanyagokkal egyidejűleg alkalmazzák, a vakcinákat különböző végtagokba kell beadni. Megjegyzendő, hogy ilyen esetben a mellékhatások felerősödhetnek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az Incellipan terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Állatokkal végzett vizsgálatokból származó adatok nem igazoltak közvetlen vagy közvetett reprodukciós toxicitást lásd 5.3 pont.

Az egészségügyi szakembereknek értékelniük kell az Incellipan terhes nőknél történő alkalmazásának előnyeit és lehetséges kockázatait, figyelembe véve a hivatalos ajánlásokat.

Szoptatás

Az Incellipan-t nem értékelték szoptatás alatt. A vakcina várhatóan nem választódik ki az anyatejbe, és várhatóan nem lesz hatása a szoptatott újszülöttre/csecsemőre.

Termékenység

Az Incellipan-nal kezelt nőtény nyulakkal végzett reprodukciós és fejlődéstudicitási vizsgálatok nem mutattak termékenységre vonatkozó károsodást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Incellipan nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A 4.8 pontban említett egyes mellékhatások azonban átmenetileg befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

18 év feletti felnőttek

A felnőtteknél a beadást követő 7 napon belül jelentett leggyakoribb helyi és szisztémás reakciók az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom (51%), a fáradtság (22%), a fejfájás (20%), a rossz közérzet (19%), a myalgia (14%) és az arthralgia (11%) voltak.

Az aH5N1c-t kapó betegek 1%-ánál vagy ennél kevesebb betegnél jelentettek súlyos reakciókat minden egyes reakció esetében. A reaktogenitás nagyobb volt az első adag után, mint a második adag után.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások gyakorisága 3579 vizsgálati alany bevonásával végzett három klinikai vizsgálaton alapul (lásd 5.1 pont).

A mellékhatások a következő MedDRA gyakorisági kategóriák és szervrendszerenkénti csoportok szerint kerülnek felsorolásra: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$).

1. táblázat: 18 éves és idősebb felnőtteknél jelentett mellékhatások

MedDRA szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			Lymphadenopathia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás		Szédülés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Étvágytalanság, nausea	Hasmenés, vomitus
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			Bőrkiütés, pruritus
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia, arthralgia		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fájdalom az injekció beadási helyén, fáradtság, rossz közérzet	Hidegrázás, véraláfutás az injekció beadási helyén, induratio az injekció beadási helyén, láz	Erythema az injekció beadási helyén, vérzés az injekció beadási helyén

Idősek

A 65 éves és idősebb személyek általában kevesebb kiváltott helyi és szisztémás reakcióról számoltak be, mint a fiatalabb felnőttek.

6 hónaposnál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők

Az Incellipan klinikai biztonságossági adatait 6 hónaposnál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél a V89_11. sz. vizsgálatban gyűjtötték.

Ez egy II. fázisú randomizált, kontrollált, megfigyelőre nézve vakosított, multicentrikus vizsgálat volt, amelybe olyan 6 hónaposnál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekeket vontak be, akik vagy 0,5 ml (7,5 μ g H5N1 HA 0,25 ml MF59-cel) vagy 0,25 ml (3,75 μ g H5N1 HA 0,125 ml MF59-cel) dózisú vakcinát kaptak 21 nap különbséggel.

A biztonságossági populációban összesen 658 alany kapott legalább egy dózist (7,5 μ g dózis, n=329; 3,75 μ g dózis, n=329).

A kiváltott helyi és szisztémás mellékhatásokat a vakcináció után 7 napig gyűjtötték minden gyermeknél, két korcsoportra osztva (6 hónaposnál <6 éves korig és 6 évestől <18 éves korig).

Mind a 7,5 µg-os, mind a 3,75 µg-os dóziscsoportban a kiváltott helyi és szisztémás mellékhatások többsége enyhe vagy közepes intenzitású volt, és néhány napon belül megszűnt. A kiváltott helyi és szisztémás mellékhatások gyakorisága hasonló volt a 7,5 µg és a 3,75 µg dózisok esetén.

Az Incellipan 6 hónaposnál idősebb, de 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazását követő 7 napon belül jelentett leggyakoribb ($\geq 10\%$) kiváltott helyi és szisztémás reakciók a következők voltak: érzékenység az injekció beadásának helyén (56%), ingerlékenység (30%), álmoság (25%), az étkezési szokások megváltozása (18%) és láz (16%).

Az Incellipan 6 évesnél idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazását követő 7 napon belül jelentett leggyakoribb ($\geq 10\%$) kiváltott helyi és szisztémás reakciók az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom (68%), myalgia (30%), fáradtság (27%), rossz közérzet (25%), fejfájás (22%), étvágytalanság (14%), nausea (13%) és arthralgia (13%) voltak.

A V89_11. sz. vizsgálat során 7,5 µg vagy 3,75 µg aH5N1c-t kapó alanyoknál jelentett helyi és szisztémás mellékhatásokat az alábbi 2. táblázat mutatja be.

A bejelentett mellékhatások a következő MedDRA gyakorisági kategóriák és szervrendszerenkénti csoportok szerint kerülnek felsorolásra: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); Gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$).

