

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Incellipan injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte
Pandemisk influenzavaccine (H5N1) (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret, fremstillet i cellekulturer).

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Influenzavirusoverfladeantigener (hæmagglutinin og neuraminidase), inaktiverede, fra følgende stamme*:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-lignende stamme (NIBRG-23) 7,5 mikrogram**
pr. 0,5 ml dosis

* opformeret i Madin Darby Canine Kidney (MDCK)-celler

** udtrykt i mikrogram hæmagglutinin.

Adjuvans MF59C.1 indeholdende pr. 0,5 ml dosis:

squalen	9,75 milligram
polysorbat 80	1,175 milligram
sorbitantrioleat	1,175 milligram
natriumcitrat	0,66 milligram
citronsyre	0,04 milligram

Denne vaccine opfylder WHO's anbefalinger og EU's bestemmelser for en officielt erklæret pandemi.

Incellipan kan indeholde spor af beta-propiolacton, polysorbat 80 og cetyltrimethylammoniumbromid, som anvendes i fremstillingsprocessen (se pkt. 4.3).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension (injektion).

Mælkehvid suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Incellipan er indiceret til aktiv immunisering mod influenza i en officielt erklæret pandemi.

Incellipan skal anvendes i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne og børn i alderen fra 6 måneder

Incellipan administreres intramuskulært i et forløb med 2 doser på hver 0,5 ml. Det anbefales at administrere den anden dosis 3 uger efter den første dosis.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre individer i alderen ≥ 65 år.

Pædiatrisk population (spædbørn i alderen < 6 måneder)

Incellipans sikkerhed og virkning hos spædbørn i alderen under 6 måneder er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Boosterdosis

Behovet for en eller flere boosterdosier efter det primære vaccinationsprogram er ikke klarlagt. Der er observeret tidlig aftagning af antistofniveauer, især hos voksne (se pkt. 5.1).

Administration

Incellipan skal administreres intramuskulært.

For individer i alderen 12 måneder og ældre er det foretrukne injektionssted deltamusklens i overarmen; for spædbørn i alderen 6 til under 12 måneder er det foretrukne injektionssted anterolateralt i låret.

Vaccinen må ikke injiceres intravaskulært, subkutant eller intradermalt.

Vaccinen må ikke blandes med andre vacciner eller lægemidler i samme sprøjte.

For forholdsregler, der skal tages før administration af vaccinen, se pkt. 4.4.

For instruktioner om håndtering og bortskaffelse, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for eventuelle sporstoffer, såsom beta-propiolacton, cetyltrimethylammoniumbromid og polysorbat 80. Anafylaktisk (dvs. livstruende) reaktion efter en tidligere dosis af en influenzavaccine i anamnesen.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhed og anafylaksi

Der skal altid være relevant medicinsk behandling og monitorering til rådighed i tilfælde af en anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen. Tæt observation i mindst 15 minutter efter vaccinationen anbefales.

Angstrelaterede reaktioner

Der kan opstå angstrelaterede reaktioner, herunder vasovagale reaktioner (synkope), hyperventilation eller belastningsrelaterede reaktioner i forbindelse med vaccination som et psykogent respons på injektion med kanylen. Det er vigtigt at træffe foranstaltninger for at undgå tilskadekomst som følge af besvimelse.

Samtidig sygdom

Vaccinationen bør udsættes hos individer, der har en af akut svær febril sygdom eller akut infektion. Tilstedeværelse af en ubetydelig infektion og/eller let feber bør dog ikke forsinke vaccinationen.

Trombocytopeni og koagulationsforstyrrelser

Ligesom med andre intramuskulære vaccinationer skal vaccinen gives med forsigtighed til individer, der får antikoagulerende behandling, eller individer med trombocytopeni eller en hvilken som helst koagulationsforstyrrelse (såsom hæmofili), da der kan forekomme blødning eller blå mærker efter en intramuskulær administration hos disse individer.

Begrænsninger af vaccinenes effektivitet

Der er ikke fastlagt noget immunkorrelat for beskyttelse mod influenza A (H5N1).

Baseret på humorale immunresponser på vaccinstammen A/turkey/Turkey/1/2005 efter to doser Incellipan fremkaldes der, som med enhver anden vaccine, ikke nødvendigvis et beskyttende immunrespons hos alle vaccinerede.

Der er observeret en vis grad af krydsreaktiv immunitet mod H5N1-vira af clades der er forskellige fra vaccinstammens. Graden af beskyttelse, der eventuelt fremkaldes mod H5N1-stammer af andre undertyper eller clades, er dog ukendt (se pkt. 5.1).

Beskyttelsens varighed

Beskyttelsens varighed efter det primære vaccinationsprogram kendes ikke.

Der blev observeret et fald i antistoftitre ved vurdering 6 og 12 måneder efter den primære vaccinationsserie med stammen A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1).

Immunsvækkede individer

Vaccinens virkning, sikkerhed og immunogenicitet er ikke blevet vurderet hos immunsvækkede individer, herunder individer der får immunsupprimerende behandling. Incellipans immunrespons kan være lavere hos immunsupprimerede individer og kan være utilstrækkeligt til at yde beskyttelse.

Krampeanfald

Selvom der ikke foreligger data fra anvendelse af Incellipan efter markedsføring, blev der indberettet tilfælde af krampeanfald (med og uden feber) under pandemien i 2009 for H1N1-vacciner fremstillet med adjuvansen MF59, som også anvendes i Incellipan.

De fleste feberkramper opstod hos pædiatriske personer. Nogle tilfælde blev observeret hos personer med epilepsi i anamnesen. Der skal udvises særlig opmærksomhed med hensyn til personer, der har epilepsi, og lægen skal informere de vaccinerede (eller forældrene) om risikoen for, at der opstår krampeanfald. (Se pkt. 4.8).

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Natrium

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Kalium

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. dosisenhed, dvs. den er i det væsentlige kaliumfri..

