

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Incellipan injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte  
vaksine mot pandemisk influensa (H5N1) (overflateantigen, inaktivert, med adjuvans, fremstilt i  
cellekulturer)

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Influsavirus overflateantigener (hemagglutinin og neuraminidase), inaktiverte, av stamme\*:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-lignende stamme (NIBRG-23) 7,5 mikrogram\*\*  
per 0,5 ml dose

\* dyrket i MDCK (*Madin Darby Canine Kidney*)-celler

\*\* uttrykt i mikrogram hemagglutinin

Adjuvans MF59C.1 inneholder per 0,5 ml dose:

skvalen	9,75 milligram
polysorbat 80	1,175 milligram
sorbitantrioleat	1,175 milligram
natriumsitrat	0,66 milligram
sitronsyre	0,04 milligram

Denne vaksinen er i samsvar med Verdens helseorganisasjons (WHO) anbefalinger og EUs beslutning ved en offisielt erklært pandemisituasjon.

Incellipan kan inneholde reststoffer av betapropiolakton, polysorbat 80 og cetyltrimetylammoniumbromid som brukes i produksjonsprosessen (se pkt. 4.3).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon (injeksjonsvæske).  
Melkehvit suspensjon.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

Incellipan er indisert til aktiv immunisering mot influensa ved en offisielt erklært pandemi.

Incellipan skal brukes i henhold til offisielle anbefalinger.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

#### *Voksne og barn fra 6 måneders alder*

Incellipan administreres intramuskulært som en serie på 2 doser, hver på 0,5 ml. Det anbefales å administrere andre dose 3 uker etter første dose.

#### *Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre  $\geq 65$  år.

#### *Pediatrik populasjon (spedbarn < 6 måneder)*

Sikkerhet og effekt av Incellipan hos spedbarn yngre enn 6 måneder har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### *Boosterdose*

Behovet for boosterdose(r) etter primærvaksinering har ikke blitt fastslått. Tidlig reduksjon av antistoffnivåer har blitt observert, spesielt hos voksne (se pkt. 5.1).

### Administrasjonsmåte

Incellipan skal administreres intramuskulært.

For individer fra 12 måneders alder er foretrukket injeksjonssted deltamuskelen i overarmen; for spedbarn i alderen 6 til under 12 måneder er foretrukket injeksjonssted anterolateralt på låret.

Vaksinen skal ikke injiseres intravenøst, subkutant eller intradermalt.

Vaksinen skal ikke blandes i samme sprøyte med andre vaksiner eller legemidler.

For forholdsregler før administrering av vaksinen, se pkt. 4.4.

For instruksjoner om håndtering og destruksjon, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller mulige reststoffer, slik som betapropiolakton, cetyltrimetylammoniumbromid og polysorbat 80. Anamnese med en anafylaktisk (dvs. livstruende) reaksjon etter en tidligere dose av en influensavaksine.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

#### Overfølsomhet og anafylaksi

Relevant medisinsk behandling og overvåking bør alltid være lett tilgjengelig i tilfelle en anafylaktisk reaksjon etter administrering av vaksinen. Tett observasjon i minst 15 minutter etter vaksinering anbefales.

#### Angstrelaterte reaksjoner

Angstrelaterte reaksjoner, inkludert vasovagale reaksjoner (synkope), hyperventilering og stressrelaterte reaksjoner, kan forekomme i forbindelse med vaksinering som en psykogen respons på injeksjon med nål. Det er viktig at forholdsregler er på plass for å unngå skade ved besvimelse.

## Samtidig sykdom

Vaksinering skal utsettes hos individer med akutt, alvorlig febersykdom eller akutt infeksjon. Forekomst av en mindre infeksjon og/eller lavgradig feber skal imidlertid ikke forsinke vaksinering.

## Trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser

Som andre intramuskulære injeksjoner, skal vaksinen administreres med forsiktighet til individer som får behandling med antikoagulanter eller med trombocytopeni eller koagulasjonsforstyrrelser (slik som hemofili), fordi blødning eller blåmerker kan oppstå etter en intramuskulær administrering hos disse individene.

## Begrensninger i vaksineeffekt

Ingen immunkorrelat for beskyttelse har blitt fastslått for influensa A (H5N1).

Basert på humoral immunrespons på vaksinstamme A/turkey/Turkey/1/2005 etter to doser av Incellipan, er det som med enhver vaksine ikke sikkert at en beskyttende immunrespons fremkalles hos alle som mottar vaksinen.

En viss grad av kryssreaktiv immunitet har blitt observert mot H5N1-virus av andre grupper (clades) enn den i vaksinstammen. Graden av beskyttelse som kan fremkalles mot H5N1-stammer av andre subtyper eller grupper er imidlertid ukjent (se pkt. 5.1).

## Varighet av beskyttelse

Varigheten av beskyttelse etter primærvaksinering er ukjent.

En reduksjon i antistofftitre ble observert ved undersøkelse 6 og 12 måneder etter primærvaksineringsserier med A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-stammen.

## Immunsupprimerte individer

Vaksinens effekt, sikkerhet og immunogenisitet har ikke blitt undersøkt hos immunsupprimerte individer, inkludert de som får immunsuppressiva. Immunresponsen på Incellipan kan være lavere hos immunsupprimerte individer og kan være utilstrekkelig til å gi beskyttelse.

## Kramper

Tilfeller av kramper (med og uten feber) ble rapportert under 2009-pandemien med H1N1-vaksiner tilvirket med samme MF59-adjuvans som i Incellipan. Det er ingen tilgjengelige data på bruk av Incellipan etter markedsføring.

De fleste feberkrampene forekom hos pediatriske forsøkspersoner. Noen tilfeller ble observert hos forsøkspersoner med epilepsi i anamnesen. Det skal utvises spesiell oppmerksomhet hos personer med epilepsi, og legen skal informere vaksinemottakeren (eller foreldre) om muligheten for å få kramper (se pkt. 4.8).

