

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Incellipan sospensione iniettabile in siringa preriempita  
Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato, preparato in colture cellulari).

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Antigeni di superficie del virus dell'influenza (emoagglutinina e neuraminidasi), inattivati, del ceppo\*:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) equivalente (NIBRG-23)      7,5 microgrammi\*\*  
per dose da 0,5 mL

- \* propagato in cellule di rene canino Madin Darby (MDCK)
- \*\* espressi in microgrammi di emoagglutinina.

Adiuvante MF59C.1 contenente, per ogni dose da 0,5 mL:

squalene	9,75 milligrammi
polisorbato 80	1,175 milligrammi
sorbitan trioleato	1,175 milligrammi
sodio citrato	0,66 milligrammi
acido citrico	0,04 milligrammi

Questo vaccino è conforme alle raccomandazioni dell'OMS e alla decisione dell'UE in una situazione di pandemia ufficialmente dichiarata.

Incellipan può contenere residui in tracce di beta-propiolattone, polisorbato 80 e cetiltrimetilammonio bromuro, utilizzati durante il processo di produzione (vedere paragrafo 4.3).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile (iniezione).  
Sospensione bianca lattiginosa.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Incellipan è indicato per l'immunizzazione attiva contro l'influenza in una pandemia ufficialmente dichiarata.

Incellipan deve essere usato in conformità alle raccomandazioni ufficiali.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

### Posologia

#### *Adulti e bambini dai 6 mesi di età*

Incellipan è somministrato per via intramuscolare come ciclo di 2 dosi da 0,5 mL ciascuna. Si raccomanda di somministrare la seconda dose 3 settimane dopo la prima.

#### *Anziani*

Non è richiesto un adeguamento della dose nei soggetti anziani di età  $\geq 65$  anni.

#### *Popolazione pediatrica (prima infanzia di età < 6 mesi)*

La sicurezza e l'efficacia di Incellipan nella prima infanzia con età inferiore a 6 mesi non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### *Dose di richiamo*

La necessità di una o più dosi di richiamo dopo la schedula di vaccinazione primaria non è stata stabilita. Un calo precoce dei livelli di anticorpi è stato osservato, in particolare negli adulti (vedere paragrafo 5.1).

### Modo di somministrazione

Incellipan deve essere somministrato per via intramuscolare.

Per i soggetti di età pari o superiore a 12 mesi, la sede di iniezione preferibile è il muscolo deltoide della parte superiore del braccio; nella prima infanzia con età compresa tra 6 e meno di 12 mesi, la sede di iniezione preferibile è la coscia anterolaterale.

Il vaccino non deve essere iniettato per via intravascolare, sottocutanea o intradermica.

Il vaccino non deve essere miscelato con altri vaccini o medicinali nella stessa siringa.

Per le precauzioni da adottare prima della somministrazione del vaccino, vedere paragrafo 4.4.

Per le istruzioni sulla manipolazione e sullo smaltimento, vedere paragrafo 6.6.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a possibili residui in tracce, quali beta-propiolattone, cetiltrimetilammonio bromuro e polisorbato 80. Anamnesi di reazione anafilattica (ossia rischiosa per la vita) dopo una precedente dose di vaccino influenzale.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

### Ipersensibilità e anafilassi

Devono essere sempre prontamente disponibili trattamento e supervisione medica adeguati in caso di una reazione anafilattica dopo la somministrazione del vaccino. È raccomandata un'attenta osservazione per almeno 15 minuti dopo la vaccinazione.

### Reazioni collegate ad ansietà

Reazioni collegate ad ansietà, incluse reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate a stress, possono verificarsi in associazione alla vaccinazione come risposta psicogena all'iniezione con ago. È importante che siano in atto precauzioni per evitare lesioni causate da mancamento.

### Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere rimandata nelle persone con malattia febbrile acuta severa o infezione acuta. Tuttavia, la presenza di infezione minore e/o febbre leggera non deve determinare il rinvio della vaccinazione.

### Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come per altre iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti sottoposti a terapia anticoagulante o affetti da trombocitopenia o disturbo della coagulazione (come emofilia), perché in tali soggetti possono manifestarsi sanguinamento o lividura in seguito alla somministrazione intramuscolare.

### Limitazioni dell'efficacia del vaccino

Non è stato definito alcun correlato immunitario di protezione per l'influenza A (H5N1).

Sulla base delle risposte immunitarie umorali al ceppo vaccinale A/turkey/Turkey/1/2005 dopo due dosi di Incellipan, è possibile, come per qualsiasi vaccino, che una risposta immunitaria protettiva non venga prodotta in tutti i soggetti vaccinati.

Un certo grado di immunità da reattività crociata è stato osservato nei confronti di virus H5N1 di cladi differenti da quella del ceppo vaccinale. Tuttavia, non è noto il grado di protezione che può essere indotto verso ceppi H5N1 di altri sottotipi o cladi (vedere paragrafo 5.1).

### Durata della protezione

La durata della protezione dopo la schedula di vaccinazione primaria non è nota.

Una riduzione dei titoli anticorpali è stata osservata in una valutazione eseguita 6 e 12 mesi dopo la serie di vaccinazione primaria con il ceppo A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1).

### Soggetti immunocompromessi

L'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino non sono state valutate in soggetti immunocompromessi, inclusi i soggetti sottoposti a terapia immunosoppressiva. La risposta immunitaria di Incellipan può essere inferiore nei soggetti con immunosoppressione e può essere insufficiente a conferire protezione.

### Convulsioni

Sebbene non vi siano dati post-marketing relativi all'uso di Incellipan, casi di convulsioni (con e senza febbre) sono stati segnalati durante la pandemia del 2009 per i vaccini H1N1 prodotti con l'adiuvante MF59, analogamente utilizzato in Incellipan.

La maggior parte dei casi di convulsioni febbrili si è verificata nei soggetti pediatrici. Alcuni casi sono stati osservati in soggetti con anamnesi di epilessia. Deve essere prestata particolare attenzione ai soggetti che soffrono di epilessia e il medico deve informare i destinatari dei vaccini (o i genitori) della possibilità che si manifestino convulsioni (vedere paragrafo 4.8).

## Eccipienti con effetti noti

### *Sodio*

Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

### *Potassio*

Questo vaccino contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè essenzialmente ‘senza potassio’.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione**

Non sono stati effettuati studi d’interazione. Se Incellipan viene somministrato in concomitanza con altri vaccini iniettabili, i vaccini devono essere sempre somministrati in arti separati. Deve essere considerato che le reazioni avverse possono essere potenziate.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

I dati relativi all’uso di Incellipan in donne in gravidanza sono limitati.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Gli operatori sanitari devono valutare il beneficio e i potenziali rischi della somministrazione del vaccino in donne in gravidanza, tenendo in considerazione le raccomandazioni ufficiali.