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Hvis Incellipan gives samtidig med en eller flere andre injicerbare vacciner, skal vaccinerne altid administreres i forskellige ekstremiteter. Bemærk, at bivirkningerne kan blive forstærket.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Incellipan hos gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet, se pkt. 5.3.

Sundhedsudbydere skal vurdere fordelene og de potentielle risici ved administration af vaccinen til gravide kvinder under hensyntagen til de officielle anbefalinger.

Amning

Incellipan er ikke blevet evalueret under amning. Vaccinen forventes ikke at blive udskilt i human mælk, og påvirkning af nyfødte/spædbørn, der ammes, forventes ikke.

Fertilitet

Et studie af reproduktions- og udviklingstoksicitet hos hunkaniner, der fik doser af Incellipan, viste ingen forringelse af fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Incellipan påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle af de bivirkninger, der er nævnt i pkt. 4.8, kan dog påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Voksne i alderen 18 år og ældre

De mest almindelige lokale og systemiske reaktioner, der er indberettet for voksne inden for 7 dage efter administration, er smerter på injektionsstedet (51 %), træthed (22 %), hovedpine (20 %), utilpashed (19 %), myalgi (14 %) og artralgi (11 %).

Svære reaktioner hos personer, der fik aH5N1c, blev indberettet for 1 % eller færre forsøgspersoner for hver reaktion. Reaktogeniciteten var højere efter første dosis end efter anden dosis.

Bivirkninger i tabelform

Bivirkningernes hyppigheder er baseret på tre kliniske studier med 3 579 forsøgspersoner (se pkt. 5.1).

Bivirkningerne er anført i henhold til følgende MedDRA-hyppighedskonvention og efter systemorganklasse: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$).

Tabel 1: Bivirkninger indberettet hos voksne i alderen 18 år og ældre

MedDRA-systemorganklasse	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)
Blod og lymfesystem			Lymfadenopati
Nervesystemet	Hovedpine		Svimmelhed
Mave-tarm-kanalen		Appetitløshed, kvalme	Diarré, opkastning
Hud og subkutane væv			Udslæt, pruritus
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi, artralgi		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Smerter på injektionsstedet, træthed, utilpashed	Kulderystelser, blå mærker på injektionsstedet, induration på injektionsstedet, feber	Erytem på injektionsstedet, blødning på injektionsstedet

Ældre population

Ældre individer i alderen 65 år og ældre indberettede generelt færre lokale og systemiske reaktioner ved forespørgsel end yngre voksne.

Pædiatrisk population i alderen 6 måneder til under 18 år

Kliniske sikkerhedsdata for Incellipan hos børn i alderen 6 måneder til under 18 år blev indsamlet i studie V89_11.

Dette randomiserede, kontrollerede, observatørblindede fase 2-multicenterstudie blev udført hos børn i alderen 6 måneder til under 18 år, som modtog to vaccinedoser på enten 0,5 ml (7,5 mikrogram HA fra H5N1 med 0,25 ml MF59) eller 0,25 ml (3,75 mikrogram HA fra H5N1 med 0,125 ml MF59) med 21 dages mellemrum.

I alt modtog 658 forsøgspersoner i sikkerhedspopulationen mindst én dosis (7,5 mikrogram dosis, N=329; 3,75 mikrogram dosis, N=329).

Lokale og systemiske bivirkninger blev indsamlet ved forespørgsel i 7 dage efter vaccination efter hver vaccination hos alle børnene, som var inddelt i to alderskohorter (6 måneder til < 6 år og 6 til < 18 år).

Både i dosisgruppen med 7,5 mikrogram og 3,75 mikrogram var størstedelen af de lokale og systemiske bivirkninger, der blev indsamlet ved forespørgsel, af mild til moderat intensitet og forsvandt inden for få dage. Hyppigheden af lokale og systemiske bivirkninger, der blev indsamlet ved forespørgsel, var omtrent ens for doserne 7,5 mikrogram og 3,75 mikrogram.

De mest almindelige ($\geq 10\%$) lokale og systemiske reaktioner, der blev indberettet ved forespørgsel inden for 7 dage efter administration af Incellipan til børn i alderen 6 måneder til under 6 år, var ømhed på injektionsstedet (56%), irriterbarhed (30%), søvnighed (25%), ændrede spisevaner (18%) og feber (16%).

De mest almindelige ($\geq 10\%$) lokale og systemiske reaktioner, der blev indberettet ved forespørgsel inden for 7 dage efter administration af Incellipan til børn i alderen 6 til under 18 år, var smerter på injektionsstedet (68 %), myalgi (30 %), træthed (27 %), utilpashed (25 %), hovedpine (22 %), appetitløshed (14 %), kvalme (13 %) og artralgi (13 %).

Lokale og systemiske bivirkninger indberettet for forsøgspersoner, der fik enten doser på 7,5 mikrogram eller 3,75 mikrogram aH5N1c fra studie V89_11, er vist i tabel 2 nedenfor.

De indberettede bivirkninger er anført i henhold til følgende MedDRA-hyppighedskonvention og efter systemorganklasse: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Tabel 2: Bivirkninger hos børn i alderen 6 måneder til under 18 år

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed	
		6 måneder til < 6 år	6 til < 18 år
Nervesystemet	Hovedpine		Meget almindelig
Mave-tarm-kanalen	Kvalme		Meget almindelig
	Nedsat appetit ¹	Meget almindelig	Meget almindelig
	Opkastning	Almindelig	Almindelig
	Diarré	Almindelig	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi		Meget almindelig
	Artralgi		Meget almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Smerter/ømhed på injektionsstedet ²	Meget almindelig	Meget almindelig
	Erytem på injektionsstedet	Almindelig	Almindelig
	Induration på injektionsstedet	Almindelig	Almindelig
	Træthed		Meget almindelig
	Somnolens ³	Meget almindelig	
	Utilpashed		Meget almindelig
	Irritabilitet	Meget almindelig	
	Feber	Meget almindelig ⁴	Almindelig

¹ Termerne "Ændrede spisevaner" og "Appetitløshed" blev indsamlet for børn i alderen henholdsvis 6 måneder til < 6 år og 6 til < 18 år

² Smerter på injektionsstedet blev indsamlet for børn i alderen 6 måneder til < 6 år

³ Termen "Søvnighed" blev indsamlet for børn alderen 6 måneder til < 6 år

⁴ I aldersgruppen 6 måneder til < 6 år blev feber indberettet med en hyppighed på 16 % for forsøgspersoner, der fik dosen på 7,5 mikrogram, og 8 % for forsøgspersoner, der fik dosen på 3,75 mikrogram.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er ingen erfaring efter markedsføring efter administration af Incellipan. Følgende uønskede hændelser efter markedsføring er imidlertid blevet indberettet efter anvendelse af influenzavacciner generelt (tabel 3).