## Hjelpestoffer med kjent effekt

### *Natrium*

Denne vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfri".

### *Kalium*

Denne vaksinen inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per dose, dvs. så godt som "kaliumfri".

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Dersom Incellipan gis samtidig med annen/andre injiserbar(e) vaksine(r), skal vaksinen(e) alltid administreres i separate ekstremiteter. Det skal bemerkes at bivirkninger kan forsterkes.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av Incellipan hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet, se pkt. 5.3.

Helsepersonell skal vurdere fordeler og mulige risikoer ved administrering av vaksinen til gravide kvinner, tatt i betraktning offisielle anbefalinger.

##### Amming

Incellipan har ikke blitt evaluert ved amming. Vaksinen forventes ikke å skilles ut i morsmelk hos mennesker, og det ikke forventet noen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes.

##### Fertilitet

En studie av reproduksjons- og utviklingstoksisitet hos hunnkaniner dosert med Incellipan indikerte ingen reduksjon av fertilitet.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Incellipan har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen av bivirkningene nevnt i pkt. 4.8 kan likevel påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

###### *Voksne fra 18 års alder*

De vanligste lokale og systemiske reaksjonene rapportert hos voksne innen 7 dager etter administrasjon var smerte på injeksjonsstedet (51 %), fatigue (22 %), hodepine (20 %), malaise (19 %), myalgi (14 %) og artralgi (11 %).

Alvorlige reaksjoner hos forsøkspersoner som fikk aH5N1c ble rapportert hos 1 % eller færre forsøkspersoner for hver reaksjon. Reaktogenisiteten var høyere etter første dose enn etter andre dose.

##### Bivirkningstabell

Frekvensen av bivirkninger er basert på tre kliniske studier hos 3 579 forsøkspersoner (se pkt. 5.1).

Bivirkningene er listet opp i henhold til følgende MedDRA frekvenskategorier og organklassesystem: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ).

**Tabell 1: Bivirkninger rapportert hos voksne fra 18 års alder**

<b>MedDRA organklassesystem</b>	<b>Svært vanlige (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Vanlige (<math>\geq 1/100</math> til <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Mindre vanlige (<math>\geq 1/1\ 000</math> til <math>&lt; 1/100</math>)</b>
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>			Lymfadenopati
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	Hodepine		Svimmelhet
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>		Tap av appetitt, kvalme	Diaré, oppkast
<b>Hud- og underhuds- sykdommer</b>			Utslett, pruritus
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	Myalgi, artralgi		
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet</b>	Smerte på injeksjons- stedet, fatigue, malaise	Frysninger, blåmerker på injeksjonsstedet, indurasjon på injeksjonsstedet, feber	Erytem på injeksjonsstedet, blødning på injeksjonsstedet

Eldre populasjon

Eldre fra 65 års alder rapporterte generelt færre etterspurte lokale og systemiske reaksjoner sammenlignet med yngre voksne.

Pediatrisk populasjon i alderen 6 måneder til under 18 år

Kliniske sikkerhetsdata for Incellipan hos barn i alderen 6 måneder til under 18 år ble innhentet i studie V89\_11.

Dette var en fase 2, randomisert, kontrollert, observatørblindet multisenterstudie gjennomført hos barn i alderen 6 måneder til under 18 år som fikk to vaksinedoser på enten 0,5 ml (7,5 mikrog HA av H5N1 med 0,25 ml MF59) eller 0,25 ml (3,75 mikrog HA av H5N1 med 0,125 ml MF59), med 21 dagers mellomrom.

Totalt 658 forsøkspersoner i sikkerhetspopulasjonen fikk minst én dose (7,5 mikrog dose, N = 329; 3,75 mikrog dose, N = 329).

Etterspurte lokale og systemiske bivirkninger ble innhentet i 7 dager etter hver vaksinerings hos alle barn, fordelt på to alderskohorter (6 måneder til < 6 år, og 6 til < 18 år).

I både 7,5 mikrog og 3,75 mikrog dosegruppene var de fleste etterspurte lokale og systemiske bivirkningene milde eller moderate i intensitet og opphørte etter noen få dager. Frekvensen av etterspurte lokale og systemiske bivirkninger var lik for dosene på 7,5 mikrog og 3,75 mikrog.

De vanligste ( $\geq 10\%$ ) etterspurte lokale og systemiske reaksjonene rapportert innen 7 dager etter administrasjon av Incellipan hos barn i alderen 6 måneder til under 6 år var ømhet på injeksjonsstedet (56%), irritabilitet (30%), søvnighet (25%), endrede spisevaner (18%) og feber (16%).

De vanligste ( $\geq 10\%$ ) etterspurte lokale og systemiske reaksjonene rapportert innen 7 dager etter administrasjon av Incellipan hos barn i alderen 6 år til under 18 år var smerte på injeksjonsstedet (68 %), myalgi (30 %), fatigue (27 %), malaise (25 %), hodepine (22 %), tap av appetitt (14 %), kvalme (13 %) og artralgi (13 %).

Lokale og systemiske bivirkninger hos forsøkspersoner som fikk doser på enten 7,5 mikrog eller 3,75 mikrog av aH5N1c i studie V89\_11 er vist nedenfor i tabell 2.

Bivirkningene er listet opp i henhold til følgende MedDRA frekvenskategorier og organklasser: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ).

