

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Incellipan stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu

Bóluefni gegn heimsfaraldri influensu (H5N1) (yfirborðsmótefnavaki, óvirkjaður, ónæmisglæddur, framleiddur í frumurækt).

2. INNIHALDSLÝSING

Yfirborðsmótefnavakar influensuveiru (rauðkornakekkir og nevrámíníðasi), óvirkjaðir, af stofni*:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-líkur stofn (NIBRG-23) 7,5 míkrogrömm**
í hverjum 0,5 ml skammti

* ræktað í Madin Darby nýrnafrumum úr hundum (MDCK)

** tjáð í míkrogrömmum af rauðkornakekkjum.

Ónæmisglæðir MF59C.1 sem inniheldur í hverjum 0,5 ml skammti:

skvalen	9,75 milligrömm
pólýsorbat 80	1,175 milligrömm
sorbítantríóleat	1,175 milligrömm
natríumsítrat	0,66 milligrömm
sítrónusýru	0,04 milligrömm

Bóluefnið er í samræmi við ráðleggingar Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO) og ákvörðun Evrópusambandsins í opinberlega yfirlýstum heimsfaraldri.

Incellipan getur innihaldið leifar af beta-própiólaktóni, pólýsorbati 80 og setýltrimetýlammoníum brómíði sem eru notuð í framleiðsluferlinu (sjá kafla 4.3).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, dreifa (stungulyf).

Mjólkurhvít dreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Incellipan er ætlað til virkrar ónæmingar gegn influensu í opinberlega yfirlýstum heimsfaraldri.

Incellipan skal nota í samræmi við opinberar ráðleggingar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir og börn frá 6 mánaða aldri

Incellipan er gefið í vöðva í 2 skömmtum sem hvor um sig inniheldur 0,5 ml. Ráðlagt er að gefa annan skammtinn 3 vikum eftir fyrsta skammtinn.

Aldraðir

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá öldruðum einstaklingum ≥ 65 ára.

Börn (ungbörn < 6 mánaða)

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Incellipan hjá ungbörnum yngri en 6 mánaða. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Örvunarskammtur

Ekki hefur verið sýnt fram á þörf fyrir örvunarskammt(a) eftir grunnbólusetninguna. Snemmkomin lækun mótefnagilda hefur komið í ljós, sérstaklega hjá fullorðnum (sjá kafla 5.1).

Lyfjagjöf

Incellipan á að gefa í vöðva.

Ákjósanlegustu staðirnir til inndælingar eru axlarvöðvi í upphandlegg hjá einstaklingum 12 mánaða og eldri og framanverð hlið á læri hjá ungbörnum á aldrinum 6 til yngri en 12 mánaða.

Bóluefnið má ekki gefa með inndælingu í bláæð, undir húð eða í húð.

Bóluefninu má ekki blanda saman við önnur bóluefni eða lyf í sömu sprautu.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en bóluefnið er gefið, sjá kafla 4.4.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun og förgun.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1, eða fyrir hugsanlegum leifum snefilefna eins og beta-própiólaktóns, setýltrimetýlammoníum brómíðs og pólýsorbats 80. Saga um bráðaofnæmisviðbrögð (þ.e. lífshættuleg) eftir fyrri skammt af inflúensubóluefni.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ofnæmi og bráðaofnæmi

Tryggja þarf að viðeigandi lækni meðferð og eftirlit séu alltaf tiltæk án tafar ef bráðaofnæmisviðbrögð koma fyrir í kjölfar bólusetningarinnar. Mælt er með nánu eftirliti í a.m.k. 15 mínútur eftir bólusetninguna.

Kvíðatengd viðbrögð

Kvíðatengd viðbrögð, þ.m.t. æða- og skreyjtaugarviðbrögð (yfirlíð), oföndun eða álagstengd viðbrögð geta komið fyrir í tengslum við bólusetningu sem sálræn svörun við nálarstungunni. Mikilvægt er að gera varúðarráðstafanir til að forðast meiddsli vegna yfirlíðs.

Samhliða veikindi

Fresta skal bólusetningu hjá bráðveikum einstaklingum með háan hita eða bráða sýkingu. Ekki þarf þó að fresta bólusetningu ef um er að ræða minniháttar sýkingu og/eða vægan hita.

Blóðflagnafæð og storkutruflanir

Eins og við á um aðrar inndælingar í vöðva skal gæta varúðar við gjöf bóluefnisins hjá þeim sem eru á meðferð með blóðþynningarlyfjum eða eru með blóðflagnafæð eða storkukvilla (svo sem dreyrasyki), vegna þess að blæðing eða marblettir geta komið fram eftir gjöf í vöðva hjá þessum einstaklingum.

Takmarkanir á verkun bóluefnis

Ekki hefur verið sýnt fram á fylgni ónæmissvörunar og verndandi áhrifa (immune correlate of protection) fyrir influensu A (H5N1).

Byggt á vessabundinni ónæmissvörun við bóluefnisstofninum A/turkey/Turkey/1/2005 eftir tvo skammta af Incellipan, þá er ekki víst að verndandi ónæmissvörun náist hjá öllum sem eru bólusettir, eins og við á um öll bóluefni.

Takmarkað ónæmi vegna víxlsvörunar hefur komið fram gegn H5N1 veirum úr setraðapýrpingum (clades) sem eru frábrugðnar setraðapýrpingum bóluefnisstofnsins. Hins vegar er ekki þekkt hversu mikil vernd næst gegn H5N1 stofnum af öðrum undirgerðum eða úr öðrum setraðapýrpingum (sjá kafla 5.1).

Tímalengd varnar

Tímalengd varnar eftir grunnbólusetninguna er ekki þekkt.

Lækkun á mótefnatítrum kom í ljós við mælingu 6 og 12 mánuðum eftir grunnbólusetningu með A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) stofninum.

Ónæmisbældir einstaklingar

Ekki hefur verið lagt mat á verkun, öryggi og ónæmissvörun við bóluefninu hjá ónæmisbældum einstaklingum, þ.m.t. þeim sem eru á ónæmisbælandi meðferð. Hugsanlegt er að ónæmissvörun við Incellipan sé minni hjá ónæmisbældum einstaklingum og sé ófullnægjandi til að veita vernd.

