

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Incellipan suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Pandemično cepivo proti gripi (H5N1) (površinski antigen, inaktiviran, z adjuvansom, pripravljen v celičnih kulturah).

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Površinska antigena virusa gripe (hemaglutinin in nevraminidaza), inaktivirana, seva*:

sevu A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) podoben sev (NIBRG-23) 7,5 mikrogramov**
na 0,5-ml odmerek

* razmnožen v celicah pasjih ledvic Madin Darby (MDCK - Madin Darby Canine Kidney),
** izražen v mikrogramih hemaglutinina.

adjuvans MF59C.1, ki v odmerku 0,5 ml vsebuje:

skvalen	9,75 miligrama
polisorbata 80	1,175 miligrama
sorbitan trioleat	1,175 miligrama
natrijev citrat	0,66 miligrama
citronska kislina	0,04 miligrama

To cepivo ustreza priporočilom Svetovne zdravstvene organizacije in sklepu EU v uradno razglašeni pandemični situaciji.

Cepivo Incellipan lahko vsebuje ostanke v sledovih beta-propiolaktona, polisorbata 80 in cetiltrimetilamonijevega bromida, ki se uporabljajo v proizvodnem postopku (glejte poglavje 4.3).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje (injekcija)
Mlečno bela suspenzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Incellipan je indicirano za aktivno imunizacijo proti gripi (influenca) v uradno razglašeni pandemiji.

Cepivo Incellipan se mora uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in otroci od 6 mesecev starosti naprej

Cepivo Incellipan se daje intramuskularno v obliki 2 odmerkov po 0,5 ml. Drugi odmerek je priporočljivo dati 3 tedne po prvem odmerku.

Starejši

Pri starejših osebah, starih ≥ 65 let, prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrična populacija (dojenčki, mlajši od 6 mesecev)

Varnost in učinkovitost cepiva Incellipan pri dojenčkih, mlajših od 6 mesecev, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Poživitveni odmerek

Potreba po poživitvenem odmerku/poživitvenih odmerkih po primarnem načrtu cepljenja ni bila dokazana. Opazili so zgodnje upadanje ravni protiteles, zlasti pri odraslih (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Cepivo Incellipan se mora dajati intramuskularno.

Pri osebah, starih 12 let ali več, je prednostno mesto injiciranja deltoidna mišica nadlakti; pri dojenčkih, starih od 6 mesecev do manj kot 12 mesecev, pa sprednja zunanja stran stegna.

Cepivo se ne sme injicirati intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

Tega cepiva se ne sme mešati v isti brizgi z drugimi cepivi ali zdravili.

Glede varnostnih ukrepov pred dajanjem cepiva glejte poglavje 4.4.

Za navodila o rokovanju in odstranjevanju glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na možne ostanke v sledovih, na primer beta-propiolakton, cetiltrimetilamonijev bromid in polisorbitat 80. Anamneza anafilaktične (tj. življenjsko nevarne) reakcije po predhodnem odmerku cepiva proti gripi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost in anafilaksija

V primeru anafilaktične reakcije po dajanju cepiva morata biti vedno na voljo ustrezno zdravljenje in zdravstveni nadzor. Po cepljenju je priporočljivo vsaj 15-minutno skrbno opazovanje.

Reakcije, povezane z anksioznostjo

Reakcije, povezane z anksioznostjo, vključno z vazovagalnimi reakcijami (sinkopo), hiperventilacijo ali reakcijami, povezanimi s stresom, se lahko pojavijo v povezavi s cepljenjem kot psihogen odziv na

injekcijo z iglo. Pomembno je, da so na mestu varnostni ukrepi za preprečevanje poškodb zaradi omedlevice.

Sočasne bolezni

Cepljenje je treba odložiti pri osebah s hudo akutno febrilno boleznijo ali akutno okužbo. Vendar zaradi prisotnosti manjše okužbe in/ali blago zvišane telesne temperature cepljenja ni treba odložiti.

Trombocitopenija in motnje strjevanja krvi

Tako, kot velja za druge intramuskularne injekcije, je treba cepivo dajati previdno osebam, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje, ali tistim s trombocitopenijo ali kakršnimi koli koagulacijskimi motnjami (na primer hemofilijo), ker intramuskularnemu dajanju takim osebam lahko sledi krvavitev ali nastajanje modric.

Omejitve učinkovitosti cepiva

Imunski pokazatelj zaščite, vzpostavljene pred influenco A (H5N1), ne obstaja.

Na podlagi humoralnih imunskih odzivov na sev cepiva A/turkey/Turkey/1/2005 po dveh odmerkih cepiva Incellipan ni nujno, da bo zaščitni imunski odziv izzvan pri vseh prejemnikih cepiva, kar velja za vsa cepiva.

Določeno stopnjo navzkrižne imunosti so ugotovili proti virusom H5N1 iz gruč, drugačnih kot pri sevu cepiva. Vendar pa stopnja zaščite pred sevi H5N1 iz drugih podtipov ali gruč ni znana (glejte poglavje 5.1).

Trajanje zaščite

Trajanje zaščite po razporedu primarnega cepljenja je neznano.

Pri ocenjevanju 6 mesecev in 12 mesecev po zaporedju primarnih cepljenj s sevom A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) so ugotovili znižanje titrov protiteles.

Osebe z oslabljenim imunskim sistemom

Učinkovitosti, varnosti in imunogenosti cepiva niso ocenjevali pri osebah z oslabljenim imunskim sistemom, vključno s tistimi, ki so prejeli imunosupresivno zdravljenje. Imunski odziv na cepivo Incellipan je lahko manjši pri osebah, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje, in mogoče ne bo zadostoval za nudenje zaščite.

Konvulzije

Medtem ko podatki o uporabi cepiva Incellipan iz obdobja trženja zdravila niso na voljo, so poročali o primerih konvulzij (z zvišano telesno temperaturo ali brez nje) med pandemijo leta 2009 pri uporabi cepiv proti H1N1, izdelanih z adjuvansom MF59, ki se uporablja tudi pri cepivu Incellipan.