Tabel 3: Erfaring efter markedsføring indberettet efter anvendelse af influenzavacciner generelt

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkning ¹
Immunsystemet	Allergiske reaktioner, såsom umiddelbar overfølsomhed, anafylaksi, inklusive dyspnø, bronkospasme, laryngealt ødem, som i sjældne tilfælde medfører anafylaktisk shock
Nervesystemet	Neuralgi, paræstesi, neuritis, konvulsioner, encefalomyelitis, Guillain-Barré syndrom, angstrelaterede reaktioner på vaccination, inklusive præsynkope og synkope
Vaskulære sygdomme	Vaskulitis, som kan være associeret med forbigående nyrepåvirkning
Hud og subkutane væv	Generaliserede hudreaktioner, såsom urticaria, uspecifikt udslæt og lokale allergiske reaktioner, inklusive angioødem
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Omfattende hævelse af den vaccinerede ekstremitet

¹Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Desuden er følgende uønskede hændelser blevet indberettet fra overvågning efter markedsføring med aH1N1 (en monovalent influenzavaccine godkendt til anvendelse fra alderen 6 måneder under influenzapandemien i 2009 og indeholdende samme MF59-adjuvans som Incellipan) (tabel 4).

Tabel 4: Erfaring efter markedsføring indberettet efter anvendelse af en lignende pandemisk influenzavaccine (aH1N1)

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkning ¹
Nervesystemet	Somnolens
Hjerte	Palpitation, takykardi
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste
Mave-tarm-kanalen	Mavesmerter
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskelsvaghed, smerter i ekstremiteterne
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni

¹Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med overdosering med Incellipan-vaccine. I tilfælde af overdosering anbefales monitorering af vitale funktioner og eventuelt symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vacciner, influenzavaccine, ATC-kode J07BB02.

Dette afsnit beskriver den kliniske erfaring med den pandemiske beredskabsvaccine.

Pandemiske beredskabsvacciner indeholder influenzaantigener, der er forskellige fra antigenerne i de influenzavirusser, der aktuelt er i omløb. Disse antigener kan betragtes som "hidtil ukendte" antigener og simulerer en situation, hvor målpopulationen for vaccination er immunologisk naiv. Data opnået med de pandemiske beredskabsvacciner vil underbygge en vaccinationsstrategi, der sandsynligvis vil blive anvendt for den pandemiske vaccine: Kliniske immunogenicitets-, sikkerheds- og reaktogenicitetsdata opnået med pandemiske beredskabsvacciner er relevante for de pandemiske vacciner.

Voksne

Studie V89_18 var et randomiseret, observatørblindet, kontrolleret fase 3-multicenterstudie, der blev udført i USA med voksne i alderen 18 år og ældre, som fik enten aH5N1c eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) placebo-injektionsvæske, opløsning med 21 dages mellemrum. I alt fik 2 988 forsøgspersoner (18 til < 65 år N=1 488; ≥ 65 år N=1 500) i *per protocol*-populationen begge doser aH5N1c (N=2 249) eller placebo (N=739). Antistoftitre for hæmagglutinationshæmning (HI) mod stammen A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) blev evalueret i sera opnået 21 dage efter den anden dosis.

HI-titre blev vurderet i henhold til præspecificerede kriterier for andelen af forsøgspersoner med serokonvertering (defineret som en HI-titer før vaccination på < 1:10 og HI-titer efter vaccination på ≥ 1:40 eller en HI titer før vaccination på ≥ 1:10 og ≥ 4 gange stigning i HI-titer) og andelen af forsøgspersoner med en HI-titer ≥ 1:40. Vurdering af andelen af forsøgspersoner med serokonvertering eller en HI-titer ≥ 1:40 efter vaccination blev udført efter aldersgruppe (18 til < 65 år og ≥ 65 år). Succeskriterierne krævede, at den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for andelen af forsøgspersoner med serokonvertering var ≥ 40 % for forsøgspersoner i alderen 18 til under 65 år og ≥ 30 % for forsøgspersoner i alderen ≥ 65 år. For andelen af forsøgspersoner med en HI-titer > 1:40 var det et krav, at den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI skulle være ≥ 70 % for forsøgspersoner i alderen ≥ 18 til under 65 år og ≥ 60 % for forsøgspersoner i alderen ≥ 65 år.

Hos forsøgspersoner i alderen 18 til under 65 år og forsøgspersoner i alderen ≥ 65 år var de præspecificerede kriterier for andelen af forsøgspersoner med serokonvertering og en HI-titer ≥ 1:40 opfyldt 21 dage efter den anden vaccination (tabel 5). I studie V89_04 for voksne i alderen 18 til under 65 år og studie V89_13 for voksne i alderen 65 år og ældre blev der observeret sammenlignelige immunogenicitetsresultater.