Krampar

Þrátt fyrir að engar upplýsingar liggi fyrir um notkun Incellipan eftir markaðssetningu var tilkynnt um tilvik krampa (með og án hita) í heimsfaraldrinum 2009 við notkun H1N1 bóluefna sem framleidd voru með MF59 ónæmisglæðinum, sem einnig er notaður í Incellipan.

Flest tilvik hitakrampa komu fyrir hjá börnum. Sum tilvikin komu fram hjá einstaklingum með sögu um flogaveiki. Einkum skal huga að einstaklingum með flogaveiki og lækurinn þarf að upplýsa þá sem fá bólusetningu (eða foreldra þeirra) um möguleika á krömpum (sjá kafla 4.8).

Hjálparefni með þekkta verkun

Natríum

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Kalíum

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Ef Incellipan er gefið á sama tíma og annað/önnur bóluefni til inndælingar, skal alltaf gefa bóluefnið/bóluefnið í sitthvorn útlíminn. Taka skal fram að aukaverkanir geta aukist.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Incellipan hjá þunguðum konum.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun, sjá kafla 5.3.

Heilbrigðisstarfsmenn þurfa að meta ávinning og hugsanlega áhættu af því að gefa þunguðum konum bóluefnið með hliðsjón af opinberum ráðleggingum.

Brjóstgjöf

Incellipan hefur ekki verið metið hjá konum með barn á brjósti. Ekki er búist við að bóluefnið skiljist út í brjóstamjólk og ekki er búist við neinum áhrifum á barn á brjósti.

Frjósemi

Rannsókn á eiturverkunum á æxlun og þroska hjá kvenkyns kanínum sem fengu Incellipan sýndi ekki fram á skerðingu á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Incellipan hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar geta sumar aukaverkanirnar sem nefndar eru í kafla 4.8 haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Fullorðnir 18 ára og eldri

Algengustu staðbundnu og altæku aukaverkanirnar sem tilkynnt var um hjá fullorðnum innan 7 daga frá gjöf voru verkur á stungustað (51%), þreyta (22%), höfuðverkur (20%), lasleiki (19%), vöðvaverkir (14%) og liðverkir (11%).

Tilkynnt var um verulegar aukaverkanir hjá 1% eða færri einstaklingum sem fengu aH5N1c fyrir hverja aukaverkun. Aukaverkanabyrði bóluefnisins var meiri eftir fyrsta skammtinn heldur en annan skammtinn.

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana er byggð á þremur klínískum rannsóknum hjá 3.579 þátttakendum (sjá kafla 5.1).

Aukaverkanirnar eru taldar upp samkvæmt eftirfarandi MedDRA líffæraflokkum og tíðni: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tafla 1: Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um hjá fullorðnum 18 ára og eldri

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
Blóð og eitlar			Eitlakovilli
Taugakerfi	Höfuðverkur		Sundl
Meltingarfæri		Lystarleysi, ógleði	Niðurgangur, uppköst
Húð og undirhúð			Kláði, útbrot
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir, liðverkir		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Verkur á stungustað, þreyta, lasleiki	Kuldahrollur, mar á stungustað, herslismyndun á stungustað, hiti	Roði á stungustað, blæðing á stungustað

Aldraðir

Aldraðir einstaklingar 65 ára og eldri tilkynntu almennt um færri staðbundnar og altækar aukaverkanir sem sérstaklega var leitað eftir (solicited) samanborið við yngri fullorðna einstaklinga.

Börn 6 mánaða til yngri en 18 ára

Upplýsingum um öryggi Incellipan hjá börnum 6 mánaða til yngri en 18 ára var safnað í rannsókn V89_11.

Þetta var 2. stigs, slembiröðuð, fjölsetra samanburðarrannsókn, blinduð gagnvart rannsóknaraðila (observer-blind), sem gerð var hjá börnum 6 mánaða til yngri en 18 ára sem fengu annað hvort tvo 0,5 ml (7,5 míkróg HA af H5N1 með 0,25 ml MF59) eða 0,25 ml (3,75 míkróg HA af H5N1 með 0,125 ml MF59) skammta af bóluefni með 21 dags millibili.

Alls fengu 658 þátttakendur í öryggisþýðinu að minnsta kosti einn skammt (7,5 míkróg skammtur, N=329; 3,75 míkróg skammtur, N=329).

Staðbundnum og altækum aukaverkunum sem sérstaklega var leitað eftir var safnað í 7 daga eftir hverja bólusetningu hjá öllum börnum, sem skipt var í tvo aldurshópa (6 mánaða til <6 ára og 6 til <18 ára).

Í hópunum sem fengu 7,5 míkróg og 3,75 míkróg skammta voru flestar staðbundnu og altæku aukaverkanirnar sem sérstaklega var leitað eftir, vægar eða miðlungsmiklar og gengu til baka á nokkrum dögum. Tíðni staðbundinna og altækra aukaverkana sem sérstaklega var leitað eftir var svipuð hjá þeim sem fengu 7,5 míkróg og 3,75 míkróg skammta.

Algengustu ($\geq 10\%$) staðbundnu og altæku aukaverkanirnar sem sérstaklega var leitað eftir og tilkynnt var um innan 7 daga eftir gjöf Incellipan hjá börnum 6 mánaða til yngri en 6 ára voru eymsli á stungustað (56%), skapstygð (30%), syfja (25%), breytingar á matarvenjum (18%) og hiti (16%).

Algengustu ($\geq 10\%$) staðbundnu og altæku aukaverkanirnar sem sérstaklega var leitað eftir og tilkynnt var um innan 7 daga frá gjöf Incellipan hjá börnum 6 til yngri en 18 ára voru verkur á stungustað (68%), vöðvaverkir (30%), þreyta (27%), lasleiki (25%), höfuðverkur (22%), lystarleysi (14%), ógleði (13%) og liðverkir (13%).

Staðbundnar og altækar aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá þátttakendum sem fengu annað hvort 7,5 míkróg eða 3,75 míkróg skammta af aH5N1c í rannsókn V89_11 eru sýndar í töflu 2 hér að neðan.