2. táblázat: 6 hónaposnál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb személyeknél jelentett mellékhatások

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Gyakoriság	
		6 hónap - <6 év	6 - <18 év
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás		Nagyon gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nausea		Nagyon gyakori
	Étvágytalanság ¹	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	Vomitus	Gyakori	Gyakori
	Hasmenés	Gyakori	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia		Nagyon gyakori
	Arthralgia		Nagyon gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fájdalom/érzékenység az injekció beadási helyén ²	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	Erythema az injekció beadási helyén	Gyakori	Gyakori
	Induratio az injekció beadási helyén	Gyakori	Gyakori
	Fáradtság		Nagyon gyakori
	Somnolentia ³	Nagyon gyakori	
	Roszcullét		Nagyon gyakori
	Irritabilitás	Nagyon gyakori	
	Láz	Nagyon gyakori ⁴	Gyakori

¹ Az „étkezési szokások megváltozása” és az „étvágytalanság” kifejezéseket 6 hónapos és <6 éves kor közötti, illetve 6–18 év közötti gyermekek körében gyűjtötték.

² Az injekció beadásának helyén jelentkező érzékenységet 6 hónapos és <6 éves kor közötti gyermekek körében gyűjtötték.

³ Az „álmosság” kifejezést 6 hónapos és <6 éves kor közötti gyermekek körében gyűjtötték.

⁴ A 6 hónapos és <6 éves kor közötti korcsoportban lázat jelentettek 16%-os gyakorisággal azoknál az alanyoknál, akik a 7,5 µg-os dózist kapták, és 8%-os gyakorisággal azoknál, akik a 3,75 µg-os dózist kapták.

A kiválasztott mellékhatások leírása

Az Incellipan alkalmazását követően nem áll rendelkezésre forgalomba hozatal utáni tapasztalat. A forgalomba hozatalt követően azonban az alábbi nemkívánatos eseményeket jelentették általában az influenza elleni vakcinák alkalmazását követően (3. táblázat).

3. táblázat: A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok az influenza elleni vakcinák alkalmazása után általában

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatás¹
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Allergiás reakciók, például azonnali túlérzékenység, anaphylaxia, beleértve a nehézlégzést, a hörgőgörcsöt és a gégeödémát, ami ritka esetekben anafilaxiás sokkhoz vezet.
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Neuralgia, paraesthesia, neuritis, convulsiók, encephalomyelitis, Guillain–Barré-szindróma, oltással összefüggő szorongással kapcsolatos reakciók, beleértve a presyncope-t és az ájulást.
Érbetegségek és tünetek	Vasculitis, amely átmeneti veseérintettséggel járhat.
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Generalizált bőrreakciók, például urticaria, nem specifikus bőrkiütés és helyi allergiás reakciók, beleértve az angioödémát.
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	A beoltott végtag kiterjedt duzzanata.

¹ A gyakoriság nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Ezen kívül a forgalomba hozatalt követő felügyelet során a következő nemkívánatos eseményeket jelentették aH1N1-gyel (monovalens influenza vakcina, amelyet a 2009. évi influenzajárvány idején 6 hónapos kortól engedélyeztek, és ugyanazt az MF59 adjuvánst tartalmazza, mint az Incellipan) (4. táblázat).

4. táblázat: Egy hasonló pandémiás influenza vakcina (aH1N1) alkalmazása után jelentett forgalomba hozatal utáni tapasztalatok

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatás ¹
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Somnolentia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Palpitatio, tachycardia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Köhögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Izomgyengeség, végtagfájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia

¹ A gyakoriság nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nem áll rendelkezésre tapasztalat az Incellipan vakcina túladagolásával kapcsolatban. Túladagolás esetén az életfunkciók monitorozása és lehetséges tüneti kezelés javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vakcinák, Influenza vakcina, ATC kód: J07BB02.

Ez a rész a pandémiás készülségi vakcinával kapcsolatos klinikai tapasztalatokat ismerteti.

A pandémiás készülségi vakcinák olyan influenza antigéneket tartalmaznak, amelyek eltérnek a jelenleg forgalomban lévő influenzavírusok antigénjeitől. Ezek az antigének „újszerű” antigéneknek tekinthetők, és olyan helyzetet szimulálnak, amikor a vakcinázandó célpopuláció immunológiailag naiv. A pandémiás készülségi vakcinával nyert adatok alátámasztják a pandémiás vakcinához valószínűleg alkalmazandó védőoltási stratégiát: a pandémiás készülségi vakcinákkal nyert klinikai immunogenitási, biztonságossági és reaktogenitási adatok relevánsak a pandémiás vakcinák szempontjából.

Felnőttek

A V89_18. sz. vizsgálat egy III. fázisú, randomizált, megfigyelőre nézve vakosított, multicentrikus, az Amerikai Egyesült Államokban végzett, kontrollált vizsgálat volt, amelyet olyan 18 éves és annál idősebb felnőttek bevonásával végeztek, akik vagy aH5N1c-t vagy 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciós placebót kaptak 21 nap különbséggel. Összesen 2988 alany (18-<65 évesek n=1488;

≥65 évesek n=1500) kapta meg a protokoll szerinti populációban mindkét aH5N1c dózist (n=2249) vagy a placebo (n=739). Az A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) törzs elleni hemagglutináció-gátló (HI) antitest titereket a második adag után 21 nappal levett szérummintákban értékelték.

A HI-titerek előre meghatározott kritériumok alapján értékelték a szerokonverziót mutató alanyok aránya (definíció szerint a vakcináció előtti HI-titer 1:10 és a vakcináció utáni HI-titer ≥1:40 vagy a vakcináció előtti HI-titer ≥1:10 és a HI-titer ≥4-szeres növekedése) és a ≥1:40 HI-titerrel rendelkező alanyok aránya alapján. A vakcinációt követően szerokonverziót vagy ≥1:40 HI-titert mutató alanyok arányának értékelését korcsoportonként (18-65 év és ≥65 év) végezték. A sikerességi kritériumok megkövetelték, hogy a kétoldalas 95%-os CI alsó határa a szerokonverziót mutató alanyok arányára vonatkozóan ≥40% legyen a 18 és <65 év közötti alanyok esetében, és ≥30% a 65 éves vagy annál idősebb alanyok esetében. A >1:40 HI titerű alanyok arányában a kétoldalas 95%-os CI alsó határának értéke ≥70% kellett, hogy legyen a ≥18 éves és <65 év alatti alanyoknál, és ≥60% a ≥65 éves alanyoknál.