**Tabell 2: Bivirkninger hos barn i alderen 6 måneder til under 18 år**

MedDRA organklasser	Bivirkninger	Frekvens	
		6 måneder til < 6 år	6 år til < 18 år
Nevrologiske sykdommer	Hodepine		Svært vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme		Svært vanlige
	Nedsatt appetitt <sup>1</sup>	Svært vanlige	Svært vanlige
	Oppkast	Vanlige	Vanlige
	Diaré	Vanlige	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi		Svært vanlige
	Artralgi		Svært vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerte/ømhhet på injeksjonsstedet <sup>2</sup>	Svært vanlige	Svært vanlige
	Erytem på injeksjonsstedet	Vanlige	Vanlige
	Indurasjon på injeksjonsstedet	Vanlige	Vanlige
	Fatigue		Svært vanlige
	Somnolens <sup>3</sup>	Svært vanlige	
	Malaise		Svært vanlige
	Irritabilitet	Svært vanlige	
Feber	Svært vanlige <sup>4</sup>	Vanlige	

<sup>1</sup> Betegnelsene "endrede spisevaner" og "tap av appetitt" ble innhentet hos barn på henholdsvis 6 måneder til < 6 år og 6 år til < 18 år

<sup>2</sup> Ømhhet på injeksjonsstedet ble innhentet hos barn i alderen 6 måneder til < 6 år

<sup>3</sup> Betegnelsen "søvnighet" ble innhentet hos barn i alderen 6 måneder til < 6 år

<sup>4</sup> I aldersgruppen 6 måneder til < 6 år ble feber rapportert med en frekvens på 16 % hos forsøkspersoner som fikk 7,5 mikrog dose og 8 % hos forsøkspersoner som fikk 3,75 mikrog dose.

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Det er ingen erfaring etter markedsføring med administrasjon av Incellipan. Følgende bivirkninger er imidlertid rapportert etter bruk av influensavaksiner generelt etter markedsføring (tabell 3).

**Tabell 3: Erfaring etter markedsføring rapportert etter bruk av influensavaksiner generelt**

<b>MedDRA organklassesystem</b>	<b>Bivirkning<sup>1</sup></b>
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	Allergiske reaksjoner, slik som umiddelbar overfølsomhet, anafylaksi, inkludert dyspné, bronkospasme, larynksødem, som i sjeldne tilfeller medfører anafylaktisk sjokk
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	Nevralgi, parestesi, nevritt, kramper, encefalomyelitt, Guillain-Barrés syndrom, reaksjoner relatert til vaksinasjonsangst, inkludert presynkope og synkope
<b>Karsykdommer</b>	Vaskulitt som kan være forbundet med forbigående nyrepåvirkning
<b>Hud- og underhuds- sykdommer</b>	Generaliserte hudreaksjoner, slik som urtikaria, uspesifikt utslett og lokale allergiske reaksjoner, inkludert angioødem
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	Omfattende hevelse i ekstremitet der vaksinen ble satt

<sup>1</sup>Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

I tillegg er følgende bivirkninger rapportert fra overvåking etter markedsføring av aH1N1 (en monovalent influensavaksine godkjent til bruk fra 6 måneders alder i 2009-influensapandemien, som inneholder samme MF59-adjuvans som Incellipan) (tabell 4).

**Tabell 4: Erfaring etter markedsføring rapportert etter bruk av en tilsvarende vaksine mot pandemisk influensa (aH1N1)**

<b>MedDRA organklassesystem</b>	<b>Bivirkning<sup>1</sup></b>
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	Somnolens
<b>Hjertesykdommer</b>	Palpitasjon, takykardi
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	Hoste
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	Abdominalsmerte
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	Muskelsvakhet, smerte i ekstremiteter
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	Asteni

<sup>1</sup>Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

#### **4.9 Overdosering**

Det er ingen erfaring med overdosering med Incellipanvaksine. Ved overdosering anbefales overvåking av vitale funksjoner og eventuelt symptomatisk behandling.



## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Vaksiner, influensavaksine, ATC-kode J07BB02

Dette punktet beskriver den kliniske erfaringen med pandemiberedskapsvaksinen.

Pandemiberedskapsvaksiner inneholder influensaantigener som er forskjellige fra de i nåværende sirkulerende influensavirus. Disse antigenene kan anses som "nye" antigener og simulerer en situasjon hvor målpopulasjonen for vaksinerer er immunologisk naiv. Data innhentet for pandemiberedskapsvaksinen vil støtte en vaksineringsstrategi som sannsynligvis skal brukes for pandemivaksinen: kliniske data for immunogenisitet, sikkerhet og reaktogenisitet innhentet for pandemiberedskapsvaksiner er relevante for pandemivaksinene.

#### Voksne

Studie V89\_18 var en fase 3, randomisert, observatørblindet, multisenter, kontrollert studie gjennomført i USA hos voksne fra 18 års alder, som fikk enten aH5N1c eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som placebo, med 21 dagers mellomrom. Totalt fikk 2 988 forsøkspersoner (18 til < 65 år N = 1 488; ≥ 65 år N = 1 500) i per protokoll-populasjonen doser av aH5N1c (N = 2 249) eller placebo (N = 739). Antistofftitre for hemming av hemagglutinin (HI) mot A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-stammen ble evaluert i sera innhentet 21 dager etter andre dose.

HI-titre ble undersøkt basert på forhåndsspesifiserte kriterier for andelen av forsøkspersoner med serokonversjon (definert som HI-titer før vaksinerer < 1:10 og HI-titer etter vaksinerer ≥ 1:40, eller HI-titer før vaksinerer ≥ 1:10 og ≥ 4 ganger økning i HI-titer) og andelen av forsøkspersoner med en HI-titer ≥ 1:40. Andelen av forsøkspersoner med serokonversjon eller HI-titer ≥ 1:40 etter vaksinerer ble vurdert etter aldersgruppe (18 til < 65 år og ≥ 65 år). Suksesskriterier krevde at nedre grense av 2-sidig 95 % KI for andelen av forsøkspersoner med serokonversjon skulle være ≥ 40 % for forsøkspersoner i alderen 18 til under 65 år og ≥ 30% for forsøkspersoner ≥ 65 år. For andelen av forsøkspersoner med HI-titer > 1:40 skulle nedre grense av 2-sidig 95 % KI være ≥ 70 % for forsøkspersoner ≥ 18 til under 65 år og ≥ 60 % for forsøkspersoner ≥ 65 år.