Aukaverkanirnar sem tilkynnt var um eru taldar upp eftir MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðniflokkun: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Tafla 2: Aukaverkanir hjá börnum 6 mánaða til yngri en 18 ára

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni	
		6 mánaða til <6 ára	6 til <18 ára
Taugakerfi	Höfuðverkur		Mjög algengar
Meltingarfæri	Ógleði		Mjög algengar
	Minnkuð matarlyst ¹	Mjög algengar	Mjög algengar
	Uppköst	Algengar	Algengar
	Niðurgangur	Algengar	Algengar
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir		Mjög algengar
	Liðverkur		Mjög algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Verkur/eymsli á stungustað ²	Mjög algengar	Mjög algengar
	Roði á stungustað	Algengar	Algengar
	Herslismyndun á stungustað	Algengar	Algengar
	Þreyta		Mjög algengar
	Svefndrungi ³	Mjög algengar	
	Lasleiki		Mjög algengar
	Skapstyggð	Mjög algengar	
	Hiti	Mjög algengar ⁴	Algengar

¹ Heitunum „breyting á matarvenjum“ og „lystarleysi“ var safnað hjá börnum 6 mánaða til <6 ára og 6 til <18 ára, talið upp í sömu röð

² Eymslum á stungustað var safnað hjá börnum á aldrinum 6 mánaða til <6 ára

³ Heitinu „syfja“ var safnað hjá börnum á aldrinum 6 mánaða til <6 ára

⁴ Í aldurshópnum 6 mánaða til <6 ára var tilkynnt um hita með tíðnina 16% hjá þátttakendum sem fengu 7,5 míkróg skammt og 8% hjá þátttakendum sem fengu 3,75 míkróg skammt.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Engin reynsla eftir markaðssetningu liggur fyrir eftir gjöf Incellipan. Hins vegar hefur verið tilkynnt um eftirfarandi aukaverkanir eftir almenna notkun influensubóluefna eftir markaðssetningu (tafla 3).

**Tafla 3: Reynsla eftir markaðssetningu sem tilkynnt var um eftir almenna notkun
inflúensubóluefna**

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkun ¹
Ónæmiskerfi	Ofnæmisviðbrögð eins og tafarlaust ofnæmi, bráðaofnæmi, þ.m.t. andnauð, berkjukrampi, bjúgur í barkakýli, sem í mjög sjaldgæfum tilvikum leiddi til ofnæmislosts
Taugakerfi	Taugaverkir, náladofi, taugabólga, krampar, heila- og mænubólga, Guillain-Barré heilkenni, kvíðatengd viðbrögð við bólusetningu, þ.m.t. yfirliðstilfinning og yfirlið
Æðar	Æðabólga sem getur tengst skammvinnum áhrifum á nýru
Húð og undirhúð	Almenn húðviðbrögð eins og ofsakláði, ósértæk útbrot og staðbundin ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. ofnæmisbjúgur
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mikill þroti í bólusettingu

¹Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Að auki var tilkynnt um eftirfarandi aukaverkanir við eftirlit eftir markaðssetningu með aH1N1 (eingilt inflúensubóluefni sem leyfilegt var að nota frá 6 mánaða aldri í inflúensufaraldrinum 2009 og inniheldur sama MF59 ónæmisglæði og Incellipan) (tafla 4).

**Tafla 4: Reynsla eftir markaðssetningu sem tilkynnt var um eftir notkun á svipuðu
inflúensubóluefni í heimsfaraldri (aH1N1)**

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkun ¹
Taugakerfi	Svefndrungi
Hjarta	Hjartsláttarónot, hraðtaktur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti
Meltingarfæri	Kviðverkur
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaslappleiki, verkur í útlimum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi

¹Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin reynsla er af ofskömmun með Incellipan bóluefni. Í tilviki ofskömmunar er ráðlagt að fylgjast með lífsmörkum og hugsanlega veita meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bóluefni, inflúensubóluefni, ATC-flokkur: J07BB02.

Þessi kafli lýsir klínískri reynslu af bóluefninu til viðbúnaðar við heimsfaraldri (pandemic preparedness vaccine).

Bóluefni til viðbúnaðar við heimsfaraldri innihalda inflúensumótefnavaka sem eru frábrugðnir þeim sem eru í inflúensuveirunum sem nú eru í umferð. Líta má á þessa mótefnavaka sem „nýja“ mótefnavaka sem líkja eftir aðstæðum þar sem markhópurinn fyrir bólusetningu er ónæmisfræðilega óreyndur (immunologically naïve). Upplýsingar sem fengnar eru með bóluefninu til viðbúnaðar við heimsfaraldri munu styðja bólusetningaráætlun sem líklegt er að verði notuð fyrir heimsfaraldursbóluefnið: upplýsingar um klíniska ónæmissvörun, öryggi og aukaverkanabyrði bóluefnis sem fengnar eru með bóluefnum til viðbúnaðar við heimsfaraldri hafa þýðingu fyrir heimsfaraldursbóluefnin.

Fullorðnir

Rannsókn V89_18 var 3. stigs, slembiröðuð, fjölsetra samanburðarrannsókn, blinduð gagnvart rannsóknaraðila, sem var framkvæmd í Bandaríkjunum hjá fullorðnum 18 ára og eldri sem fengu annað hvort aH5N1c eða lyfleysuna natriumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn með 21 dags millibili. Alls fengu 2.988 þátttakendur (18 til <65 ára N=1.488; ≥65 ára N=1.500) í þýðinu samkvæmt rannsóknaráætlun, báða skammtana af aH5N1c (N=2.249) eða lyfleysu (N=739). Mótefnatítrar í hömluprófun með rauðkornakekkjun (HI) gegn A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) stofninum voru mældir í sermi sem fengið var 21 degi eftir seinni skammtinn.

HI-títrar voru metnir samkvæmt fyrirfram skilgreindum viðmiðum fyrir hlutfall þátttakenda með mótefnavendingu (skilgreint sem HI-títtri fyrir bólusetningu <1:10 og HI-títtri eftir bólusetningu ≥1:40 eða HI-títtri fyrir bólusetningu ≥1:10 og ≥4-föld aukning á HI-títtra) og hlutfall þátttakenda með HI-títtra ≥1:40. Hlutfall þátttakenda með mótefnavendingu eða H--títtra ≥1:40 eftir bólusetningu var metið eftir aldurshópum (18 til <65 ára og ≥65 ára). Árangursviðmið kröfðust þess að neðri mörk tvíhliða 95% CI fyrir hlutfall þátttakenda með mótefnavendingu væru ≥40% fyrir þátttakendur 18 til yngri en 65 ára og ≥30% fyrir þátttakendur ≥65 ára. Fyrir hlutfall þátttakenda með HI-títtra >1:40 þurftu neðri mörk tvíhliða 95% CI að vera ≥70% fyrir þátttakendur ≥18 til yngri en 65 ára og ≥60% fyrir þátttakendur ≥65 ára.

