

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Incellipan suspensie injectabilă în seringă preumplută

Vaccin antigripal pandemic (H5N1) (antigen de suprafață, inactivat, cu adjuvant, preparat în culturi celulare).

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Antigene de suprafață ale virusului gripal (hemaglutinină și neuraminidază), inactivate, de tulpină*:

Tulpină similară A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (NIBRG 23) 7,5 micrograme**
per doză de 0,5 ml

* propagate în celule de rinichi canin Madin Darby (MDCK)

** exprimată în micrograme de hemaglutinină.

Adjuvantul MF59C.1 conține, per doză de 0,5 ml:

scualen	9,75 miligrame
polisorbat 80	1,175 miligrame
trioleat de sorbitan	1,175 miligrame
citrat de sodiu	0,66 miligrame
acid citric	0,04 miligrame

Acest vaccin respectă recomandările OMS și decizia UE într-o situație pandemică declarată oficial.

Incellipan poate conține urme de reziduuri de beta-propiolactonă, polisorbat 80 și bromură de cetiltrimetilamoniu, care sunt utilizate în timpul procesului de fabricație (vezi pct. 4.3).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă (injecție).

Suspensie de culoare alb-lăptoasă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Incellipan este indicat pentru imunizarea activă împotriva gripei în cazul unei pandemii declarate oficial.

Incellipan trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și copii cu vârsta de 6 luni și peste

Incellipan se administrează intramuscular sub formă de schemă de 2 doze a câte 0,5 ml fiecare. Se recomandă administrarea celei de-a doua doze la 3 săptămâni după prima doză.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la persoanele vârstnice cu vârsta ≥ 65 de ani.

Copii (sugari cu vârsta <6 luni)

Siguranța și eficacitatea Incellipan la sugarii cu vârsta sub 6 luni nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Doza de rapel

Necesitatea unei (unor) doze de rapel după schema de vaccinare primară nu a fost stabilită. A fost observată o scădere timpurie a concentrațiilor de anticorpi, în special la adulți (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Incellipan trebuie administrat pe cale intramusculară.

Pentru persoanele cu vârsta de 12 luni și peste, locul preferat de injectare este mușchiul deltoid al brațului; pentru sugarii cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 luni, locul preferat de injectare este partea anterolaterală a coapsei.

Vaccinul nu trebuie injectat pe cale intravasculară, subcutanată sau intradermică.

Vaccinul nu trebuie amestecat în aceeași seringă cu alte vaccinuri sau medicamente.

Pentru precauțiile care trebuie luate înainte de administrarea vaccinului, vezi pct. 4.4.

Pentru instrucțiuni privind manipularea și eliminarea, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la posibile reziduuri, de exemplu de beta-propiolactonă, bromură de cetiltrimetilamoniu și polisorbit 80. Antecedente de reacție anafilactică (adică, care pune în pericol viața) după o doză anterioară de vaccin antigripal.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Hipersensibilitate și anafilaxie

Trebuie să fie întotdeauna ușor accesibile tratamentul medical adecvat și supravegherea medicală adecvată în cazul unei reacții de tip anafilactic după administrarea vaccinului. Se recomandă monitorizarea atentă timp de cel puțin 15 minute după vaccinare.

Reacții asociate cu anxietate

Reacții asociate cu anxietate, inclusiv reacții vasovagale (sincopă), hiperventilație sau reacții asociate stresului pot apărea în asociere cu vaccinarea ca răspuns psihogen la injecția cu acul. Este importantă luarea măsurilor de precauție pentru a evita leziunile cauzate de leșin.

Boală concomitentă

Vaccinarea trebuie amânată la persoanele cu boală febrilă acută severă sau cu infecție acută. Cu toate acestea, prezența unei infecții minore și/sau a febrei ușoare nu constituie un motiv de amânare a vaccinării.

Trombocitopenie și tulburări de coagulare

Similar altor injecții intramusculare, vaccinul trebuie administrat cu prudență persoanelor cărora li se administrează tratament anticoagulant sau celor care prezintă trombocitopenie sau orice tulburare de coagulare (cum este hemofilia), deoarece în urma administrării intramusculare la aceste persoane pot apărea hemoragii sau echimoze.

Limite ale eficacității vaccinului

Nu există nicio corelație între răspunsul imunitar și protecția împotriva gripei gripa A (H5N1).

Pe baza răspunsurilor imunitare umorale la vaccinul tulpina A/turkey/Turkey/1/2005 după două doze de Incellipan, similar oricărui vaccin, este posibil să nu fie declanșat un răspuns imunitar de protecție la toate persoanele cărora li se administrează vaccinul.

S-a observat un anumit nivel de imunitate cu reactivitate încrucișată împotriva virusurilor H5N1 din variante diferite de cea a tulpinii vaccinului și după o doză de rapel cu tulpină heterologă (H5N6) (vezi pct. 5.1). Cu toate acestea, nu se cunoaște nivelul de protecție care poate fi obținut împotriva tulpinilor H5N1 din alte subtipuri sau variante.

Durata protecției

Nu se cunoaște durata protecției dobândite după schema de vaccinare primară.

S-a observat o reducere a titrurilor de anticorpi atunci când au fost evaluate la 6 și 12 luni după seria de vaccinare primară cu tulpina A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1).

Persoane imunocompromise

Eficacitatea, siguranța și imunogenitatea vaccinului nu au fost evaluate la persoane imunocompromise, inclusiv la cele care urmează un tratament imunosupresor. Răspunsul imunitar la Incellipan poate fi mai scăzut la persoanele imunodeprimite și poate fi insuficient pentru a asigura protecție.

Convulsii

Deși nu sunt disponibile date privind utilizarea Incellipan după punerea pe piață, în timpul pandemiei din 2009, au fost raportate cazuri de convulsii (cu și fără febră) în asociere cu vaccinurile H1N1 fabricate cu adjuvantul MF59, utilizat în mod similar în Incellipan.

Majoritatea convulsiilor febrile au avut loc la subiecții copii și adolescenți. Unele cazuri au fost observate la subiecți cu antecedente de epilepsie. Trebuie acordată o atenție deosebită subiecților cu epilepsie, iar medicul trebuie să informeze persoanele cărora li se administrează vaccinul (sau părinții acestora) cu privire la posibilitatea de apariție a convulsiilor (vezi pct. 4.8).