Tabel 5. Serokonverteringsrater, procentvist antal forsøgspersoner med HI-titre ≥ 1:40 og geometriske gennemsnit af titerratioer (*geometric mean titre ratios* (GMR)) efter aH5N1c eller placebo (21 dage efter 2 vaccinationer) (PPS^a – studie V89_18)

	Voksne i alderen 18 til under 65 år		Voksne i alderen 65 år og ældre	
	aH5N1c (N=1 076)	Placebo (N = 349)	aH5N1c (N=1.080)	Placebo (N=351)
Serokonvertering^b (95 % CI)	79,9 % (77,4; 82,3)	0,3 % (0,0; 1,6)	54,0 % (51,0; 57,0)	1,7 % (0,6; 3,7)
HI-titer ≥ 1:40 (95 % CI)	95,0 % (93,4; 96,2)	8,5 % (5,9; 12,1)	85,7 % (83,3; 87,9)	20,8 % (16,6; 25,8)
GMR dag 43/dag 1^c	12,7 (11,9; 13,5)	0,8 (0,7; 0,9)	4,9 (4,6; 5,2)	0,8 (0,8; 0,9)

(95 % CI)				
-----------	--	--	--	--

^a PPS: *Per Protocol Set*, forsøgspersoner, der har modtaget 2 doser aH5N1c korrekt i henhold til protokollen

^b Serokonvertering defineres som en HI-titer før vaccination på < 1:10 og en HI-titer efter vaccination på ≥ 1:40 eller en HI-titer før vaccination på ≥ 1:10 og en ≥ 4 gange stigning i HI-titer.

^c Geometriske gennemsnit af HI-titre på dag 43 i forhold til dag 1

Fed skrift viser, at det præspecificerede kriterie var opfyldt, dvs. en nedre grænse af det 2-sidede 95 % konfidensinterval for serokonvertering på ≥ 40 %, og for andelen af forsøgspersoner med HI-antistoftitre på ≥ 1:40 en nedre grænse af det 2-sidede 95 % konfidensinterval på ≥ 70 % for forsøgspersoner i alderen 18 til under 65 år og ≥ 60 % for forsøgspersoner i alderen 65 år og ældre.

Analysen MicroNeutralisation (MN) blev anvendt til at måle immunologisk respons mod den homologe stamme hos et delsæt på 76 voksne i alderen 18 til < 65 år i studie V89_18. Måling med MN-analysen viste, at der blev opnået en stigning på mindst 4 gange fra *baseline*-titrene på dag 43 hos 90 % af forsøgspersonerne, og der var opnået en stigning på mindst 24 gange i GMT på dag 43 sammenlignet med dag 1.

Der blev observeret et fald i antistoftitre 6 måneder efter den primære vaccinationsserie med stammen A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1), med GMR-værdier på 1,53 [95 % CI: 1,44; 1,61] hos voksne i alderen 18 til < 65 år og 0,97 [95 % CI: 0,91; 1,02] hos voksne i alderen ≥ 65 år. Der blev observeret lidt højere, men overordnet set sammenlignelige GMR-værdier ved 12-måneders tidspunktet i fase 2-studierne V89_04 (GMR 1,95 [95 % CI: 1,73; 2,19] hos voksne i alderen 18 til < 65 år) og V89_13 (GMR 1,97 [97,5 % CI: 1,76; 2,2] hos voksne i alderen ≥ 65 år). Der foreligger ingen data ud over 12 måneder.

Krydsreaktivitetsdata hos voksne

Krydsreaktivt immunrespons fremkaldt af A/turkey/Turkey/1/2005 (clade 2.2.1)

I fase 2-studierne, V89_04 og V89_13, blev immunrespons evalueret mod fem heterologe H5N1-stammer: A/Anhui/1/2005 (clade 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (clade 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (clade 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1.3) og A/Vietnam/1203/2004 (clade 1) tre uger efter den anden vaccination. De geometriske gennemsnit af HI-titre (GMT) på dag 43 i forhold til dag 1 steg mellem 2 og 7,3 gange hos forsøgspersoner i alderen 18 til < 65 år (studie V89_04) og mellem 1,5 og 4,8 gange hos forsøgspersoner i alderen ≥ 65 år (studie V89_13). Det procentvise antal forsøgspersoner med serokonvertering eller en HI-titer ≥ 1:40 på dag 43 varierede fra 28 % til 64 % hos forsøgspersoner i alderen 18 til < 65 år og fra 17 % til 57 % hos forsøgspersoner i alderen ≥ 65 år. Tabel 6 viser data for immunrespons mod de heterologe H5N1-stammer.

Tabel 6. Serokonverteringsrater, procentvis antal forsøgspersoner med HI-titre ≥ 1:40 og geometriske gennemsnit af titerratioer (*geometric mean titre ratios* (GMR)) efter aH5N1c (21 dage efter 2 vaccinationer) mod heterologe H5N1-stammer hos forsøgspersoner i alderen 18 til < 65 år og i alderen ≥ 65 år (FAS^a – Studie V89_04 og V89_13)

	Voksne i alderen 18 til under 65 år (V89_04) N=69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Serokonverterin g^b (97,5 % CI)	28 % (16; 41)	55 % (41; 69)	55 % (41; 69)	35 % (22; 49)	52 % (38; 66)
HI-titer ≥ 1:40 (97,5 % CI)	28 % (16; 41)	58 % (44; 71)	64 % (50; 76)	35 % (22; 49)	54 % (40; 67)
GMR dag 43/dag 1^c (95 % CI)	2,1 (1,3; 3,4)	6,5 (3,6; 12)	7,3 (4,0; 13)	3,1 (1,8; 5,4)	7,0 (3,8; 13)
	Voksne i alderen ≥ 65 år (V89_13) N=35				

Serokonvertering^b (95 % CI)	17 % (6; 36)	43% (24; 63)	46% (27; 66)	26% (11; 46)	43% (24; 63)
HI-titer \geq 1:40 (95 % CI)	17 % (6; 36)	49% (29; 68)	57 % (37; 76)	26% (11; 46)	51 % (32; 71)
GMR dag 43/dag 1^c (95 % CI)	1,5 (0,9; 2,6)	3,6 (1,6; 8,2)	4,8 (2,3; 10)	2,1 (1,1; 3,8)	4,3 (2,0; 9,2)

^a FAS: *Full Analysis Set*, forsøgspersoner, der har modtaget mindst én studie vaccination og leveret immunogenicitetsdata på dag 1 og dag 43

^b Serokonvertering defineres som en HI-titer før vaccination på $< 1:10$ og en HI-titer efter vaccination på $\geq 1:40$ eller en HI-titer før vaccination på $\geq 1:10$ og en ≥ 4 stigning i HI-titer.