Hjá þátttakendum 18 til yngri en 65 ára og þátttakendum ≥65 ára voru fyrirfram skilgreind viðmið fyrir hlutfall þátttakenda með mótefnavendingu og HI-títtra ≥1:40 uppfyllt 21 degi eftir seinni bólusetninguna (tafla 5). Í rannsókn V89_04 hjá fullorðnum 18 til yngri en 65 ára og rannsókn V89_13 hjá fullorðnum 65 ára og eldri, komu fram sambærilegar niðurstöður um ónæmissvörun.

Tafla 5. Tíðni mótefnavendingar, hlutfall þátttakenda með HI-títtra ≥1:40 og hlutfall margfeldismeðaltals títra (GMR) eftir gjöf aH5N1c eða lyfleysu (21 degi eftir 2 bólusetningar) (PPS^a – rannsókn V89_18)

	Fullorðnir 18 til yngri en 65 ára		Fullorðnir 65 ára og eldri	
	aH5N1c (N=1.076)	Lyfleysa (N=349)	aH5N1c (N=1.080)	Lyfleysa (N=351)
Mótefnavending ^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-títtri ≥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 dagur 43/dagur 1 ^c (95% CI)	12,7 (11,9; 13,5)	0,8 (0,7; 0,9)	4,9 (4,6; 5,2)	0,8 (0,8; 0,9)

^a PPS: Þýði samkvæmt rannsóknaráætlun (Per Protocol Set), þátttakendur sem fengu 2 skammta af aH5N1c á réttan hátt samkvæmt rannsóknaráætluninni

^b Mótefnavending er skilgreind sem HI-títur fyrir bólusetningu <1:10 og HI-títur eftir bólusetningu ≥1:40 eða HI-títur fyrir bólusetningu ≥1:10 og ≥4-föld aukning á HI-títur.

^c Hlutfall margfeldismeðaltals HI-títur á degi 43 samanborið við dag 1

Feitletrun sýnir að fyrirfram skilgreinda viðmiðin var uppfyllt, þ.e. lægri mörk tvíhlíða 95% öryggisbilsins fyrir mótefnavendingu ≥40% og fyrir hlutfall einstaklinga með HI-mótefnatítur ≥1:40, neðri mörk tvíhlíða 95% öryggisbilsins ≥70% fyrir einstaklinga 18 til yngri en 65 ára og ≥60% fyrir einstaklinga 65 ára og eldri.

MicroNeutralisation (MN) prófið var notað til að mæla ónæmissvörun gegn einsleita stofninum í undirhópi 76 fullorðinna á aldrinum 18 til <65 ára í rannsókn V89_18. Með MN prófinu náðist að minnsta kosti 4-föld aukning frá upphafsgildi títra á degi 43 hjá 90% þátttakenda og 24-föld hækkun á margfeldismeðaltali (GMT) á degi 43 samanborið við dag 1.

Minnkun mótefnatítur kom í ljós 6 mánuðum eftir grunnbólusetninguna með A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) stofninum, með hlutfall margfeldismeðaltals títra 1,53 [95% CI: 1,44; 1,61] hjá fullorðnum 18 til <65 ára að aldri og 0,97 [95% CI: 0,91; 1,02] hjá fullorðnum ≥65 ára. Örlítið hærra, en á heildina lítið sambærilegt hlutfall margfeldismeðaltals títra, kom í ljós á 12 mánaða tímamarknum í 2. stigs rannsóknunum V89_04 (hlutfall margfeldismeðaltals títra var 1,95 [95% CI: 1,73; 2,19] hjá fullorðnum 18 til <65 ára) og V89_13 (hlutfall margfeldismeðaltals títra var 1,97 [97,5% CI: 1,76; 2,2] hjá fullorðnum ≥65 ára). Engin gögn eru tiltæk fyrir lengri tíma en 12 mánuði.

Upplýsingar um víxlsvörun hjá fullorðnum

Víxlsvörun framkölluð af A/turkey/Turkey/1/2005 (setraðabyrping 2.2.1)

Í 2. stigs rannsóknunum, V89_04 og V89_13, var lagt mat á ónæmissvörun gegn fimm misleitum H5N1 stofnum: A/Anhui/1/2005 (setraðabyrping 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (setraðabyrping 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (setraðabyrping 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (setraðabyrping 2.1.3) og A/Vietnam/1203/2004 (setraðabyrping 1) þremur vikum eftir seinni bólusetninguna.

Margfeldismeðaltal HI-títur (GMT) á degi 43 samanborið við dag 1 jókst 2-falt til 7,3-falt hjá þátttakendum 18 til <65 ára (rannsókn V89_04) og 1,5-falt til 4,8-falt hjá þátttakendum ≥65 ára (rannsókn V89_13). Hlutfall þátttakenda með mótefnavendingu og HI-títur ≥1:40 á degi 43 var á bilinu 28% til 64% hjá þátttakendum 18 til <65 ára og frá 17% til 57% hjá þátttakendum ≥65 ára. Í töflu 6 má finna upplýsingar um ónæmissvörun gegn misleitum H5N1 stofnum.

Tafla 6. Tíðni mótefnavendingar, hlutfall þátttakenda með HI-títur ≥1:40 og hlutfall margfeldismeðaltals títra (GMR) eftir gjöf aH5N1c (21 degi eftir 2 bólusetningar) gegn misleitum H5N1 stofnum hjá þátttakendum 18 til <65 ára og ≥65 ára (FAS^a – Rannsókn V89_04 og V89_13)

	Fullorðnir 18 til yngri en 65 ára (V89_04)				
	N=69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Mótefnavending^b (97,5% CI)	28% (16; 41)	55% (41; 69)	55% (41; 69)	35% (22; 49)	52% (38; 66)
HI-títur ≥1:40 (97,5% CI)	28% (16; 41)	58% (44; 71)	64% (50; 76)	35% (22; 49)	54% (40; 67)
GMR dagur 43/dagur 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)
	Fullorðnir ≥65 ára (V89_13)				
	N=35				
Mótefnavending^b (95% CI)	17% (6; 36)	43% (24; 63)	46% (27; 66)	26% (11; 46)	43% (24; 63)
HI-títur ≥ 1:40	17%	49%	57%	26%	51%

(95% CI)	(6; 36)	(29; 68)	(37; 76)	(11; 46)	(32; 71)
GMR dagur 43/dagur 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: Greiningarþýði (full analysis set), þátttakendur sem fengu a.m.k. eina rannsóknarbólusetningu og gáfu upplýsingar um ónæmissvörin á degi 1 og degi 43

^b Mótefnavending er skilgreind sem HI-títur fyrir bólusetningu <1:10 og HI-títur eftir bólusetningu ≥1:40 eða HI-títur fyrir bólusetningu ≥1:10 og ≥4-föld aukning á HI-títur.

