

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
cjepivo protiv zoonotske influence H5N8 (površinski antigen), inaktivirano, adjuvantirano

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Površinski antigeni virusa influence (hemaglutinin i neuraminidaza)* soja:

A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-sličan soj (CBER-RG8A) (klada 2.3.4.4b) 7,5 mikrograma**
po dozi od 0,5 ml

* umnožen u oplodjenim kokošjim jajima iz jata zdravih kokoši

** izraženo u mikrogramima hemaglutinina (HA).

Adjuvans MF59C.1 koji po dozi od 0,5 ml sadrži:

skvalen (9,75 mg), polisorbat 80 (1,175 mg), sorbitantrioleat (1,175 mg), natrijev citrat (0,66 mg) i
citratnu kiselinu (0,04 mg).

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus može sadržavati ostatke jaja i pilećih proteina,
ovalbumina, kanamicina, neomicinsulfata, formaldehida, hidrokortizona i cetiltrimetilamonijeva
bromida koji se upotrebljavaju tijekom postupka proizvodnje (vidjeti dio 4.3).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju (injekcija)
Cjepivo je mliječno bijela tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cjepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 indicirano je za aktivnu imunizaciju protiv podtipa
H5 virusa influence A u osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih.

Primjena cjepiva treba biti u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

U osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih: primijeniti dvije doze (svaka od 0,5 ml) s razmakom od
najmanje 3 tjedna.

Podaci o trećoj dozi (docjepljivanje [engl. *booster*]) primijenjenoj 6 mjeseci nakon prve doze su
ograničeni (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 u djece mlađe
od 6 mjeseci nisu još ustanovljene.

Starija populacija

U osoba starije dobi, ≥ 65 godina, nije potrebna prilagodba doze.

Zamjenjivost

Nema podataka koji bi podržali međusobnu zamjenjivost cjepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 s drugim monovalentnim cjepivima protiv H5.

Način primjene

Cjepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 treba primijeniti intramuskularnom injekcijom, po mogućnosti u anterolateralni dio bedra u dojenčadi ili u područje deltoidnog mišića nadlaktice u starijih osoba.

Cjepivo se ni u kojim okolnostima ne smije primijeniti intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki ni s jednim drugim cjepivom ili lijekom.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije primjene cjepiva vidjeti u dijelu 4.4.

4.3 Kontraindikacije

Anamneza anafilaktičke (tj. po život opasne) reakcije na djelatnu tvar, na bilo koju od pomoćnih tvari ili na ostatne tvari koje se u cjepivu nalaze u tragovima (jaja i pileće proteine, ovalbumin, kanamicin, neomicinsulfat, formaldehid, hidrokortizon i cetiltrimetilamonijev bromid) (vidjeti dio 6.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivosti bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost i anafilaksija

Potreban je oprez pri primjeni cjepiva u osoba s poznatom preosjetljivošću na djelatnu tvar, na bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 i na tvari u tragovima (jaja i pileće proteine, ovalbumin, kanamicin, neomicinsulfat, formaldehid, hidrokortizon i cetiltrimetilamonijev bromid).

Kao i kod svih injekcijskih cjepiva, preporučuje se pomno praćenje u trajanju od 15 minuta, a odgovarajuće liječenje treba uvijek biti lako dostupno u slučaju pojave rijetkog anafilaktičkog događaja nakon primjene cjepiva.

Istodobna bolest

U osoba s akutnom febrilnom bolešću ili akutnom infekcijom, cijepljenje je potrebno odgoditi. U slučaju manje infekcije i/ili blago povišene tjelesne temperature, cijepljenje ne treba odgoditi.

Reakcije povezane s anksioznošću

Reakcije povezane s anksioznošću, uključujući vazovagalne reakcije (sinkopu), mogu uslijediti nakon, ili čak i prije bilo kojeg cijepljenja kao psihogeni odgovor na ubod iglom. Može ih pratiti nekoliko neuroloških znakova kao što su prolazni poremećaj vida, parestezija i toničko-klonički pokreti udova tijekom oporavka. Važno je osigurati odgovarajuće mjere zaštite kako bi se izbjegle ozljede u slučaju nesvjestice.

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije

Kao i druge intramuskularne injekcije, ovo cjepivo treba primjenjivati s oprezom u osoba koje primaju antikoagulacijsku terapiju ili u onih s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije (kao što je hemofilija) jer u tih osoba može doći do krvarenja ili stvaranja modrica nakon intramuskularne primjene.

Imunokompromitirane osobe

Stvaranje protutijela u imunokompromitiranih osoba može biti nedovoljno da bi pružilo zaštitu (vidjeti dio 5.1).

Trajanje zaštite

Nije poznato koliko dugo traje zaštita nakon primarnog cijepljenja.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

Nije ustanovljen imunološki korelat zaštite za influencu A prouzročenu podtipovima H5. Na temelju humoralnog imunosnog odgovora na cjepivo protiv zoonotske influence H5N1, nakon primjene dviju doza zaštitni imunosni odgovor ne mora se postići u svih cijepljenih osoba.

Križno reaktivni imunosni odgovor

Za cjepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 nema kliničkih podataka o križnoj reaktivnosti.