Večina febrilnih konvulzij se je pojavljala pri pediatričnih bolnikih. Nekatere primere so opazili pri osebah z anamnezo epilepsije. Posebno je treba biti pozoren na osebe z epilepsijo in zdravnik mora obvestiti prejemnike cepiva (ali starše) o možnosti pojava konvulzij (glejte poglavje 4.8).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Natrij

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Kalij

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli. Če se cepivo Incellipan daje sočasno z drugim cepivom/drugimi cepivi, ki se injicira(jo), je treba cepivo/cepiva vedno dati v različne ude. Opozarjamo, da so lahko neželeni učinki močnejši.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi cepiva Incellipan pri nosečnicah je malo.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na sposobnost razmnoževanja, glejte poglavje 5.3.

Zdravstveni delavci morajo oceniti koristi in možna tveganja cepljenja nosečnic in pri tem upoštevati uradna priporočila.

Dojenje

Cepiva Incellipan med dojenjem niso ocenjevali. Ni pričakovati, da bi se cepivo izločalo v materino mleko, in ni pričakovati učinkov na dojenega novorojenčka/dojenčka.

Plodnost

Študija vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj pri samicah kuncev, ki so prejemale cepivo Incellipan, ni pokazala zmanjšanja plodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo Incellipan nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar nekateri od neželenih učinkov, omenjenih v poglavju 4.8, lahko zmanjšajo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Odrasli, stari 18 let ali več

Najpogostejše lokalne in sistemske reakcije, o katerih so poročali pri odraslih v 7 dneh po cepljenju, so bile bolečina na mestu injiciranja (51 %), utrujenost (22 %), glavobol (20 %), splošno slabo počutje (19 %), mialgija (14 %) in artralgija (11 %).

O hudih reakcijah pri osebah, ki so prejele aH5N1c, so poročali pri 1 % ali manj oseb za vsako reakcijo. Reaktogenost je bila večja po prvem odmerku kot po drugem odmerku.

Neželeni učinki v obliki preglednice

Pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na treh kliničnih študijah pri 3579 osebah (glejte poglavje 5.1).

Neželeni učinki so navedeni v skladu z naslednjim dogovorom MedDRA o pogostnosti in organskih sistemih: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri odraslih, starih 18 let ali več

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			limfadenopatija
Bolezni živčevja	glavobol		omotica
Bolezni prebavil		izguba apetita, navzea	driska, bruhanje
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj, pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija, artralgija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina na mestu injiciranja, utrujenost, splošno slabo počutje	mrzlica, modrica na mestu injiciranja, zatrdlina na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura	eritem na mestu injiciranja, krvavitev na mestu injiciranja

Starejša populacija

Starejše osebe, stare 65 let ali več, so v okviru sistematičnega poročanja na splošno poročale o manj lokalnih in sistemskih reakcijah kot mlajši odrasli.

Pediatrična populacija od 6 mesecev do manj kot 18 let starosti

Klinične podatke o varnosti za cepivo Incellipan pri otrocih, starih od 6 mesecev do manj kot 18 let, so zbrali v študiji V89_11.

To je bila randomizirana, nadzorovana, za opazovalca slepa multicentrična študija 2. faze, opravljena pri otrocih, starih od 6 mesecev do manj kot 18 let, ki so prejeli bodisi dva 0,5-mililitrska (7,5 µg HA H5N1 z 0,25 ml MF59) bodisi 0,25-mililitrska (3,75 µg HA H5N1 z 0,125 ml MF59) odmerka cepiva s presledkom 21 dni.

Skupno je 658 oseb v varnostni populaciji prejelo najmanj en odmerek (odmerek 7,5 µg, N = 329; odmerek 3,75 µg, N = 329).

V okviru sistematičnega poročanja so zbrali lokalne in sistemske neželene učinke za 7 dni po cepljenju, in sicer po vsakem cepljenju pri vseh otrocih, razdeljenih v dve starostni kohorti (6 mesecev do < 6 let in 6 let do < 18 let starosti).

V obeh skupinah z odmerkoma 7,5 µg oziroma 3,75 µg je bila večina lokalnih in sistemskih učinkov v okviru sistematičnega poročanja po izraženosti blagih ali zmernih in se je razrešila v nekaj dneh. Pogostnost lokalnih in sistemskih učinkov v okviru sistematičnega poročanja je bila pri odmerku 7,5 µg in odmerku 3,75 µg podobna.

Najpogostejši ($\geq 10\%$) lokalni in sistemski neželeni učinki v okviru sistematičnega poročanja, o katerih so poročali v 7 dneh po dajanju cepiva Incellipan otrokom, starim od 6 mesecev do manj kot 6 let, so bili občutljivost na mestu injiciranja (56%), razdražljivost (30%), zaspanost (25%), sprememba prehranjevalnih navad (18%) in zvišana telesna temperatura (16%).

Najpogostejši ($\geq 10\%$) lokalni in sistemski neželeni učinki v okviru sistematičnega poročanja, o katerih so poročali v 7 dneh po dajanju cepiva Incellipan otrokom, starim od 6 let do manj kot 18 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (68 %), mialgija (30 %), utrujenost (27 %), splošno slabo počutje (25 %), glavobol (22 %), izguba apetita (14 %), navzea (13 %) in artralgija (13 %).

Lokalne in sistemske neželene učinke, o katerih so poročali pri osebah, ki so v študiji V89_11 prejeli bodisi odmerek 7,5 μg bodisi odmerek 3,75 μg aH5N1c, kaže preglednica 2 v nadaljevanju.

Neželeni učinki, o katerih so poročali, so navedeni v skladu z naslednjim dogovorom MedDRA o pogostnosti in organskih sistemih: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Preglednica 2: Neželeni učinki pri otrocih, starih od 6 mesecev do manj kot 18 let

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost	
		6 mesecev do < 6 let	6 let do < 18 let
Bolezni živčevja	glavobol		zelo pogosti
Bolezni prebavil	navzea		zelo pogosti
	zmanjšani apetit ¹	zelo pogosti	zelo pogosti
	bruhanje	pogosti	pogosti
	driska	pogosti	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija		zelo pogosti
	artralgija		zelo pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina/občutljivost na mestu injiciranja ²	zelo pogosti	zelo pogosti
	eritem na mestu injiciranja	pogosti	pogosti
	zatrđlina na mestu injiciranja	pogosti	pogosti
	utrujenost		zelo pogosti
	zaspanost ³	zelo pogosti	
	splošno slabo počutje		zelo pogosti
	razdražljivost	zelo pogosti	
zvišana telesna temperatura	zelo pogosti	pogosti	

¹ Izraza "sprememba prehranjevalnih navad" in "izguba apetita" so zbrali pri otrocih, starih od 6 mesecev do < 6 let oziroma od 6 let do < 18 let.