^c Margfeldismeðaltal HI-títur á degi 43 samanborið við dag 1

Með MicroNeutralisation (MN) prófinu gegn misleitu stofnunum 5 náðist að minnsta kosti 4-föld hækkun frá upphafsgildi títra á degi 43 hjá 32% til 88% þátttakenda 18 til <65 ára og hjá 26% til 74% þátttakenda ≥65 ára. Margfeldismeðaltal mótefnatítur með MN á degi 43 samanborið við dag 1 jókst 4,8-falt til 34-falt hjá þátttakendum 18 til <65 ára (rannsókn V89_04) og 3,7-falt til 12-falt hjá þátttakendum ≥65 ára (rannsókn V89_13).

Börn 6 mánaða til yngri en 18 ára

Upplýsingar um ónæmissvörin fyrir aH5N1c hjá börnum 6 mánaða til < 18 ára voru metnar í rannsókn V89_11. Rannsóknin var slembiröðuð, fjölsetra samburðarrannsókn, blinduð gagnvart rannsóknaraðila, sem var framkvæmd hjá börnum 6 mánaða til yngri en 18 ára sem fengu tvo skammta af annaðhvort 7,5 míkróg HA af H5N1 með MF59 í 0,5 ml eða 3,75 míkróg HA af H5N1 með MF59 í 0,25 ml, með 21 dags millibili.

Alls fengu 577 þátttakendur í greiningarþýðinu 7,5 míkróg skammt (N=329) eða 3,75 míkróg skammt (N=329). Þátttakendum var skipt í þrjá aldurshópa, 6 til <36 mánaða (N=177), 3 til <9 ára (N=193) og 9 til <18 ára (N=207); 53% þátttakenda voru karlkyns, 73% þátttakenda voru asískir, 22% voru hvítir, 3% voru svartir eða afrísk-amerískir. HI-mótefnatítrar gegn A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) stofninum voru mældir í sermi sem tekið var 21 degi eftir seinni skammtinn í þremur aldurshópum (6 til <36 mánaða, 3 til <9 ára og 9 til <18 ára).

Hlutfall þátttakenda með mótefnavendingu og HI-títur ≥1:40 eftir bólusetningu var metið samkvæmt fyrirfram ákveðnum viðmiðum. Árangursviðmið fyrir hlutfall þátttakenda með mótefnavendingu var að neðri mörk tvíhliða 97,5% CI ættu að vera ≥40% og fyrir hlutfall þátttakenda með HI-títur >1:40 ættu neðri mörk tvíhliða 97,5% CI að vera ≥70% fyrir alla þrjá aldurshópana.

Í öllum þremur aldurshópunum (6 til <36 mánaða, 3 til <9 ára og 9 til <18 ára) voru fyrirfram tilgreindu viðmiðin fyrir hlutfall þátttakenda með mótefnavendingu og HI-títur ≥1:40 uppfyllt 21 degi eftir seinni bólusetninguna með annað hvort 7,5 míkróg eða 3,75 míkróg skammti. Í töflu 7 má finna upplýsingar um ráðlagðan skammt.

Tafla 7. Tíðni mótefnavendingar, hlutfall þátttakenda með HI-títur ≥1:40 og hlutfall margfeldismeðaltals títra (GMR) eftir bólusetningu með aH5N1c í rannsókn V89_11 (FASa)

Samsetning: 7,5 míkróg HA / 100% MF59				
	Heildarþýði	Aldursundirhópar		
	6 mánaða til <18 ára	6 til <36 mánaða	3 til <9 ára	9 til <18 ára
Mótefnavending^b (97,5% CI)^c	96% (93-98) N=279	99% (94; 100) N=84	98% (92; 100) N=93	92% (85; 97) N=102
HI-títur ≥1:40 (97,5% CI)^c	96% (92-98)	98% (92; 100)	98% (93; 100)	92% (85; 97)

	N=287	N=91	N=94	N=102
GMR dagur 43/dagur 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
Samsetning: 3,75 míkroóg HA / 50% MF59				
Mótefnavending^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-títtri ≥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 dagur 43/dagur 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: Greiningarþýði (full analysis set), einstaklingar sem fengu að minnsta kosti einn 7,5 eða 3,75 míkroóg skammt af aH5N1c og gáfu upplýsingar um ónæmissvörun á degi 1 og degi 43.

^b Mótefnavending er skilgreind sem HI-títtri fyrir bólusetningu < 1:10 og HI-títtri eftir bólusetningu ≥ 1:40 eða HI-títtri fyrir bólusetningu ≥ 1:10 og ≥ 4-föld aukning á HI-títtra.

^c 95% CI notað fyrir undirhópa aldurs

^d Margfeldismeðaltal HI-títtra á degi 43 samanborið við dag 1

Feitletrun sýnir að fyrirfram skilgreinda viðmiðið var uppfyllt, þ.e. lægri mörk tvíhliða 97,5% öryggisbilsins fyrir mótefnavendingu ≥ 40% og fyrir hlutfall einstaklinga með HI-títtra ≥ 1:40 neðri mörk tvíhliða 97,5% öryggisbilsins ≥ 70%.

MicroNeutralisation (MN) prófið var notað til að meta ónæmissvörun gegn einsleita stofninum (A/turkey/Turkey/1/2005) hjá einstaklingum 6 mánaða til < 18 ára (N=69) sem fengu 7,5 míkroóg skammtinn í rannsókn V89_11. Með MN prófinu náðist að minnsta kosti 4-föld aukning frá upphafsgildi títra á degi 43 hjá 100% einstaklinga og 257-föld hækkun á margfeldismeðaltali (GMT) á degi 43 samanborið við dag 1.