### Allattamento

Incellipan non è stato valutato durante l’allattamento. Non si prevede che il vaccino sia escreto nel latte materno e non si prevedono effetti sui neonati/lattanti allattati.

### Fertilità

Uno studio di tossicità riproduttiva e dello sviluppo in femmine di coniglio trattate con Incellipan non ha rivelato una compromissione della fertilità.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull’uso di macchinari**

Incellipan non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti indesiderati elencati al paragrafo 4.8 possono influire sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

#### *Adulti di età pari o superiore a 18 anni*

Le reazioni avverse locali e sistemiche più comuni segnalate negli adulti nei 7 giorni successivi alla somministrazione sono state dolore in sede di iniezione (51%), stanchezza (22%), cefalea (20%), malessere (19%), mialgia (14%) e artralgia (11%).

Reazioni severe nei soggetti che hanno ricevuto aH5N1c sono state segnalate nell’1% dei soggetti o meno, per ciascuna reazione. La reattogenicità è stata più elevata dopo la prima dose rispetto alla seconda.

## Tabella delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse si basa su tre studi clinici condotti in 3 579 soggetti (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse sono elencate in base alla convenzione sulla frequenza e alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA seguenti: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ).

**Tabella 1. Reazioni avverse segnalate negli adulti di età pari o superiore a 18 anni**

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (<math>\geq 1/1\ 000, &lt; 1/100</math>)</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			Linfoadenopatia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea		Capogiro
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Perdita dell'appetito, nausea	Diarrea, vomito
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			Eruzione cutanea, prurito
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Mialgia, artralgia		
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Dolore in sede di iniezione, stanchezza, malessere	Brividi, lividura in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione, febbre	Eritema in sede di iniezione, emorragia in sede di iniezione

## Popolazione anziana

I soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni hanno segnalato in genere un minore numero di reazioni sollecitate locali e sistemiche rispetto agli adulti più giovani.

## Popolazione pediatrica da 6 mesi a meno di 18 anni di età

I dati relativi alla sicurezza clinica per Incellipan nei bambini da 6 mesi a meno di 18 anni di età sono stati raccolti nello Studio V89\_11.

Si trattava di uno studio multicentrico di fase 2, randomizzato, controllato, in cieco per l'osservatore, condotto in bambini da 6 mesi a meno di 18 anni di età che hanno ricevuto due dosi di vaccino da 0,5 mL (7,5 mcg di emoagglutinina (*haemagglutinin*, HA) di H5N1 con 0,25 mL di MF59) oppure da 0,25 mL (3,75 mcg di HA di H5N1 con 0,125 mL di MF59), a distanza di 21 giorni.

In totale, 658 soggetti nella popolazione valutabile per la sicurezza hanno ricevuto almeno una dose (dose da 7,5 mcg, N = 329; dose da 3,75 mcg, N = 329).

Le reazioni avverse sollecitate locali e sistemiche sono state rilevate per 7 giorni post-vaccinazione, dopo ogni vaccinazione in tutti i bambini, suddivisi in due coorti di età (da 6 mesi a < 6 anni e da 6 a < 18 anni).

Sia nel gruppo che ha ricevuto la dose da 7,5 mcg che nel gruppo che ha ricevuto la dose da 3,75 mcg, la maggior parte delle reazioni avverse sollecitate locali e sistemiche è stata di intensità lieve o moderata e si è risolta entro alcuni giorni. La frequenza delle reazioni avverse sollecitate locali e sistemiche è stata simile tra i gruppi che avevano ricevuto la dose da 7,5 mcg e da 3,75 mcg.

Le reazioni sollecitate locali e sistemiche più comuni ( $\geq 10\%$ ) segnalate nei 7 giorni successivi alla somministrazione di Incellipan nei bambini da 6 mesi a meno di 6 anni di età sono state dolorabilità in sede di iniezione (56%), irritabilità (30%), sonnolenza (25%), cambiamento delle abitudini alimentari (18%) e febbre (16%).

Le reazioni locali e sistemiche sollecitate più comuni ( $\geq 10\%$ ) segnalate nei 7 giorni successivi alla somministrazione di Incellipan nei bambini da 6 e meno di 18 anni di età sono state dolore in sede di iniezione (68%), mialgia (30%), stanchezza (27%), malessere (25%), cefalea (22%), perdita dell'appetito (14%), nausea (13%) e artralgia (13%).

Le reazioni avverse locali e sistemiche segnalate nei soggetti che avevano ricevuto le dosi di aH5N1c da 7,5 mcg o da 3,75 mcg nello Studio V89\_11 sono riportate di seguito nella Tabella 2.

Le reazioni avverse segnalate sono elencate in base alla convenzione sulla frequenza e alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA seguenti: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ).

**Tabella 2. Reazioni avverse nei bambini da 6 mesi a meno di 18 anni di età**

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza	
		Da 6 mesi a < 6 anni di età	Da 6 a < 18 anni di età
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		Molto comune
Patologie gastrointestinali	Nausea		Molto comune
	Appetito ridotto <sup>1</sup>	Molto comune	Molto comune
	Vomito	Comune	Comune
	Diarrea	Comune	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia		Molto comune
	Artralgia		Molto comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore/dolorabilità in sede di iniezione <sup>2</sup>	Molto comune	Molto comune
	Eritema in sede di iniezione	Comune	Comune
	Indurimento in sede di iniezione	Comune	Comune
	Stanchezza		Molto comune
	Sonnolenza <sup>3</sup>	Molto comune	
	Malessere		Molto comune
	Irritabilità	Molto comune	
Febbre	Molto comune <sup>4</sup>	Comune	

<sup>1</sup> I termini “Cambiamento delle abitudini alimentari” e “Perdita dell'appetito” sono stati rilevati rispettivamente nei bambini da 6 mesi a < 6 anni di età e nei bambini da 6 a < 18 anni di età

<sup>2</sup> Dolorabilità in sede di iniezione è stata rilevata nei bambini da 6 mesi a < 6 anni di età

<sup>3</sup> Il termine “Sonnolenza” è stato rilevato nei bambini da 6 mesi a < 6 anni di età.