² Občutljivost na mestu injiciranja so zbrali pri otrocih, starih od 6 mesecev do < 6 let.

³ Izraz "zaspanost" so zbrali pri otrocih, starih od 6 mesecev do < 6 let.

⁴ V starostni skupini od 6 mesecev do < 6 let so poročali o zvišani telesni temperaturi pri 16 % oseb, ki so prejele odmerek 7,5 μg , in pri 8 % oseb, ki so prejele odmerek 3,75 μg .

Opis izbranih neželenih učinkov

Izkušeni glede cepljenja s cepivom Incellipan po prihodu cepiva na trg ni. Vendar so poročali o naslednjih neželenih učinkih po prihodu cepiva na trg po uporabi cepiv proti gripi na splošno (preglednica 3).

Preglednica 3: Izkušnje po prihodu cepiva na trg, o katerih so poročali po uporabi cepiv proti gripi na splošno

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek ¹
Bolezni imunskega sistema	alergijske reakcije, na primer takojšnja preobčutljivost, anafilaksija vključno z dispneo, bronhospazmom, edemom grla, ki v redkih primerih privede do anafilaktičnega šoka
Bolezni živčevja	nevralgija, parestezije, nevritis, konvulzije, encefalomyelitis, Guillain-Barréjev sindrom, reakcije, povezane z anksioznostjo zaradi cepljenja, vključno s presinkopo in sinkopo
Žilne bolezni	vaskulitis, ki je lahko povezan s prehodno vpletjenostjo ledvic
Bolezni kože in podkožja	generalizirane kožne reakcije, na primer urtikarija, nespecifičen izpuščaj in lokalne alergijske reakcije vključno z angioedemom
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	obsežno otekanje cepljenega uda

¹Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Poleg tega so pri nadzoru po prihodu cepiva na trg poročali o naslednjih neželenih dogodkih s aH1N1 (monovalentno cepivo proti gripi, registrirano za uporabo od 6 mesecev starosti med pandemijo gripe leta 2009, ki je vsebovalo isti adjuvans MF59 kot cepivo Incellipan) (preglednica 4).

Table 4: Izkušnje po prihodu cepiva na trg, o katerih so poročali po uporabi podobnega pandemičnega cepiva proti gripi (aH1N1)

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek ¹
Bolezni živčevja	somnolenca
Srčne bolezni	palpitacije, tahikardija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj
Bolezni prebavil	bolečina v trebuhu
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišična šibkost, bolečine v udih
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija

¹Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

S prevelikim odmerjanjem cepiva Incellipan ni izkušenj. V primeru prevelikega odmerka je priporočljivo spremljanje vitalnih funkcij in možno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Cepiva, cepivo proti gripi; oznaka ATC J07BB02.

To poglavje opisuje klinične izkušnje s cepivom pripravljenosti na pandemijo.

Cepiva pripravljenosti na pandemijo vsebujejo antigene gripe, ki se razlikujejo od tistih v virusih gripe, ki trenutno krožijo. Te antigene lahko imamo za “nove” antigene in posnemajo položaj, kjer je tarčna populacija za vakcinacijo imunološko naivna (tj., še ni prišla v stik z antigenom). Podatki, pridobljeni s cepivom pripravljenosti na pandemijo, bodo podprli strategijo cepljenja, ki se bo verjetno uporabljala za pandemično cepivo: podatki o klinični imunogenosti, varnosti in reaktogenosti, pridobljeni s cepivi pripravljenosti na pandemijo, so pomembni za pandemična cepiva.

Odrasli

Študija V89_18 je bila randomizirana, za opazovalca slepa multicentrična nadzorovana študija 3. faze, opravljena v Združenih državah na odraslih, starih 18 let ali več, ki so prejeli bodisi aH5N1c bodisi natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje kot placebo, v presledku 21 dni. Skupno 2988 oseb (18 let do < 65 let N = 1488; ≥ 65 let N=1500) v populaciji po protokolu je prejelo oba odmerka aH5N1c (N = 2249) ali placebo (N = 739). Titre protiteles za inhibicijo hemaglutinacije (HI - haemagglutination inhibition) proti sevu A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) so ocenili v serumih, odvzetih 21 dni po drugem odmerku.

Titre HI so ocenili v skladu z vnaprej določenimi merili za delež oseb s serokonverzijo (titer HI pred cepljenjem < 1 : 10 in titer po cepljenju ≥ 1 : 40 ali titer HI pred cepljenjem ≥ 1 : 10 in najmanj 4-kratno zvišanje titra protiteles HI) in delež oseb s titrom HI ≥ 1 : 40. Ocenjevanje deleža oseb s serokonverzijo ali titrom HI ≥ 1 : 40 po cepljenju so opravili po starostnih skupinah (18 let do < 65 let in ≥ 65 let). Merila uspeha so zahtevala, da je bila spodnja meja dvostranskega 95-odstotnega IZ za delež oseb s serokonverzijo ≥ 40 % za osebe, stare 18 let do manj kot 65 let, in ≥ 30 % za osebe, stare ≥ 65 let. Za delež oseb s titrom HI > 1 : 40 je morala biti spodnja meja dvostranskega 95-odstotnega IZ ≥ 70 % za osebe, stare ≥ 18 let do manj kot 65 let, in ≥ 60 % za osebe, stare ≥ 65 let.

Osebe, stare 18 let do manj kot 65 let, in osebe, stare ≥ 65 let, so izpolnile vnaprej določena merila za delež oseb s serokonverzijo in titrom HI ≥ 1 : 40 21 dni po drugi vakcinaciji (preglednica 5). V študiji V89_04 za odrasle, stare od 18 let do manj kot 65 let, in študiji V89_13 za odrasle, stare 65 let ali več, so ugotovili primerljive rezultate imunogenosti.