Excipienți cu efect cunoscut

Sodiu

Acest vaccin conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Potasiu

Acest vaccin conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Dacă Incellipan este administrat în același timp cu un alt vaccin (alte vaccinuri) injectabil(e), vaccinul (vaccinurile) trebuie administrat(e) întotdeauna la membre separate. Trebuie reținut faptul că reacțiile adverse pot fi intensificate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Incellipan la femeile gravide sunt limitate.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere, vezi pct. 5.3.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să evalueze beneficiile și riscurile potențiale ale administrării vaccinului la femeile gravide, luând în considerare recomandările oficiale.

Alăptarea

Incellipan nu a fost evaluat în timpul alăptării. Nu este de așteptat ca vaccinul să se excreteze în laptele uman și nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

Fertilitatea

Un studiu de toxicitate privind funcția de reproducere și dezvoltarea la femelele de iepure cărora li s-a administrat Incellipan nu a evidențiat nicio afectare a fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Incellipan nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unele dintre reacțiile adverse menționate la pct. 4.8 pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Adulți cu vârsta de 18 ani și peste

Cele mai frecvente reacții locale și sistemice raportate la adulți în decurs de 7 zile după administrare au fost: durere la locul de injectare (51%), fatigabilitate (22%), cefalee (20%), stare de rău (19%), mialgie (14%) și artralgie (11%).

Reacțiile severe la subiecții cărora li s-a administrat aH5N1c au fost raportate la 1% sau mai puțini subiecți pentru fiecare reacție. Reactogenitatea a fost mai mare după prima doză decât după a doua doză.

Datele privind siguranța unei doze de rapel cu tulpină heterologă, cu aH5N6c, au fost evaluate în Studiul V89_18E1, în care au fost vaccinați 258 de subiecți. Dintre participanții la studiu, la 158 de subiecți se administrase aH5N1c în Studiul V89_18, cu aproximativ 6 ani anterior. Profilul de siguranță după una sau două doze de rapel cu tulpină heterologă aH5N6c a fost comparabil cu profilul de siguranță observat în studiile clinice cu aH5N1c.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Frecvențele reacțiilor adverse se bazează pe trei studii clinice efectuate pe 3 579 de subiecți (vezi pct. 5.1).

Reacțiile adverse sunt enumerate în conformitate cu următoarea convenție MedDRA privind frecvența și clasificarea pe aparate, sisteme și organe: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$).

Tabelul 1: Reacții adverse raportate la adulți cu vârsta de 18 ani și peste

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)
Tulburări hematologice și limfatice			Limfadenopatie
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee		Amețeală
Tulburări gastro-intestinale		Pierderea poftei de mâncare, greață	Greață, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupție cutanată tranzitorie, prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie, artralgie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la locul de injectare, fatigabilitate, stare de rău	Frisoane, echimoze la locul de injectare, indurație la locul de injectare, febră	Eritem la locul de injectare, hemoragie la locul de injectare

Vârstnici

Persoanele vârstnice cu vârsta de 65 de ani și peste au raportat, în general, mai puține reacții locale și sistemice solicitate, comparativ cu adulții mai tineri.

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și sub 18 ani

Datele privind siguranța clinică pentru Incellipan la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și mai puțin de 18 ani au fost colectate în cadrul studiului V89_11.

Acesta a fost un studiu multicentric de fază 2, randomizat, controlat, cu observator în regim orb, desfășurat la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și mai puțin de 18 ani cărora li s-au administrat fie două doze de vaccin de 0,5 ml (7,5 μ g HA de H5N1 cu 0,25 ml MF59), fie 0,25 ml (3,75 μ g HA de H5N1 cu 0,125 ml MF59), la interval de 21 de zile.

În total, 658 de subiecți din populația de siguranță au primit cel puțin o doză (doza de 7,5 μ g, N=329; doza de 3,75 μ g, N=329).

Reacțiile adverse locale și sistemice solicitate au fost raportate timp de 7 zile după vaccinare, după fiecare vaccinare, la toți copiii, împărțiți în două cohorte de vârstă (6 luni până la <6 ani și 6 până la <18 ani).

Atât în grupul de doză de 7,5 µg, cât și în grupul de doză de 3,75 µg, majoritatea reacțiilor adverse locale și sistemice solicitate au fost de intensitate ușoară sau moderată și s-au remis în câteva zile. Frecvența reacțiilor adverse locale și sistemice solicitate a fost similară între dozele de 7,5 µg și 3,75 µg.

Cele mai frecvente (≥10%) reacții locale și sistemice solicitate raportate în decurs de 7 zile după administrarea de Incellipan la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și mai puțin de 6 ani au fost sensibilitate la locul de injectare (56%), iritabilitate (30%), somnolență (25%), modificarea obiceiurilor alimentare (18%) și febră (16%).

Cele mai frecvente (≥10%) reacții locale și sistemice solicitate raportate în decurs de 7 zile după administrarea de Incellipan la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 18 ani au fost: durere la locul de injectare (68%), mialgie (30%), fatigabilitate (27%), stare de rău (25%), cefalee (22%), pierderea poftei de mâncare (14%), greață (13%) și artralgie (13%).

Reacțiile adverse locale și sistemice raportate la subiecții cărora li s-au administrat fie doze de 7,5 µg, fie doze de 3,75 µg de aH5N1c din Studiul V89_11 sunt prezentate mai jos în Tabelul 2.

Reacțiile adverse raportate sunt enumerate în conformitate cu următoarea convenție MedDRA privind frecvența și clasificarea pe aparate, sisteme și organe: Foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 și <1/10).

Tabelul 2: Reacții adverse la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și sub 18 ani

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență	
		Între 6 luni și <6 ani	Între 6 și <18 ani
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee		Foarte frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață		Foarte frecvente
	Apetit alimentar scăzut ¹	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Vărsături	Frecvente	Frecvente
	Diaree	Frecvente	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie		Foarte frecvente
	Artralgie		Foarte frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere/sensibilitate la locul de injectare ²	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Eritem la locul injectiei	Frecvente	Frecvente
	Indurație la locul injectiei	Frecvente	Frecvente
	Fatigabilitate		Foarte frecvente
	Somnolență ³	Foarte frecvente	
	Stare generală de rău		Foarte frecvente
	Iritabilitate	Foarte frecvente	
	Febră	Foarte frecvente ⁴	Frecvente

¹ Termenii „modificarea obiceiurilor alimentare” și „pierderea poftei de mâncare” au fost raportați la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și <6 ani și, respectiv, între 6 și <18 ani.