Hos forsøkspersoner i alderen 18 til under 65 år og forsøkspersoner ≥ 65 år var de forhåndsspesifiserte kriteriene for andelen av forsøkspersoner med serokonversjon og HI-titer ≥ 1:40 oppfylt 21 dager etter andre vaksinerer (tabell 5). I studie V89\_04 for voksne i alderen 18 til under 65 år og studie V89\_13 for voksne fra 65 års alder, ble det observert sammenlignbare resultater for immunogenisitet.

**Tabell 5. Serokonversjonsrater, prosentandel av forsøkspersoner med HI-titer ≥ 1:40 og geometrisk gjennomsnittsforshold (GMR) for titer etter aH5N1c eller placebo (21 dager etter 2 vaksinerer) (PPS<sup>a</sup> – studie V89\_18)**

	Voksne i alderen 18 til under 65 år		Voksne fra 65 års alder	
	aH5N1c (N = 1 076)	Placebo (N = 349)	aH5N1c (N = 1 080)	Placebo (N = 351)
<b>Serokonversjon<sup>b</sup> (95 % KI)</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>HI-titer ≥ 1:40 (95 % KI)</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 dag 43/dag 1<sup>c</sup> (95 % KI)</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-protokoll-sett, forsøkspersoner som fikk 2 doser av aH5N1c i henhold til studieprotokollen.

<sup>b</sup> Serokonversjon er definert som HI-titer før vaksinerer < 1:10 og HI-titer etter vaksinerer ≥ 1:40, eller HI-titer før vaksinerer ≥ 1:10 og ≥ 4 ganger økning i HI-titer.

<sup>c</sup> Geometrisk gjennomsnittlig HI-titer på dag 43 sammenlignet med dag 1.

**Fet skrift** viser at det forhåndsspesifiserte kriteriet ble oppfylt, dvs. nedre grense av 2-sidig 95 % konfidensintervall for serokonversjon  $\geq 40$  %, og for andelen av forsøkspersoner med HI-antistofftiter  $\geq 1:40$  en nedre grense av 2-sidig 95 % konfidensintervall  $\geq 70$  % for forsøkspersoner i alderen 18 til under 65 år og  $\geq 60$  % for forsøkspersoner fra 65 års alder.

Mikronøytraliserings (MN)-testen ble brukt til å måle immunologisk respons mot den homologe stammen i en undergruppe av 76 voksne i alderen 18 til < 65 år i studie V89\_18. Basert på MN-testen ble minst 4 ganger økning i titer fra baseline til dag 43 oppnådd hos 90 % av forsøkspersonene, og 24 ganger økning i GMT ble oppnådd på dag 43 sammenlignet med dag 1.

En reduksjon i antistofftiter ble observert 6 måneder etter primærvaksineringsserier med A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-stammen, med GMR på 1,53 [95 % KI: 1,44, 1,61] hos voksne i alderen 18 til < 65 år og 0,97 [95 % KI: 0,91, 1,02] hos voksne  $\geq 65$  år. Litt høyere, men generelt sammenlignbar GMR ble observert etter 12 måneder i fase 2-studiene V89\_04 (GMR 1,95 [95 % KI: 1,73, 2,19] hos voksne i alderen 18 til < 65 år) og V89\_13 (GMR 1,97 [97,5 % KI: 1,76, 2,2] hos voksne  $\geq 65$  år). Det er ingen tilgjengelige data utover 12 måneder.

### Kryssreaktivitetsdata hos voksne

#### *Kryssreaktiv immunrespons utløst av A/turkey/Turkey/1/2005 (gruppe 2.2.1)*

I fase 2-studiene V89\_04 og V89\_13 ble det tre uker etter andre vaksineringsvurdering immunresponser mot fem heterologe H5N1-stammer: A/Anhui/1/2005 (gruppe 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (gruppe 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (gruppe 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (gruppe 2.1.3) og A/Vietnam/1203/2004 (gruppe 1). Geometrisk gjennomsnittstiter (GMT) for HI på dag 43 sammenlignet med dag 1 var økt mellom 2 og 7,3 ganger hos forsøkspersoner i alderen 18 til < 65 år (studie V89\_04) og mellom 1,5 og 4,8 ganger hos forsøkspersoner  $\geq 65$  år (studie V89\_13). Prosentandelen av forsøkspersoner med serokonversjon eller HI-titer  $\geq 1:40$  på dag 43 varierte fra 28 % til 64 % hos forsøkspersoner i alderen 18 til < 65 år og fra 17 % til 57 % hos forsøkspersoner  $\geq 65$  år. Tabell 6 presenterer data for immunresponser mot de heterologe H5N1-stammene.

**Tabell 6. Serokonversjonsrater, prosentandel av forsøkspersoner med HI-titer  $\geq 1:40$  og geometrisk gjennomsnittsforshold (GMR) for titer etter aH5N1c (21 dager etter 2 vaksineringer) mot heterologe H5N1-stammer hos forsøkspersoner i alderen 18 til < 65 år og  $\geq 65$  år (FAS<sup>a</sup> – studie V89\_04 og V89\_13)**

	Voksne i alderen 18 til < 65 år (V89_04)				
	N = 69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
<b>Serokonversjon<sup>b</sup></b> <b>(97,5 % KI)</b>	28 % (16, 41)	55 % (41, 69)	55 % (41, 69)	35 % (22; 49)	52 % (38, 66)
<b>HI-titer <math>\geq 1:40</math></b> <b>(97,5 % KI)</b>	28 % (16, 41)	58 % (44, 71)	64 % (50, 76)	35 % (22, 49)	54 % (40, 67)
<b>GMR</b> <b>dag 43/dag 1<sup>c</sup></b> <b>(95 % KI)</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)
	Voksne $\geq 65$ år (V89_13)				
	N = 35				
<b>Serokonversjon<sup>b</sup></b> <b>(95 % KI)</b>	17 % (6, 36)	43 % (24, 63)	46 % (27, 66)	26 % (11, 46)	43 % (24, 63)
<b>HI-titer <math>\geq 1:40</math></b> <b>(95 % KI)</b>	17 % (6, 36)	49 % (29, 68)	57 % (37, 76)	26 % (11, 46)	51 % (32, 71)
<b>GMR</b> <b>dag 43/dag 1<sup>c</sup></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)

<b>(95 % KI)</b>					
------------------	--	--	--	--	--

<sup>a</sup> FAS: Fullt analysesett, forsøkspersoner som fikk minst én studievaksinering og hadde immunogenisitetsdata for dag 1 og dag 43.