Preglednica 5. Stopnje serokonverzije, odstotni delež oseb s titrom HI ≥ 1 : 40 in geometrično sredino titrov protiteles (GMR – geometric mean titre ratios) po aH5N1c ali placebo (21 dni po dveh cepljenjih) (PPS^a – študija V89_18)

	Odrasli od 18 let do manj kot 65 let starosti		Odrasli, stari 65 let ali več	
	aH5N1c (N = 1076)	Placebo (N = 349)	aH5N1c (N = 1080)	Placebo (N = 351)
Serokonverzija^b (95-% IZ)	79,9 % (77,4; 82,3)	0,3 % (0,0; 1,6)	54,0 % (51,0; 57,0)	1,7 % (0,6; 3,7)
Titer HI ≥ 1 : 40 (95-% IZ)	95,0 % (93,4; 96,2)	8,5 % (5,9; 12,1)	85,7 % (83,3; 87,9)	20,8 % (16,6; 25,8)
GMR 43. dan/1. dan^c (95-% IZ)	12,7 (11,9; 13,5)	0,8 (0,7; 0,9)	4,9 (4,6; 5,2)	0,8 (0,8; 0,9)

^a PPS: skupina po protokolu (Per Protocol Set), osebe, ki so pravilno prejele po 2 odmerka aH5N1c v skladu s protokolom študije.

^b Serokonverzija je definirana kot titer HI pred cepljenjem < 1 : 10 in titer HI po cepljenju ≥ 1 : 40 ali titer HI pred cepljenjem ≥ 1 : 10 in najmanj 4-kratno zvišanje titra HI.

^c Geometrična sredina titrov HI 43. dne v primerjavi s 1. dnem.

Krepki tisk kaže, da je bilo vnaprej določeno merilo izpolnjeno, tj. dosežena je bila spodnja meja dvostranskega 95-% intervala zaupanja za serokonverzijo ≥ 40 %, in za delež oseb s titri protiteles HI ≥ 1 : 40 spodnja meja dvostranskega 95-% intervala zaupanja ≥ 70 % za osebe, stare 18 let do manj kot 65 let, in ≥ 60 % za osebe, stare 65 let ali več.

Test mikroneutralizacije (MN) so uporabili za merjenje imunološkega odziva proti homolognemu sevu v podskupini 76 odraslih, starih od 18 let do < 65 let, v študiji V89_18. Z uporabo testa MN je bilo 43. dne doseženo vsaj štirikratno zvečanje od izhodiščnih titrov pri 90 % oseb in 24-kratno zvečanje GMT-jev 43. dne v primerjavi s 1. dnem.

Zmanjšanje titrov protiteles so opazili 6 mesecev po primarnem zaporedju cepljenja s sevom A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1), pri čemer so bile GMR 1,53 [95-% IZ: 1,44; 1,61] pri odraslih, starih od 18 let do < 65 let, in 0,97 [95-% IZ: 0,91; 1,02] pri odraslih, starih ≥ 65 let. Rahlo višje, a skupno primerljive GMR so opazili na časovni točki 12 mesecev v preskušanjih faze 2 V89_04 (GMR 1,95 [95-% IZ: 1,73; 2,19] pri odraslih, starih od 18 let do < 65 let) in V89_13 (GMR 1,97 [97,5-% IZ: 1,76; 2,2] pri odraslih, starih ≥ 65 let). Po več kot 12 mesecih podatki niso na voljo.

Navzkrižna odzivnost pri odraslih

Navzkrižni imunski odziv, ki ga je izzval A/turkey/Turkey/1/2005 (gruča 2.2.1)

V študijah 2. faze V89_04 in V89_13 so ocenjevali imunske odzive proti petim heterolognim sevom H5N1: A/Anhui/1/2005 (gruča 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (gruča 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (gruča 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (gruča 2.1.3) in A/Vietnam/1203/2004 (gruča 1) tri tedne po drugem cepljenju. Geometrične sredine titrov (GMTs - geometric mean titres) HI 43. dne so se v primerjavi s 1. dnem zvečale med 2- in 7,3-krat pri osebah, starih od 18 let do < 65 let (študija V89_04), in med 1,5- in 4,8-krat pri osebah, starih ≥ 65 let (študija V89_13). Odstotni delež oseb s serokonverzijo ali titrom HI ≥ 1 : 40 43. dne je segal od 28 % do 64 % pri osebah, starih od 18 let do < 65 let, in od 17 % do 57 % pri osebah, starih ≥ 65 let. Preglednica 6 kaže podatke o imunskih odzivih na heterologne seve H5N1.

Preglednica 6. Stopnje serokonverzije, odstotni delež oseb s titri HI ≥ 1 : 40 in razmerja geometričnih sredin titrov (GMR - geometric mean titre ratios) po aH5N1c (21 dni po 2 cepljenjih) proti heterolognim sevom H5N1 pri osebah, starih od 18 let do <65 let, in osebah, starih ≥ 65 let (FAS^a – študiji V89_04 in V89_13)

	Odrasli, stari od 18 let do manj kot 65 let (V89_04)				
	N = 69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Serokonverzija^b (97,5-% IZ)	28 % (16, 41)	55 % (41, 69)	55 % (41, 69)	35 % (22; 49)	52 % (38, 66)
Titer HI ≥ 1 : 40 (97,5-% IZ)	28 % (16, 41)	58 % (44, 71)	64 % (50, 76)	35 % (22, 49)	54 % (40, 67)
GMR 43. dne/1. dne^c (95-% IZ)	2,1 (1,3; 3,4)	6,5 (3,6; 12)	7,3 (4,0; 13)	3,1 (1,8; 5,4)	7,0 (3,8; 13)
	Odrasli, stari ≥ 65 let (V89_13)				
	N = 35				
Serokonverzija^b (95-% IZ)	17 % (6, 36)	43 % (24, 63)	46 % (27, 66)	26 % (11, 46)	43 % (24, 63)
Titer HI ≥ 1 : 40 (95-% IZ)	17 % (6, 36)	49 % (29, 68)	57 % (37, 76)	26 % (11, 46)	51 % (32, 71)

GMR 43. dne/1. dne^c (95-% IZ)	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: celotna skupina za analizo (Full Analysis Set), osebe, ki so prejele najmanj eno raziskovalno cepivo in imele podatke o imunogenosti 1. dne in 43. dne.

^b Serokonverzija je definirana kot titer HI pred cepljenjem < 1 : 10 in titer HI po cepljenju ≥ 1 : 40 ali titer HI pred cepljenjem ≥ 1 : 10 in najmanj 4-kratno zvišanje titra HI.