Nije poznat stupanj imunosnog odgovora koji se može postići na viruse influence A (H5) podtipova ili klada koje se razlikuju od onih soja cjepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 (vidjeti dio 5.1 Podaci iz nekliničkih ispitivanja).

Pomoćne tvari

Natrij

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Kalij

Ovo cjepivo sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nema podataka o istodobnoj primjeni cjepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 s drugim cjepivima. Ako se razmatra istodobna primjena s drugim cjepivom, imunizaciju treba provesti na suprotnim udovima. Važno je napomenuti da se nuspojave mogu pojačati.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 tijekom trudnoće.

Ograničeni podaci dobiveni u žena koje su zatrudnjele tijekom kliničkih ispitivanja s cjepivom protiv zoonotske influence H5N1 ili sličnim pandemijskim H1N1 cjepivima adjuvantiranim s MF59C.1 bili su nedostatni za informiranje o rizicima povezanim s cjepivom tijekom trudnoće.

Procjenjuje se da je 2009., tijekom pandemije H1N1, više od 90 000 žena cijepljeno tijekom trudnoće pandemijskim H1N1 cjepivom sličnim cjepivu protiv zoonotske influence H5N1 koje sadrži istu količinu adjuvansa MF59C.1 kao i Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8.

Spontane prijave štetnih događaja tijekom praćenja nakon stavljanja cjepiva u promet kao i intervencijsko ispitivanje ne ukazuju da izloženost cjepivu protiv H1N1 ima izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću.

Nadalje, dva opsežna opservacijska ispitivanja dizajnirana kako bi ocijenila sigurnost izloženosti cjepivu protiv H1N1 u trudnoći, nisu pokazala poraz stopa gestacijskog dijabetesa, preeklampsije, pobačaja, mrtvorodenih, niske porođajne težine, prijevremenog poroda, smrti novorođenčadi i urođenih malformacija u skupini od gotovo 10 000 cijepljenih trudnica i njihovih potomaka u usporedbi s necijepljenim kontrolnim skupinama.

Budući da se ne očekuje primjena cjepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 u hitnoj situaciji, njegova primjena tijekom trudnoće može se dogoditi kao mjera opreza.

Zdravstveni radnici trebaju procijeniti korist i moguće rizike davanja cjepiva trudnicama uzimajući u obzir službene preporuke.

Dojenje

Nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 tijekom razdoblja dojenja.

Potrebno je razmotriti moguće koristi za majku i rizike za dojenče prije primjene cjepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 tijekom razdoblja dojenja.

Plodnost

Nema podataka koji se odnose na plodnost u ljudi povezanih s cjepivom Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8. Ispitivanje na kunićima nije pokazalo reproduktivnu ili razvojnu toksičnost cjepiva protiv zoonotske influence H5N1 (vidjeti dio 5.3). Muška plodnost nije procjenjivana u životinja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Cjepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neke od nuspojava spomenutih u dijelu 4.8. mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ne postoje klinički podaci o primjeni cjepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-sličan soj (CBER-RG8A) (klada 2.3.4.4b).

O sigurnosti primjene cjepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 zaključeno je na temelju podataka o sigurnosti primjene cjepiva protiv zoonotske influence H5N1 (najmanje 7,5 mikrograma (µg) HA, adjuvantiranog s MF59C.1) koje sadrži ili soj A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG 23) (klada 2.2.1) ili A/Vietnam/1194/2004 (NIBRG-14) (klada 1).

Cjepivo Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 Seqirus procijenjeno je u zdrave djece (u dobi od 6 mjeseci do 17 godina), zdravih odraslih osoba (u dobi od 18 do 60 godina) i zdravih osoba starije dobi (više od 60 godina) nakon primarnog cijepljenja prema shemi 1. i 22. dan i docjepljivanja.

Sigurnost cjepiva protiv H5N1 kombiniranog s adjuvansom MF59C.1 koje sadrži ili soj A/turkey/Turkey/1/2005 ili A/Vietnam/1194/2004 procijenjena je u devet kliničkih ispitivanja provedenih u zdravih ispitanika, koja su uključila 5055 odraslih i osoba starije dobi (7,5 ili

15 mikrograma HA) te djece (7,5 mikrograma HA). Bio je 4041 odrasli ispitanik u dobi od 18 do 60 godina, 540 starijih ispitanika u dobi od 61 godine i više. U pedijatrijskoj populaciji 214 ispitanika bilo je u dobi od 6 do 35 mjeseci, 167 ispitanika u dobi od 3 do 8 godina i 93 ispitanika u dobi od 9 do 17 godina.

Ukupni sigurnosni profil bio je sličan u populaciji odraslih, osoba starije dobi i djece.

Bez obzira na dozu antigena ili dobnu skupinu, većina lokalnih i sistemskih nuspojava nastalih nakon primjene cjepiva bila je kratkog trajanja, započele su ubrzo nakon cijepljenja i bile su blage ili umjerene prema težini simptoma. U svim ispitivanjima primijećen je opći trend smanjenog prijavljivanja lokalnih nuspojava nakon drugog cijepljenja u usporedbi s prvim.