A 18 és 65 év közötti és a ≥65 éves személyek esetében a szerokonverziót mutató és ≥1:40 HI-titerű személyek arányára vonatkozó, előre meghatározott kritériumok 21 nappal a második vakcináció után teljesültek (5. táblázat). A 18 és 65 év közötti felnőttekkel végzett V89_04. sz. vizsgálatban és a 65 éves és idősebb felnőttekkel végzett V89_13. sz. vizsgálatban összehasonlítható immunogenitási eredményeket figyeltek meg.

5. táblázat: Szerokonverziós arányok, ≥1:40 HI titerű alanyok százalékos aránya és mértani átlagtiter arányok (GMR) aH5N1c vagy placebo után (21 nappal 2 oltás után) (PPS^a – V89_18. sz. vizsgálat)

	18 és <65 év közötti felnőttek		65 éves és idősebb felnőttek	
	aH5N1c (n=1 076)	Placebo (n=349)	aH5N1c (n=1 080)	Placebo (n=351)
Szerokonverzió^b (95%-os CI)	79,9% (77,4; 82,3)	0,3% (0,0; 1,6)	54,0% (51,0; 57,0)	1,7% (0,6; 3,7)
HI titer ≥1:40 (95%-os 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. nap/1. nap^c (95%-os 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: Protokoll szerinti csoport (Per Protocol Set): azok az alanyok, akik helyesen kaptak 2 adag aH5N1c-t a vizsgálati protokoll szerint.

^b A szerokonverzió definíció szerint a vakcináció előtti <1:10 HI-titer és a vakcináció utáni ≥1:40 HI-titer, vagy a vakcináció előtti ≥1:10 HI-titer és a HI-titer ≥4-szeres emelkedése.

^c Mértani átlag HI-titerek a 43. napon az 1. nappal összehasonlítva.

A **vastag betű** azt jelzi, hogy az előre meghatározott kritérium teljesült, azaz a kétoldalas 95%-os konfidencia-intervallum alsó határa a szerokonverzióra ≥40%, a ≥1:40 HI antitest-titerrel rendelkező alanyok arányára vonatkozóan pedig a kétoldalas 95%-os konfidencia-intervallum alsó határa ≥70% a 18 és <65 év közötti alanyok esetében, és ≥60% a 65 éves és idősebb alanyok esetében.

A mikroneutralizációs (MN) vizsgálatot a homológ törzssel szembeni immunválasz mérésére használták a V89_18. sz. vizsgálatban egy 76, 18 és <65 év közötti felnőttet tartalmazó alcsoportban. Az MN-teszt alkalmazásával a 43. napon a kiindulási titerhez képest legalább 4-szeres növekedést értek el a vizsgálati alanyok 90%-ánál, és 24-szeres GMT növekedést értek el a 43. napon az 1. naphoz képest.

Az A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) törzs alapimmunizálási sorozata után 6 hónappal az antitest-titer csökkenését figyelték meg, 1,53 [95%-os CI: 1,44; 1,61] GMR értékkel a 18–65 év közötti felnőtteknél és 0,97 [95%-os CI: 0,91; 1,02] értékkel a ≥65 éves felnőtteknél. Kissé magasabb, de összességében összehasonlítható GMR-eket figyeltek meg a 12 hónapos időpontban a V89_04. sz. (GMR: 1,95 [95%-os CI: 1,73; 2,19] a 18–65 év közötti felnőtteknél) és a V89_13. sz. (GMR: 1,97 [97,5%-os CI: 1,76; 2,2] a 65 éves vagy idősebb felnőtteknél) II. fázisú vizsgálatokban. 12 hónapon túl nem állnak rendelkezésre adatok.

Keresztreaktivitási adatok felnőtteknél

Az A/turkey/Turkey/1/2005 által kiváltott keresztreaktív immunválasz (2.2.1-es klád)

A V89_04. sz. és V89_13. sz. II. fázisú vizsgálatokban az immunválaszt öt H5N1 heterológ törzssel szemben értékelték: A/Anhui/1/2005 (2.3.4-es klád); A/Egypt/N03072/2010 (2.2.1-es klád); A/Hubei/1/2010 (2.3.2-es klád); A/Indonesia/5/2005 (2.1.3-as klád) és A/Vietnam/1203/2004 (1-es klád) három héttel a második vakcináció után. A HI mértani átlagtiter (GMT) a 43. napon az 1. naphoz képest 2–7,3-szorosára nőtt a 18 és <65 év közötti vizsgálati alanyoknál (V89_04. sz. vizsgálat), és 1,5–4,8-szorosára a ≥ 65 éves vizsgálati alanyoknál (V89_13. sz. vizsgálat). A 43. napon szerokonverziót mutató vagy $\geq 1:40$ HI-titerű alanyok százalékos aránya a 18-<65 éves alanyoknál 28% és 64% között, a ≥ 65 éves alanyoknál pedig 17% és 57% között mozgott. A 6. táblázat a H5N1 heterológ törzsekkel szembeni immunválaszokra vonatkozó adatokat mutatja be.