² Sensibilitatea la locul de injectare a fost raportată la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și <6 ani.

³ Termenul „somnolență” a fost raportat la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și <6 ani.

⁴ La grupa de vârstă cuprinsă între 6 luni și <6 ani, febra a fost raportată la o rată de 16% la subiecții cărora li s-a administrat doza de 7,5 µg și 8% la subiecții cărora li s-a administrat doza de 3,75 µg.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Nu există experiență în urma administrării Incellipan după punerea pe piață. Cu toate acestea, după utilizarea vaccinurilor antigripale în general, au fost raportate următoarele evenimente adverse după punerea pe piață (Tabelul 3).

Tabelul 3: Experiența după punerea pe piață, raportată după utilizarea vaccinurilor antigripale în general

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă ¹
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții alergice, cum sunt hipersensibilitate imediată, anafilaxie, inclusiv dispnee, bronhospasm și edem laringian, în cazuri rare ducând la șoc anafilactic
Tulburări ale sistemului nervos	Nevralgie, parestezii, nevrită, convulsii, encefalomielită, sindrom Guillain-Barré, reacții asociate cu anxietate la vaccinare, inclusiv presincopă și sincopă
Tulburări vasculare	Vasculită care poate fi asociată cu afectarea renală tranzitorie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Reacții cutanate generalizate, cum sunt urticarie, erupții cutanate nespecifice și reacții alergice locale, inclusiv angioedem
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Tumefiere extinsă a membrului vaccinat

¹Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

În plus, următoarele reacții adverse au fost raportate în asociere cu aH1N1 (un vaccin gripal monovalent autorizat pentru utilizare la persoanele cu vârsta de 6 luni și peste în timpul pandemiei de gripă din 2009 și care conține același adjuvant MF59 ca și Incellipan) după supravegherea de după punerea pe piață (Tabelul 4).

Tabelul 4: Experiența după punerea pe piață, raportată după utilizarea unui vaccin antigripal pandemic similar (aH1N1)

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă ¹
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență
Tulburări cardiace	Palpitații, tahicardie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Slăbiciune musculară, dureri la nivelul extremităților
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie

¹Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiențe de supradozaj cu vaccinul Incellipan. În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea funcțiilor vitale și un eventual tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Vaccinuri, vaccin gripal, codul ATC J07BB02.

Acest punct descrie experiența clinică cu vaccinul de pregătire pentru pandemie.

Vaccinurile dezvoltate în vederea pregătirii pentru pandemie conțin antigene gripale diferite de cele conținute în virusurile gripale care circulă în prezent. Aceste antigene pot fi considerate antigene „noi” și simulează o situație în care populația țintă pentru vaccinare este neimunizată anterior. Datele obținute cu vaccinul dezvoltat în vederea pregătirii pentru pandemie vor sprijini o strategie de vaccinare care va fi probabil utilizată pentru vaccinul pandemic: datele privind imunogenitatea clinică, siguranța și reactogenitatea obținute cu vaccinurile dezvoltate în vederea pregătirii pentru pandemie sunt semnificative pentru vaccinurile pandemice.

Adulți

Studiul V89_18 a fost un studiu de fază 3, randomizat, cu observator în regim orb, multicentric, controlat, desfășurat în Statele Unite, la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cărora li s-a administrat fie aH5N1c, fie placebo de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, la interval de 21 de zile. În total, 2 988 de subiecți (18 până la <65 de ani; N=1 488; ≥65 de ani; N=1 500) din populația per protocol au primit ambele doze de aH5N1c (N=2 249) sau placebo (N=739). Titrurile de anticorpi de inhibare a hemaglutinării (HI) împotriva tulpinii A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) au fost evaluate în serurile obținute la 21 de zile după a doua doză.

Titrurile HI au fost evaluate în conformitate cu criteriile prestabilite pentru proporția de subiecți cu seroconversie (definită ca un titru HI pre-vaccinare <1:10 și un titru HI post-vaccinare ≥1:40 sau un titru HI pre-vaccinare ≥1:10 și o creștere de ≥4 ori a titrului HI) și proporția de subiecți cu un titru HI ≥1:40. Evaluarea proporției de subiecți cu seroconversie sau cu un titru HI ≥1:40 după vaccinare a fost efectuată în funcție de grupa de vârstă (18 până la <65 de ani și ≥65 de ani). Criteriile de reușită au impus ca limita inferioară a Î 95% bilateral pentru proporția de subiecți cu seroconversie să fie ≥40% pentru subiecții cu vârsta cuprinsă între 18 și mai puțin de 65 de ani și ≥30% pentru subiecții cu vârsta ≥65 de ani. Pentru proporția de subiecți cu un titru HI >1:40, limita inferioară țintă a Î 95% bilateral a fost ≥70% pentru subiecții cu vârsta cuprinsă între ≥18 și mai puțin de 65 de ani și ≥60% pentru subiecții cu vârsta ≥65 de ani.

La subiecții cu vârsta cuprinsă între 18 și mai puțin de 65 de ani și la subiecții cu vârsta ≥65 de ani, criteriile prespecificate pentru proporția de subiecți cu seroconversie și un titru HI ≥1:40 au fost îndeplinite la 21 de zile după a doua vaccinare (Tabelul 5). În Studiul V89_04 pentru adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și mai puțin de 65 de ani și în Studiul V89_13 pentru adulții cu vârsta de 65 de ani și peste, s-au observat rezultate comparabile privind imunogenitatea.

Tabelul 5. Ratele de seroconversie, procentul de subiecți cu titru HI $\geq 1:40$ și raporturile medii geometrice ale titrului (RMG) după aH5N1c sau placebo (la 21 de zile după 2 vaccinări) (PPS^a - Studiul V89_18)

	Adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și sub 65 de ani		Adulți cu vârsta de 65 de ani și peste	
	aH5N1c (N=1 076)	Placebo (N=349)	aH5N1c (N=1 080)	Placebo (N=351)
Seroconversie^b (ÎI 95%)	79,9% (77,4, 82,3)	0,3% (0,0; 1,6)	54,0% (51,0; 57,0)	1,7% (0,6; 3,7)
Titru HI $\geq 1:40$ (ÎI 95%)	95,0% (93,4, 96,2)	8,5% (5,9, 12,1)	85,7% (83,3, 87,9)	20,8% (16,6, 25,8)
RMG Ziua 43/Ziua 1^c (ÎI 95%)	12,7 (11,9, 13,5)	0,8 (0,7, 0,9)	4,9 (4,6, 5,2)	0,8 (0,8, 0,9)

^a PPS: Setul per protocol, subiecți cărora li s-au administrat corect 2 doze de aH5N1c conform protocolului de studiu

^b Seroconversia este definită ca un titru HI pre-vaccinare $< 1:10$ și un titru HI post-vaccinare $\geq 1:40$ sau un titru HI pre-vaccinare $\geq 1:10$ și o creștere de ≥ 4 ori a titrului HI.