U odraslih u dobi od 18 do 60 godina, najčešće zabilježene nuspojave ($\geq 10\%$) bile su bol na mjestu primjene injekcije (59%), mialgija (34%), glavobolja (26%), crvenilo na mjestu primjene injekcije (24%), umor (24%), induracija na mjestu primjene injekcije (21%), oticanje na mjestu primjene injekcije (15%), zimica (13%) i malaksalost (13%).

U ispitanika starije dobi (≥ 61 godina), najčešće zabilježene nuspojave ($\geq 10\%$) bile su bol na mjestu primjene injekcije (35%), mialgija (24%), crvenilo na mjestu primjene injekcije (17%), glavobolja (16%), zimica (12%), umor (10%) i malaksalost (10%).

U djece i adolescenata u dobi od 3 do 17 godina, najčešće prijavljene nuspojave ($\geq 10\%$) bile su bol na mjestu injekcije (95%), glavobolja (61%), mialgija (60%), umor (41%), crvenilo na mjestu injekcije (60%), induracija na mjestu injekcije (34%), oticanje na mjestu injekcije (34%), malaksalost (32%), mučnina (25%), zimica (19%), znojenje (18%), proljev (18%) i ekhimoza na mjestu injekcije (16%).

U dojenčadi i djece u dobi od 6 do 35 mjeseci, najčešće prijavljene nuspojave ($\geq 10\%$) bile su crvenilo na mjestu injekcije (62%), razdražljivost (57%), osjetljivost (55%), neuobičajen plač (48%), pospanost (45%), induracija na mjestu injekcije (38%), oticanje na mjestu injekcije (37%), promjena prehranbenih navika (36%), proljev (34%), vrućica (27%), ekhimoza na mjestu injekcije (19%), povraćanje (10%), znojenje (10%) i neuobičajeno znojenje (10%).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave iz poticanih i spontanijh prijava prijavljene nakon bilo koje doze cjepiva (tj. prve, druge ili docjepne doze) u svim dobnim skupinama, navedene su prema MedDRA-inim definicijama učestalosti nuspojava i klasifikaciji organskih sustava:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 1. Nuspojave cjepiva

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane	promjena prehrambenih navika ¹	gubitak apetita		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja			
Poremećaji probavnog sustava	mučnina ² , proljev ² , povraćanje ²			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	znojenje ² , neuobičajeno znojenje ¹		urtikarija	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija	artralgija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	oticanje na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije, osjetljivost na mjestu injekcije ¹ , otvrdnuće na mjestu injekcije, crvenilo na mjestu injekcije, ekhimoza na mjestu injekcije ² , umor, malaksalost, zimica/drhtanje, pospanost ¹ , razdražljivost ¹ , neuobičajen plač ¹ , vrućica ³	krvarenje na mjestu injekcije		

¹ Prijavljeno samo u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 6 do 35 mjeseci.

² Prijavljeno kao česta nuspojava u odraslih ispitanika (18 – 60 godina) i ispitanika starije dobi (≥ 61 godine).

³ Prijavljeno kao vrlo česta nuspojava samo u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 8 godina. Prijavljeno kao česta nuspojava u adolescenata i odraslih u dobi od 9 do 60 godina i kao manje česta u ispitanika starije dobi (≥ 61 godine).

Većina ovih nuspojava uglavnom nestaje u roku od 3 dana bez liječenja.

Klinička ispitivanja u posebnim populacijama bolesnika

Nuspojave u posebnim populacijama procjenjivane su u dva klinička ispitivanja, V87_25 i V87_26, koja su uključivala odrasle ispitanike (18 – 60 godina) i ispitanike starije dobi (≥ 61 godine) koji su imali postojeće medicinsko stanje (N = 294) ili stanje imunosupresije (N = 295).

U ispitivanjima V87_25 i V87_26, sigurnost cjepiva protiv zoonotske influence H5N1 u zdravih odraslih i starijih ispitanika bila je konzistentna s podacima o sigurnosti primjene dobivenim u prethodnim kliničkim ispitivanjima. Međutim, u imunokompromitiranih ispitanika u dobi od 18 do 60 godina, prijavljena je nešto viša stopa mučnine (13,0%). Nadalje, više stope artralgije (do 23,3%) zabilježene su i u odraslih i u starijih ispitanika koji su bili imunokompromitirani ili s postojećim medicinskim stanjem.

Sljedeće poticane prijave nuspojava prikupljene su dodatno u ova dva ispitivanja i zabilježene sa sljedećom učestalošću javljanja u svim skupinama ispitanika koji su primili cjepivo protiv zoonotske influence H5N1 neovisno o dobi i zdravstvenom stanju: dijareja (do 11,9%), gubitak apetita (do 10,9%) i povraćanje (do 1,7%). U oba ispitivanja, ispitanici s postojećim medicinskim stanjem i stanjem imunosupresije prijavili su veću učestalost pojave dijareje, gubitka apetita i povraćanja u usporedbi sa zdravim ispitanicima (neovisno o dobi).

Praćenje nakon stavljanja gotovog lijeka u promet

Nema iskustva s primjenom cjepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 nakon stavljanja u promet.