^c Geometrična sredina titrov HI 43. dne v primerjavi s 1. dnem.

S testom mikronevtralizacije (MN) proti 5 heterolognim sevom je 32 % do 88 % oseb, starih od 18 let do < 65 let, in 26 % do 74 % oseb, starih ≥ 65 let, 43. dne doseglo vsaj 4-kratno zvišanje od izhodiščnih titrov. MN GMT-jev 43. dne se je v primerjavi s 1. dnem zvečala med 4,8- in 34-krat pri osebah, starih od 18 let do < 65 let (študija V89_04), in med 3,7- in 12-krat pri osebah, starih ≥ 65 let (študija V89_13).

Pediatrična populacija, stara od 6 mesecev do manj kot 18 let

Podatke o imunogenosti za aH5N1c pri otrocih, starih od 6 mesecev do < 18 let, so ocenili v študiji V89_11. To je bila randomizirana, nadzorovana, za opazovalca slepa multicentrična študija, opravljena pri otrocih, starih od 6 mesecev do manj kot 18 let, ki so prejeli po dva odmerka bodisi 7,5 µg HA H5N1 z MF59 na 0,5 ml bodisi 3,75 µg HA H5N1 z MF59 na 0,25 ml, s presledkom 21 dni.

Skupno 577 oseb v celotni populaciji za analizo je prejelo odmerek 7,5 µg (N = 329) ali odmerek 3,75 µg (N = 329). Osebe so bile razdeljene v tri starostne kohorte, 6 mesecev do < 36 mesecev (N = 177), 3 leta do < 9 let (N = 193), in 9 let do < 18 let (N = 207); 53 % oseb je bilo moških. 73 % udeležencev je bilo Azijcev, 22 % je bilo belcev, 3 % pa črncev ali Afroameričanov. Titre protiteles HI proti sevu A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) so ocenili v serumih, odvzetih 21 dni po drugem odmerku v treh starostnih kohortah (6 mesecev do < 36 mesecev, 3 leta do < 9 let in 9 let do < 18 let).

Delež oseb s serokonverzijo in titrom HI ≥ 1 : 40 po cepljenju so ocenili v skladu z vnaprej določenimi merili. Merili uspeha za delež oseb s serokonverzijo sta bili, da je bila spodnja meja dvostranskega 97,5-odstotnega IZ za delež oseb s serokonverzijo ≥ 40 % in za delež oseb s titrom HI > 1 : 40, spodnja meja dvostranskega 97,5-odstotnega IZ pa je morala biti ≥ 70 % za vse tri starostno kohorte.

V vseh treh starostnih kohortah (6 mesecev do < 36 mesecev, 3 leta do < 9 let in 9 let do < 18 let) sta bili vnaprej določeni merili za delež oseb s serokonverzijo in titer HI ≥ 1 : 40 izpolnjeni 21 dni po drugem cepljenju bodisi z odmerkom 7,5 µg bodisi z odmerkom 3,75 µg. Preglednica 7 kaže podatke za priporočeni odmerek.

Preglednica 7. Stopnje serokonverzije, odstotni delež bolnikov s titri HI ≥ 1 : 40 in razmerja geometričnih sredin titrov (GMR - geometric mean titre ratios) po cepljenju z aH5N1c v študiji V89_11 (FAS^a)

Formulacija: 7,5 µg HA / 100 % MF59				
	Celotna populacija	Podskupine po starosti		
	6 mesecev do < 18 let	6 mesecev do < 36 mesecev	3 leta do < 9 let	9 let do < 18 let
Serokonverzija^b (97,5 % IZ)^c	96 % (93-98) N = 279	99 % (94; 100) N = 84	98 % (92; 100) N = 93	92 % (85; 97) N = 102
Titer HI ≥ 1 : 40 (97,5 % IZ)^c	96 % (92-98)	98 % (92; 100)	98 % (93; 100)	92 % (85; 97)

	N = 287	N = 91	N = 94	N = 102
GMR 43 dne/1. dne^d (97,5-% IZ)^c	262 (190-361) N = 279	302 (192-476) N = 84	249 (153-404) N = 93	186 (105-328) N = 102
Formulacija: 3,75 µg HA / 50 % MF59				
Serokonverzija^b (97,5 % IZ)^c	86 % (81-90) N = 288	94 % (87-98) N = 85	86 % (77-92) N = 98	79 % (70-86) N = 105
Titer HI ≥ 1 : 40 (97,5 % IZ)^c	86 % (81-90) N = 288	94 % (87-98) N = 85	86 % (77-92) N = 98	79 % (70-86) N = 105
GMR 43. dne/1. dne^d (97,5 % IZ)^c	84 (61-116) N = 288	116 (74-181) N = 85	73 (44-121) N = 98	58 (34-101) N = 105

^a FAS: celotna skupina za analizo (Full Analysis Set), osebe, ki so prejele najmanj eno raziskovalno cepivo in imele podatke o imunogenosti 1. dne in 43. dne.

^b Serokonverzija je definirana kot titer HI pred cepljenjem < 1 : 10 in titer HI po cepljenju ≥ 1 : 40 ali titer HI pred cepljenjem ≥ 1 : 10 in najmanj 4-kratno zvišanje titra HI.

^c 95 % IZ uporabljen za starostne podskupine.

^d Geometrična sredina titrov HI 43. dne v primerjavi s 1. dnem.

Krepki tisk kaže, da je bilo vnaprej določeno merilo izpolnjeno, tj. dosežena je bila spodnja meja dvostranskega 97,5-% intervala zaupanja za serokonverzijo ≥ 40 %, in za delež oseb s titri HI ≥ 1 : 40 spodnja meja dvostranskega 97,5-% intervala zaupanja ≥ 70 %.

Test mikroneutralizacije (MN) so uporabili za merjenje imunološkega odziva proti homolognemu sevu (A/turkey/Turkey/1/2005) pri osebah, starih 6 mesecev do < 18 let (N = 69), ki so prejele odmerek 7,5 µg v študiji V89_11. Z uporabo testa MN je bilo 43. dne doseženo vsaj štirikratno zvečanje od izhodiščnih titrov pri 100 % oseb in 257-kratno zvečanje GMT-jev 43. dne v primerjavi s 1. dnem.