^c Media geometrică a titrurilor HI în Ziua 43, comparativ cu Ziua 1

Caracterele îngroșate arată că a fost îndeplinit criteriul prespecificat, și anume, o limită inferioară a intervalului de încredere de 95% bilateral pentru seroconversie $\geq 40\%$, iar pentru proporția de subiecți cu titruri de anticorpi HI de $\geq 1:40$, o limită inferioară a intervalului de încredere de 95% bilateral $\geq 70\%$ pentru subiecții cu vârsta cuprinsă între 18 și mai puțin de 65 de ani și $\geq 60\%$ pentru subiecții cu vârsta de 65 de ani și peste.

Testul de microneutralizare (MN) a fost utilizat pentru a măsura răspunsul imunologic împotriva tulpinii omoloage la un subset de 76 de adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și < 65 de ani în cadrul studiului V89_18. Cu ajutorul testului MN, s-a obținut o creștere de cel puțin 4 ori față de titrurile inițiale în Ziua 43 la 90% dintre subiecți și s-a obținut o creștere de 24 de ori a MGT în Ziua 43, comparativ cu Ziua 1.

S-a observat o reducere a titrurilor de anticorpi la 6 luni după seria de vaccinare primară cu tulpina A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1), cu valori ale RMG de 1,53 [ÎI 95%: 1,44, 1,61] la adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și < 65 de ani și de 0,97 [ÎI 95%: 0,91, 1,02] la adulții cu vârsta ≥ 65 de ani. S-au observat valori ale RMG ușor mai mari, dar comparabile în general, la momentul de reper de la 12 luni în studiile de fază 2 V89_04 (RMG 1,95 [ÎI 95%: 1,73, 2,19] la adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și < 65 de ani) și V89_13 (RMG 1,97 [ÎI 97,5%: 1,76, 2,2] la adulții cu vârsta ≥ 65 de ani). Nu există date disponibile după 12 luni.

Date privind reactivitatea încrucișată la adulți

Răspuns imunitar de reactivitate încrucișată declanșat de A/turkey/Turkey/1/2005 (varianta 2.2.1)

În studiile de fază 2, V89_04 și V89_13, au fost evaluate răspunsurile imunitare împotriva a cinci tulpini heterologe H5N1: A/Anhui/1/2005 (varianta 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (varianta 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (varianta 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (varianta 2.1.3) și A/Vietnam/1203/2004 (varianta 1) la trei săptămâni după a doua vaccinare. Media geometrică a titrurilor HI (MGT) în Ziua 43, comparativ cu Ziua 1, au crescut de 2 până la 7,3 ori la subiecții cu vârsta cuprinsă între 18 și < 65 de ani (Studiul V89_04) și de 1,5 până la 4,8 ori la subiecții cu vârsta ≥ 65 de ani (Studiul V89_13). Procentul de subiecți cu seroconversie sau cu un titru HI $\geq 1:40$ în Ziua 43 a variat între 28% și 64% la subiecții cu vârsta cuprinsă între 18 și < 65 de ani și între 17% și 57% la subiecții cu vârsta ≥ 65 de ani. Tabelul 6 prezintă datele privind răspunsurile imunitare împotriva tulpinilor heterologe H5N1.

Tabelul 6. Ratele de seroconversie, procentul de subiecți cu titru HI $\geq 1:40$ și raporturile medii geometrice ale titrului (RMG) după aH5N1c (la 21 de zile după 2 vaccinări) față de tulpinile heterologe H5N1 la subiecții cu vârsta cuprinsă între 18 și <65 de ani și ≥ 65 de ani (FAS^a - Studiul V89_04 și V89_13)

	Adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și mai puțin de 65 de ani (V89_04) N=69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Seroconversie^b (Î 97,5%)	28% (16, 41)	55% (41, 69)	55% (41, 69)	35% (22, 49)	52% (38, 66)
Titru HI $\geq 1:40$ (Î 97,5%)	28% (16, 41)	58% (44, 71)	64% (50, 76)	35% (22, 49)	54% (40, 67)
RMG Ziua 43/Ziua 1^c (Î 95%)	2,1 (1,3, 3,4)	6,5 (3,6, 12)	7,3 (4,0; 13)	3,1 (1,8, 5,4)	7,0 (3,8, 13)
	Adulți cu vârsta ≥ 65 de ani (V89_13) N=35				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Seroconversie^b (Î 95%)	17% (6, 36)	43% (24, 63)	46% (27, 66)	26% (11, 46)	43% (24, 63)
Titru HI $\geq 1:40$ (Î 95%)	17% (6, 36)	49% (29, 68)	57% (37, 76)	26% (11, 46)	51% (32, 71)
RMG Ziua 43/Ziua 1^c (Î 95%)	1,5 (0,9; 2,6)	3,6 (1,6; 8,2)	4,8 (2,3; 10)	2,1 (1,1; 3,8)	4,3 (2,0; 9,2)

^a FAS: Setul complet de analiză, subiecți cărora li s-a administrat cel puțin o vaccinare în cadrul studiului și au furnizat date de imunogenitate în Ziua 1 și Ziua 43

^b Seroconversia este definită ca un titru HI pre-vaccinare $<1:10$ și un titru HI post-vaccinare $\geq 1:40$ sau un titru HI pre-vaccinare $\geq 1:10$ și o creștere de ≥ 4 ori a titrului HI.