Osim štetnih događaja navedenih iz kliničkih ispitivanja, sljedeći štetni događaji prijavljeni su iz praćenja nakon stavljanja u promet pandemijskog cjepiva protiv H1N1, koje je slično cjepivu Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 (odobreno je za primjenu u dobi od 6 mjeseci i više tijekom pandemije gripe 2009. godine, a sadržavalo je isti adjuvans MF59 i bilo je proizvedeno istim postupkom).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Limfadenopatija

Poremećaji imunološkog sustava

Alergijske reakcije, anafilaksija uključujući dispneju, bronhospazam i edem larinksa, koji u rijetkim slučajevima dovode do šoka

Poremećaji živčanog sustava

Omaglica, somnolencija, sinkopa, presinkopa, neuralgija, parestezija, konvulzija i neuritis

Srčani poremećaji

Palpitacije, tahikardija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Kašalj

Poremećaji probavnog sustava

Bol u abdomenu

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Generalizirane kožne reakcije, uključujući svrbež, nespecifični osip, angioedem

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Slabost mišića, bol u udovima

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Astenija

Sljedeći dodatni štetni događaji prijavljeni su tijekom praćenja nakon stavljanja u promet sezonskih neadjuvantiranih trovalentnih cjepiva u svim dobnim skupinama i sezonskog trovalentnog MF59 adjuvantiranog podjediničnog cjepiva protiv influence, a koje je odobreno za primjenu u starijih osoba u dobi od 65 godina navise:

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Trombocitopenija (u nekim slučajevima broj trombocita reverzibilno se spustio na manje od 5000 mm³)

Poremećaji živčanog sustava

Neurološki poremećaji kao što su encefalomijelitis i Guillain Barréov sindrom

Krvožilni poremećaji

Vaskulitis koji može biti povezan s prolaznom zahvaćenošću bubrega

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Multiformni eritem

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Prekomjerno oteknuće ekstremiteta u koji je ubrizgano cjepivo, a koje traje duže od jednog tjedna, reakcija nalik celulitisu na mjestu injekcije (nekoliko slučajeva oteknuća, bola i crvenila na mjestu injekcije, veličine preko 10 cm i s trajanjem dužim od jednog tjedna).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Cjepiva, cjepivo protiv influence, ATK oznaka: J07BB02.

Mehanizam djelovanja

Cjepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 pruža aktivnu imunizaciju protiv soja virusa influence sadržanog u cjepivu. Cjepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 potiče stvaranje humoralnih protutijela protiv hemaglutinina virusa influence A podtipa H5. Ta protutijela neutraliziraju viruse influence. Određene razine titra protutijela koja inhibiraju hemaglutinaciju (engl. *haemagglutination inhibition*, HI) nakon cijepljenja inaktiviranim cjepivom protiv influence ne koreliraju sa zaštitom protiv virusa influence, ali se ti titri HI protutijela upotrebljavaju kao mjera djelotvornosti cjepiva. Protutijelo na jedan tip ili podtip virusa influence pruža ograničenu ili nikakvu zaštitu protiv drugih tipova ili podtipova. Nadalje, protutijelo na jednu varijantu antigena virusa influence ne mora štititi protiv novih antigenskih varijanti virusa istoga tipa ili podtipa. Cjepivo

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 sadrži adjuvans MF59C.1 (MF59) čija je svrha povećati i proširiti imunosni odgovor specifičan za antigen i produljiti trajanje imunosnog odgovora.

Klinička djelotvornost

Nema kliničkih podataka o primjeni cjepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-sličan soj (CBER-RG8A) (klada 2.3.4.4b). U nastavku su sažeti rezultati kliničkih ispitivanja provedenih s cjepivom protiv zoonotske influence H5N1 koje je sadržavalo ili soj A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG 23) (klada 2.2.1) ili soj A/Vietnam/1194/2004 (NIBRG-14) (klada 1).

Imunosni odgovor na cjepivo protiv zoonotske influence H5N1 A/Vietnam/1194/2004 i A/turkey/Turkey/1/2005

Odrasli (18-60 godina)

Kliničko ispitivanje faze II (V87P1) provedeno je s cjepivom protiv zoonotske influence H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 u 312 zdravih odraslih osoba. Dvije doze cjepiva protiv zoonotske influence H5N1 primijenjene su s razmakom od tri tjedna u 156 zdravih odraslih osoba. Imunogenost je procjenjivana u 149 ispitanika.

U kliničko ispitivanje faze III (V87P13) uključene su 2693 odrasle osobe, od kojih je 2566 primilo dvije doze cjepiva protiv zoonotske influence H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) primijenjene u razmaku od tri tjedna. Imunogenost je procijenjena u podskupini (N = 197) ispitanika.

U treće kliničko ispitivanje (V87P11) uključene su 194 odrasle osobe koje su primile dvije doze cjepiva protiv zoonotske influence H5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005) u razmaku od tri tjedna. Imunogenost je procijenjena u 182 ispitanika.

Stopa seroprotekcije, stopa serokonverzije i čimbenik serokonverzije za anti-HA protutijela na virus H5N1 A/Vietnam/1194/2004 i na virus H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u odraslih osoba izmjereni SRH analizom prikazani su u nastavku (tablica 2).