<sup>4</sup> Nella fascia di età da 6 mesi a < 6 anni di età, febbre è stata segnalata in una percentuale del 16% nei soggetti che hanno ricevuto la dose da 7,5 mcg e dell'8% nei soggetti che hanno ricevuto la dose da 3,75 mcg.

*Descrizione di reazioni avverse selezionate*

Non esiste esperienza post-marketing a seguito della somministrazione di Incellipan. Tuttavia, i seguenti eventi avversi post-marketing sono stati segnalati dopo l'uso di vaccini influenzali in generale (Tabella 3).

**Tabella 3. Esperienza post-marketing segnalata dopo l'uso di vaccini influenzali in generale**

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazione avversa<sup>1</sup></b>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Reazioni allergiche, quali ipersensibilità immediata, anafilassi inclusi dispnea, broncospasmo, edema della laringe, in rari casi con conseguente shock anafilattico
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Nevralgia, parestesia, neurite, convulsioni, encefalomielite, sindrome di Guillain-Barré, reazioni collegate ad ansietà dovuta a vaccinazione incluse presincope e sincope
<b>Patologie vascolari</b>	Vasculite, che può essere associata a interessamento renale transitorio
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Reazioni cutanee generalizzate, quali orticaria, eruzione cutanea aspecifica, e reazioni allergiche locali incluso angioedema
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Gonfiore esteso dell'arto vaccinato

<sup>1</sup> Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Inoltre, i seguenti eventi avversi sono stati segnalati dalla sorveglianza post-marketing con aH1N1 (un vaccino influenzale monovalente autorizzato per l'uso dai 6 mesi di età in poi durante la pandemia influenzale del 2009 e contenente lo stesso adiuvante MF59 di Incellipan) (Tabella 4).

**Tabella 4. Esperienza post-marketing segnalata dopo l'uso di un vaccino influenzale pandemico simile (aH1N1)**

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazione avversa<sup>1</sup></b>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Sonnolenza
<b>Patologie cardiache</b>	Palpitazioni, tachicardia
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Tosse
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Dolore addominale
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Debolezza muscolare, dolore agli arti
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Astenia

<sup>1</sup> Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del



medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

#### 4.9 Sovradosaggio

Non esiste esperienza di sovradosaggio con il vaccino Incellipan. In caso di sovradosaggio, sono raccomandati il monitoraggio delle funzioni vitali e un possibile trattamento sintomatico.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccino influenzale, codice ATC: J07BB02.

Questo paragrafo descrive l'esperienza clinica con il vaccino pre-pandemico.

I vaccini pre-pandemici contengono antigeni influenzali diversi da quelli presenti nei virus influenzali attualmente in circolazione. Questi antigeni possono essere considerati antigeni "nuovi" e simulano una situazione in cui la popolazione destinataria della vaccinazione è immunologicamente naïve. I dati ottenuti con il vaccino pre-pandemico sosterranno una strategia vaccinale che sarà probabilmente utilizzata per il vaccino pandemico: i dati clinici di immunogenicità, sicurezza e reattogenicità ottenuti con i vaccini pre-pandemici sono pertinenti per i vaccini pandemici.

#### Adulti

Lo Studio V89\_18 era uno studio multicentrico di fase 3, randomizzato, controllato, in cieco per l'osservatore, condotto negli Stati Uniti in adulti di età pari o superiore a 18 anni, che hanno ricevuto aH5N1c o placebo sotto forma di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), a distanza di 21 giorni. In totale, 2 988 soggetti (da 18 a < 65 anni di età N = 1 488; ≥ 65 anni di età N = 1 500) nella popolazione per protocollo hanno ricevuto entrambe le dosi di aH5N1c (N = 2 249) o placebo (N = 739). I titoli anticorpali di inibizione dell'emoagglutinazione (*haemagglutination inhibition*, HI) nei confronti del ceppo A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) sono stati valutati nel siero ottenuto 21 giorni dopo la seconda dose.

I titoli di HI sono stati valutati secondo criteri prespecificati per la percentuale di soggetti con sieroconversione (definita come titolo di HI pre-vaccinazione < 1:10 e titolo di HI post-vaccinazione ≥ 1:40, oppure titolo di HI pre-vaccinazione ≥ 1:10 e aumento di ≥ 4 volte il titolo di HI) e la percentuale di soggetti con un titolo di HI ≥ 1:40. La valutazione della percentuale di soggetti con sieroconversione o titolo di HI ≥ 1:40 dopo la vaccinazione è stata eseguita per fascia di età (da 18 a < 65 anni e ≥ 65 anni). I criteri di successo prevedevano che il limite inferiore dell'IC al 95% a due code per la percentuale di soggetti con sieroconversione fosse ≥ 40% per i soggetti da 18 a < 65 anni di età e ≥ 30% per i soggetti ≥ 65 anni di età. Per la percentuale di soggetti con titolo di HI > 1:40, il limite inferiore dell'IC al 95% a due code doveva essere ≥ 70% per i soggetti da ≥ 18 a meno di 65 anni di età e ≥ 60% per i soggetti ≥ 65 anni di età.

Nei soggetti da 18 a meno di 65 anni di età e nei soggetti ≥ 65 anni di età, i criteri prespecificati per la percentuale di soggetti con sieroconversione e titolo di HI ≥ 1:40 sono stati soddisfatti 21 giorni dopo la seconda vaccinazione (Tabella 5). Nello Studio V89\_04 per adulti da 18 a meno di 65 anni di età e nello Studio V89\_13 per adulti di età pari o superiore a 65 anni, sono stati osservati risultati di immunogenicità paragonabili.

**Tabella 5. Tassi di sieroconversione, percentuale di soggetti con titoli di HI  $\geq$  1:40 e rapporti delle medie geometriche (GMR) dei titoli in seguito a aH5N1c o placebo (21 giorni dopo 2 vaccinazioni) (PPS<sup>a</sup> – Studio V89\_18)**

	Adulti da 18 a meno di 65 anni di età		Adulti di età pari o superiore a 65 anni	
	aH5N1c (N = 1 076)	Placebo (N = 349)	aH5N1c (N = 1 080)	Placebo (N = 351)
<b>Sieroconversione<sup>b</sup> (IC al 95%)</b>	79,9% (77,4; 82,3)	0,3% (0,0; 1,6)	54,0% (51,0; 57,0)	1,7% (0,6; 3,7)
<b>Titolo di HI <math>\geq</math> 1:40 (IC al 95%)</b>	95,0% (93,4; 96,2)	8,5% (5,9; 12,1)	85,7% (83,3; 87,9)	20,8% (16,6; 25,8)
<b>GMR Giorno 43/Giorno 1<sup>c</sup> (IC al 95%)</b>	12,7 (11,9; 13,5)	0,8 (0,7; 0,9)	4,9 (4,6; 5,2)	0,8 (0,8; 0,9)