Zmanjšanje titrov protiteles so ugotovili 12 mesecev po primarnem zaporedju cepljenja s sevom A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (GMR pri odmerku 7,5 mcg: 12 [97,5-% IZ: 8,76; 17]; pri odmerku 3,75 mcg: 5,62 [97,5-% IZ: 4,05; 7,81]), vendar so vrednosti GMR še vedno višje v primerjavi z odraslo populacijo. Po več kot 12 mesecih podatki niso na voljo.

Podatki o navzkrižni odzivnosti v pediatrični populaciji, stari od 6 mesecev do manj kot 18 let

Navzkrižni imunski odziv, ki ga je izzval A/turkey/Turkey/1/2005 (gruča 2.2.1)

Pri osebah, starih 6 mesecev do manj kot 18 let (študija V89_11), so ocenjevali imunske odzive proti petim heterolognim sevom H5N1: A/Anhui/1/2005 (gruča 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (gruča 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (gruča 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (gruča 2.1.3) in A/Vietnam/1203/2004 (gruča 1) tri tedne po drugem cepljenju. HI GMT 43. dne so se v primerjavi s 1. dnem zvečale med 8- in 40-krat. Odstotni delež oseb s serokonverzijo ali titrom HI ≥ 1 : 40 43. dne pri osebah, starih od 6 mesecev do < 18 let, je segal od 32 % do 72 %. Preglednica 8 kaže podatke o imunskih odzivih na heterologne seve H5N1.

Preglednica 8. Stopnje serokonverzije, odstotni delež oseb s titri HI ≥ 1 : 40 in razmerja geometričnih sredin titrov (GMR - geometric mean titre ratios) po aH5N1c (21 dni po 2 cepljenjih) proti heterolognim sevom H5N1 pri osebah, starih od 6 mesecev do 18 let (FAS^a - študija V89_11)

	Otroci, stari od 6 mesecev do < 18 let (V89_11)				
	N = 69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Serokonverzija^b (97,5 % IZ)	32 % (20, 46)	72 % (59, 84)	54 % (40, 67)	36 % (24, 50)	54 % (40, 68)
Titer HI ≥ 1 : 40 (97,5 % IZ)	32 % (20, 46)	72 % (59, 84)	54 % (40, 67)	36 % (24, 50)	54 % (40, 68)
GMR 43. dne/1. dne^c (97,5 % IZ)	8,4 (4,0; 17)	40 (15; 109)	34 (11; 105)	11 (4,9; 25)	23 (8,5; 60)

^a FAS: celotna skupina za analizo (Full Analysis Set), osebe, ki so prejele najmanj eno raziskovalno cepivo in imele podatke o imunogenosti 1. dne in 43. dne.

^b Serokonverzija je definirana kot titer HI pred cepljenjem < 1 : 10 in titer HI po cepljenju ≥ 1 : 40 ali titer HI pred cepljenjem ≥ 1 : 10 in najmanj 4-kratno zvišanje titra HI.

^d Geometrična sredina titrov HI 43. dne v primerjavi s 1. dnem.

Rezultati testa MN proti 5 heterolognim sevom so pokazali, da je znaten odstotni delež pediatričnih bolnikov 43. dne dosegel vsaj 4-kratno zvečanje titrov MN, segal je od 83 % do 100 %. MN GMT se je 43. dne v primerjavi s 1. dnem pri osebah, starih od 6 mesecev do < 18 let, zvečal med 13- in 160-krat (študija V89_11).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s cepivom Incellipan za eno ali več podskupin pediatrične populacije za preprečevanje pandemične gripe (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pogojno dovoljenje za promet

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
kalijev klorid
magnezijev klorid heksahidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
kalijev dihidrogenfosfat
voda za injekcije

Za adjuvans glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

1 leto

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte. Če je cepivo zmrznilo, ga zavrzite.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,5 ml v napoljnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batnim zamaškom (bromobutilna guma), opremljeni s sistemom Luer Lock. Igle niso priložene.

Pakiranje po 10 napolnjenih injekcijskih brizg. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 1 odmerek po 0,5 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Pred uporabo nežno pretresite. Po pretresanju je normalen videz cepiva mlečno bela suspenzija.

Pred dajanjem vizualno preglejte vsebino vsake napolnjene injekcijske brizge glede delcev in/ali spremenjenega videza. Če opazite delce ali spremenjen videz, cepiva ne smete uporabiti.

Napolnjeno injekcijsko brizgo s sistemom Luer Lock uporabite tako, da odstranite zaporko konice, tako da jo odvijete v nasprotni smeri urnega kazalca. Ko je zaporka konice odstranjena, na injekcijsko brizgo pritrdite iglo, tako da jo privijate v smeri urnega kazalca, dokler se ne zaskoči. Uporabite sterilno iglo ustrezne velikosti za intramuskularno injiciranje. Ko je igla trdno pritrjena, odstranite ščitnik igle in aplicirajte cepivo.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1807/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE
IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN
UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO
PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Seqirus Inc.
475 Green Oaks Parkway
Holly Springs
NC 27540
Združene države Amerike

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

Uradna sprostitev serije

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami serijo uradno sprosti državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI
POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za potrditev učinkovitosti cepiva Incellipan mora imetnik dovoljenja za promet izvesti neintervencijsko opazovalno študijo učinkovitosti pri otrocih in odraslih proti laboratorijsko potrjeni gripi med naslednjo razglašeno pandemijo. Imetnik dovoljenja za promet mora predložiti končne rezultate te študije.	Po razglasitvi pandemije v EU in začetku uporabe pandemičnega cepiva.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA ZA BRIZGO

1. IME ZDRAVILA

Incellipan suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Pandemično cepivo proti gripi (H5N1) (površinski antigen, inaktiviran, z adjuvansom, pripravljen v celičnih kulturah)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek (0,5 ml) vsebuje: površinska antigena virusa gripe (hemaglutinin in nevraminidaza), inaktivirana, razmnožena v celicah pasje ledvice Madin Darby Canine Kidney (MDCK - Madin Darby Canine Kidney), z dodanim adjuvansom MF59C.1, seva:

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

adjuvans MF59C.1: skvalen, polisorbitat 80, sorbitan trioleat, natrijev citrat, citronska kislina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, kalijev klorid, magnezijev klorid heksahidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, kalijev dihidrogenfosfat, voda za injicije. Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje

10 napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml) brez igel

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Pred uporabo nežno pretresite.

intramuskularna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. Shranjujte napolnjeno brizgo v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1807/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA BRIZGE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Incellipan injekcija
pandemično cepivo proti gripi (H5N1)

i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

intramuskularna uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Incellipan suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
pandemično cepivo proti gripi (H5N1) (površinski antigen, inaktiviran, z adjuvansom, pripravljen v celičnih kulturah)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden dobite to cepivo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je cepivo Incellipan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Incellipan
3. Kako se cepivo Incellipan daje
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Incellipan
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Incellipan in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Incellipan je cepivo, namenjeno preprečevanju influence (gripe) med uradno razglašeno pandemijo.