Tablica 2. Imunosni odgovor na H5N1 A/Vietnam/1194/2004 i H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005

Anti-HA protutijelo (SRH)	Ispitivanje V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N = 149	Ispitivanje V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N = 197	Ispitivanje V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dan nakon 2. doze N = 182
Stopa seroprotekcije (95% CI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Stopa serokonverzije (95% CI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Čimbenik serokonverzije (95% CI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

* Seroprotekcija: SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonverzija je definirana kao SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$ u ispitanika koji su bili seronegativni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana $\leq 4 \text{ mm}^2$) ili značajni (najmanje 50%-tni) porast SRH površine za ispitanike koji su bili seropozitivni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana $> 4 \text{ mm}^2$)

*** omjeri srednje geometrijske vrijednosti (engl. *geometric mean ratios*, GMR) SRH-a

Rezultati mikroneutralizacije (MN) na homologni virus A/Vietnam/1194/2004 upućuju na stopu seroprotekcije i serokonverzije u rasponu od 67% (60 – 74) do 85% (78 – 90), odnosno od 65% (58 – 72) do 83% (77 – 89). Imunosni odgovor na cijepljenje procijenjen MN analizom u skladu je s rezultatima dobivenim SRH analizom.

Rezultati MN analize u ispitivanju V87P11 na homologni virus A/turkey/Turkey/1/2005 upućuju na stopu seroprotekcije i serokonverzije od 85% (79 – 90), odnosno 93% (89-96). Imunosni odgovor na cijepljenje procijenjen MN analizom u skladu je s rezultatima dobivenim SRH analizom.

Postojanost protutijela nakon primarnog cijepljenja u ovoj populaciji procijenjena je na temelju inhibicije hemaglutinacije (HI), SRH i MN analiza. U usporedbi s razinama protutijela dobivenim 43. dan nakon dovršetka rasporeda prvog cijepljenja, razine protutijela 202. dana smanjile su se za 1/5 do 1/2 u odnosu na prethodne vrijednosti.

Starije osobe (≥ 61 godina)

Stopa seroprotekcije, stopa serokonverzije i čimbenik serokonverzije za anti-HA protutijela na H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 i A/turkey/Turkey/1/2005) u ispitanika u dobi od 61 i više godina (ograničeni broj ispitanika bio je u dobi iznad 70 godina; N = 123) izmjereni SRH analizom u tri klinička ispitivanja prikazani su u nastavku (tablica 3).

Tablica 3. Imunosni odgovor na H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 i A/turkey/Turkey/1/2005) u ispitanika u dobi od 61 i više godina izmjeren SRH analizom

Anti-HA protutijelo (SRH)	Ispitivanje V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N = 84 ^a	Ispitivanje V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N = 210 ^b	Ispitivanje V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dan nakon 2. doze N = 132 ^c
Stopa seroprotekcije (95% CI)*	80% (70 – 88)	82% (76 – 87)	82% (74 – 88)
Stopa serokonverzije (95% CI)**	70% (59 – 80)	63% (56 – 69)	70% (61 – 77)
Čimbenik serokonverzije (95% CI)***	4,96 (3,87 – 6,37)	2,9 (2,53 – 3,31)	3,97 (3,36 – 4,69)

^a dob 62-88 godina; ^b dob 61 – 68 godina; ^c dob 61 – 89 godina

* Seroprotekcija: SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonverzija je definirana kao SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$ u ispitanika koji su bili seronegativni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana $\leq 4 \text{ mm}^2$) ili značajni (najmanje 50%-tni) porast SRH površine za ispitanike koji su bili seropozitivni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR vrijednosti SRH

Rezultati MN analize na homologni virus A/Vietnam/1194/2004 (ispitivanja V87P1 i V87P13) upućuju na stopu seroprotekcije i serokonverzije u rasponu od 57% (50 – 64) do 79% (68 – 87), odnosno od 55% (48 – 62) do 58% (47 – 69). Rezultati MN analize, slični rezultatima SRH analize, pokazali su snažan imunosni odgovor nakon dovršetka primarnog cijepljenja u populaciji starijih ispitanika.

Rezultati MN analize u ispitivanju V87P11 na homologni virus A/turkey/Turkey/1/2005 upućuju na stopu seroprotekcije i serokonverzije od 68% (59 – 75) odnosno 81% (74 – 87). Imunosni odgovor na cijepljenje procijenjen MN analizom sličan je rezultatima SRH analize.

Postojanost protutijela nakon prvog cijepljenja u starijih ispitanika procijenjena na temelju HI, SRH i MN analiza smanjila se s 1/2 na 1/5 njihove postvaccinalne razine 202. dana u usporedbi s 43. danom nakon dovršetka rasporeda primarnog cijepljenja. Do 50% (N = 33) starijih ispitanika u dobi od 62 do 88 godina imuniziranih cjepivom protiv zoonotske influence H5N1 u ispitivanju V87P1 imalo je serozaštitu šest mjeseci.