Lækkun á mótefnatíttrum kom í ljós við mælingu 12 mánuðum eftir grunnbólusetningu með A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) stofninum (hlutfall margfeldismeðaltals títra fyrir 7,5 míkroóg skammt: 12 [97,5% CI: 8,76; 17]; fyrir 3,75 míkroóg skammt: 5,62 [97,5% CI: 4,05; 7,81]), en hlutfall margfeldismeðaltals títra var samt hærra samanborið við hjá fullorðnum. Engin gögn eru tiltæk fyrir lengri tíma en 12 mánuði.

Upplýsingar um víxlsvörun hjá börnum 6 mánaða til yngri en 18 ára

Ónæmi vegna víxlsvörunar framkallaðri af A/turkey/Turkey/1/2005 (setraðábyrping 2.2.1)

Hjá þátttakendum 6 mánaða til yngri en 18 ára (rannsókn V89_11) var lagt mat á ónæmissvörun gegn fimm misleitum H5N1 stofnum: A/Anhui/1/2005 (setraðábyrping 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (setraðábyrping 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (setraðábyrping 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (setraðábyrping 2.1.3) og A/Vietnam/1203/2004 (setraðábyrping 1) þremur vikum eftir seinni bólusetninguna. Margfeldismeðaltal HI-mótefnatíttra á degi 43 hækkaði 8-falt til 40-falt miðað við dag 1. Hlutfall einstaklinga með mótefnavendingu eða HI-títtra ≥ 1:40 á degi 43 var á bilinu 32% til 72% hjá einstaklingum 6 mánaða til <18 ára. Í töflu 8 má finna upplýsingar um ónæmissvörun gegn misleitum H5N1 stofnum.

Tafla 8. Tíðni mótefnavendingar, hlutfall þátttakenda með HI-títtra $\geq 1:40$ og hlutfall margfeldismeðaltals títtra (GMR) eftir gjöf aH5N1c (21 degi eftir 2 bólusetningar) gegn misleitum H5N1 stofnum hjá einstaklingum 6 mánaða til <18 ára (FAS^a – Rannsókn V89_11)

	Börn 6 mánaða til <18 ára (V89_11)				
	N=69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Mótefnavending^b (97,5% CI)	32% (20; 46)	72% (59; 84)	54% (40; 67)	36% (24; 50)	54% (40; 68)
HI-títtri $\geq 1:40$ (97,5% CI)	32% (20; 46)	72% (59; 84)	54% (40; 67)	36% (24; 50)	54% (40; 68)
GMR dagur 43/dagur 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: Greiningarþýði (full analysis set), einstaklingar sem fengu a.m.k. eina rannsóknarbólusetningu og gáfu upplýsingar um ónæmissvörun á degi 1 og degi 43

^b Mótefnavending er skilgreind sem HI-títtri fyrir bólusetningu <1:10 og HI-títtri eftir bólusetningu $\geq 1:40$ eða HI-títtri fyrir bólusetningu $\geq 1:10$ og ≥ 4 -föld aukning á HI-títtra.

^c Margfeldismeðaltal HI-títtra á degi 43 samanborið við dag 1

Niðurstöður úr MN-prófi gegn misleitu stofnunum 5 sýndu að umtalsvert hlutfall barna náði að minnsta kosti 4-faldri aukningu á títtrum á degi 43, sem var á bilinu 83% til 100%. Margfeldismeðaltal mótefnatíttra með MN á degi 43 samanborið við dag 1 hækkaði 13-falt til 160-falt hjá einstaklingum 6 mánaða til <18 ára (rannsókn V89_11).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Incellipan hjá einum eða fleiri undirhópum barna við fyrirbyggingu á heimsfaraldursinflúensu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Á ekki við.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, á æxlun og þroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Kalíumklóríð
Magnesíumklóríð hexahýdrat
Tvínatríumfosfat tvíhýdrat
Kalíumtvívetnisfosfat

Vatn fyrir stungulyf.

Sjá upplýsingar um ónæmisglæðinn í kafla 2

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

1 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C - 8 °C).

Má ekki frjósa. Fargið bóluefninu ef það hefur frosið.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

0,5 ml í áfylltri sprautu (gler af gerð I) með stimpiltappa (brómóbútýlgúmmi) og með Luer-Lock kerfi. Nálar fylgja ekki með.

Pakkning með 10 áfylltum sprautum. Ein áfyllt sprauta inniheldur 1 skammt með 0,5 ml.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Hristið varlega fyrir notkun. Eftir að bóluefnið hefur verið hrist er eðlilegt útlit þess mjólkurhvít dreifa.

Skoðið innihald hvernar áfylltrar sprautu með tilliti til agna og/eða breytileika í útliti fyrir gjöf. Ef annað hvort kemur í ljós má ekki gefa bóluefnið.

Til að nota áfylltu sprautuna sem fylgir Luer-Lock kerfinu skal fjarlægja lokið af enda sprautunnar með því að skrúfa það af rangsælis. Þegar lokið hefur verið fjarlægt á að festa nál við sprautuna með því að skrúfa hana á réttisælis þar til hún læsist. Notið sæfða nál af viðeigandi stærð fyrir inndælingu í vöðva. Þegar nálin er læst á sínum stað skal fjarlægja nálarhlífina og gefa bóluefnið.

Farga skal öllum bóluefnisleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1807/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu/>

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR
ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

- **Opinber lokasamþykkt**

Samkvæmt ákvæðum 114. greinar í tilskipun 2001/83/EB annast opinber rannsóknarstofa eða rannsóknarstofa sem tilnefnd er til þess, opinbera lokasamþykkt.

C. ADRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til þess að staðfesta verkun Incellipan skal markaðsleyfishafi framkvæma áhorfsrannsókn án inngrips, á verkun hjá börnum og unglingum gegn influensu sem hefur verið staðfest á rannsóknastofu, meðan á næsta yfirlýsta heimsfaraldri stendur. Markaðsleyfishafi skal leggja fram lokaniðurstöður þessarar rannsóknar.	Eftir að heimsfaraldri hefur verið lýst yfir í ESB og eftir innleiðingu heimsfaraldursbóluefnisins

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

PAPPAASKJA FYRIR SPRAUTU

1. HEITI LYFS

Incellipan stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu
Bóluefni gegn heimsfaraldri influensu (H5N1) (yfirborðsmótefnavaki, óvirkjaður, ónæmisglæddur, framleiddur í frumurækt)

2. VIRK(T) EFNI

Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur: Yfirborðsmótefnavakar influensuveiru (rauðkornakekkir og nevrámíníðasi), óvirkjaðir, ræktaðir í Madin Darby nýrnafrumum úr hundum (MDCK) og ónæmisglæddir með MF59C.1 af stofni:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) 7,5 míkrogrömm rauðkornakekkir

Ónæmisglæðir MF59C.1: skvalen, pólýsorbat 80, sorbítantríóleat, natríumsítrat, sítrónusýra.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: natríumklóríð, kalíumklóríð, magnesíumklóríð hexahýdrat, tvínatríumfosfat tvíhýdrat, kalíumtvíhýdrógenfosfat, vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, dreifa.