Pandemična gripa je vrsta influence, ki se pojavlja v presledkih od manj kot 10 let do več desetletij. Hitro se širi po svetu. Znaki pandemične gripe so podobni znakom navadne gripe, a so lahko resnejši.

Cepivo se uporablja za preprečevanje gripe, ki jo povzroča virus vrste H5N1.

Ko oseba prejme cepivo, naravni obrambni mehanizem telesa (imunski sistem) izdelava svojo lastno zaščito (protitelesa) proti bolezni. Nobena sestavina cepiva ne more povzročiti gripe.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Incellipan

Cepiva Incellipan ne smete prejeti:

- če ste alergični na
 - učinkovine ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
 - beta-propiolakton, polisorbit 80 ali cetiltrimetilamonijev bromid (CTAB), ki so ostanki v sledovih proizvodnega postopka,
- če ste imeli hudo alergijsko reakcijo (npr. anafilaksijo) na prejšnje cepljenje proti gripi.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete to cepivo, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

PREDEN prejmete to cepivo

- bosta zdravnik ali medicinska sestra zagotovila, da bosta na voljo ustrezno zdravljenje in zdravstveni nadzor za primer redke anafilaktične reakcije (zelo hude alergijske reakcije s simptomi, kot so težave pri dihanju, omotičnost, šibek in pospešen srčni utrip in kožni izpuščaj) po dajanju cepiva Incellipan;
- morate povedati zdravniku ali medicinski sestri, če ste živčni zaradi postopka cepljenja ali ste kdaj omedleli po injiciranju;
- morate povedati zdravniku ali medicinski sestri, če imate akutno bolezen, ki je povezana z zvišano telesno temperaturo. Zdravnik se bo morda odločil, da vaše cepljenje preloži, dokler zvišana telesna temperatura ne mine. Kljub temu se lahko cepite, če imate blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihalnih poti, na primer prehlad;
- morate povedati zdravniku ali medicinski sestri, če imate težave s krvavitvami, hitro dobite modrice ali uporabljate zdravilo za preprečevanje krvnih strdkov;
- morate povedati zdravniku, če je vaš imunski sistem okvarjen ali prejimate zdravljenje, ki vpliva na imunski sistem, npr. zdravila proti raku (kemoterapija) ali kortikosteroidna zdravila (glejte poglavje "Druga zdravila in cepivo Incellipan");
- zdravnik vas bo obvestil o možnosti pojava konvulzij, posebno še, če ste kdaj prej imeli epilepsijo.

Kot pri vseh cepivih, tudi pri cepivu Incellipan velja, da morda ne bo zagotovilo popolne zaščite pri vseh ljudeh, ki so cepljeni.

Otroci, mlajši od 6 mesecev

Cepivo trenutno ni priporočeno za otroke, mlajše od 6 mesecev, ker varnost in učinkovitost v tej starostni skupini nista bili dokazani.

Druga zdravila in cepivo Incellipan

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo. To vključuje tudi zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, ali če ste pred kratkim prejeli kakšno drugo cepivo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vas cepijo s tem cepivom. Zdravnik mora oceniti koristi in možna tveganja cepljenja s cepivom.

Z uporabo cepiva Incellipan pri doječih ženskah ni izkušenj. Ne pričakuje se, da bo cepivo Incellipan prehajalo v materino mleko, zato se ne pričakuje učinkov na dojene otroke.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri učinki cepljenja, omenjeni v poglavju 4 (Možni neželeni učinki) lahko začasno zmanjšajo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Počakajte, da ti učinki izzvenijo, preden vozite ali uporabljate stroje.

Cepivo Incellipan vsebuje natrij in kalij

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

3. Kako se cepivo Incellipan daje

Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta dala cepivo v skladu z uradnimi priporočili.

Odrasli in otroci, stari 6 mesecev ali več:

En odmerek (0,5 ml) cepiva bodo injicirali v nadlaket (deltoidna mišica) ali zgornji del stegna, odvisno od starosti in mišične mase.

Drugi odmerek cepiva morajo dati po presledku najmanj 3 tednov.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Incellipan neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh cepljenih osebah.

Zelo resni neželeni učinki

Po cepljenju se lahko pojavijo alergijske reakcije, ki so lahko hude. Takoj obvestite zdravnika ali pojdite v urgentno ambulanto najbližje bolnišnice, če se pri vas pojavijo naslednji znaki ali simptomi alergijske reakcije:

- oteženo dihanje,
- omedlevica,
- šibek in pospešen srčni utrip,
- kožni izpuščaj.

Če se pri vas pojavijo ti simptomi, boste mogoče potrebovali nujno medicinsko pomoč ali sprejem v bolnišnico.

Drugi neželeni učinki

Drugi neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri cepivu Incellipan, vključujejo te, ki so navedeni v nadaljevanju.

Odrasli, stari 18 let ali več

Naslednji neželeni učinki so se pojavili pri cepivu Incellipan v kliničnih študijah pri odraslih, vključno s starejšimi:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 cepljenih oseb):

- bolečina na mestu injiciranja,
- bolečine v mišicah (mialgija),
- bolečine v sklepih (artralgija),
- glavobol,
- utrujenost,
- splošno slabo počutje (občutek slabosti).