<sup>a</sup> PPS: (*per-protocol set*) gruppo per protocollo, soggetti che hanno correttamente ricevuto 2 dosi di aH5N1c secondo il protocollo dello studio

<sup>b</sup> Sieroconversione è definita come titolo di HI pre-vaccinazione  $<$  1:10 e titolo di HI post-vaccinazione  $\geq$  1:40, oppure titolo di HI pre-vaccinazione  $\geq$  1:10 e aumento di  $\geq$  4 volte il titolo di HI

<sup>c</sup> Media geometrica dei titoli di HI al Giorno 43 rispetto al Giorno 1

Il **grassetto** indica che il criterio prespecificato è stato soddisfatto, ossia un limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% a due code per la sieroconversione  $\geq$  40% e, per la percentuale di soggetti con titoli di anticorpi di HI  $\geq$  1:40, un limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% a due code  $\geq$  70% per i soggetti da 18 a meno di 65 anni di età e  $\geq$  60% per i soggetti di età pari o superiore a 65 anni.

Il test di microneutralizzazione (MN) è stato utilizzato per misurare la risposta immunologica nei confronti del ceppo omologo in un sottogruppo di 76 adulti da 18 a  $<$  65 anni di età nello Studio V89\_18. Utilizzando il test MN, un aumento di almeno 4 volte dei titoli dal basale al Giorno 43 è stato conseguito nel 90% dei soggetti e un aumento di 24 volte delle medie geometriche dei titoli (GMT) è stato conseguito al Giorno 43 rispetto al Giorno 1.

Una riduzione dei titoli anticorpali è stata osservata 6 mesi dopo la serie di vaccinazione primaria con il ceppo A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1), con GMR di 1,53 [IC al 95%: 1,44; 1,61] negli adulti da 18 a  $<$  65 anni di età e di 0,97 [IC al 95%: 0,91; 1,02] negli adulti  $\geq$  65 anni di età. GMR leggermente più elevate ma nel complesso paragonabili sono state osservate al punto di rilevazione temporale a 12 mesi degli studi di fase 2 V89\_04 (GMR 1,95 [IC al 95%: 1,73; 2,19] negli adulti da 18 a  $<$  65 anni di età e V89\_13 (GMR 1,97 [IC al 97,5%: 1,76; 2,2] negli adulti  $\geq$  65 anni di età. Non sono disponibili dati oltre i 12 mesi.

#### Dati di reattività crociata negli adulti

##### *Risposta immunitaria da reattività crociata prodotta da A/turkey/Turkey/1/2005 (clade 2.2.1)*

Negli studi di fase 2, V89\_04 e V89\_13, le risposte immunitarie sono state valutate nei confronti di cinque ceppi eterologhi di H5N1: 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) e A/Vietnam/1203/2004 (clade 1) tre settimane dopo la seconda vaccinazione. Le medie geometriche dei titoli (GMT) di HI al Giorno 43 rispetto al Giorno 1 sono aumentate tra 2 e 7,3 volte nei soggetti da 18 a  $<$  65 anni di età (Studio V89\_04) e tra 1,5 e 4,8 volte nei soggetti  $\geq$  65 anni di età (Studio V89\_13). La percentuale di soggetti con sieroconversione o titolo di HI  $\geq$  1:40 al Giorno 43 variava dal 28% al 64% nei soggetti da 18 a  $<$  65 anni di età e dal 17% al 57% nei soggetti  $\geq$  65 anni di età. La Tabella 6 presenta i dati delle risposte immunitarie nei confronti dei ceppi eterologhi di H5N1.

**Tabella 6. Tassi di sieroconversione, percentuale di soggetti con titoli di HI  $\geq$  1:40 e rapporti delle medie geometriche (GMR) dei titoli in seguito ad aH5N1c (21 giorni dopo 2 vaccinazioni) nei confronti di ceppi eterologhi di H5N1 in soggetti da 18 a  $<$  65 anni di età e  $\geq$  65 anni di età (FAS<sup>a</sup> – Studio V89\_04 e V89\_13)**

	<b>Adulti da 18 a meno di 65 anni di età (V89_04)</b>				
	<b>N = 69</b>				
	<b>A/Anhui/ 1/2005</b>	<b>A/Egypt/ N03072/2010</b>	<b>A/Hubei/ 1/2010</b>	<b>A/Indonesia/ 5/2005</b>	<b>A/Vietnam/ 1203/2004</b>
<b>Sieroconversione<sup>b</sup></b> <b>(IC al 97,5%)</b>	28% (16; 41)	55% (41; 69)	55% (41; 69)	35% (22; 49)	52% (38; 66)
<b>Titolo di HI</b> <b>≥ 1:40</b> <b>(IC al 97,5%)</b>	28% (16; 41)	58% (44; 71)	64% (50; 76)	35% (22; 49)	54% (40; 67)
<b>GMR</b> <b>Giorno 43/Giorno 1<sup>c</sup></b> <b>(IC al 95%)</b>	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)
	<b>Adulti ≥ 65 anni di età (V89_13)</b>				
	<b>N = 35</b>				
<b>Sieroconversione<sup>b</sup></b> <b>(IC al 95%)</b>	17% (6; 36)	43% (24; 63)	46% (27; 66)	26% (11; 46)	43% (24; 63)
<b>Titolo di HI</b> <b>≥ 1:40</b> <b>(IC al 95%)</b>	17% (6; 36)	49% (29; 68)	57% (37; 76)	26% (11; 46)	51% (32; 71)
<b>GMR</b> <b>Giorno 43/Giorno 1<sup>c</sup></b> <b>(IC al 95%)</b>	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)

<sup>a</sup> FAS: (*full analysis set*) set di dati per l'analisi completa, soggetti che hanno ricevuto almeno una vaccinazione di studio e che hanno fornito i dati di immunogenicità al Giorno 1 e al Giorno 43

<sup>b</sup> Sieroconversione è definita come titolo di HI pre-vaccinazione < 1:10 e titolo di HI post-vaccinazione ≥ 1:40, oppure titolo di HI pre-vaccinazione ≥ 1:10 e aumento di ≥ 4 volte il titolo di HI

<sup>c</sup> Media geometrica dei titoli di HI al Giorno 43 rispetto al Giorno 1.