6. táblázat: Szerokonverziós arányok, $\geq 1:40$ HI titerű alanyok százalékos aránya és mértani átlagtiter arányok (GMR) aH5N1c-t követően (21 nappal 2 oltás után) heterológ H5N1 törzsekkel szemben 18-<65 éves és ≥ 65 éves alanyoknál (FAS^a –V89_04. sz. és V89_13. sz. vizsgálat)

	18-<65 év közötti felnőttek (V89_04)				
	n=69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Szerokonverzió^b (97,5%-os CI)	28% (16, 41)	55% (41, 69)	55% (41, 69)	35% (22; 49)	52% (38, 66)
HI titer $\geq 1:40$ (97,5%-os CI)	28% (16, 41)	58% (44, 71)	64% (50, 76)	35% (22, 49)	54% (40, 67)
GMR 43. nap/1. nap^c (95%-os 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)
	≥ 65 éves felnőttek (V89_13)				
	n=35				
Szerokonverzió^b (95%-os CI)	17% (6, 36)	43% (24, 63)	46% (27, 66)	26% (11, 46)	43% (24, 63)
HI titer $\geq 1:40$ (95%-os CI)	17% (6, 36)	49% (29, 68)	57% (37, 76)	26% (11, 46)	51% (32, 71)
GMR 43. nap/1. nap^c (95%-os 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: Teljes elemzési halmaz (Full Analysis Set), olyan alanyok, akik legalább egy vizsgálati vakcinációt kaptak, és immunogenitási adatokat szolgáltatottak az 1. és a 43. napon

^b A szerokonverzió definíció szerint a vakcináció előtti $< 1:10$ HI-titer és a vakcináció utáni $\geq 1:40$ HI-titer, vagy a vakcináció előtti $\geq 1:10$ HI-titer és a HI-titer ≥ 4 -szeres emelkedése

^c Mértani átlag HI-titer a 43. napon az 1. nappal összehasonlítva

Az 5 heterológ törzs elleni mikroneutralizációs (MN) vizsgálat alkalmazásával a 43. napon a 18–<65 év közötti alanyok 32–88%-a és a ≥ 65 éves alanyok 26–74%-a ért el legalább 4-szeres növekedést a kiindulási titerhez képest. Az MN GMT-értékek a 43. napon az 1. naphoz képest 4,8–34-szorosára nőttek a 18–<65 éves vizsgálati alanyoknál (V89_04. sz. vizsgálat) és 3,7–12-szorosára a ≥ 65 éves vizsgálati alanyoknál (V89_13. sz. vizsgálat).

6 hónapos és <18 év közötti gyermekek és serdülők

Az aH5N1c immunogenitási adatait 6 hónapos és <18 éves kor közötti gyermekeknél a V89_11. sz. vizsgálatban értékelték. Ez egy randomizált, kontrolllos, megfigyelőre nézve vakosított, multicentrikus vizsgálat volt, amelyet olyan 6 hónaposnál idősebb és 18 évesnél fiatalabb gyermekek körében

végeztek, akik vagy két dózis 7,5 µg HA H5N1-et kaptak MF59-cel 0,5 ml-ben, vagy 3,75 µg HA H5N1-et MF59-cel 0,25 ml-ben, 21 napos különbséggel.

A teljes elemzési populációban összesen 577 vizsgálati alany kapta meg a 7,5 µg (n=329) vagy a 3,75 µg (n=329) dózist. A vizsgálati alanyokat három korcsoportra osztották: 6–<36 hónapos (n=177), 3–<9 év közötti (n=193) és 9–<18 év közötti (n=207); az alanyok 53%-a férfi volt. A résztvevők 73%-a ázsiai, 22%-a fehér, 3%-a fekete vagy afroamerikai volt. Az A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) törzs elleni HI antitest titereket a második adag után 21 nappal három korcsoportban (6–<36 hónap, 3–9 év és 9–<18 év) vett szérummintákban értékelték.

A vakcináció után szerokonverzióval és $\geq 1:40$ HI titerrel rendelkező betegek arányát előre meghatározott kritériumok szerint értékelték. A szerokonverzióval rendelkező betegek arányának sikerességi kritériuma az volt, hogy a kétoldalas 97,5%-os CI alsó határa $\geq 40\%$ legyen, a $>1:40$ arányú HI-titerrel rendelkező betegek esetében pedig a kétoldalas 97,5%-os CI alsó határa $\geq 70\%$ legyen mindhárom korcsoportban.

Mindhárom korcsoportban (6–<36 hónap közötti, 3–<9 év közötti és 9–<18 év közötti) a szerokonverzióval és $\geq 1:40$ HI-titerrel rendelkező alanyok arányára vonatkozó előre meghatározott kritériumok teljesültek 21 nappal a 7,5 µg vagy 3,75 µg dózisu második oltás után. A 7. táblázat az ajánlott adagra vonatkozó adatokat mutatja be.