^c Geometriske gennemsnit af HI-titre på dag 43 i forhold til dag 1

Anvendelse af analysen MicroNeutralisation (MN) mod de 5 heterologe stammer gav en stigning på mindst 4 gange fra *baseline*-titrene på dag 43 hos 32 % til 88 % af forsøgspersonerne i alderen 18 til < 65 år og hos 26 % til 74 % af forsøgspersonerne i alderen ≥ 65 år. MN-GMT på dag 43 sammenlignet med dag 1 steg mellem 4,8 og 34 gange hos forsøgspersoner i alderen 18 til < 65 år (studie V89_04) og mellem 3,7 og 12 gange hos forsøgspersoner i alderen ≥ 65 år (studie V89_13).

Pædiatrisk population i alderen 6 måneder til under 18 år

Immunogenicitetsdata for aH5N1c hos børn i alderen 6 måneder til < 18 år blev vurderet i studie V89_11. Dette randomiserede, kontrollerede, observatørblindede multicenterstudie blev udført hos børn i alderen 6 måneder til under 18 år, som modtog to doser på enten 7,5 mikrogram HA fra H5N1 med MF59 pr. 0,5 ml eller 3,75 mikrogram HA fra H5N1 med MF59 pr. 0,25 ml med 21 dages mellemrum.

I alt 577 forsøgspersoner i *full analysis*-populationen modtog dosen på 7,5 mikrogram dosis (N=329) eller dosen på 3,75 mikrogram (N=329). Forsøgspersonerne var inddelt i tre alderskohorter, 6 til < 36 måneder (N=177), 3 til < 9 år (N=193) og 9 til < 18 år (N=207); 53 % af forsøgspersonerne var af hankøn. 73 % af deltagerne var asiater, 22 % var hvide, 3 % var sorte eller afroamerikanere. HI-antistoftitre mod stammen A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) blev evalueret i sera opnået 21 dage efter den anden dosis hos tre alderskohorter (6 til < 36 måneder, 3 til < 9 år og 9 til < 18 år).

Andelen af forsøgspersoner med serokonvertering og en HI-titer på $\geq 1:40$ efter vaccination blev evalueret i henhold til præspecificerede kriterier. Succeskriteriet for andelen af forsøgspersoner med serokonvertering var, at den nedre grænse af det 2-sidede 97,5 % CI skulle være ≥ 40 %, og for andelen af forsøgspersoner med en HI-titer $> 1:40$ skulle den nedre grænse af det 2-sidede 97,5 % CI være ≥ 70 % for alle tre alderskohorter.

I alle tre alderskohorter (6 til < 36 måneder, 3 til < 9 år og 9 til < 18 år) var det præspecificerede kriterie for andelen af forsøgspersoner med serokonvertering og en HI-titer $\geq 1:40$ opfyldt 21 dage efter den anden vaccination med enten dosen på 7,5 mikrogram eller 3,75 mikrogram. Tabel 7 viser data for den anbefalede dosis.

Tabel 7. Serokonverteringsrater, procentvist antal forsøgspersoner med HI-titre $\geq 1:40$ og geometriske gennemsnit af titerratioer (*geometric mean titre ratios* (GMR)) efter vaccination med aH5N1c i studie V89_11 (FAS^a)

Formulering: 7,5 mikrogram HA / 100 % MF59				
	Samlet population	Aldersdelgrupper		
	6 måneder til < 18 år	6 til < 36 måneder	3 til < 9 år	9 til < 18 år
Serokonvertering ^b	96 %	99 %	98 %	92 %

(97,5 % CI) ^c	(93-98) N=279	(94; 100) N=84	(92; 100) N=93	(85; 97) N=102
HI-titer ≥ 1:40 (97,5 % CI) ^c	96 % (92-98) N=287	98 % (92; 100) N=91	98 % (93; 100) N=94	92 % (85; 97) N=102
GMR dag 43/dag 1^d (97,5 % CI) ^c	262 (190-361) N=279	302 (192-476) N=84	249 (153-404) N=93	186 (105-328) N=102
Formulering: 3,75 mikrogram HA / 50 % MF59				
Serokonvertering^b (97,5 % CI) ^c	86 % (81-90) N=288	94 % (87-98) N=85	86 % (77-92) N=98	79 % (70-86) N=105
HI-titer ≥ 1:40 (97,5 % CI) ^c	86 % (81-90) N=288	94 % (87-98) N=85	86 % (77-92) N=98	79 % (70-86) N=105
GMR dag 43/dag 1^d (97,5 % CI) ^c	84 (61-116) N=288	116 (74-181) N=85	73 (44-121) N=98	58 (34-101) N=105

^a FAS: *Full Analysis Set*, forsøgspersoner, der har modtaget mindst én dosis på 7,5 eller 3,75 mikrogram aH5N1c og leveret immunogenicitetsdata på dag 1 og dag 43.

^b Serokonvertering defineres som en HI-titer før vaccination på < 1:10 og en HI-titer efter vaccination på ≥ 1:40 eller en HI-titer før vaccination på ≥ 1:10 og en ≥ 4 gange stigning i HI-titer.

^c 95 % CI anvendt for aldersdelgrupper

^d Geometriske gennemsnit af HI-titre på dag 43 i forhold til dag 1

Fed skrift viser, at det præspecifiserede kriterie var opfyldt, dvs. en nedre grænse af det 2-sidede 97,5 % konfidensinterval for serokonvertering på ≥ 40 % og for andelen af forsøgspersoner med en HI antistof titer på ≥ 1:40 en nedre grænse af det 2-sidede 97,5 % konfidensinterval på ≥ 70 %.