Utilizzando il test di microneutralizzazione (MN) nei confronti dei 5 ceppi eterologhi, un aumento di 4 volte dei titoli dal basale al Giorno 43 è stato conseguito dal 32% al 88% dei soggetti da 18 a < 65 anni di età e dal 26% al 74% dei soggetti ≥ 65 anni di età. Le GMT di MN al Giorno 43 rispetto al Giorno 1 sono aumentate tra 4,8 e 34 volte nei soggetti da 18 a < 65 anni di età (Studio V89\_04) e tra 3,7 e 12 volte nei soggetti ≥ 65 anni di età (Studio V89\_13).

#### Popolazione pediatrica da 6 mesi a meno di 18 anni di età

I dati di immunogenicità per aH5N1c nei bambini di età compresa tra 6 mesi e < 18 anni sono stati valutati nello Studio V89\_11. Si trattava di uno studio multicentrico randomizzato, controllato, in cieco per l'osservatore, condotto in bambini da 6 mesi a meno di 18 anni di età che hanno ricevuto due dosi da 7,5 mcg di HA di H5N1 con MF59 per 0,5 mL oppure da 3,75 mcg di HA di H5N1 con MF59 per 0,25 mL, a distanza di 21 giorni.

In totale, 577 soggetti nella popolazione per l'analisi completa hanno ricevuto la dose da 7,5 mcg (N = 329) o la dose da 3,75 mcg (N = 329). I soggetti sono stati suddivisi in tre coorti di età: da 6 a < 36 mesi (N = 177), da 3 a < 9 anni (N = 193) e da 9 a < 18 anni (N = 207); il 53% dei soggetti era di sesso maschile. Il 73% dei partecipanti era asiatico, il 22% bianco e il 3% nero o afroamericano. I titoli anticorpali di HI nei confronti del ceppo A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) sono stati valutati nel siero ottenuto 21 giorni dopo la seconda dose nelle tre coorti di età (da 6 a < 36 mesi, da 3 a < 9 anni e da 9 a < 18 anni).

La percentuale di soggetti con sieroconversione e titolo di HI ≥ 1:40 dopo la vaccinazione è stata valutata secondo criteri prespecificati. I criteri di successo per la percentuale di soggetti con sieroconversione prevedevano che il limite inferiore dell'IC al 97,5% a due code dovesse essere

≥ 40% e, per la percentuale di soggetti con titolo di HI > 1:40, che il limite inferiore dell'IC al 97,5% a due code dovesse essere ≥ 70% per tutte le tre coorti di età.

In tutte le tre coorti di età (da 6 a < 36 mesi, da 3 a < 9 anni e da 9 a < 18 anni) i criteri prespecificati per la percentuale di soggetti con sieroconversione e titolo di HI ≥ 1:40 sono stati soddisfatti 21 giorni dopo la seconda vaccinazione con la dose da 7,5 mcg o da 3,75 mcg. La Tabella 7 presenta i dati per la dose raccomandata.

**Tabella 7. Tassi di sieroconversione, percentuale di soggetti con titoli di HI ≥ 1:40 e rapporti delle medie geometriche (GMR) dei titoli in seguito a vaccinazione con aH5N1c nello Studio V89\_11 (FAS<sup>a</sup>)**

<b>Formulazione: 7,5 mcg di HA / 100% MF59</b>				
	<b>Popolazione complessiva</b>	<b>Sottogruppi di età</b>		
	<b>Da 6 mesi a &lt; 18 anni di età</b>	<b>Da 6 a &lt; 36 mesi</b>	<b>Da 3 a &lt; 9 anni</b>	<b>Da 9 a &lt; 18 anni</b>
<b>Sieroconversione<sup>b</sup> (IC al 97,5%)<sup>c</sup></b>	96% (93-98)  N = 279	99% (94; 100)  N = 84	98% (92; 100)  N = 93	92% (85; 97)  N = 102
<b>Titolo di HI ≥ 1:40 (IC al 97,5%)<sup>c</sup></b>	96% (92-98)  N = 287	98% (92; 100)  N = 91	98% (93; 100)  N = 94	92% (85; 97)  N = 102
<b>GMR Giorno 43/Giorno 1<sup>d</sup> (IC al 97,5%)<sup>c</sup></b>	262 (190-361)  N = 279	302 (192-476)  N = 84	249 (153-404)  N = 93	186 (105-328)  N = 102
<b>Formulazione: 3,75 mcg di HA / 50% MF59</b>				
<b>Sieroconversione<sup>b</sup> (IC al 97,5%)<sup>c</sup></b>	86% (81-90)  N = 288	94% (87-98)  N = 85	86% (77-92)  N = 98	79% (70-86)  N = 105
<b>Titolo di HI ≥ 1:40 (IC al 97,5%)<sup>c</sup></b>	86% (81-90)  N = 288	94% (87-98)  N = 85	86% (77-92)  N = 98	79% (70-86)  N = 105
<b>GMR Giorno 43/Giorno 1<sup>d</sup> (IC al 97,5%)<sup>c</sup></b>	84 (61-116)  N = 288	116 (74-181)  N = 85	73 (44-121)  N = 98	58 (34-101)  N = 105

<sup>a</sup> FAS: set di dati per l'analisi completa, soggetti che hanno ricevuto almeno una dose da 7,5 o da 3,75 mcg di aH5N1c e che hanno fornito i dati di immunogenicità al Giorno 1 e al Giorno 43

<sup>b</sup> Sieroconversione è definita come titolo di HI pre-vaccinazione < 1:10 e titolo di HI post-vaccinazione ≥ 1:40, oppure titolo di HI pre-vaccinazione ≥ 1:10 e aumento di ≥ 4 volte il titolo di HI

<sup>c</sup> IC al 95% utilizzato per i sottogruppi di età

<sup>d</sup> Media geometrica dei titoli di HI al Giorno 43 rispetto al Giorno 1

Il **grassetto** indica che il criterio prespecificato è stato soddisfatto, ossia un limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 97,5% a due code per la sieroconversione ≥ 40% e, per la percentuale di soggetti con titolo di HI ≥ 1:40, un limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 97,5% a due code ≥ 70%.

Il test di microneutralizzazione (MN) è stato utilizzato per valutare la risposta immunologica nei confronti del ceppo omologo (A/turkey/Turkey/1/2005) nei soggetti da 6 mesi a < 18 anni di età (N = 69) che avevano ricevuto la dose da 7,5 mcg nello Studio V89\_11. Utilizzando il test MN, un aumento di almeno 4 volte dei titoli dal basale al Giorno 43 è stato conseguito nel 100% dei soggetti e un aumento di 257 volte delle GMT è stato conseguito al Giorno 43 rispetto al Giorno 1.