<sup>b</sup> Serokonversjon er definert som HI-titer før vaksinerings < 1:10 og HI-titer etter vaksinerings ≥ 1:40, eller HI-titer før vaksinerings ≥ 1:10 og ≥ 4 ganger økning i HI-titer.

<sup>c</sup> Geometrisk gjennomsnittlig HI-titer på dag 43 sammenlignet med dag 1.

Ved bruk av mikronøytraliserings (MN)-testen mot 5 heterologe stammer ble minst 4 ganger økning i titer fra baseline til dag 43 oppnådd hos 32 % til 88 % av forsøkspersoner i alderen 18 til < 65 år, og hos 26 % til 74 % av forsøkspersoner ≥ 65 år. MN GMT på dag 43 sammenlignet med dag 1 økte mellom 4,8 og 34 ganger hos forsøkspersoner i alderen 18 til < 65 år (studie V89\_04) og mellom 3,7 og 12 ganger hos forsøkspersoner ≥ 65 år (studie V89\_13).

#### Pediatrisk populasjon i alderen 6 måneder til under 18 år

Immunogenisitetsdata for aH5N1c hos barn i alderen 6 måneder til < 18 år ble vurdert i studie V89\_11. Dette var en randomisert, kontrollert, observatørblindet multisenterstudie gjennomført hos barn i alderen 6 måneder til under 18 år som fikk to doser på enten 7,5 mikrog HA av H5N1 med MF59 per 0,5 ml eller 3,75 mikrog HA av H5N1 med MF59 per 0,25 ml, med 21 dagers mellomrom.

Totalt 577 forsøkspersoner i full analysepopulasjon fikk 7,5 mikrog dose (N = 329) eller 3,75 mikrog dose (N = 329). Forsøkspersonene ble delt i tre alderskohorter, 6 til < 36 måneder (N = 177), 3 til < 9 år (N = 193) og 9 til < 18 år (N = 207); 53 % av forsøkspersonene var gutter. Syttitise prosent av deltakerne var asiatiske, 22 % var hvite, 3 % var mørkhudede av afrikansk eller afroamerikansk opprinnelse. HI-antistofftiter mot A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-stammen ble evaluert i sera innhentet 21 dager etter andre dose i tre alderskohorter (6 til < 36 måneder, 3 til < 9 år og 9 til < 18 år).

Andelen av forsøkspersoner med serokonversjon og HI-titer ≥ 1:40 etter vaksinerings ble evaluert basert på forhåndsspesifiserte kriterier. Suksesskriterier for andelen av forsøkspersoner med serokonversjon var at nedre grense av 2-sidig 97,5 % KI skulle være ≥ 40 %, og for andelen av forsøkspersoner med HI-titer > 1:40 skulle nedre grense av 2-sidig 97,5 % KI være ≥ 70 % for alle tre alderskohorter.

I alle tre alderskohorter (6 til < 36 måneder, 3 til < 9 år og 9 til < 18 år) var de forhåndsspesifiserte kriteriene for andelen av forsøkspersoner med serokonversjon og HI-titer ≥ 1:40 oppfylt 21 dager etter andre vaksinerings med enten 7,5 mikrog eller 3,75 mikrog dose. Tabell 7 presenterer data for den anbefalte dosen.

**Tabell 7. Serokonversjonsrater, prosentandel av forsøkspersoner med HI-titer ≥ 1:40 og geometrisk gjennomsnittsforshold (GMR) for titer etter vaksinerings med aH5N1c i studie V89\_11 (FAS<sup>a</sup>)**

<b>Formulering: 7,5 mikrog HA / 100 % MF59</b>				
	<b>Samlet populasjon</b>	<b>Aldersundergrupper</b>		
	<b>6 måneder til &lt; 18 år</b>	<b>6 til &lt; 36 måneder</b>	<b>3 til &lt; 9 år</b>	<b>9 til &lt; 18 år</b>
<b>Serokonversjon<sup>b</sup> (97,5 % KI)<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>HI-titer ≥ 1:40 (97,5 % KI)<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 dag 43/dag 1<sup>d</sup></b> <b>(97,5 % KI)<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>Formulering: 3,75 mikrog HA / 50 % MF59</b>				
<b>Serokonversjon<sup>b</sup></b> <b>(97,5 % KI)<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>HI-titer ≥ 1:40</b> <b>(97,5 % KI)<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 dag 43/dag 1<sup>d</sup></b> <b>(97,5 % KI)<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: Fullt analysesett, forsøkspersoner som fikk minst én dose på 7,5 eller 3,75 mikrog aH5N1c og hadde immunogenisitetsdata for dag 1 og dag 43.

<sup>b</sup> Serokonversjon er definert som en HI-titer før vaksinerings < 1:10 og HI-titer etter vaksinerings ≥ 1:40, eller HI-titer før vaksinerings ≥ 1:10 og ≥ 4 ganger økning i HI-titer.

<sup>c</sup> 95 % KI brukt for aldersundergrupper

<sup>d</sup> Geometrisk gjennomsnittlig HI-titer på dag 43 sammenlignet med dag 1.

**Fet skrift** viser at det forhåndsspesifiserte kriteriet ble oppfylt, dvs. nedre grense av 2-sidig 97,5 % konfidensintervall for serokonversjon ≥ 40 %, og for andelen av forsøkspersoner med HI-titer ≥ 1:40 en nedre grense av 2-sidig 97,5 % konfidensintervall ≥ 70 %.