10 áfylltar sprautur (0,5 ml) án nálar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Hristið varlega fyrir notkun.

Til notkunar í vöðva.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa. Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1807/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKING FYRIR SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Incellipan stungulyf
Bóluefni gegn heimsfaraldri inflúensu (H5N1)

i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar í vöðva

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,5 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Incellipan stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu

Bóluefni gegn heimsfaraldri inflúensu (H5N1) (yfirborðsmótefnavaki, óvirkjaður, ónæmisglæddur, framleiddur í frumurækt).

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lestu allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú færð bóluefnið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Incellipan og við hverju það er notað
2. Áður en þú færð Incellipan
3. Hvernig Incellipan er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Incellipan
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Incellipan og við hverju það er notað

Incellipan er bóluefni sem gefið er til að koma í veg fyrir inflúensu (flensu) þegar opinberlega hefur verið lýst yfir heimsfaraldri.

Flensa sem veldur heimsfaraldri er sérstök tegund af inflúensu sem kemur fram með millibili sem er allt frá minna en 10 árum upp í marga áratugi. Hún dreifist hratt um heiminn. Einkenni flensu sem veldur heimsfaraldri eru svipuð einkennum venjulegrar flensu en geta verið alvarlegri.

Það er notað til að koma í veg fyrir flensu af völdum H5N1 tegundar veirunnar.

Þegar einstaklingur fær bóluefnið, myndar náttúrulegt varnarkerfi líkamans (ónæmiskerfið) sína eigin vörn (mótefni) gegn sjúkdómnum. Ekkert af innihaldsefnum bóluefnisins getur valdið flensu.

2. Áður en þú færð Incellipan

Ekki má nota Incellipan

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir
 - virka efninu eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6),
 - beta-própiólaktóni, pólýsorbati 80 eða setýltrimetýlammoníum brómíði (CTAB), sem eru leifar snefilefna frá framleiðsluferlinu.
- ef þú hefur fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð (t.d. bráðaofnæmi) við fyrri inflúensubólusetningu.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú færð bóluefnið.

ÁÐUR en þú færð bóluefnið

- Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun tryggja að viðeigandi lækni meðferð og eftirlit séu tiltæk án tafar ef mjög sjaldgæf bráðaofnæmisviðbrögð koma fyrir (mjög alvarleg ofnæmisviðbrögð með einkennum eins og öndunarerfiðleikum, sundli, veikum og hröðum þúlsi og húðútbrotum) eftir gjöf Incellipan.
- Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú finnur fyrir kvíða vegna bólusetningarinnar eða ef þú hefur fallið í yfirlíð eftir að hafa fengið sprautu.
- Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú ert með bráð veikindi ásamt hita. Læknirinn gæti ákveðið að fresta bólusetningunni þangað til hitinn hefur gengið niður. Hins vegar máttu fá bólusetningu ef þú ert með vægan hita eða sýkingu í efri hluta öndunarvegar eins og kvef.
- Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú ert með blæðingarvandamál, færð auðveldlega marbletti eða notar lyf til að koma í veg fyrir blóðtappa.
- Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú ert með skert ónæmiskerfi eða ef þú ert í meðferð sem hefur áhrif á ónæmiskerfið, t.d. með lyfjum gegn krabbameini (krabbameinslyfjameðferð) eða barksteralyfjum (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða Incellipan“).
- Læknirinn á upplýsa þig um hættuna á krömpum, sérstaklega ef þú hefur sögu um flogaveiki.

Eins og á við um öll bóluefni er ekki víst að Incellipan veiti öllum sem fá bóluefnið fulla vörn.

Börn yngri en 6 mánaða

Sem stendur er bóluefnið ekki ætlað börnum yngri en 6 mánaða vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Incellipan

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils og aðrar nýlegar bólusetningar.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú færð bóluefnið. Læknirinn þarf að meta ávinning og hugsanlega áhættu af gjöf bóluefnisins.

Engin reynsla er af notkun Incellipan hjá konum með barn á brjósti. Ekki er búist við að Incellipan berist í brjóstamjólki og því er ekki búist við neinum áhrifum á börn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Tiltekin áhrif af bólusetningunni sem nefnd eru í kafla 4 (Hugsanlegar aukaverkanir) geta haft skammvinn áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Bíddu þangað til áhrifin hafa gengið til baka áður en þú ekur og notar vélar.

Incellipan inniheldur natríum og kalíum

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

3. Hvernig Incellipan er gefið

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun gefa bóluefnið í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

Fullorðnir og börn 6 mánaða og eldri:

Einum skammti (0,5 ml) af bóluefninu verður sprautað í upphandlegg (axlarvöðva) eða efri hluta læris, allt eftir aldri og vöðvamassa.

Gefa skal annan skammt af bóluefni að minnsta kosti 3 vikum eftir fyrri skammtinn.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur Incellipan valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög alvarlegar aukaverkanir

Ofnæmisviðbrögð geta komið fyrir eftir bólusetningu og þau geta verið alvarleg. Láttu lækinn strax vita eða farðu á bráðamóttöku á næsta sjúkrahúsi ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum ofnæmisviðbragða:

- öndunarerfiðleikar,
- sundl,
- veikur og hraður púls
- útbrot á húð.

Ef þú finnur fyrir þessum einkennum gætir þú þarfnast bráðrar læknishjálpar eða innlagnar á sjúkrahús.

Aðrar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir við notkun Incellipan eru taldar upp hér að neðan.