7. táblázat: Szerokonverziós arányok, $\geq 1:40$ HI titerű alanyok százalékos aránya és mértani átlagtiter arányok (GMR) aH5N1c-vel történő vakcinációt követően a V89_11. sz. vizsgálatban (FAS^a)

Gyógyszerforma: 7,5 µg HA / 100% MF59				
	Összpopuláció	Életkor alcsoportok		
	6 hónap–<18 év	6–<36 hónap	3–<9 év	9–<18 év
Szerokonverzió^b (97,5%-os CI)^c	96% (93-98) n=279	99% (94; 100) n=84	98% (92; 100) n=93	92% (85; 97) n=102
HI titer $\geq 1:40$ (97,5%-os CI)^c	96% (92-98) n=287	98% (92; 100) n=91	98% (93; 100) n=94	92% (85; 97) n=102
GMR 43. nap/1. nap^d (97,5%-os CI)^c	262 (190-361) n=279	302 (192-476) n=84	249 (153-404) n=93	186 (105-328) n=102
Gyógyszerforma: 3,75 µg HA / 50% MF59				
Szerokonverzió^b (97,5%-os CI)^c	86% (81-90) n=288	94% (87-98) n=85	86% (77-92) n=98	79% (70-86) n=105
HI titer $\geq 1:40$ (97,5%-os CI)^c	86% (81–90) n=288	94% (87–98) n=85	86% (77–92) n=98	79% (70–86) n=105
GMR 43. nap/1. nap^d (97,5%-os CI)^c	84 (61–116)	116 (74–181)	73 (44–121)	58 (34–101)

	n=288	n=85	n=98	n=105
--	-------	------	------	-------

^a FAS: Teljes elemzési halmaz (Full Analysis Set), olyan alanyok, akik legalább egy 7,5 µg-os vagy 3,75 µg-os aH5N1c-dózszt kaptak, és immunogenitási adatokat szolgáltatottak az 1. és a 43. napon.

^b A szerokonverzió definíció szerint a vakcináció előtti <1:10 HI-titer és a vakcináció utáni ≥1:40 HI-titer, vagy a vakcináció előtti ≥1:10 HI-titer és a HI-titer ≥4-szeres emelkedése.

^c Az életkor alcsoportokhoz 95%-os CI-t használtak.

^d Mértani átlag HI-titer a 43. napon az 1. nappal összehasonlítva.

A **vastag betű** azt jelzi, hogy az előre meghatározott kritérium teljesült, azaz a kétoldalas 97,5%-os konfidencia-intervallum alsó határa a szerokonverzióra ≥40%, a ≥ 1:40 HI antitest-titerrel rendelkező alanyok arányára vonatkozóan pedig a kétoldalas 97,5%-os konfidencia-intervallum alsó határa ≥70%.

A mikroneutralizációs (MN) vizsgálatot a homológ törzssel (A/turkey/Turkey/1/2005) szembeni immunválasz értékelésére használták olyan 6 hónapos és <18 éves kor közötti alanyoknál (n=69), akik a V89_11. sz. vizsgálatban a 7,5 µg dózszt kapták. Az MN-assay alkalmazásával a 43. napon a kiindulási titerhez képest legalább 4-szeres növekedést értek el a vizsgálati alanyok 100%-ánál és 257-szeres GMT növekedést értek el a 43. napon az 1. naphoz képest.

Az A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) törzssel végzett alapimmunizálás után 12 hónappal az antitest-titer csökkenését figyelték meg (7,5 µg-os dózis GMR-jei: 12 [97,5%-os CI: 8,76; 17]; 3,75 µg-os dózis: 5,62 [97,5%-os CI: 4,05; 7,81]), de a GMR-ek még mindig magasabbak voltak a felnőtt populációhoz képest). 12 hónapon túl nem állnak rendelkezésre adatok.

A 6 hónaposnál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekekre és serdülőkre vonatkozó keresztreaktivitási adatok

Az A/turkey/Turkey/1/2005 által kiváltott keresztreaktív immunválasz (2.2.1-es klád)

A 6 hónaposnál idősebb és 18 évesnél fiatalabb alanyoknál (V89_11. sz. vizsgálat) az immunválaszokat öt H5N1 heterológ törzs ellen értékelték: A/Anhui/1/2005 (2.3.4-es klád); A/Egypt/N03072/2010 (2.2.1-es klád); A/Hubei/1/2010 (2.3.2-es klád); A/Indonesia/5/2005 (2.1.3-as klád) és A/Vietnam/1203/2004 (1-es klád) három héttel a második oltás után. A HI GMT-k a 43. napon 8-40-szeresére emelkedtek az 1. naphoz képest. A 43. napon szerokonverzióval vagy ≥1:40 HI-titerrel rendelkező alanyok százalékos aránya 32% és 72% között volt a 6 hónapos és <18 év közötti alanyoknál. A 8. táblázat a H5N1 heterológ törzsekkel szembeni immunválasz adatait mutatja be.

8. táblázat: Szerokonverziós arányok, ≥1:40 HI titerű alanyok százalékos aránya és mértani átlagtiter arányok (GMR) az aH5N1c után (21 nappal 2 oltás után) heterológ H5N1 törzsekkel szemben 6 hónap és <18 év közötti alanyoknál (FAS^a – V89_11. sz. vizsgálat)

	6 hónapos–<18 éves kor közötti gyermekek (V89_11)				
	n=69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Szerokonverzió^b (97,5%-os CI)	32% (20, 46)	72% (59, 84)	54% (40, 67)	36% (24; 50)	54% (40, 68)
HI titer ≥1:40 (97,5%-os CI)	32% (20, 46)	72% (59, 84)	54% (40, 67)	36% (24, 50)	54% (40, 68)
GMR 43. nap/1. nap^c (97,5%-os CI)	8,4 (4,0; 17)	40 (15; 109)	34 (11; 105)	11 (4,9; 25)	23 (8,5; 60)

^a FAS: Teljes elemzési halmaz (Full Analysis Set), olyan alanyok, akik legalább egy vizsgálati vakcinációt kaptak, és immunogenitási adatokat szolgáltatottak az 1. és a 43. napon.