Mikronøytraliserings (MN)-testen ble brukt til å evaluere immunologisk respons mot den homologe stammen (A/turkey/Turkey/1/2005) hos forsøkspersoner i alderen 6 måneder til < 18 år (N = 69) som fikk 7,5 mikrog dose i studie V89\_11. Basert på MN-testen ble minst 4 ganger økning i titer fra baseline til dag 43 oppnådd hos 100 % av forsøkspersonene, og 257 ganger økning i GMT ble oppnådd på dag 43 sammenlignet med dag 1.

En reduksjon i antistofftiter ble observert ved vurdering 12 måneder etter primærvaksineringsserier med A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-stammen (GMR 7,5 mikrog dose: 12 [97,5 % KI: 8,76, 17]; 3,75 mikrog dose: 5,62 [97,5 % KI: 4,05, 7,81]), men GMR var fortsatt høyere sammenlignet med den voksne populasjonen. Det er ingen tilgjengelige data utover 12 måneder.

#### Kryssreaktivitetsdata i pediatrik populasjon i alderen 6 måneder til under 18 år

##### *Kryssreaktiv immunrespons utløst av A/turkey/Turkey/1/2005 (gruppe 2.2.1)*

Hos forsøkspersoner i alderen 6 måneder til under 18 år (studie V89\_11) ble det tre uker etter andre vaksinerings vurdert immunresponser mot fem heterologe H5N1-stammer: A/Anhui/1/2005 (gruppe 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (gruppe 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (gruppe 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (gruppe 2.1.3) og A/Vietnam/1203/2004 (gruppe 1). HI GMT på dag 43 var økt mellom 8 og 40 ganger sammenlignet med dag 1. Prosentandelen av forsøkspersoner med serokonversjon eller HI-titer ≥ 1:40 på dag 43 varierte fra 32 % til 72 % hos forsøkspersoner i alderen 6 måneder til < 18 år. Tabell 8 presenterer data for immunresponser mot de heterologe H5N1-stammene.

**Tabell 8. Serokonversjonsrater, prosentandel av forsøkspersoner med HI-titer  $\geq 1:40$  og geometrisk gjennomsnittsforshold (GMR) for titer etter aH5N1c (21 dager etter 2 vaksineringer) mot heterologe H5N1-stammer hos forsøkspersoner i alderen 6 måneder til  $< 18$  år (FAS<sup>a</sup> – studie V89\_11)**

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

<sup>a</sup> FAS: Fullt analysesett, forsøkspersoner som fikk minst én studievaksinering og hadde immunogenisitetsdata for dag 1 og dag 43.

<sup>b</sup> Serokonversjon er definert som en HI-titer før vaksinerings  $< 1:10$  og HI-titer etter vaksinerings  $\geq 1:40$ , eller HI-titer før vaksinerings  $\geq 1:10$  og  $\geq 4$  ganger økning i HI-titer.

<sup>c</sup> Geometrisk gjennomsnittlig HI-titer på dag 43 sammenlignet med dag 1.

MN-testresultater mot de 5 heterologe stammene viste at en betydelig andel av pediatriske forsøkspersoner oppnådde minst 4 ganger økning i MN-titer på dag 43, varierende fra 83 % til 100 %. MN GMT på dag 43 sammenlignet med dag 1 var økt mellom 13 og 160 ganger hos forsøkspersoner i alderen 6 måneder til  $< 18$  år (studie V89\_11).

### Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Incellipan i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved forebygging av pandemisk influensa (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

### Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Ikke relevant.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på toksisitetstester ved gjentatt dosering og studier av reproduksjons- og utviklingstoksitet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Natriumklorid

Kaliumklorid  
Magnesiumkloridheksahydrat  
Dinatriumfosfatdihydrat  
Kaliumdihydrogenfosfat  
Vann til injeksjonsvæsker

For adjuvans, se pkt. 2

## **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

## **6.3 Holdbarhet**

1 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 C).

Skal ikke fryses. Kast vaksinen dersom den har vært nedfrosset.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

0,5 ml i ferdigfylt sprøyte (type I-glass) med stempelpropp (brombutylgummi), tilpasset med luerlåssystem. Kanyler er ikke vedlagt.

Pakning med 10 ferdigfylte sprøyter. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 1 dose på 0,5 ml.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ristes lett før bruk. Etter risting er vaksinens normale utseende en melkehvit suspensjon.

Inspiser innholdet i hver ferdigfylte sprøyte visuelt for partikler og/eller variasjoner i utseende før administrering. Hvis noe av dette observeres, skal vaksinen ikke administreres.

Ved bruk av en ferdigfylt sprøyte levert med luerlåssystem, fjernes tuppen ved å skru den mot klokken. Når tuppen er fjernet, festes en kanyle til sprøyten ved å skru den med klokken til den sitter fast. Bruk en steril kanyle av egnet størrelse til intramuskulær injeksjon. Når kanylen er låst fast, fjernes kanylebeskyttelsen og vaksinen administreres.

Ikke anvendt vaksine samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/24/1807/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse:

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**



## **A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6. måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

<b>Beskrivelse</b>	<b>Forfallsdato</b>
For å bekrefte Incellipans effekt skal innehaver av markedsføringstillatelsen gjennomføre en ikke-intervensjons-, observasjonsstudie av effekt hos barn og voksne mot laboratorieverifisert influensa under neste erklærte pandemi. Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn de endelige resultatene fra denne studien.	Etter at en pandemi er erklært i EU og etter implementering av pandemivaksinen

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

### **ESKE TIL SPRØYTE**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Incellipan injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte  
vaksine mot pandemisk influensa (H5N1) (overflateantigen, inaktivert, med adjuvans, fremstilt i  
cellekulturer)

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Én dose (0,5 ml) inneholder: Influenzavirus overflateantigener (hemagglutinin og neuraminidase),  
inaktivert, dyrket i MDCK (*Madin Darby Canine Kidney*)-celler, med MF59C.1-adjuvans, av stamme:

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

Adjuvans MF59C.1: skvalen, polysorbat 80, sorbitantrioleat, natriumsitrat, sitronsyre.