Una riduzione dei titoli anticorpali è stata osservata in una valutazione eseguita 12 mesi dopo la serie di vaccinazione primaria con il ceppo A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (GMR dose da 7,5 mcg: 12 [IC al 97,5%: 8,76; 17]; dose da 3,75 mcg: 5,62 [IC al 97,5%: 4,05; 7,81]), ma le GMR erano comunque più elevate rispetto alla popolazione adulta. Non sono disponibili dati oltre i 12 mesi.

#### Dati di reattività crociata nella popolazione pediatrica da 6 mesi a meno di 18 anni di età

##### *Risposta immunitaria da reattività crociata prodotta da A/turkey/Turkey/1/2005 (clade 2.2.1)*

Nei soggetti da 6 mesi a meno di 18 anni di età (Studio V89\_11), le risposte immunitarie sono state valutate nei confronti di cinque ceppi eterologhi di H5N1: 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) e A/Vietnam/1203/2004 (clade 1) tre settimane dopo la seconda vaccinazione. Le GMT di HI il Giorno 43 risultavano aumentate tra 8 e 40 volte rispetto al Giorno 1. La percentuale di soggetti con sieroconversione o titolo di HI  $\geq 1:40$  al Giorno 43 variava dal 32% al 72% nei soggetti da 6 mesi a < 18 anni di età. La Tabella 8 presenta i dati delle risposte immunitarie nei confronti dei ceppi eterologhi di H5N1.

**Tabella 8. Tassi di sieroconversione, percentuale di soggetti con titoli di HI  $\geq 1:40$  e rapporti delle medie geometriche (GMR) dei titoli in seguito ad aH5N1c (21 giorni dopo 2 vaccinazioni) nei confronti di ceppi eterologhi di H5N1 in soggetti da 6 mesi a < 18 anni di età (FAS<sup>a</sup> – Studio V89\_11)**

	<b>Bambini da 6 mesi a &lt; 18 anni di età (V89_11)</b>				
	<b>N = 69</b>				
	<b>A/Anhui/ 1/2005</b>	<b>A/Egypt/ N03072/2010</b>	<b>A/Hubei/ 1/2010</b>	<b>A/Indonesia/ 5/2005</b>	<b>A/Vietnam/ 1203/2004</b>
<b>Sieroconversione<sup>b</sup> (IC al 97,5%)</b>	32% (20; 46)	72% (59; 84)	54% (40; 67)	36% (24; 50)	54% (40; 68)
<b>Titolo di HI <math>\geq 1:40</math> (IC al 97,5%)</b>	32% (20; 46)	72% (59; 84)	54% (40; 67)	36% (24; 50)	54% (40; 68)
<b>GMR Giorno 43/Giorno o 1<sup>c</sup> (IC al 97,5%)</b>	8,4 (4,0; 17)	40 (15; 109)	34 (11; 105)	11 (4,9; 25)	23 (8,5; 60)

<sup>a</sup> FAS: (*full analysis set*) set di dati per l'analisi completa, soggetti che hanno ricevuto almeno una vaccinazione di studio e che hanno fornito i dati di immunogenicità al Giorno 1 e al Giorno 43

<sup>b</sup> Sieroconversione è definita come titolo di HI pre-vaccinazione < 1:10 e titolo di HI post-vaccinazione  $\geq 1:40$ , oppure titolo di HI pre-vaccinazione  $\geq 1:10$  e aumento di  $\geq 4$  volte il titolo di HI

<sup>c</sup> Media geometrica dei titoli di HI al Giorno 43 rispetto al Giorno 1.

I risultati del test MN nei confronti dei 5 ceppi eterologhi hanno evidenziato una sostanziale percentuale di soggetti pediatrici che hanno conseguito un aumento di almeno 4 volte dei titoli MN al Giorno 43, compresa tra l'83% e il 100%. Le GMT di MN al Giorno 43 rispetto al Giorno 1 sono aumentate tra 13 e 160 volte nei soggetti da 6 mesi a < 18 anni di età (Studio V89\_11).

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Incellipan in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione dell'influenza pandemica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

#### Approvazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non pertinente.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

# **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Potassio cloruro  
Magnesio cloruro esaidrato  
Fosfato disodico diidrato  
Diidrogenofosfato di potassio  
Acqua per preparazioni iniettabili.

Per l'adiuvante, vedere paragrafo 2.

## **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

## **6.3 Periodo di validità**

1 anno

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).  
Non congelare. Eliminare il vaccino se è stato congelato.  
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

0,5 mL in siringa preriempita (vetro di tipo I) con stantuffo-tappo (gomma bromobutilica) e dotata di sistema Luer-Lock. Gli aghi non sono inclusi.  
Confezione da 10 siringhe preriempite. Ogni siringa preriempita contiene 1 dose da 0,5 mL.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Agitare delicatamente prima dell'uso. Dopo che è stato agitato, il vaccino si presenta normalmente come sospensione bianca lattiginosa.

Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il contenuto di ogni siringa preriempita per rilevare eventuale particolato e/o alterazione dell'aspetto. Se si osserva una delle due condizioni, non somministrare il vaccino.

Per utilizzare la siringa preriempita dotata di sistema Luer-Lock, rimuovere il cappuccio della punta svitandolo in senso antiorario. Una volta rimosso il cappuccio della punta, applicare l'ago alla siringa

avvitandolo in senso orario fino a quando si blocca. Utilizzare un ago sterile di dimensioni adeguate per l'iniezione intramuscolare. Una volta che l'ago è bloccato in posizione, rimuovere la protezione dell'ago e somministrare il vaccino.