^b A szerokonverzió definíció szerint a vakcináció előtti <1:10 HI-titer és a vakcináció utáni ≥1:40 HI-titer, vagy a vakcináció előtti ≥1:10 HI-titer és a HI-titer ≥4-szeres emelkedése

^c Mértani átlag HI-titer a 43. napon az 1. nappal összehasonlítva

Az 5 heterológ törzssel szembeni MN-assay eredmények azt mutatták, hogy a 43. napon a gyermekgyógyászati alanyok jelentős hányada elérte az MN-titer legalább 4-szeres, 83% és 100% közötti emelkedését. Az MN GMT-k a 43. napon az 1. naphoz képest 13-160-szorosára emelkedtek a 6 hónapos és <18 év közötti alanyoknál (V89_11. sz. vizsgálat).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az Incellipan vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően pandémiás influenza prevenciójában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Feltételes jóváhagyás

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem értelmezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ismételt dózistoxicitási, illetve a reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-klorid
kálium-klorid
magnézium-klorid-hexahidrát
dinátrium-foszfát-dihidrát
kálium-dihidrogén-foszfát
injekcióhoz való víz

Az adjuvánst lásd a 2. pontban.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

1 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható! Semmisítse meg, ha a vakcina megfagyott.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,5 ml előretöltött fecskendőben (I. típusú üveg) dugattyús dugóval (brómbutil gumi), Luer Lock rendszerrel ellátva. Tút nem tartalmaz.

10 db előretöltött fecskendőt tartalmazó csomag. 1×0,5 ml-es adag előretöltött fecskendőnként.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Alkalmazás előtt óvatosan fel kell rázni. Felrázás után a vakcina normális kinézete tejfehér szuszpenzió.

Alkalmazás előtt szemrevételezéssel ellenőrizze minden előretöltött fecskendő tartalmát, hogy nem tartalmaz-e részecskét és/vagy nem változott-e meg a külleme. Amennyiben az előbbiek fennállnak, ne adja be a vakcinát.

A Luer-lock rendszerrel ellátott, előretöltött fecskendő használatakor távolítsa el a fecskendő zárókupakját, annak órajárással ellentétes kicsavarásával. Amint a zárókupakot eltávolította, helyezzen fel egy tűt a fecskendőre, a tű órajárással megegyező rácsavarásával, addig, amíg az nem rögzül. Intramuscularis injekcióhoz megfelelő méretű, steril tűt alkalmazzon. Amint a tű a helyére kerülve rögzült, távolítsa el a tűvédőt, és adja be a vakcinát.

Bármilyen fel nem használt vakcina, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105BJ Amszterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1807/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Seqirus Inc.
475 Green Oaks Parkway
Holly Springs
NC 27540
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105BJ Amszterdam
Hollandia

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

- **Gyártási tételek hivatalos végfelszabadítása**

A gyártási tétel hivatalos végfelszabadítása: az Európai Parlament és Tanács 2001/83/EK irányelvének 114. cikke értelmében, a gyártási tétel hivatalos végfelszabadítását egy állami laboratórium vagy egy erre a célra kijelölt laboratórium végezheti.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Az Incellipan hatásosságának megerősítése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának beavatkozással nem járó, megfigyeléses vizsgálatot kell végeznie gyermekeken és felnőtteken a laboratóriumi vizsgálattal igazolt influenza elleni hatékonyságot illetően a következő bejelentett pandémia idején. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a vizsgálat végleges eredményeit.	A pandémia bejelentése után az EU-ban és a pandémiás vakcina bevezetése után

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A FECSKENDŐ KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Incellipan szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben
Pandémiás influenza elleni vakcina (H5N1) (felszíni antigén, inaktivált, adjuvánsához kötött, sejtkultúrákban előállított)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy adag (0,5 ml) tartalma: Az alábbi törzshöz tartozó, Madin Darby kutyavese (MDCK) sejtekben előállított, MF59C.1-gyel adjuvánt influenzavírus inaktivált felszíni antigénjei (hemagglutinin és neuraminidáz):

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

MF59C.1 adjuváns: szkvalén, poliszorbát 80, szorbitán-trioleát, nátrium-citrát, citromsav.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-klorid, kálium-klorid, magnézium-klorid-hexahidrát, dinátrium-foszfát-dihidrát, kálium-dihidrogén-foszfát, injekcióhoz való víz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Szuszpenziós injekció.

10 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) tű nélkül

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Alkalmazás előtt óvatosan fel kell rázni.

Intramuscularis alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő a dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105BJ Amszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1807/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A FECSKENDŐ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Incellipan injekció
Pandémiás influenza vakcina (H5N1)

im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Intramuscularis alkalmazásra

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: információk a felhasználó számára

Incellipan szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben

Pandémiás influenza vakcina (H5N1) (felszíni antigén, inaktivált, adjuvánsához kötött, sejtkultúrákban előállított)

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt beadnák Önnek ezt a vakcinát, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Incellipan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Incellipan alkalmazása előtt
3. Hogyan adják be az Incellipan-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Incellipan-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Incellipan és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Incellipan egy vakcina, amely az influenza megelőzésére szolgál egy hivatalosan bejelentett világiárványban.

A pandémiás influenza az influenza egy olyan típusa, amely 10 évnél rövidebb időközöktől több évtizedig tartó időszakonként fordul elő. Gyorsan terjed az egész világon. A pandémiás influenza tünetei hasonlóak a közönséges influenzához, de súlyosabbak is lehetnek.

A H5N1 típusú vírus által okozott influenza megelőzésére használják.

Amikor valaki megkapja a vakcinát, a szervezet természetes védekező rendszere (immunrendszere) saját védelmet (antitesteket) termel a betegség ellen. A vakcina egyik összetevője sem képes influenzát okozni.