^c Media geometrică a titrurilor HI în Ziua 43, comparativ cu Ziua 1

Utilizând testul de microneutralizare (MN) împotriva celor 5 tulpini heterologe, o creștere de cel puțin 4 ori față de titrurile inițiale la Ziua 43 a fost obținută de 32% până la 88% dintre subiecții cu vârsta cuprinsă între 18 și <65 de ani și de 26% până la 74% dintre subiecții cu vârsta ≥ 65 de ani. MGT MN în Ziua 43, comparativ cu Ziua 1, au crescut de 4,8 până la 34 de ori la subiecții cu vârsta cuprinsă între 18 și <65 de ani (Studiul V89_04) și de 3,7 până la 12 ori la subiecții cu vârsta ≥ 65 de ani (Studiul V89_13).

Memoria imună pe termen lung a rapelului

O singură vaccinare cu vaccin H5N6 a indus un răspuns serologic rapid la subiecții vaccinați cu 6 ani anterior cu două doze de vaccin H5N1, cu aceeași formulă, cu excepția tulpinii.

În Studiul V89_18E1, subiecții adulți cărora li s-au administrat 2 doze de aH5N1c cu aproximativ 6 ani anterior în cadrul Studiului V89_18 au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie două doze de vaccin aH5N6c conținând 7,5 μ g HA de A/Guangdong/18SF020/2018 (H5N6, varianta 2.3.4.4h) cu adjuvant MF59, la interval de 3 săptămâni, fie o doză de vaccin H5N6 în Ziua 1 și placebo ser fiziologic în Ziua 22. Subiecții cărora nu li se administrase încă aH5N1c au fost considerați nevaccinați anterior și li s-au administrat două doze de vaccin H5N6, la interval de 3 săptămâni. Răspunsurile imunitare au fost evaluate cu ajutorul testelor HI și MN. La subiecții vaccinați anterior, rezultatele HI împotriva H5N1 la 7 zile după primul rapel au evidențiat rate de seroconversie de 72%, care au crescut la 97% în Ziua 22, cu o creștere a mediei geometrice (GMFI) a titrurilor între Ziua 1 și Ziua 22 de 39,7. La subiecții nevaccinați anterior, rata de seroconversie a fost de 13% în Ziua 43, adică la trei săptămâni după a doua doză. GMFI între Ziua 1 și Ziua 43 pentru acest grup a fost de 2,1.

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și sub 18 ani

Datele privind imunogenitatea pentru aH5N1c la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și <18 ani au fost evaluate în Studiul V89_11. Acesta a fost un studiu multicentric, randomizat, controlat, cu observator în regim orb, desfășurat la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și mai puțin de 18 ani, cărora li s-au administrat două doze fie de 7,5 µg HA de H5N1 cu MF59 la 0,5 ml, fie de 3,75 µg HA de H5N1 cu MF59 la 0,25 ml, la interval de 21 de zile.

În total, 577 de subiecți din populația de analiză completă au primit doza de 7,5 µg (N=329) sau doza de 3,75 µg (N=329). Subiecții au fost împărțiți în trei cohorte de vârstă, 6 până la <36 de luni (N=177), 3 până la <9 ani (N=193) și 9 până la <18 ani (N=207); 53% dintre subiecți au fost de sex masculin. 73% dintre participanți erau asiatici, 22% erau albi, 3% erau negri sau afro-americieni. Titrurile de anticorpi HI împotriva tulpinii A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) au fost evaluate în serurile obținute la 21 de zile după a doua doză în cele trei cohorte de vârstă (6 până la <36 de luni, 3 până la <9 ani și 9 până la <18 ani).

Proporția de subiecți cu seroconversie și un titru HI $\geq 1:40$ după vaccinare a fost evaluată în conformitate cu criterii prestabilite. Criteriile de reușită pentru proporția de subiecți cu seroconversie au fost ca limita inferioară a ÎI 97,5% bilateral să fie $\geq 40\%$, iar pentru proporția de subiecți cu un titru HI $> 1:40$, limita inferioară a ÎI 97,5% bilateral să fie $\geq 70\%$ pentru toate cele trei cohorte de vârstă.

În toate cele trei cohorte de vârstă (6 până la <36 de luni, 3 până la <9 ani și 9 până la <18 ani), criteriile prespecificate pentru proporția de subiecți cu seroconversie și un titru HI $\geq 1:40$ au fost îndeplinite la 21 de zile după a doua vaccinare cu doza de 7,5 µg sau 3,75 µg. Tabelul 7 prezintă datele pentru doza recomandată.

Tabelul 7. Ratele de seroconversie, procentul de subiecți cu titru HI $\geq 1:40$ și raporturile medii geometrice ale titrului (RMG) după vaccinarea cu aH5N1c în studiul V89_11 (FAS^a)

Formulare: 7,5 µg HA/MF59 100%				
	Populația generală	Subgrupe de vârstă		
	Între 6 luni și <18 ani	Între 6 și <36 de luni	Între 3 și <9 ani	Între 9 și <18 ani
Seroconversie^b (ÎI 97,5%)^c	96% (93-98) N=279	99% (94; 100) N=84	98% (92; 100) N=93	92% (85; 97) N=102
Titru HI $\geq 1:40$ (ÎI 97,5%)^c	96% (92-98) N=287	98% (92; 100) N=91	98% (93; 100) N=94	92% (85; 97) N=102
RMG Ziua 43/Ziua 1^d ÎI 97,5%)^c	262 (190-361) N=279	302 (192-476) N=84	249 (153-404) N=93	186 (105-328) N=102

Formulare: 3,75 µg HA/MF59 50%				
Seroconversie^b (Î 97,5%)^c	86% (81-90) N=288	94% (87-98) N=85	86% (77-92) N=98	79% (70-86) N=105
Titru HI ≥1:40 (Î 97,5%)^c	86% (81-90) N=288	94% (87-98) N=85	86% (77-92) N=98	79% (70-86) N=105
RMG Ziua 43/Ziua 1^d (Î 97,5%)^c	84 (61-116) N=288	116 (74-181) N=85	73 (44-121) N=98	58 (34-101) N=105

^a FAS: Setul complet de analiză, subiecți cărora li s-a administrat cel puțin o doză de 7,5 sau 3,75 µg de aH5N1c și au furnizat date de imunitate în Ziua 1 și Ziua 43.

^b Seroconversia este definită ca un titru HI pre-vaccinare <1:10 și un titru HI post-vaccinare ≥1:40 sau un titru HI pre-vaccinare ≥1:10 și o creștere de ≥4 ori a titrului HI.