Analysen MicroNeutralisation (MN) blev anvendt til at evaluere immunologisk respons mod den homologe stamme (A/turkey/Turkey/1/2005) hos forsøgspersoner i alderen 6 måneder til < 18 år (N=69), som fik dosen på 7,5 mikrogram i studie V89_11. Måling med MN-analysen viste, at der blev opnået en stigning på mindst 4 gange fra *baseline*-titrene på dag 43 hos 100 % af forsøgspersonerne, og der var opnået en stigning på mindst 257 gange i GMT på dag 43 sammenlignet med dag 1.

Der blev observeret et fald i antistof titer ved vurdering 12 måneder efter den primære vaccinationsserie med stammen A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (GMR-værdier 7,5 mikrogram dosis: 12 [97,5 % CI: 8,76; 17]; 3,75 mikrogram dosis: 5,62 [97,5 % CI: 4,05; 7,81]), men GMR-værdierne var stadig højere end hos den voksne population. Der foreligger ingen data ud over 12 måneder.

Krydsreaktivitetsdata hos den pædiatriske population i alderen 6 måneder til under 18 år

Krydsreaktivt immunrespons fremkaldt af A/turkey/Turkey/1/2005 (clade 2.2.1)

Hos forsøgspersoner i alderen 6 måneder til under 18 år (studie V89_11), blev immunrespons evalueret mod fem heterologe H5N1-stammer: A/Anhui/1/2005 (clade 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (clade 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (clade 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1.3) og A/Vietnam/1203/2004 (clade 1) tre uger efter den anden vaccination. HI-GMT på dag 43 steg mellem 8 og 40 gange sammenlignet med dag 1. Det procentvise antal forsøgspersoner med serokonvertering

eller en HI-titer $\geq 1:40$ på dag 43 varierede fra 32 % til 72 % hos forsøgspersoner i alderen 6 måneder til < 18 år. Tabel 8 viser data for immunrespons mod de heterologe H5N1-stammer.

Tabel 8. Serokonverteringsrater, procentvist antal forsøgspersoner med HI-titre $\geq 1:40$ og geometriske gennemsnit af titerratioer (*geometric mean titre ratios (GMR)*) efter aH5N1c (21 dage efter 2 vaccinationer) mod heterologe H5N1-stammer hos forsøgspersoner i alderen 6 måneder til < 18 år (FAS^a – Studie V89_11)

	Børn i alderen 6 måneder til < 18 år (V89_11)				
	N=69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Serokonvertering^b (97,5 % CI)	32 % (20; 46)	72 % (59; 84)	54 % (40; 67)	36 % (24; 50)	54 % (40; 68)
HI-titer $\geq 1:40$ (97,5 % CI)	32 % (20; 46)	72 % (59; 84)	54 % (40; 67)	36 % (24; 50)	54 % (40; 68)
GMR dag 43/dag 1^c (97,5 % CI)	8,4 (4,0; 17)	40 (15; 109)	34 (11; 105)	11 (4,9; 25)	23 (8,5; 60)

^a FAS: *Full Analysis Set*, forsøgspersoner, der har modtaget mindst én forsøgsvaccination og leveret immunogenicitetsdata på dag 1 og dag 43

^b Serokonvertering defineres som en HI-titer før vaccination på < 1:10 og en HI-titer efter vaccination på $\geq 1:40$ eller en HI-titer før vaccination på $\geq 1:10$ og en ≥ 4 gange stigning i HI-titer.

^c Geometriske gennemsnit af HI-titre på dag 43 i forhold til dag 1

MN-analyseresultater mod de 5 heterologe stammer viste, at en betydelig procentvis andel af de pædiatriske forsøgspersoner, i intervallet fra 83 % til 100 %, opnåede en stigning på mindst 4 gange i MN-titre på dag 43. MN-GMT på dag 43 sammenlignet med dag 1 steg mellem 13 og 160 gange hos forsøgspersoner i alderen 6 måneder til < 18 år (studie V89_11).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Incellipan i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved forebyggelse af pandemisk influenza (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Betingede omstændigheder

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder" Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra studier af toksicitet efter gentagne doser samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Natriumchlorid

Kaliumchlorid
Magnesiumchloridhexahydrat
Dinatriumphosphatdihydrat
Kaliumdihydrogenphosphat
Vand til injektionsvæsker.

For adjuvansen, se pkt. 2

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

1 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses. Vaccinen skal kasseres, hvis den har været nedfrosset.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre æske for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,5 ml i fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med stempelprop (brombutylgummi) og med påmonteret luer-lock-system. Kanyler medfølger ikke.

Pakning med 10 fyldte injektionssprøjter. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 1 dosis på 0,5 ml.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Omrystes forsigtigt før brug. Efter omrystning er vaccinen normale udseende en mælkehvid suspension.

Indholdet af hver fyldt injektionssprøjte skal inspiceres visuelt for partikler og/eller variation i udseendet før administration. Hvis et eller flere af disse forhold observeres, må vaccinen ikke administreres.

Når den fyldte injektionssprøjte med påmonteret luer-lock-system skal anvendes, fjernes hættten fra spidsen ved at skrue den af mod uret. Når hættten er fjernet fra spidsen, monteres der en kanyle på sprøjten ved at skrue den på med uret, indtil den låses fast. Anvend en steril kanyle i en egnet størrelse til intramuskulær injektion. Når kanylen er låst fast, fjernes kanylebeskyttelsen, og vaccinen administreres.

Ikke anvendt vaccine samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1807/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Seqirus Inc.
475 Green Oaks Parkway
Holly Springs
NC 27540
USA

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EF foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene til indsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSURs hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at bekræfte Incellipans virkning skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre et ikke interventionelt observationsstudie af virkning hos børn og voksne mod laboratoriebekræftet influenza under den næste erklærede pandemi. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende de endelige resultater af dette studie.	Efter erklæring af en pandemi i EU og efter implementering af den pandemiske vaccine

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

PAPÆSKE TIL INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Incellipan injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte
Pandemisk influenzavaccine (H5N1) (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret, fremstillet i cellekulturer)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Én dosis (0,5 ml) indeholder: Influenzavirusoverfladeantigener (hæmagglutinin and neuraminidase), inaktiverede, opformeret i Madin Darby Canine Kidney (MDCK)-celler og adjuveret med MF59C.1 af stammen:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) 7,5 mikrogram hæmagglutinin

Adjuvans MF59C.1: squalen, polysorbat 80, sorbitantrioleat, natriumcitrat, citronsyre.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumchlorid, kaliumchlorid, magnesiumchloridhexahydrat, dinatriumphosphatdihydrat, kaliumdihydrogenphosphat, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension.