Treća (docjepna) doza cjepiva protiv zoonotske influence H5N1 primijenjena je 6 mjeseci nadalje nakon prvog cijepljenja. Rezultati su prikazani SRH vrijednostima.

Stopa seroprotekcije, stopa serokonverzije i čimbenik serokonverzije za anti-HA protutijela na H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) izmjereni SRH analizom prikazani su u nastavku (tablica 4).

Tablica 4. Imunosni odgovor na H5N1 A/Vietnam/1194/2004 izmjeren SRH analizama

	Ispitivanje V87P1, odrasli docjepljivanje nakon 2. doze	Ispitivanje V87P2, odrasli docjepljivanje nakon 2. doze	Ispitivanje V87P1, starije osobe docjepljivanje nakon 2. doze
SRH	N = 71	N = 13	N = 38
Stopa seroprotekcije (95% CI)*	89% (79 – 95)	85% (55 – 98)	84% (69 – 94)
Stopa serokonverzije (95% CI)**	83% (72 – 91)	69% (39 – 91)	63% (46 – 78)
Čimbenik serokonverzije (95% CI)***	5,96 (4,72 – 7,53)	2,49 (1,56 – 3,98)	5,15 (3,46 – 7,66)

* Seroprotekcija: SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonverzija je definirana kao SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$ u ispitanika koji su bili seronegativni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana $\leq 4 \text{ mm}^2$) ili značajni (najmanje 50%-tni) porast SRH površine za ispitanike koji su bili seropozitivni na početku ispitivanja (površina SRH 1. dana $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR vrijednosti SRH

Dugoročna imunološka memorija booster cjeviva

Samo jedno cijepljenje cjevivom protiv zoonotske influence H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) izazvalo je snažan i brz serološki odgovor u ispitanika koji su primarno cijepljeni prije 6 – 8 godina s dvije doze različitog surogata cjeviva H5 koje je imalo istu formulaciju kao cjevivo protiv zoonotske influence H5N1, ali je sadržavalo soj H5N3.

U kliničkom ispitivanju faze I (V87P3) odrasli ispitanici u dobi od 18 do 65 godina koji su primarno cijepljeni pred 6 – 8 godina s 2 doze MF59-adjuvantiranog cjeviva H5N3/A/Duck/Singapore/97, primili su 2 docjepne doze cjeviva protiv zoonotske influence H5N1 (A/Vietnam/1194/2004). SRH rezultati nakon prve doze koja je oponašala primarno cijepljenje prepandemijskim cjevivom plus jednokratnu heterolognu docjepnu dozu, pokazalo je stopu seroprotekcije i serokonverzije od 100% (74 – 100) i 18-storostruki porast SRH površine (GMR).

Alternativni rasporedi cijepljenja

U kliničkom ispitivanju kojim su se procjenjivala 4 različita rasporeda cijepljenja na 240 ispitanika u dobi od 18 do 60 godina, gdje je druga doza primijenjena 1, 2, 3 ili 6 tjedana nakon prve doze cjeviva protiv zoonotske influence H5N1 (A/Vietnam/1194/2004). Tri tjedna nakon drugog cijepljenja u svim su skupinama, određenima prema rasporedu cijepljenja, postignute visoke razine antitijela kako je procijenjeno SRH analizom. Stope SRH seroprotekcije kretale su se od 86% do 98%, stope serokonverzije od 64% do 90%, a GMR-a između 2,92 i 4,57. Magnituda imunogenog odgovora bila je niža u skupini koja je primila drugu dozu 1 tjedan kasnije, a viša u skupinama s rasporedom koji je imao duže intervale.

Ispitanici s postojećim medicinskim stanjima ili stanjima imunosupresije

Imunogenost cjeviva protiv zoonotske influence H5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005) u odraslih (18 – 60 godina) i starijih (≥ 61 godina) ispitanika kod kojih postoji patološko stanje (ispitivanje V87_25) ili stanje imunosupresije (uglavnom ispitanici s HIV-infekcijom) (ispitivanje V87_26) u usporedbi sa zdravim odraslim osobama (od 18 do 60 godina) i osobama starije dobi (≥ 61 godina), procjenjivana je u dva randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja faze III (sa sezonskim trovalentnim inaktiviranim MF59-adjuvantiranim podjedinčnim cjevivom protiv influence odobrenim za primjenu u starijih ispitanika u dobi od 65 godina i starijih kao komparatora). U ispitivanju V87_25 bilo je 96 ispitanika starijih od 70 godina, dok ih je u ispitivanju V87_26 bilo 67. U oba ispitivanja su analize HI, SRH i MN nakon prve kao i nakon druge primijenjene doze pokazale imunogenost cjeviva protiv zoonotske influence H5N1.

Srednje geometrijske vrijednosti površine, stope seroprotekcije, stope serokonverzije i čimbenika serokonverzije za anti-HA protutijelo na H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 mjereno analizom SRH 21 dan nakon druge doze prikazane su u nastavku (tablica 5).