Fullorðnir 18 ára og eldri

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fyrir við notkun Incellipan í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum, þar með talið öldruðum:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Verkur á stungustað
- Vöðvaverkir
- Liðverkir
- Höfuðverkur
- Þreyta
- Almenn vanlíðan (lasleiki)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Ógleði
- Lystarleysi
- Kuldahrollur
- Mar á stungustað
- Hörðnun húðar á stungustað (herslismyndun)
- Hiti

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Bólgnir eitlar (eitlakvilli)
- Sundl
- Niðurgangur
- Uppköst
- Útbrot
- Kláði
- Roði á stungustað (roðapöt)
- Blæðing á stungustað

Aldraðir einstaklingar 65 ára og eldri tilkynntu almennt um færri aukaverkanir samanborið við yngri fullorðna einstaklinga.

Börn 6 mánaða til yngri en 18 ára

Tilkynnt var um aukaverkanirnar hér að neðan í klínískri rannsókn hjá börnum 6 mánaða til yngri en 18 ára.

6 mánaða til yngri en 6 ára

Mjög algengar

- Minnkuð matarlyst
- Eymsli á stungustað
- Syfja
- Skapstygð
- Hiti

Algengar

- Roði á stungustað (roðapöt)
- Hörðnun húðar á stungustað (herslismyndun)
- Uppköst
- Niðurgangur

6 til yngri en 18 ára

Mjög algengar

- Höfuðverkur
- Ógleði
- Minnkuð matarlyst
- Vöðvaverkir
- Liðverkir
- Verkur á stungustað
- Þreyta
- Almenn vanlíðan (lasleiki)

Algengar

- Roði á stungustað (roðapöt)
- Hörðnun húðar á stungustað (herslismyndun)
- Hiti
- Uppköst
- Niðurgangur

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir við almenna notkun á bóluefnum sem árlega eru gefin gegn influensu og við notkun á heimsfaraldursbóluefnum sem eru svipuð Incellipan.

- Tímabundin fækkun blóðflagna sem getur valdið blæðingum eða marblettum (skammvinn blóðflagnafæð)
- Ofnæmisviðbrögð, hugsanlega með mæði, blísturshljóðum við öndun, þrota í hálsi eða sem valda hættulegri lækun blóðþrýstings, sem án meðhöndlunar getur valdið losti. Læknar eru meðvitaðir um að þetta getur gerst og hafa tiltæka bráðameðferð fyrir slík tilvik.
- Taugakvillar eins og verulegir stingir eða taktfastir verkir eftir einni eða fleiri taugum (taugaverkur), náladofi, bólga í taugum (taugabólga), flogaköst (krampar), bólga í miðtaugakerfi (heila- og mænubólga), ein tegund lömunar (Guillain-Barré heilkenni), yfirlið eða yfirliðstilfinning, syfja (svefndrungi)
- Óreglulegur eða kraftmikill hjartsláttur (hjartsláttarónot), hjartsláttur sem er hraðari en venjulega (hraðtaktur)
- Bólga í æðum sem getur valdið útbrotum, liðverkjum og nýrnnavandamálum (æðabólga)

- Útbreidd viðbrögð í húð, þ.m.t. ofsakláði, ósértæk útbrot, óeðlilegur þroti í húð, venjulega í kringum augu, varir, tungu, hendur eða fætur, vegna ofnæmisviðbragða (ofsabjúgur)
- Mikill þroti í bólusetnum útlím
- Hósti
- Verkur í útlímum, slappleiki í vöðvum
- Verkur í kvið
- Almennur slappleiki (þróttleysi)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Incellipan

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á eftir EXP. Fyrningardagsetningin er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa. Fargið ef bóluefnið hefur frosið. Geymið áfylltu sprautuna í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Incellipan inniheldur

- Virkt innihaldsefni:

Virka innihaldsefni bóluefnisins er hreinsuð veiruprótein (kallast rauðkornakekkir og nevrámíníasi) sem eru unnin úr stofni influensuveiru sem er í samræmi við ráðleggingar Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO) og ákvörðun Evrópusambandsins í opinberlega yfirlýstum heimsfaraldri.

Einn skammtur (0,5 ml) af bóluefninu inniheldur 7,5 míkrogrömm af rauðkornakökkum úr influensuveirustofni, A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) sem var ræktaður í Madin Darby nýrnafrumum úr hundum (MDCK) (þetta er sérstaka frumuræktin sem influensuveiran er ræktað í).

Ónæmisglæðir: MF59C.1 er innifalið í bóluefninu sem ónæmisglæðir. Ónæmisglæðar eru efni sem eru innifalin í tilteknum bóluefnum til að flýta fyrir, bæta og/eða lengja verndandi áhrif bóluefnisins. MF59C.1 er ónæmisglæðir sem inniheldur skvalen, pólýsorbat 80, sorbitantríóleat, natríumsítrat og sítrónusýru.

- Önnur innihaldsefni:

Önnur innihaldsefni eru: natríumklóríð, kalíumklóríð, magnesíumklóríð hexahýdrat, tvínatríumfosfat tvíhýdrat, kalíumtvíhýdrógenfosfat og vatn fyrir stungulyf, sjá kafla 2 Incellipan inniheldur natríum og kalíum.

Lýsing á útliti Incellipan og pakkningastærðir

Incellipan er mjólkurhvít dreifa

Það kemur í sprautu sem er tilbúin til notkunar og inniheldur stakan skammt (0,5 ml) til inndælingar, í pakkningu með 10 áfylltum sprautum og með Luer-Lock kerfi. Nálar fylgja ekki með.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Incellipan hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.

Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Tryggja þarf að viðeigandi læknismeðferð og eftirlit séu alltaf tiltæk án tafar ef mjög sjaldgæf tilvik bráðaofnæmis koma fyrir í kjölfar bólusetningarinnar.

Hristið varlega fyrir notkun. Eftir að Incellipan hefur verið hrist er eðlilegt útlit þess mjólkurhvít dreifa.

Bóluefnið á að skoða með tilliti til agna og mislitunar fyrir gjöf. Ekki má gefa bóluefnið ef vart verður við agnir og/eða breytingar á útliti þess.

Til að nota áfylltu sprautuna án nálar sem fylgir Luer-Lock kerfinu skal fjarlægja lokið af enda sprautunnar með því að skrúfa það af rangsælis. Þegar lokið hefur verið fjarlægt á að festa nál við sprautuna með því að skrúfa hana á réttsælis þar til hún læsist. Notið sæfða nál af viðeigandi stærð fyrir inndælingu í vöðva. Þegar nálin er læst á sínum stað skal fjarlægja nálarhlífina og gefa bóluefnið.