10 fyldte injektionssprøjter (0,5 ml) uden kanyler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Omrystes forsigtigt før brug.

Intramuskulær anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre æske for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1807/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Incellipan injektion
Pandemisk influenzavaccine (H5N1)

i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Intramuskulær anvendelse

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Incellipan injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte

Pandemisk influenzavaccine (H5N1) (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret, fremstillet i cellekulturer)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få denne vaccine, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Incellipan
3. Sådan får du Incellipan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Incellipan er en vaccine, som gives med henblik på at forebygge influenza under en officielt erklæret pandemi.

Pandemisk influenza er en type influenza, der forekommer med intervaller, der varierer fra under 10 år til mange årtier. Den spreder sig hurtigt over hele verden. Tegnene på pandemisk influenza ligner tegnene på almindelig influenza, men de kan være mere alvorlige.

Vaccinen bruges til at forebygge influenza, der er forårsaget af virustypen H5N1.

Når en person får vaccinen, danner kroppens naturlige forsvarssystem (immunsystemet) sin egen beskyttelse (antistoffer) mod sygdommen. Ingen af indholdsstofferne i vaccinen kan forårsage influenza.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Incellipan

Få ikke Incellipan:

- hvis du er allergisk over for
 - de aktive stoffer eller et af de øvrige indholdsstoffer i Incellipan (angivet i punkt 6),
 - beta-propiolacton, polysorbat 80 eller cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB), som er sporstoffer fra fremstillingsprocessen.
- hvis du har haft en alvorlig allergisk (f.eks. anafylaktisk) reaktion på en tidligere influenzavaccination

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får Incellipan.

FØR du får denne vaccine

- Din læge eller sygeplejerske vil sørge for, at der er relevant medicinsk behandling og overvågning til rådighed i tilfælde af, at der opstår en sjælden anafylaktisk reaktion (en meget alvorlig allergisk reaktion med symptomer som vejrtrækningsbesvær, svimmelhed, en svag og hurtig puls og udslæt på huden), efter at der er givet Incellipan.
- Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du er nervøs for vaccinationsprocessen, eller hvis du nogensinde er besvimet efter en indsprøjtning.
- Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du er akut syg, og et af symptomerne er feber. Lægen vil måske vælge at udsætte din vaccination, indtil din feber er væk. Du kan dog godt blive vaccineret, hvis du har let feber eller har en infektion i de øvre luftveje, som for eksempel en forkølelse.
- Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du har blødningsproblemer, nemt får blå mærker, eller hvis du tager medicin til forebyggelse af blodpropper.
- Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis dit immunsystem er svækket, eller hvis du får behandling, som påvirker dit immunsystem, f.eks. lægemidler mod kræft (kemoterapi) eller binyrebarkhormon (se punktet ”Brug af andre lægemidler sammen med Incellipan”).
- Lægen bør oplyse dig om risikoen for at få krampeanfald, især hvis du tidligere har lidt af epilepsi.

Ligesom alle andre vacciner yder Incellipan ikke nødvendigvis fuld beskyttelse til alle personer, der vaccineres.

Børn i alderen under 6 måneder

Vaccinen anbefales i øjeblikket ikke til børn i alderen under 6 måneder, da dens sikkerhed og virkning i denne aldersgruppe ikke er klarlagt.

Brug af andre lægemidler sammen med Incellipan

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler, herunder lægemidler, der er købt uden recept, eller hvis du for nylig har fået andre vacciner.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller sygeplejerske til råds, før du får denne vaccine. Lægen skal vurdere fordelene og de eventuelle risici ved, at du får vaccinen.

Der er ingen erfaring om brug af Incellipan til ammende kvinder. Incellipan forventes ikke at blive udskilt i modermælk, og der forventes derfor ingen virkninger på spædbørn, der ammes.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle af de virkninger ved vaccinationen, der er nævnt i punkt 4 (Bivirkninger), kan midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Vent med at føre motorkøretøj og betjene maskiner, til disse virkninger har fortaget sig.

Incellipan indeholder natrium og kalium

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. dosisenhed, dvs. den er i det væsentlige kaliumfri.

3. Sådan får du Incellipan

Lægen eller sygeplejersken giver vaccinen i overensstemmelse med de officielle anbefalinger.

Voksne og børn i alderen 6 måneder og ældre:

Der sprøjtes én dosis (0,5 ml) vaccine ind i overarmen (deltamusklens) eller øverst i låret, afhængig af din alder og muskelmasse.

Der bør gives endnu en dosis efter et interval på mindst 3 uger.

4. Bivirkninger

Incellipan kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget alvorlige bivirkninger

Der kan forekomme allergiske reaktioner efter vaccination, og de kan være alvorlige. Fortæl det straks til lægen, eller henvend dig til akutmodtagelsen på det nærmeste hospital, hvis du oplever følgende tegn eller symptomer på en allergisk reaktion:

- vejrtrækningsbesvær
- svimmelhed
- en svag og hurtig puls
- udslæt på huden

Hvis du får disse symptomer, kan du have brug for akut lægehjælp eller indlæggelse.

Andre bivirkninger

I det følgende nævnes nogle af de andre bivirkninger, der kan forekomme med Incellipan.