2. Tudnivalók az Incellipan alkalmazása előtt

Nem kaphat Incellipan-t:

- ha allergiás
 - a hatóanyagra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
 - a béta-propiolaktonra, a poliszorbát 80-ra vagy a cetil-trimetil-ammónium-bromidra (CTAB), amelyek a gyártás során felhasznált anyagok nyomokban jelenlevő maradványai;
- ha súlyos allergiás reakciója (például anafilaxia) volt korábbi influenza elleni védőoltásra.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mielőtt beoltanák Önt ezzel a vakcinával, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

MIELŐTT beoltják ezzel a vakcinával

- Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember gondoskodni fog arról, hogy az Incellipan beadása után ritkán jelentkező anafilaxiás reakció (nagyon súlyos allergiás reakció olyan tünetekkel, mint a légzési nehézség, szédülés, gyenge és gyors pulzus és bőrkiütés) esetén megfelelő orvosi kezelés és felügyelet álljon rendelkezésre.
- Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha ideges az oltás beadása miatt, vagy ha valaha elájult injekció beadását követően.
- Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha akut betegsége van, amelynek egyik tünete a láz. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy elhalasztja az oltást, amíg láza el nem múlik. Azonban megkaphatja az oltást, ha enyhe láza vagy felső légúti fertőzése van, mint például megfázás.
- Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha vérzési problémái vannak, könnyen alakulnak ki véraláfutásai, vagy vérrögképződést megelőző gyógyszert szed.
- Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az Ön immunrendszere károsodott, vagy ha az immunrendszert befolyásoló kezelést kap, például daganatellenes gyógyszert (kemoterápia) vagy kortikoszteroid gyógyszereket (lásd az „Egyéb gyógyszerek és az Incellipan” című pontot).
- Kezelőorvosának tájékoztatnia kell Önt a görcsrohamok lehetőségéről, különösen akkor, ha az Ön kórtörténetében epilepszia szerepel.

Mint minden vakcina esetében, az Incellipan nem feltétlenül nyújt teljes körű védelmet minden beoltott személy számára.

6 hónaposnál fiatalabb gyermekek

A vakcina jelenleg nem ajánlott 6 hónaposnál fiatalabb gyermekek számára, mivel biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban nem állapították meg.

Egyéb gyógyszerek és az Incellipan

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is, valamint arról, ha a közelmúltban bármilyen más védőoltást kapott.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, az oltás beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Kezelőorvosának fel kell mérnie az oltóanyag alkalmazásának előnyeit és lehetséges kockázatait.

Nincs tapasztalat az Incellipan szoptató nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban. Az Incellipan várhatóan nem jut át az anyatejbe, ezért előreláthatóan nem lesz hatása a szoptatott csecsemőkre.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A 4. pontban (Lehetséges mellékhatások) említett egyes hatások átmenetileg befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mielőtt gépjárművet vezetne és gépeket kezelne, várja meg, amíg ezek a hatások elmúlnak.

Az Incellipan nátriumot és káliumot tartalmaz

A védőoltás kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A védőoltás kevesebb mint 1 mmol káliumot (39 mg) tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

3. Hogyan adják be az Incellipan-t?

A védőoltást kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek a hivatalos ajánlások szerint.

Felnőttek és 6 hónapos vagy annál idősebb gyermekek:

A vakcina egy adagját (0,5 ml) a felkarba (deltaizomba) vagy a comb felső részébe kell beadni, az Ön életkorától és izomtömegétől függően.

Legalább 3 hét eltelte után egy második adag vakcinát kell beadni.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon súlyos mellékhatások

Allergiás reakciók fordulhatnak elő a vakcináció után, amelyek súlyosak lehetnek. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát, ha az allergiás reakció alábbi jeleit vagy tüneteit észleli:

- nehézlégzés;
- szédülés;
- gyenge és gyors pulzus;
- bőrkiütés.

Ha ezeket a tüneteket tapasztalja, sürgős orvosi ellátásra vagy kórházi kezelésre lehet szüksége.

Egyéb mellékhatások

Az Incellipan egyéb mellékhatásai közé tartoznak az alábbiakban felsoroltak.

18 év feletti felnőttek

A következő mellékhatások fordultak elő az Incellipan-nal felnőttekkel, köztük idősekkel végzett klinikai vizsgálatokban:

Nagyon gyakori (10-ből 1-nél több személyt érinthet)

- fájdalom az injekció beadási helyén;
- izomfájdalom (mialgia);
- ízületi fájdalom (artralgia);
- fejfájás;
- fáradtság;
- általános rosszullét.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 személyt érinthet):

- rosszullét (hányinger);
- étvágytalanság;
- hidegrázás;
- véraláfutás az injekció beadási helyén;
- a bőr megkeményedése az injekció beadási helyén (induráció);
- láz.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 személyt érinthet):

- nyirokcsomók duzzanata (limfadenopátia);
- szédülés;

- hasmenés;
- hányás;
- bőrkiütés;
- viszketés (pruritusz);
- bőrpír az injekció beadási helyén (eritéma);
- vérzés az injekció beadási helyén (vérzés).

A 65 éves és idősebb személyek általában kevesebb reakcióról számoltak be, mint a fiatalabb felnőttek.

6 hónaposnál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők

Az alábbi mellékhatásokat egy 6 hónaposnál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekekkel végzett klinikai vizsgálat során jelentették.

6 hónaposnál idősebb, de 6 évesnél fiatalabb gyermekek

Nagyon gyakori

- étvágytalanság;
- érzékenység az injekció beadási helyén;
- álmoság;
- irritabilitás;
- láz.