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 do 10 cepljenih oseb):

- slabost s siljenjem na bruhanje (navzea),
- izguba apetita,
- mrzlica,
- modrica na mestu injiciranja,
- zatrdlina kože na mestu injiciranja,
- zvišana telesna temperatura.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 cepljenih oseb):

- otekle bezgavke (limfadenopatija),
- omotičnost,
- driska,
- bruhanje,
- izpuščaj,
- srbenje (pruritus),
- rdečina na mestu injiciranja (eritem),

- krvavitev na mestu injiciranja (hemoragija).

Starejši preiskovanci, stari 65 let ali več, so na splošno poročali o manjšem številu reakcij kot mlajši odrasli.

Otroci, stari od 6 mesecev do manj kot 18 let

O neželenih učinkih, navedenih v nadaljevanju, so poročali v klinični študiji pri otrocih, starih od 6 mesecev do manj kot 18 let.

Starost od 6 mesecev do manj kot 6 let

Zelo pogosti

- zmanjšan apetit,
- občutljivost na mestu injiciranja,
- zaspanost,
- razdražljivost,
- zvišana telesna temperatura.

Pogosti

- rdečina na mestu injiciranja (eritem),
- zatrdlina kože na mestu injiciranja,
- bruhanje,
- driska.

Starost od 6 let do manj kot 18 let

Zelo pogosti

- glavobol,
- slabost s siljenjem na bruhanje,
- zmanjšan apetit,
- bolečine v mišicah (mialgija),
- bolečine v sklepih (artralgija),
- bolečina na mestu injiciranja,
- utrujenost,
- splošno slabo počutje (občutek slabosti).

Pogosti

- rdečina na mestu injiciranja (eritem),
- zatrdlina kože na mestu injiciranja,
- zvišana telesna temperatura,
- bruhanje,
- driska.

O naslednjih dodatnih neželenih učinkih so poročali pri uporabi sezonskih cepiv proti gripi nasploh in pandemičnega cepiva, podobnega cepivu Incellipan.

- začasno zmanjšanje števila krvnih ploščic, ki lahko povzroči krvavitev ali nastajanje modric (prehodna trombocitopenija);
- alergijske reakcije, lahko z zadihanostjo, sopenjem, otekanjem žrela ali take, ki povzročijo nevarno znižanje krvnega tlaka, ki nezdravljeno lahko povzroči šok. Zdravniki se zavedajo te možnosti in imajo na voljo nujno zdravljenje za uporabo pri takih primerih;
- nevrološke motnje, kot so huda zbadajoča ali utripajoča bolečina vzdolž enega ali več živcev (nevralgija), mravljinčenje (parestezija), vnetje živcev (nevritis), napadi krčev (konvulzije), vnetje centralnega živčevja (encefalomielitis), vrsta paralize (Guillain-Barréjev sindrom), omedlevica (sinkopa) ali bolnikov občutek, da bo omedlel (presinkopa), zaspanost (somnia);

- neredno ali močno utripanje srca (palpitacije), pospešen srčni utrip (tahikardija);
- vnetje krvnih žil, ki lahko povzroči kožne izpuščaje, bolečine v sklepih in težave z ledvicami (vaskulitis);
- generalizirane kožne reakcije, vključno s koprivnico (urtikarija), nespecifičen izpuščaj, nenormalno otekanje kože, navadno okrog oči, ustnic, jezika, dlani ali stopal, zaradi alergijske reakcije (angioedem);
- obsežno otekanje cepljenega uda;
- kašelj;
- bolečine v udih, oslabeledost mišic;
- bolečina v trebuhu;
- splošna šibkost (astenija).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva Incellipan

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Cepiva Incellipan ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Če je cepivo zmrznilo, ga zavržite. Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj cepivo Incellipan vsebuje

- Učinkovina:

Učinkovini cepiva sta prečiščeni virusni beljakovini (imenujeta se hemaglutinin in nevraminidaza), pripravljene iz seva virusa gripe, ki ustreza priporočilom Svetovne zdravstvene organizacije in sklepu EU v uradno razglašeni pandemični situaciji.

En odmerek (0,5 ml) cepiva vsebuje 7,5 mikrogramov hemaglutinina iz seva virusa gripe A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1), ki so ga razmnožili v celicah pasjih ledvic Madin Darby (MDCK - Madin Darby Canine Kidney) (to je posebna celična kultura, v kateri raste virus gripe).

Adjuvans: MF59C.1 je vključen v tem cepivu kot adjuvans. Adjuvansi so snovi, ki jih dodajamo nekaterim cepivom, da pospešijo, izboljšajo in/ali podaljšajo zaščitne učinke cepiva. MF59C.1 je adjuvans, ki vsebuje skvalen, polisorbato 80, sorbitan trioleat, natrijev citrat in citronsko kislino.

- Druge sestavine:

Druge sestavine so: natrijev klorid, kalijev klorid, magnezijev klorid heksahidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, kalijev dihidrogenfosfat in voda za injekcije, glejte poglavje 2 “Cepivo Incellipan vsebuje natrij in kalij”.

Izgled cepiva Incellipan in vsebina pakiranja

Cepivo Incellipan je mlečno bela suspenzija.

Na voljo je v injekcijski brizgi, pripravljeni za uporabo, ki vsebuje enkratni odmerek (0,5 ml) za injiciranje, v pakiranju 10 napolnjenih injekcijskih brizg in opremljenih s sistemom Luer-Lock. Igle niso priložene.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Cepivo Incellipan je pridobilo "pogojno dovoljenje za promet".

To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu.

Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Ustrezno zdravljenje in zdravstveni nadzor morata biti za primer redke anafilaktične reakcije po uporabi cepiva vedno na voljo.

Pred uporabo nežno pretresite. Normalen videz cepiva po pretresanju je mlečno bela suspenzija.

Cepivo je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in obarvanja. Ne uporabite tega cepiva, če opazite kakršne koli trdne delce in/ali spremembo videza cepiva.

Ko uporabljate napolnjeno injekcijsko brizgo brez igle, opremljeno s sistemom Luer-Lock, odstranite zaporko konice, tako da jo odvijete v nasprotni smeri urnega kazalca. Ko je zaporka konice odstranjena, na injekcijsko brizgo pritrdite iglo, tako da jo privijate v smeri urnega kazalca, dokler se ne zaskoči. Uporabite sterilno iglo ustrezne velikosti za intramuskularno injiciranje. Ko je igla trdno pritrjena, odstranite ščitnik igle in aplicirajte cepivo.