Il vaccino non utilizzato e i rifiuti derivati da tale vaccino devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Seqirus Netherlands B.V.  
Paasheuvelweg 28  
1105BJ Amsterdam  
Paesi Bassi

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1807/001

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI  
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E  
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGHI SPECIFICI DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ  
POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A  
CONDIZIONI**



## **A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Seqirus Inc.  
475 Green Oaks Parkway  
Holly Springs  
NC 27540  
Stati Uniti

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Seqirus Netherlands B.V.  
Paasheuvelweg 28  
1105BJ Amsterdam  
Paesi Bassi

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-*bis* del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
Al fine di confermare l'efficacia di Incellipan, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre uno studio di efficacia osservazionale, non-interventistico, nei bambini e negli adulti, rispetto all'influenza confermata in laboratorio durante la successiva pandemia dichiarata. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali di questo studio.	Dopo la dichiarazione di una pandemia nell'UE e dopo l'attuazione del vaccino pandemico

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA DI CARTONE PER SIRINGA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Incellipan sospensione iniettabile in siringa preriempita  
Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato, preparato in colture cellulari)

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Una dose (0,5 mL) contiene: antigeni di superficie del virus dell'influenza (emoagglutinina e neuraminidasi), inattivati, propagati in cellule di rene canino Madin Darby (MDCK) e adiuvati con MF59C.1, del ceppo:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)                      7,5 microgrammi di emoagglutinina

Adiuvante MF59C.1: squalene, polisorbato 80, sorbitan trioleato, sodio citrato, acido citrico

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: sodio cloruro, potassio cloruro, magnesio cloruro esaidrato, fosfato disodico diidrato, diidrogenofosfato di potassio, acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile.

10 siringhe preriempite (0,5 mL) senza ago

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Agitare delicatamente prima dell'uso.

Uso intramuscolare.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero. Non congelare. Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Seqirus Netherlands B.V.  
Paasheuvelweg 28  
1105BJ Amsterdam  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1807/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA PER SIRINGA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Incellipan iniettabile  
Vaccino influenzale pandemico (H5N1)

i.m.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Usò intramuscolare

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

0,5 mL

**6. ALTRO**



## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### **Incellipan sospensione iniettabile in siringa preriempita**

Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato, preparato in colture cellulari)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Incellipan e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Incellipan
3. Come viene somministrato Incellipan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Incellipan
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Incellipan e a cosa serve**

Incellipan è un vaccino destinato a essere somministrato per prevenire l'influenza in una pandemia ufficialmente dichiarata.

L'influenza pandemica è un tipo di influenza che si verifica a intervalli che variano da meno di 10 anni a molti decenni. Si diffonde rapidamente nel mondo. I segni dell'influenza pandemica sono simili a quelli dell'influenza comune, ma possono essere più gravi.

È usato per prevenire l'influenza provocata dal tipo H5N1 del virus.

Quando una persona riceve il vaccino, il sistema di difesa naturale del corpo (sistema immunitario) produce una propria protezione (anticorpi) nei confronti della malattia. Nessuno dei componenti del vaccino può causare l'influenza.

#### **2. Cosa deve sapere prima di ricevere Incellipan**

##### **Non deve ricevere Incellipan**

- se è allergico
  - ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
  - a beta-propiolattone, polisorbato 80 o cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB), che sono residui in tracce del processo di produzione;
- se ha avuto in passato una reazione allergica grave (ad esempio, anafilassi) a una vaccinazione antinfluenzale precedente

## **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere questo vaccino.

### PRIMA di ricevere questo vaccino

- Il medico o l'infermiere si assicurerà che siano rapidamente disponibili trattamento e supervisione medica adeguati nel caso di una rara reazione anafilattica (reazione allergica molto grave, con sintomi quali respirazione difficoltosa, capogiro, polso debole e rapido ed eruzione cutanea) dopo la somministrazione di Incellipan.
- Informi il medico o l'infermiere se si sente nervoso riguardo alla procedura di vaccinazione o se ha avuto in passato un mancamento dopo un'iniezione.
- Informi il medico o l'infermiere se ha una malattia acuta che include la febbre tra i sintomi. Il medico può decidere di rimandare la vaccinazione fino alla scomparsa della febbre. Tuttavia, è possibile ricevere la vaccinazione in presenza di febbre leggera o di un'infezione delle vie respiratorie superiori come il raffreddore.
- Informi il medico o l'infermiere se ha problemi di sanguinamento, se le compaiono facilmente dei lividi o se usa un medicinale per prevenire la formazione di coaguli di sangue.
- Deve informare il medico o l'infermiere se il suo sistema immunitario è compromesso o se sta ricevendo un trattamento che ha effetti sul sistema immunitario, ad esempio con medicinali contro i tumori (chemioterapia) o corticosteroidi (vedere paragrafo "Altri medicinali e Incellipan").
- Il medico deve informarla della possibilità che si manifestino convulsioni, in particolare se lei ha avuto episodi di epilessia in precedenza.

Come per tutti i vaccini, è possibile che Incellipan non protegga completamente tutte le persone vaccinate.

### **Bambini di età inferiore a 6 mesi**

Il vaccino non è attualmente raccomandato in bambini di età inferiore a 6 mesi, poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questa fascia di età.

### **Altri medicinali e Incellipan**

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica, o se ha ricevuto di recente qualsiasi altro vaccino.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o all'infermiere prima di ricevere questo vaccino. Il medico deve valutare i benefici e i potenziali rischi della somministrazione del vaccino nel suo caso.

Non vi è esperienza sull'uso di Incellipan nelle donne durante l'allattamento. Non si prevede che Incellipan passi nel latte materno e pertanto non sono previsti effetti sui lattanti.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Alcuni degli effetti della vaccinazione riportati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influire temporaneamente sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Attenda fino alla scomparsa di tali effetti prima di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **Incellipan contiene sodio e potassio**

Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo vaccino contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

### 3. Come viene somministrato Incellipan

Il medico o l'infermiere somministrerà il vaccino in conformità alle raccomandazioni ufficiali.

*Adulti e bambini di età pari o superiore a 6 mesi:*

Una dose (0,5 mL) del vaccino sarà iniettata nella parte superiore del braccio (muscolo deltoide) o nella parte superiore della coscia, a seconda dell'età e della massa muscolare.

Una seconda dose di vaccino deve essere somministrata dopo un intervallo di almeno 3 settimane.

### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Incellipan può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

#### **Effetti indesiderati molto gravi**

Dopo la vaccinazione possono verificarsi reazioni allergiche, che possono essere gravi. Informi immediatamente il medico o si rechi al reparto di pronto soccorso dell'ospedale più vicino se si manifestano i seguenti segni o sintomi di una reazione allergica:

- respirazione difficoltosa
- capogiro
- polso debole e rapido
- eruzione cutanea

Se si manifestano questi sintomi, può essere necessario un intervento medico urgente o il ricovero ospedaliero.

#### **Altri effetti indesiderati**

Gli altri effetti indesiderati che possono verificarsi con Incellipan comprendono quelli elencati di seguito.