^c Î 95% utilizat pentru subgrupele de vârstă

^d Media geometrică a titrurilor HI în Ziua 43, comparativ cu Ziua 1

Caracterele îngroșate arată că a fost îndeplinit criteriul prespecificat, și anume, o limită inferioară a intervalului de încredere de 97.5% bilateral pentru seroconversie ≥40%, iar pentru proporția de subiecți cu titruri de anticorpi HI de ≥1:40, o limită inferioară a intervalului de încredere de 97.5% bilateral ≥70%.

Testul de microneutralizare (MN) a fost utilizat pentru a evalua răspunsul imunologic împotriva tulpinii omoloage (A/turkey/Turkey/1/2005) la subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 luni și <18 ani (N=69) cărora li s-a administrat doza de 7,5 µg în cadrul studiului V89_11. Cu ajutorul testului MN, s-a obținut o creștere de cel puțin 4 ori față de titrurile inițiale în Ziua 43 la 100% dintre subiecți și s-a obținut o creștere de 257 de ori a MGT în Ziua 43, comparativ cu Ziua 1.

S-a observat o reducere a titrurilor de anticorpi atunci când au fost evaluate la 12 luni după seria de vaccinare primară cu tulpina A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (valori ale RMG la doza de 7,5 µg: 12 [Î 97,5%: 8,76, 17]; la doza de 3,75 µg: 5,62 [Î 97,5%: 4,05, 7,81]), dar valorile RMG au fost în continuare mai mari în comparație cu populația adultă. Nu există date disponibile după 12 luni.

Date privind reactivitatea încrucișată la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și sub 18 ani

Răspuns imunitar de reactivitate încrucișată declanșat de A/turkey/Turkey/1/2005 (varianta 2.2.1)
La subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 luni și mai puțin de 18 ani (studiul V89_11), au fost evaluate răspunsurile imunitare împotriva a cinci tulpini heterologe H5N1: A/Anhui/1/2005 (varianta 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (varianta 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (varianta 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (varianta 2.1.3) și A/Vietnam/1203/2004 (varianta 1) la trei săptămâni după a doua vaccinare. MGT HI în Ziua 43 au crescut de 8 până la 40 de ori față de Ziua 1. Procentul de subiecți cu seroconversie sau cu un titru HI ≥1:40 în Ziua 43 a variat între 32% și 72% la subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 luni și <18 ani. Tabelul 8 prezintă datele privind răspunsurile imunitare împotriva tulpinilor heterologe H5N1.

Tabelul 8. Ratele de seroconversie, procentul de subiecți cu titru HI $\geq 1:40$ și raporturile medii geometrice ale titrului (RMG) după aH5N1c (la 21 de zile după 2 vaccinări) față de tulpinile heterologe H5N1 la subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 luni și <18 ani (FAS^a - Studiul V89_11)

	Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și <18 ani (V89_11) N=69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Seroconversie^b (Î 97,5%)	32% (20, 46)	72% (59, 84)	54% (40, 67)	36% (24, 50)	54% (40, 68)
Titru HI $\geq 1:40$ (Î 97,5%)	32% (20, 46)	72% (59, 84)	54% (40, 67)	36% (24, 50)	54% (40, 68)
RMG Ziua 43/Ziua 1^c (Î 97,5%)	8,4 (4,0; 17)	40 (15; 109)	34 (11; 105)	11 (4,9; 25)	23 (8,5; 60)

^a FAS: Setul complet de analiză, subiecți cărora li s-a administrat cel puțin o vaccinare în cadrul studiului și au furnizat date de imunitate în Ziua 1 și Ziua 43

^b Seroconversia este definită ca un titru HI pre-vaccinare $< 1:10$ și un titru HI post-vaccinare $\geq 1:40$ sau un titru HI pre-vaccinare $\geq 1:10$ și o creștere de ≥ 4 ori a titrului HI.

^c Media geometrică a titrurilor HI în Ziua 43, comparativ cu Ziua 1

Rezultatele testelor MN împotriva celor 5 tulpini heterologe au arătat un procent substanțial de subiecți copii și adolescenți care au obținut o creștere de cel puțin 4 ori a titrurilor MN în Ziua 43, variind de la 83% la 100%. MGT MN în Ziua 43, comparativ cu Ziua 1, au crescut de 13 până la 160 de ori la subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 luni și <18 ani (Studiul V89_11).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Incellipan la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în profilaxia gripei pandemice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor privind toxicitatea după doze repetate și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Clorură de potasiu
Clorură de magneziu hexahidrat
Fosfat disodic dihidrat

Fosfat dihidrogen de potasiu
Apă pentru preparate injectabile.

Pentru adjuvant, vezi pct. 2

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

1 an

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela. Aruncați vaccinul dacă a fost congelat.

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml în seringă preumplută (sticlă de tip I) cu dop cu piston (cauciuc bromobutilic) și prevăzută cu sistem Luer Lock. Acele nu sunt incluse.

Ambalaj de 10 seringi preumplute. Fiecare seringă preumplută conține 1 doză de 0,5 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

A se agita ușor înainte de utilizare. După agitare, aspectul normal al vaccinului este o suspensie de culoare alb-lăptoasă.

A se inspecta vizual conținutul fiecărei seringi preumplute pentru depistarea particulelor și/sau a modificărilor de aspect înainte de administrare. Dacă se observă oricare dintre aceste probleme, vaccinul nu se administrează.

Pentru a utiliza seringă preumplută prevăzută cu un sistem Luer Lock, se îndepărtează capacul vârfului prin deșurubarea acestuia în sens invers acelor de ceasornic. După ce capacul vârfului este îndepărtat, se atașează un ac la seringă, înșurubându-l în sensul acelor de ceasornic până când se blochează. A se utiliza un ac steril de dimensiunea potrivită pentru injecția intramusculară. Odată ce acul este blocat în poziție, se îndepărtează dispozitivul de protecție a acului și administrați vaccinul.