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: natriumklorid, kaliumklorid, magnesiumkloridheksahydrat, dinatriumfosfatdihydrat,  
kaliumdihydrogenfosfat, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, suspensjon.

10 ferdigfylte sprøyter (0,5 ml) uten kanyle

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Ristes lett før bruk.

Intramuskulær bruk.

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/24/1807/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT TIL SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Incellipan injeksjonsvæske  
vaksine mot pandemisk influensa (H5N1)

i.m.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Intramuskulær bruk

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

0,5 ml

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**



## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Incellipan injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte**

vaksine mot pandemisk influensa (H5N1) (overflateantigen, inaktivert, med adjuvans, fremstilt i cellekulturer)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Incellipan er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Incellipan
3. Hvordan Incellipan gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Incellipan
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Incellipan er og hva det brukes mot**

Incellipan er en vaksine tiltenkt å forebygge influensa ved en offisielt erklært pandemi.

Pandemisk influensa er en type influensa som oppstår med varierende mellomrom fra mindre enn 10 år til mange tiår. Den spres raskt rundt i verden. Tegnene på pandemisk influensa er de samme som ved vanlig influensa, men kan være mer alvorlige.

Vaksinen brukes til å forebygge influensa forårsaket av H5N1-typen av viruset.

Når en person får vaksinen produserer kroppens naturlige forsvarssystem (immunsystem) sin egen beskyttelse (antistoffer) mot sykdommen. Ingen av innholdsstoffene i vaksinen kan forårsake influensa.

#### **2. Hva du må vite før du får Incellipan**

**Du skal ikke få Incellipan:**

- dersom du er allergisk overfor
  - virkestoffene eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6),
  - betapropiolakton, polysorbat 80 eller cetyltrimetylammoniumbromid (CTAB), som er reststoffer fra produksjonsprosessen.
- dersom du har hatt en alvorlig allergisk reaksjon (f.eks. anafylaksi) ved tidligere influensavaksinering

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får denne vaksinen.

#### **FØR du får denne vaksinen**

- Sørger en lege eller sykepleier for at relevant medisinsk behandling og tilsyn er lett tilgjengelig i tilfelle det skulle oppstå en sjelden anafylaktisk reaksjon (en svært alvorlig allergisk reaksjon)

med symptomer som pustevansker, svimmelhet, svak og rask puls samt hudutslett) etter at Incellipan er gitt.

- Snakk med lege eller sykepleier dersom du er nervøs for vaksineringsprosessen eller noen gang har besvimt etter en injeksjon.
- Snakk med lege eller sykepleier dersom du har en akutt sykdom med feber som et symptom. Legen kan velge å utsette vaksineringsprosessen til feberen har opphørt. Du kan likevel få vaksinen dersom du har lett feber eller øvre luftveisinfeksjon som forkjølelse.
- Snakk med lege eller sykepleier dersom du har et blødningsproblem, lett får blåmerker eller bruker et legemiddel for å forebygge blodpropp.
- Snakk med lege eller sykepleier dersom du har svekket immunsystem eller dersom du får behandling som påvirker immunsystemet, f.eks. legemidler mot kreft (kjemoterapi) eller kortikosteroider (se avsnittet "Andre legemidler og Incellipan").
- Legen skal informere deg om muligheten for å få kramper, spesielt dersom du tidligere har hatt epilepsi.

Som med alle vaksiner er det ikke sikkert at Incellipan gir full beskyttelse hos alle personer som vaksineres.

### **Barn yngre enn 6 måneder**

Vaksinen er for tiden ikke anbefalt til barn yngre enn 6 måneder, da sikkerhet og effekt i denne aldersgruppen ikke har blitt fastslått.

### **Andre legemidler og Incellipan**

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og dersom du nylig har fått en annen vaksine.

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller sykepleier før du får denne vaksinen dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen skal vurdere fordeler og mulig risiko ved å gi deg vaksinen.

Det er ingen erfaring med bruk av Incellipan hos kvinner som ammer. Incellipan forventes ikke å gå over i morsmelk, og derfor forventes ingen påvirkning av spedbarn som ammes.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Noen av effektene av vaksineringsprosessen nevnt i avsnitt 4 (Mulige bivirkninger), kan midlertidig påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vent til disse effektene har opphørt før du kjører bil og bruker maskiner.

### **Incellipan inneholder natrium og kalium**

Denne vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfri".

Denne vaksinen inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per dose, dvs. så godt som "kaliumfri".

## **3. Hvordan Incellipan gis**

Legen eller sykepleieren gir deg vaksinen i henhold til offisielle anbefalinger.

*Voksne og barn fra 6 måneders alder:*

Én dose (0,5 ml) av vaksinen injiseres i overarmen (deltamuskel) eller øverst på låret, avhengig av din alder og muskelmasse.

En andre vaksinedose skal gis minst 3 uker etterpå.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Incellipan forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

##### **Svært alvorlige bivirkninger**

Allergiske reaksjoner kan oppstå etter vaksinerings, og disse kan være alvorlige. Snakk med lege umiddelbart eller oppsøk akuttmottaket ved nærmeste sykehus dersom du får følgende tegn eller symptomer på en allergisk reaksjon:

- pustevansker
- svimmelhet
- svak og rask puls
- hudutslett

Dersom du får disse symptomene kan du trenge rask legehjelp eller sykehusinnleggelse.

##### **Andre bivirkninger**

Andre bivirkninger som kan oppstå med Incellipan omfatter de på listen nedenfor.