Tablica 5. Imunosni odgovor na H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 izmjeren analizama SRH 21 dan nakon 2. doze

Ispitivanje V87_25				
	Odrasli (20 – 60 godina) ^a	Odrasli (19 – 60 godina) ^a	Starije osobe (61 – 84 godine) ^a	Starije osobe (61 – 79 godina) ^a
Anti-HA protutijelo (SRH)	Medicinsko stanje N = 140	Zdravi N = 57	Medicinsko stanje N = 143	Zdravi N = 57
Srednja geometrijska vrijednost površine (95% CI)*	31,07 (27,43 – 35,19)	58,02 (48,74 – 69,06)	29,34 (26,07 – 33,01)	27,78 (22,57 – 34,18)
Stopa seroprotekcije (95% CI)*	65,00 (56,5 – 72,9)	89,47 (78,5 – 96)	58,74 (50,2 – 66,9)	57,89 (44,1 – 70,9)
Stopa serokonverzije (95% CI)*	72,86 (64,7 – 80)	98,25 (90,6 – 99,96)	64,34 (55,9 – 72,2)	66,67 (52,9 – 78,6)
Čimbenik serokonverzije (95% CI)**	3,33 (2,94 – 3,77)	6,58 (5,53 – 7,83)	2,37 (2,10 – 2,66)	2,96 (2,41 – 3,64)
Ispitivanje V87_26				
	Odrasli (20 – 60 godina) ^a	Odrasli (18 – 59 godina) ^a	Starije osobe (61 – 84 godine) ^a	Starije osobe (61 – 91 godina) ^a
Anti-HA protutijelo (SRH)	Imunološki kompromitirani N = 143	Zdravi N = 57	Imunološki kompromitirani N = 139	Zdravi N = 62
Srednja geometrijska vrijednost površine (95% CI)*	26,50 (22,49 – 31,22)	48,58 (40,01 – 58,99)	26,85 (23,01 – 31,33)	23,91 (18,89 – 30,26)
Stopa seroprotekcije (95% CI)*	60,84 (52,3 – 68,9)	87,72 (76,3 – 94,9)	58,99 (50,3 – 67,3)	53,23 (40,1 – 66)
Stopa serokonverzije (95% CI)*	61,54 (53 – 69,5)	89,47 (78,5 – 96)	64,75 (56,2 – 72,7)	56,45 (43,3 – 69)
Čimbenik serokonverzije (95% CI)**	3,16 (2,69 – 3,73)	7,10 (5,85 – 8,62)	3,15 (2,70 – 3,68)	2,83 (2,24 – 3,58)

^a trenutni raspon dobi populacije uključene u ispitivanje

* mjereno SRH analizom seroprotekcije: SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$, serokonverzija: SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$ za ispitanike s početnom vrijednošću SRH površine $\leq 4 \text{ mm}^2$ ili minimalni porast od 50% SRH površine za ispitanike s $> 4 \text{ mm}^2$.

** omjeri srednje geometrijske vrijednosti SRH

Rezultati za HI u dva klinička ispitivanja pokazali su niže vrijednosti od onih zabilježenih u prethodnim ispitivanjima. Stope serokonverzije protiv homolognog virusa podtipa A/turkey/Turkey/1/2005 kretale su se od 37,50% do 43,10% u zdravih odraslih, i od 19,18% do 26,47% u odraslih s postojećom imunosupresijom ili medicinskim stanjem; stope serokonverzije su se kretale od 21,43% do 30,65% u zdravih odraslih ispitanika, i od 24,49% do 27,86% u starijih ispitanika s imunosupresijom ili postojećim medicinskim stanjem. Slični trendovi primijećeni su za stope seroprotekcije u oba ispitivanja.

Rezultati za MN protiv homolognog virusa podtipa A/turkey/Turkey/1/2005 ukazuju na stopu serokonverzije od 66,67% u zdravih odraslih, i kreće se od 33,57% do 54,14% u odraslih s imunosupresijom odnosno postojećim medicinskim stanjem; stope serokonverzije kretale su se od 24,39% do 29,03% u zdravih starijih ispitanika i od 31,65% do 39,42% u starijih ispitanika s

imunosupresijom ili postojećim medicinskim stanjem. Slični trendovi primijećeni su za stope seroprotekcije u oba ispitivanja.

U oba ispitivanja, V87_25 i V87_26, niže razine protutijela (izmjerenih analizom HI, SRH i MN) i smanjene stope seroprotekcije u odraslih i starijih ispitanika (≥ 61 godina) s postojećim medicinskim stanjem ili stanjem imunosupresije, upućuju na to da cjepivo protiv zoonotske influence H5N1 ne mora izazvati jednaku razinu zaštite protiv soja virusa A/H5N1 kao u zdravih odraslih (vidjeti dio 4.4). Ova ispitivanja pružila su ograničene podatke o imunogenosti u ispitanika s nekim postojećim medicinskim stanjem (osobito oštećenjem funkcije bubrega i perifernom kardiovaskularnom bolešću), odnosno stanjem imunosupresije (osobito primaoci transplantiranih organa i bolesnici koji se liječe od raka). U tim ispitivanjima su u zdravih starijih ispitanika također izmjerene niže razine protutijela i smanjene stope seroprotekcije protiv homolognog virusa podtipa H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u usporedbi sa zdravim odraslima, iako su prethodna ispitivanja pokazala induciranje dovoljnog imunogenog odgovora protiv sojeva H5N1 (vidjeti gore za podatke za starije osobe).