Orice vaccin neutilizat și material rezidual trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1807/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 aprilie 2024

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 7 martie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Seqirus Inc.
475 Green Oaks Parkway
Holly Springs
NC 27540
Statele Unite

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca

urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea Incellipan, DAPP trebuie să efectueze un studiu observațional non-intervențional la copii și adulți privind eficacitatea împotriva gripei confirmate prin analize de laborator în timpul următoarei pandemii declarate. DAPP trebuie să prezinte rezultatele finale ale acestui studiu.	După declararea unei pandemii în UE și după punerea în aplicare a vaccinului pandemic

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU SERINGĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Incellipan suspensie injectabilă în seringă preumplută
Vaccin antigripal pandemic (H5N1) (antigen de suprafață, inactivat, cu adjuvant, preparat în culturi celulare)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O doză (0,5 ml) conține: Antigene de suprafață ale virusului gripal (hemaglutinină și neuraminidază), inactivate, propagate în celule de rinichi canin Madin Darby (MDCK) și adjuvate cu MF59C.1, din tulpina:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) 7,5 micrograme de hemaglutinină

Adjuvant MF59C.1: scuolen, polisorbitat 80, trioleat de sorbitan, citrat de sodiu, acid citric.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: clorură de sodiu, clorură de potasiu, clorură de magneziu hexahidrat, fosfat disodic dihidrat, fosfat de potasiu dihidrogenat, apă pentru preparate injectabile. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă.

10 seringi preumplute (0,5 ml) fără ac

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Agitați ușor înainte de utilizare.

Administrare intramusculară.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela. A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1807/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ PENTRU SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Incellipan injecție
Vaccin antigripal pandemic (H5N1)

i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0.5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Incellipan suspensie injectabilă în seringă preumplută

Vaccin antigripal pandemic (H5N1) (antigen de suprafață, inactivat, cu adjuvant, preparat în culturi celulare)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest vaccin deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Incellipan și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Incellipan
3. Cum se administrează Incellipan
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Incellipan
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Incellipan și pentru ce se utilizează

Incellipan este un vaccin indicat a fi administrat pentru a preveni gripa în cazul unei pandemii declarate oficial.

Gripa pandemică este un tip de gripă care apare la intervale care variază de la mai puțin de 10 ani până la mai multe decenii. Aceasta se răspândește rapid în întreaga lume. Semnele gripei pandemice sunt similare cu cele ale gripei obișnuite, dar pot fi mai grave.

Este utilizat pentru prevenirea gripei cauzate de tipul H5N1 al virusului.

Atunci când unei persoane i se administrează vaccinul, sistemul natural de apărare al organismului (sistemul imunitar) își creează propria protecție (anticorpi) împotriva bolii. Niciunul dintre componentele din vaccin nu poate cauza gripa.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Incellipan

Nu trebuie să vi se administreze Incellipan:

- dacă sunteți alergic la:
 - componentele active sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6),
 - beta-propiolactonă, polisorbato 80 sau bromură de cetiltrimetilamoniu (CTAB), care sunt urme de reziduuri din procesul de fabricație.

- dacă ați avut o reacție alergică severă (de exemplu, anafilaxie) la vaccinarea anterioară împotriva gripei

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze acest vaccin, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

ÎNAINTE să vi se administreze acest vaccin

- Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală se va asigura că tratamentul și supravegherea medicală adecvată sunt disponibile imediat în cazul unei reacții anafilactice rare (o reacție alergică foarte severă cu simptome precum dificultăți de respirație, amețeli, puls slab și rapid și erupții trecătoare pe piele) după administrarea de Incellipan.
- Trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă vă simțiți nervos în legătură cu procesul de vaccinare sau dacă ați leșinat vreodată după administrarea unei injecții.
- Trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți o boală acută care include ca simptom febra. Este posibil ca medicul dumneavoastră să decidă să amâne vaccinarea până când febra dispare. Cu toate acestea, puteți efectua vaccinarea dacă aveți febră ușoară sau o infecție a căilor respiratorii superioare, cum este o răceală.
- Trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei dacă aveți o problemă de sângerare, dacă vă învinețiți ușor sau dacă utilizați un medicament pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge.
- Trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă sistemul dumneavoastră imunitar este afectat sau dacă luați un tratament care afectează sistemul imunitar, de exemplu, cu medicamente împotriva cancerului (chimioterapie) sau corticosteroizi (vezi pct. „Incellipan împreună cu alte medicamente”).
- Medicul dumneavoastră trebuie să vă informeze cu privire la posibilitatea de a manifesta convulsii, în special dacă ați avut în trecut epilepsie.

Similar tuturor vaccinurilor, este posibil ca Incellipan să nu asigure protecție totală la toate persoanele care sunt vaccinate.

Copii cu vârsta mai mică de 6 luni

În prezent, vaccinul nu este recomandat la copiii cu vârsta mai mică de 6 luni deoarece siguranța și eficacitatea la această grupă de vârstă nu au fost stabilite.

Incellipan împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală, sau dacă vi s-a administrat recent orice alt vaccin.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a vi se administra acest vaccin. Medicul dumneavoastră trebuie să evalueze beneficiile și riscurile potențiale ale administrării vaccinului.

Nu există experiențe de utilizare a Incellipan la femeile care alăptează. Nu se așteaptă ca Incellipan să treacă în laptele matern și, prin urmare, nu se anticipează efecte asupra sugarilor alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele dintre efectele vaccinării menționate la pct. 4 (Reacții adverse posibile) pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Așteptați până la dispariția acestor efecte înainte de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Incellipan conține sodiu și potasiu

Acest vaccin conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest vaccin conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

3. Cum se administrează Incellipan

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă administrează vaccinul în conformitate cu recomandările oficiale.

Adulți și copii cu vârsta de 6 luni și peste:

O doză (0,5 ml) de vaccin va fi injectată în partea superioară a brațului (mușchiul deltoid) sau în partea superioară a coapsei, în funcție de vârsta dumneavoastră și masa musculară.

O a doua doză de vaccin trebuie administrată după un interval de cel puțin 3 săptămâni.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Incellipan poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse foarte grave

În urma vaccinării pot apărea reacții alergice care pot fi severe. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la unitatea de primiri urgențe a celui mai apropiat spital dacă prezentați următoarele semne sau simptome ale unei reacții alergice:

- dificultăți de respirație,
- amețeală,
- puls slab și rapid
- erupție pe piele

Dacă prezentați aceste simptome, este posibil să aveți nevoie de asistență medicală de urgență sau de spitalizare.

Alte reacții adverse

Alte reacții adverse care pot apărea în asociere cu Incellipan le includ pe cele enumerate mai jos.