##### *Voksne fra 18 års alder*

Følgende bivirkninger har oppstått med Incellipan i kliniske studier med voksne, inkludert eldre:

##### Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Smerte på injeksjonsstedet
- Muskelsmerter (myalgi)
- Leddsmerter (artralgia)
- Hodepine
- Fatigue (utmattelse)
- Generell ubehagsfølelse (malaise)

##### Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Kvalme
- Tap av appetitt
- Frysninger
- Blåmerker på injeksjonsstedet
- Hard hud på injeksjonsstedet (indurasjon)
- Feber

##### Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Hovne lymfekjertler (lymfadenopati)
- Svimmelhet
- Diaré
- Oppkast
- Utslett
- Kløe (pruritis)
- Rødhet på injeksjonsstedet (erytem)
- Blødning på injeksjonsstedet

Eldre , fra 65 års alder, rapporterte generelt færre reaksjoner sammenlignet med yngre voksne.

##### *Barn i alderen 6 måneder til under 18 år*

Bivirkningene nedenfor ble rapportert i en klinisk studie med barn i alderen 6 måneder til under 18 år.

### 6 måneder til under 6 år

#### Svært vanlige

- Nedsatt appetitt
- Ømhet på injeksjonsstedet
- Søvnighet
- Irritabilitet
- Feber

#### Vanlige

- Rødhet på injeksjonsstedet (erytem)
- Hard hud på injeksjonsstedet (indurasjon)
- Oppkast
- Diaré

### 6 til under 18 år

#### Svært vanlige

- Hodepine
- Kvalme
- Nedsatt appetitt
- Muskelsmerter (myalgi)
- Leddsmerter (artralgia)
- Smerte på injeksjonsstedet
- Fatigue (utmattelse)
- Generell ubehagsfølelse (malaise)

#### Vanlige

- Rødhet på injeksjonsstedet (erytem)
- Hard hud på injeksjonsstedet (indurasjon)
- Feber
- Oppkast
- Diaré

Følgende andre bivirkninger har blitt rapportert ved bruk av sesonginfluensavaksiner generelt, og med en pandemivaksine tilsvarende Incellipan.

- Forbigående lavt antall blodplater, som kan medføre blødning eller blåmerker (forbigående trombocytopeni)
- Allergiske reaksjoner, eventuelt med kortpustethet, hvesing, hevelse i svelget, eller som medfører et farlig blodtrykksfall, som kan føre til sjokk dersom det ikke behandles. Leger er oppmerksomme på denne muligheten og har akuttbehandling tilgjengelig for bruk i slike tilfeller.
- Nevrologiske sykdommer, slik som sterke stikkende eller dunkende smerter langs én eller flere nerver (nevralgi), prikking (parestesi), betennelse i nervene (nevritt), krampeanfallet (kramper), betennelse i sentralnervesystemet (encefalomyelitt), en type lammelse (Guillain-Barrés syndrom), besvimelse (synkope) eller besvimelsesfølelse (presynkope), søvnighet (somnia)
- Uregelmessige eller kraftige hjerteslag (hjertebank), raskere hjerteslag enn normalt (takykardi)
- Betennelse i blodårene, som kan forårsake hudutslett, ledde smerter og nyreproblemer (vaskulitt)
- Hudreaksjoner over hele kroppen, inkludert elveblest (urtikaria), uspesifikt utslett, unormal hevelse i huden, vanligvis rundt øynene, på lepper, tunge, hender eller føtter, på grunn av en allergisk reaksjon (angioødem)
- Omfattende hevelse i vaksinert arm/lår
- Hoste

- Smerter i armer og ben, muskelsvakhet
- Magesmerter
- Generell kraftløshet (asteni)

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Incellipan**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Incellipan etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 C). Skal ikke fryses. Kast vaksinen dersom den har vært nedfrosset. Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Incellipan**

#### **- Virkestoff:**

Virkestoffene i vaksinen er rensede virusproteiner (kalt hemagglutinin og neuraminidase) fra den stammen av influensavirus som samsvarer med Verdens helseorganisasjons (WHO) anbefalinger og EUs beslutning for en offisielt erklært pandemisituasjon.

Én dose (0,5 ml) av vaksinen inneholder 7,5 mikrogram hemagglutinin fra influensavirusstammen A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1), som er dyrket i MDCK (*Madin Darby Canine Kidney*)-celler (dette er den spesielle cellekulturen som influensaviruset dyrkes i).

#### **Adjuvans:**

MF59C.1 er inkludert i denne vaksinen som en adjuvans. Adjuvanser er substanser som inkluderes i visse vaksiner for å fremskynde, forbedre og/eller forlenge vaksinens beskyttende virkning. MF59C.1 er en adjuvans som inneholder skvalen, polysorbat 80, sorbitantrioleat, natriumsitrat og sitronsyre.

#### **- Andre innholdsstoffer:**

Andre innholdsstoffer er: natriumklorid, kaliumklorid, magnesiumkloridheksahydrat, dinatriumfosfatdihydrat, kaliumdihydrogenfosfat og vann til injeksjonsvæsker, se avsnitt 2 Incellipan inneholder natrium og kalium.

### **Hvordan Incellipan ser ut og innholdet i pakningen**

Incellipan er en melkehvit suspensjon

Den leveres i en bruksklar sprøyte som inneholder en enkeltdose (0,5 ml) til injeksjon, i en pakning med 10 ferdigfylte sprøyter, tilpasset med luerlås-system. Kanyler er ikke vedlagt.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Incellipan er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

---

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Relevant medisinsk behandling og overvåking bør alltid være lett tilgjengelig i tilfelle en sjelden anafylaktisk reaksjon etter administrering av vaksinen.

Ristes lett før bruk. Etter risting er vaksinens normale utseende en melkehvit suspensjon.

Vaksinen skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Hvis fremmedpartikler og/eller variasjoner i fysisk utseende observeres, skal vaksinen ikke administreres.

Ved bruk av en ferdigfylt sprøyte uten kanyle levert med luerlåssystem, fjernes tuppen ved å skru den mot klokken. Når tuppen er fjernet, festes en kanyle til sprøyten ved å skru den med klokken til den sitter fast. Bruk en steril kanyle av egnet størrelse til intramuskulær injeksjon. Når kanylen er låst fast, fjernes kanylebeskyttelsen og vaksinen administreres.