Gyakori

- bőrpír az injekció beadási helyén (eritéma);
- a bőr megkeményedése az injekció beadási helyén (induráció);
- hányás;
- hasmenés.

6 évesnél idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők

Nagyon gyakori

- fejfájás;
- hányinger;
- étvágytalanság;
- izomfájdalom (mialgia);
- ízületi fájdalom (artralgia);
- fájdalom az injekció beadási helyén;
- fáradtság;
- általános rossz közérzet.

Gyakori

- bőrpír az injekció beadási helyén (eritéma);
- a bőr megkeményedése az injekció beadási helyén (induráció);
- láz;
- hányás;
- hasmenés.

A következő egyéb mellékhatásokat jelentették a szezonális influenza vakcinák és az Incellipan-hoz hasonló pandémiás vakcinák alkalmazása során általában.

- átmeneti alacsony vérlemezkeszám, amely vérzést vagy véraláfutást okozhat (átmeneti trombocitopénia);

- allergiás reakciók, amelyek légszomjjal, sípoló légzéssel, torokduzzanattal vagy veszélyes vérnyomáscsökkenéssel járhatnak, ami kezelés nélkül sokkhoz vezethet. Az orvosok tisztában vannak ezzel a lehetőséggel, és ilyen esetekre sürgősségi kezelés áll rendelkezésre;
- neurológiai rendellenességek, mint például súlyos szúró vagy lüktető fájdalom egy vagy több ideg mentén (neuralgia), bizsergés (paresztézia), ideggyulladás (neuritisz), görcsrohamok, a központi idegrendszer gyulladása (enkefalomielitisz), a bénulás egy típusa (Guillain–Barré-szindróma), ájulás (szinkópe) vagy ájulásérzés (preszinkópe), álmoság (aluszékonyság);
- szabálytalan vagy erőteljes szívverés (szívdobogás), normálisnál gyorsabb szívverés (tahikardia)
- az erek gyulladása, amely bőrkiütéseket, ízületi fájdalmat és veseproblémákat okozhat (vaszkulitisz);
- generalizált bőrreakciók, köztük a csalánkiütés (urtikária), nem specifikus bőrkiütés, a bőr allergiás reakció miatti rendellenes duzzanata, általában a szem és az ajkak körül, a nyelven, a kezeken vagy a lábakon (angioödéma);
- a beoltott végtag kiterjedt duzzanata;
- köhögés;
- végtagfájdalom, izomgyengeség;
- hasi fájdalom;
- általános gyengeség (aszténia).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Incellipan-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza az Incellipan-t. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! Semmisítse meg, ha a vakcina megfagyott. A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőket tartsa az eredeti dobozában.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Incellipan?

- A készítmény hatóanyaga:

A vakcina hatóanyagai olyan influenza vírustörzsből előállított tisztított vírusfehérjék (hemagglutinin és neuraminidáz), amelyek megfelelnek az Egészségügyi Világszervezet ajánlásainak és az EU határozatának egy hivatalosan bejelentett pandémiás helyzetben.

A vakcina egy adagja (0,5 ml) 7,5 mikrogramm hemagglutint tartalmaz az A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) influenzavírus-törzsből, amelyet Madin Darby kutyavese (MDCK) sejtekben szaporítottak (ez az a speciális sejtenyészet, amelyben az influenzavírust szaporítják).

Adjuváns: A vakcina adjuvánsként MF59C.1-et tartalmaz. Az adjuvánsok bizonyos vakcinákhoz hozzáadott anyagok, amelyek felgyorsítják, javítják és/vagy meghosszabbítják a vakcina védőhatásait.

Az MF59C.1 egy adjuváns, amely szkvalént, poliszorbát 80-at, szorbitán-trioleátot, nátrium-citrátot és citromsavat tartalmaz.

- Egyéb összetevők:

Egyéb összetevők: nátrium-klorid, kálium-klorid, magnézium-klorid-hexahidrát, dinátrium-foszfát-dihidrát, kálium-dihidrogén-foszfát, injekcióhoz való víz, lásd 2. pont, Az Incellipan nátriumot és káliumot tartalmaz.

Milyen az Incellipan külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Incellipan tejfehér szuszpenzió.

Használatra kész fecskendőben kerül forgalomba, amely egy adag injekciót (0,5 ml) tartalmaz, 10 db előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban, Luer Lock rendszerrel ellátva. Tűt nem tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Az Incellipan-t „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A vakcina beadását követő ritka anafilaxiás reakció előfordulásának esetére mindig rendelkezésre kell állnia a megfelelő orvosi kezelésnek és felügyeletnek.

Használat előtt óvatosan fel kell rázni. Felrázás után a vakcina normális kinézete tejfehér szuszpenzió.

Alkalmazás előtt szemrevételezéssel ellenőrizze a vakcinát, hogy nem tartalmaz-e részecskét és/vagy nincs-e elszíneződve. Amennyiben bármilyen idegen részecskét és/vagy a fizikai állapot változását észleli, ne adja be a vakcinát.

A tű nélküli, Luer-lock rendszerrel ellátott, előretöltött fecskendő használatakor távolítsa el a fecskendő zárókupakját, annak órajárással ellentétes kicsavarásával. Amint a zárókupakot eltávolította, helyezzen fel egy tűt a fecskendőre, a tű órajárással megegyező rácsavarásával, addig, amíg az nem rögzül. Amint a tű a helyére kerülve rögzült, távolítsa el a tűvédőt, és adja be a vakcinát.