Voksne i alderen 18 år og ældre

Følgende bivirkninger er forekommet med Incellipan i kliniske studier med voksne, inklusive ældre:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Smerter på injektionsstedet
- Muskelsmerter (myalgi)
- Ledsmarter (artralgi)
- Hovedpine
- Træthed
- Almindelig utilpashed

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Kvalme
- Appetitløshed
- Kulderystelser
- Blå mærker på injektionsstedet
- Hårdt område i huden på injektionsstedet (induration)
- Feber

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Hævede lymfeknuder (lymfadenopati)
- Svimmelhed
- Diarré
- Opkastning
- Udslæt
- Kløe (pruritus)

- Rødme (erytem) på injektionsstedet
- Blødning på injektionsstedet

Ældre forsøgspersoner i alderen 65 år og ældre indberettede generelt færre reaktioner end yngre voksne.

Børn i alderen 6 måneder til under 18 år

Nedenstående bivirkninger blev indberettet i et klinisk studie med børn i alderen 6 måneder til under 18 år.

Aldersgruppen 6 måneder til under 6 år

Meget almindelig

- Nedsat appetit
- Ømhed på injektionsstedet
- Søvnighed
- Irritabilitet
- Feber

Almindelig

- Rødme (erytem) på injektionsstedet
- Hårdt område i huden på injektionsstedet (induration)
- Opkastning
- Diarré

Aldersgruppen 6 til under 18 år

Meget almindelig

- Hovedpine
- Kvalme
- Nedsat appetit
- Muskelsmerter (myalgi)
- Ledsmerter (artragi)
- Smerter på injektionsstedet
- Træthed
- Almindelig utilpashed

Almindelig

- Rødme (erytem) på injektionsstedet
- Hårdt område i huden på injektionsstedet (induration)
- Feber
- Opkastning
- Diarré

Desuden er følgende bivirkninger blevet indberettet med anvendelse af sæsoninfluenzavacciner generelt og med en pandemisk vaccine, der ligner Incellipan.

- Midlertidigt lavt antal blodplader, hvilket kan medføre blødning eller blå mærker (forbigående trombocytopeni)
- Allergiske reaktioner, eventuelt med åndenød, pibende vejrtrækning, hævelse i svælget, eller som medfører et farligt blodtryksfald, som hvis det ikke behandles, kan medføre shock. Lægerne er opmærksomme på denne risiko og har nødbehandling til rådighed til brug i sådanne tilfælde.
- Neurologiske forstyrrelser, som for eksempel en kraftig jagende eller dunkende smerte langs en eller flere nerver (neuralgi), snurren (paræstesi), nervebetændelse (neuritis), krampeanfald (konvulsioner), betændelse i centralnervesystemet (encefalomyelitis), en form for lammelse

- (Guillain-Barré syndrom), besvimelse (synkope) eller en følelse af at være tæt på at besvime (præsynkope), søvnighed (somnolens)
- Uregelmæssig puls eller hjertebanken (palpitationer), puls, der er hurtigere end normalt (takykardi)
 - Betændelse i blodkarrene, som kan give udslæt på huden, ledsmerter og nyreproblemer (vaskulitis)
 - Generaliserede hudreaktioner, herunder nældefeber (urticaria), uspecifikt udslæt, abnorm hævelse af huden, som regel omkring øjnene, læberne, tungen, hænderne eller fødderne, som skyldes en allergisk reaktion (angiødem)
 - Omfattende hævelse af den arm eller det ben, som vaccinationen blev givet i
 - Hoste
 - Smerter i arme og ben, muskelsvaghed
 - Mavesmerter
 - Generel svaghed (asteni)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar vaccinen utilgængeligt for børn.

Brug ikke Incellipan efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses. Vaccinen skal kasseres, hvis den har været nedfrosset. Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den originale æske for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Incillipan indeholder:

- Aktivt stof:

De aktive stoffer i vaccinen er oprensede virusproteiner (kaldet hæmagglutinin og neuraminidase), som er fremstillet ud fra den influenzavirusstamme, der er i overensstemmelse med Verdenssundhedsorganisationens anbefalinger og EU's afgørelse i en officielt erklæret pandemisituation.

En dosis (0,5 ml) af vaccinen indeholder 7,5 mikrogram hæmagglutinin fra influenzavirusstammen A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1), som er opformeret i Madin Darby Canine Kidney (MDCK)-celler (det er en særlig cellekultur, som influenzavirussen dyrkes i).

- Adjuvans:

MF59C.1 indgår i denne vaccine som adjuvans. Adjuvanser er stoffer, der tilsættes til visse vacciner for at fremskynde, forbedre og/eller forlænge vaccins beskyttende virkninger. MF59C.1 er en adjuvans der indeholder squalen, polysorbitat 80, sorbitantrioleat, natriumcitrat og citronsyre.

- **Øvrige indholdsstoffer:**

Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, kaliumchlorid, magnesiumchloridhexahydrat, dinatriumphosphatdihydrat, kaliumdihydrogenphosphat, og vand til injektionsvæsker, se punkt 2 ”Incellipan indeholder natrium og kalium”.

Udseende og pakningsstørrelser

Incellipan er en mælkehvid suspension

Den leveres i en brugsklar injektionssprøjte, som indeholder en enkelt dosis (0,5 ml) til injektion, i en pakning med 10 fyldte injektionssprøjter og med et påmonteret luer-lock-system. Kanyler medfølger ikke.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Der skal altid være relevant medicinsk behandling og monitorering til rådighed i tilfælde af en sjælden anafylaktisk hændelse efter administration af vaccinen.

Omrystes forsigtigt før brug. Efter omrystning er Incellipans normale udseende en mælkehvid suspension.

Vaccinen skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Hvis der observeres fremmede partikler og/eller variationer i den fysiske fremtræden, må vaccinen ikke administreres.

Når den fyldte injektionssprøjte uden kanyler og med påmonteret luer-lock-system skal anvendes, fjernes hættens fra spidsen ved at skrue den af mod uret. Når hættens er fjernet fra spidsen, monteres der en kanyler på sprøjten ved at skrue den på med uret, indtil den låses fast. Anvend en steril kanyler i en egnet størrelse til intramuskulær injektion. Når kanylen er låst fast, fjernes kanylerbeskyttelsen, og vaccinen administreres.