Adulți cu vârsta de 18 ani și peste

Următoarele reacții adverse au apărut în asociere cu Incellipan în studiile clinice la adulți, inclusiv la vârstnici:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Durere la locul injectiei
- Durere musculară (mialgie)
- Durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
- Durere de cap
- Fatigabilitate
- Stare generală de rău

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Senzație de rău (greață)
- Pierdere a apetitului alimentar
- Frisoane
- Învinețire locului injectiei
- Întărirea pielii la locul de injectare (indurație)

- Febră

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Umflarea ganglionilor limfatici (limfadenopatie)
- Amețeală
- Diaree
- Vărsături
- Erupecie trecătoare pe piele
- Mâncărime (prurit)
- Înroșirea locului de injectare (eritem)
- Sângerare la locul de injectare (hemoragie)

Subiecții vârstnici, cu vârsta de 65 de ani și peste, au raportat, în general, mai puține reacții comparativ cu adulții mai tineri.

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și sub 18 ani

Reacțiile adverse de mai jos au fost raportate într-un studiu clinic efectuat la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și mai puțin de 18 ani.

Între 6 luni și sub 6 ani

Foarte frecvente

- Apetit alimentar scăzut
- Sensibilitate la locul de injectare
- Somnolență
- Iritabilitate
- Febră

Frecvente

- Înroșirea locului de injectare (eritem)
- Întărirea pielii la locul de injectare (indurație)
- Vărsături
- Diaree

Între 6 luni și sub 18 ani

Foarte frecvente

- Durere de cap
- Greață
- Apetit alimentar scăzut
- Durere musculară (mialgie)
- Durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
- Durere la locul inecției
- Fatigabilitate
- Stare generală de rău

Frecvente

- Înroșirea locului de injectare (eritem)
- Întărirea pielii la locul de injectare (indurație)
- Febră
- Vărsături
- Diaree

Următoarele reacții adverse suplimentare au fost raportate, în general, în cazul utilizării de vaccinuri antigripale sezoniere și cu un vaccin pandemic similar Incellipan.

- Număr redus temporar de trombocite din sânge care poate duce la sângerări sau vânătăi (trombocitopenie tranzitorie)
- Reacții alergice posibil însoțite de dificultăți de respirație, respirație șuierătoare, umflarea gâtului sau care duc la o scădere periculoasă a tensiunii arteriale care, dacă nu este tratată, poate duce la șoc. Medicii cunosc această posibilitate și au la dispoziție un tratament de urgență care poate fi utilizat în astfel de cazuri.
- Tulburări neurologice, cum sunt dureri puternice ascuțite sau pulsatile de-a lungul unui sau mai multor nervi (nevralgie), furnicături (parestezii), inflamații ale nervilor (nevrită), crize convulsive (convulsii), inflamații ale sistemului nervos central (encefalomielită), un tip de paralizie (sindromul Guillain-Barré), leșin (sincopă) sau senzația premergătoare leșinului (presincopă), senzație de picoteală (somnolență)
- Bătăi neregulate sau puternice ale inimii (palpitații), bătăi ale inimii mai rapide decât cele normale (tahicardie)
- Inflamație a vaselor de sânge care poate provoca erupții trecătoare pe piele, dureri la nivelul articulațiilor și probleme cu rinichii (vasculită)
- Reacții generalizate pe piele, inclusiv papule (urticarie), erupție nespecifică pe piele, umflături anormale ale pielii, de obicei în jurul ochilor, buzelor, limbii, mâinilor sau picioarelor, din cauza unei reacții alergice (angioedem)
- Tumefiere extinsă a membrului vaccinat
- Tuse
- Durere la nivelul extremităților, slăbiciune a mușchilor
- Durere la nivelul abdomenului
- Slăbiciune generală (astenie)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Incellipan

Nu lăsați acest vaccin la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Incellipan după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela. Aruncați vaccinul dacă a fost congelat. A se ține seringă preumplută în cutia originală pentru a fi protejată de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Incellipan

- Substanța activă:

Componentele active ale vaccinului sunt proteine virale purificate (numite hemaglutinină și neuraminidază) preparate din tulpina de virus gripal, care respectă recomandările Organizației Mondiale a Sănătății și decizia UE în caz de pandemie declarată oficial.

O doză (0,5 ml) de vaccin conține 7,5 micrograme de hemaglutinină din tulpina de virus gripal A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1), care a fost propagată în celule de rinichi canin Madin Darby (MDCK) (aceasta este cultura celulară specială în care se cultivă virusul gripal).

Adjuvant: MF59C.1 este inclus în acest vaccin ca adjuvant. Adjuvanții sunt substanțe incluse în anumite vaccinuri pentru a accelera, îmbunătăți și/sau prelungi efectele protectoare ale vaccinului. MF59C.1 este un adjuvant care conține scualen, polisorbitat 80, trioleat de sorbitan, citrat de sodiu, acid citric.

- Alte componente:

Celelalte componente sunt: clorură de sodiu, clorură de potasiu, clorură de magneziu hexahidrat, fosfat disodic dihidrat, fosfat de potasiu dihidrogenat și apă pentru preparate injectabile; vezi pct. 2. Incellipan conține sodiu și potasiu.

Cum arată Incellipan și conținutul ambalajului

Incellipan este o suspensie de culoare alb-lăptoasă

Se furnizează într-o seringă gata de utilizare, care conține o singură doză (0,5 ml) pentru injectare, într-un ambalaj de 10 seringi preumplute și prevăzute cu sistem Luer Lock. Acele nu sunt incluse.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Incellipan a primit „aprobare condiționată”.

Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Tratamentul medical adecvat și supravegherea medicală adecvată în cazul rar al unei reacții anafilactice după vaccinare trebuie să fie întotdeauna ușor accesibile.

Agitați ușor înainte de utilizare. După agitare, aspectul normal al Incellipan este o suspensie de culoare alb-lăptoasă.

Vaccinul trebuie inspectat vizual pentru depistarea materiilor sub formă de particule și a modificare de culoare înainte de administrare. Nu administrați vaccinul dacă observați orice particule străine și/sau modificări ale aspectului fizic.

Pentru a utiliza seringă preumplută fără ac prevăzută cu un sistem Luer Lock, îndepărtați capacul vârfului prin deșurubarea acestuia în sens invers acelor de ceasornic. După ce capacul vârfului este îndepărtat, atașați un ac la seringă, înșurubându-l în sensul acelor de ceasornic până când se blochează. Folosiți un ac steril de dimensiunea potrivită pentru injecția intramusculară. Odată ce acul este blocat în poziție, îndepărtați dispozitivul de protecție a acului și administrați vaccinul.