*Adulti di età pari o superiore a 18 anni*

I seguenti effetti indesiderati si sono verificati con Incellipan in studi clinici negli adulti, inclusi gli anziani:

#### Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10):

- Dolore in sede di iniezione
- Dolore muscolare (mialgia)
- Dolore alle articolazioni (artralgia)
- Mal di testa
- Stanchezza
- Sensazione generale di star poco bene (malessere)

#### Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10):

- Sensazione di star male (nausea)
- Perdita dell'appetito
- Brividi
- Comparsa di lividi in sede di iniezione
- Indurimento della pelle in sede di iniezione (indurimento)
- Febbre

#### Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100):

- Linfonodi gonfi (linfadenopatia)
- Capogiro

- Diarrea
- Vomito
- Eruzione cutanea
- Sensazione di prurito
- Arrossamento in sede di iniezione (eritema)
- Sanguinamento in sede di iniezione (emorragia)

I soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni hanno segnalato in genere un minore numero di reazioni rispetto agli adulti più giovani.

*Bambini da 6 mesi a meno di 18 anni di età*

Gli effetti indesiderati seguenti sono stati segnalati in uno studio clinico con bambini da 6 mesi a meno di 18 anni di età.

Da 6 mesi a meno di 6 anni di età

Molto comune

- Appetito ridotto
- Dolorabilità in sede di iniezione
- Sonnolenza
- Irritabilità
- Febbre

Comune

- Arrossamento in sede di iniezione (eritema)
- Indurimento della pelle in sede di iniezione (indurimento)
- Vomito
- Diarrea

Da 6 a meno di 18 anni di età

Molto comune

- Mal di testa
- Nausea
- Appetito ridotto
- Dolore muscolare (mialgia)
- Dolore alle articolazioni (artralgia)
- Dolore in sede di iniezione
- Stanchezza
- Sensazione generale di star poco bene (malessere)

Comune

- Arrossamento in sede di iniezione (eritema)
- Indurimento della pelle in sede di iniezione (indurimento)
- Febbre
- Vomito
- Diarrea

Gli ulteriori effetti indesiderati seguenti sono stati segnalati con l'uso di vaccini influenzali stagionali in generale e con un vaccino pandemico simile a Incellipan.

- Temporaneo basso numero di piastrine che può portare sanguinamento o comparsa di lividi (trombocitopenia transitoria)
- Reazioni allergiche eventualmente con respiro affannoso, sibilo respiratorio, gonfiore della gola o che provocano una pericolosa riduzione della pressione sanguigna che, in assenza di

trattamento, può portare a shock. I medici sono a conoscenza di questa possibilità e dispongono di trattamenti di emergenza da utilizzare in tali casi

- Disturbi neurologici come dolore lancinante o pulsante intenso lungo uno o più nervi (nevralgia), formicolio (parestesia), infiammazione dei nervi (neurite), attacchi epilettici (convulsioni), infiammazione del sistema nervoso centrale (encefalomielite), un tipo di paralisi (sindrome di Guillain-Barré), svenimento (sincope) o sensazione di stare per svenire (presincope), sonnolenza
- Battito cardiaco irregolare o intenso (palpitazioni), battito cardiaco più rapido del normale (tachicardia)
- Infiammazione dei vasi sanguigni che può causare eruzioni cutanee, dolori alle articolazioni e problemi renali (vasculite)
- Reazioni cutanee generalizzate, comprese orticaria, eruzione cutanea aspecifica, gonfiore anomalo della pelle, che interessa di solito la zona intorno agli occhi, le labbra, la lingua, le mani o i piedi, a causa di una reazione allergica (angioedema)
- Gonfiore esteso dell'arto vaccinato
- Tosse
- Dolore agli arti, debolezza dei muscoli
- Dolore all'addome
- Debolezza generale (astenia)

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il [sistema nazionale di segnalazione](#) riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Incellipan**

Conservi questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Incellipan dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Eliminare il vaccino se è stato congelato. Tenere la siringa prelievitata nell'imballaggio originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Incellipan**

#### **Principio attivo:**

I principi attivi del vaccino sono proteine virali purificate (chiamate emoagglutinina e neuraminidasi) preparate dal ceppo del virus dell'influenza in conformità alle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e alla decisione dell'UE in una situazione di pandemia ufficialmente dichiarata.

Una dose (0,5 mL) del vaccino contiene 7,5 microgrammi di emoagglutinina dal ceppo del virus dell'influenza A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) propagato in cellule di rene canino Madin Darby (MDCK) (si tratta della speciale coltura cellulare in cui viene coltivato il virus dell'influenza).

Adiuvante: MF59C.1 è contenuto in questo vaccino come adiuvante. Gli adiuvanti sono sostanze contenute in alcuni vaccini per accelerare, migliorare e/o prolungare gli effetti protettivi del vaccino.

MF59C.1 è un adiuvante che contiene squalene, polisorbato 80, sorbitan trioleato, sodio citrato e acido citrico.

- Altri componenti:

Gli altri componenti sono: sodio cloruro, potassio cloruro, magnesio cloruro esaidrato, fosfato disodico diidrato, diidrogenofosfato di potassio e acqua per preparazioni iniettabili, vedere paragrafo 2. Incellipan contiene sodio e potassio.

### **Descrizione dell'aspetto di Incellipan e contenuto della confezione**

Incellipan è una sospensione bianca lattiginosa

È fornito in una siringa pronta per l'uso che contiene una dose singola (0,5 mL) iniettabile, in una confezione da 10 siringhe preriempite e dotate di sistema Luer-Lock. Gli aghi non sono inclusi.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Seqirus Netherlands B.V.  
Paasheuvelweg 28  
1105BJ Amsterdam  
Paesi Bassi

### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

A Incellipan è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>.

-----  
Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Devono essere sempre rapidamente disponibili trattamento e supervisione medica adeguati in caso di un raro evento anafilattico dopo la somministrazione del vaccino.

Agitare delicatamente prima dell'uso. Dopo che è stato agitato, Incellipan si presenta normalmente come sospensione bianca lattiginosa.

Prima della somministrazione, il vaccino deve essere ispezionato visivamente per rilevare la presenza di particolato e alterazione del colore. Qualora si osservino particelle estranee e/o una variazione dell'aspetto fisico, non somministrare il vaccino.

Per utilizzare la siringa preriempita senza ago dotata di sistema Luer-Lock, rimuovere il cappuccio della punta svitandolo in senso antiorario. Una volta rimosso il cappuccio della punta, applicare l'ago alla siringa avvitandolo in senso orario fino a quando si blocca. Utilizzare un ago sterile di dimensioni adeguate per l'iniezione intramuscolare. Una volta che l'ago è bloccato in posizione, rimuovere la protezione dell'ago e somministrare il vaccino.