Pedijatrijska populacija

Imunogenost aH5N1 u pedijatrijskoj populaciji ocijenjena je u ispitivanjima V87P6 i V87_30.

Ispitivanje (V87P6) provedeno je s cjepivom protiv zoonotske influence H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) u 471 djeteta dobi od 6 mjeseci do 17 godina. Dvije doze (7,5 mikrograma HA sa 100% adjuvansa MF59, svaka doza od 0,5 ml) cjepiva protiv zoonotske influence H5N1 primijenjene su u razmaku od tri tjedna, a treća doza (7,5 mikrograma HA sa 100% adjuvansa MF59, od 0,5 ml) 12 mjeseci nakon prve doze. Tri tjedna nakon drugog cijepljenja (43. dan) sve dobne skupine (tj. od 6 do 35 mjeseci, 3 do 8 godina i 9 do 17 godina) postigle su visoke razine protutijela na virus (A/Vietnam/1194/2004), što je procijenjeno SRH i HI analizama i prikazano u tablici u nastavku (tablica 6).

Tablica 6. Imunosni odgovori na H5N1 A/Vietnam/1194/2004 izmjereni analizama HI i SRH 21 dan nakon 2. doze u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 18 godina

		Mala djeca (od 6 do 35 mjeseci)	Djeca (od 3 do 8 god)	Adolescenti (od 9 do 17 god)
		N = 134	N = 91	N = 89
HI	Stopa seroprotekcije (95% CI)* 43. dan	97% (92 – 99)	97% (91 – 99)	89% (80 – 94)
	Stopa serokonverzije (95% CI)** 43. dan	97% (92 – 99)	97% (91 – 99)	89% (80 – 94)
	Faktor serokonverzije*** 43. dan naspram 1. danu	129 (109 – 151)	117 (97 – 142)	67 (51 – 88)
SRH		N = 133	N = 91	N = 90
	Stopa seroprotekcije (95% CI)° 43. dan	100% (97 – 100)	100% (96 – 100)	100% (96 – 100)
	Stopa serokonverzije (95% CI)°° 43. dan	98% (95 – 100)	100% (96 – 100)	99% (94 – 100)
	Faktor serokonverzije°°° 43. dan naspram 1. danu	16 (14 – 18)	15 (13 – 17)	14 (12 – 16)

* Seroprotekcija je definirana kao HI titar $\geq 1:40$.

** Serokonverzija je definirana kao titar od razine ispod granice detekcije do $\geq 1:40$ ili 4-struko povećanje titra detektabilnog 1. dana.

*** Omjeri srednje geometrijske vrijednosti HI titra

° Seroprotekcija: SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$

°° Serokonverzija je definirana kao SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$ u ispitanika koji su bili seronegativni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana $\leq 4 \text{ mm}^2$) ili značajni (najmanje 50%) porast SRH površine za ispitanike koji su bili seropozitivni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana $> 4 \text{ mm}^2$).

°°° Omjeri srednje geometrijske vrijednosti SRH

Rezultati MN analiza na virus A/Vietnam/1194/2004 upućuju na stopu seroprotekcije od 99% (95% CI: 94 – 100), stopu serokonverzije u rasponu od 97% (95% CI: 91 – 99) do 99% (95% CI: 96 – 100) i omjer srednje geometrijske vrijednosti (GMR) u rasponu od 29 (95% CI: 25 – 35) do 50 (95% CI: 44 – 58).

Ispitivanje V87_30 bilo je randomizirano, za promatrače zaslijepljeno, multicentrično ispitivanje u kojem se mjerila imunogenost šest formulacija cjepiva u smislu omjera H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 i adjuvansa MF59. U ovom ispitivanju, 420 pedijatrijskih ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 8 godina podijeljeno je u dvije dobne skupine: od 6 do 35 mjeseci (N = 210) i od 3 do 8 godina (N = 210).

Cjepivo je primijenjeno u dvije odvojene injekcije u razmaku od 3 tjedna. Razina protutijela na A/turkey/Turkey/1/2005 mjerena je analizama HI i MN tri tjedna nakon drugog cijepljenja (43. dan). Imunosni odgovor na odobrenu formulaciju (7,5 mikrograma HA sa 100% adjuvansa MF59, doza od 0,5 ml) i ispitivanu formulaciju s upola manjom količinom antigena (3,75 mikrograma HA sa 100% adjuvansa MF59, doza od 0,5 ml) prikazan je u nastavku (tablica 7).

Tablica 7. Imunosni odgovori na 7,5 µg i 3,75 µg H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 izmjereni analizama HI i MN 21 dan nakon 2. doze u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 8 godina

Formulacija		7,5 mikrograma HA/ 100% adjuvansa MF59		3,75 mikrograma HA/ 100% adjuvansa MF59	
Dobne skupine		od 6 do 35 mjeseci	od 3 do 8 godina	od 6 do 35 mjeseci	od 3 do 8 godina
		N = 31	N = 36	N = 36	N = 33
HI	Stopa seroprotekcije (95% CI)* 43. dan	87% (70 – 96)	86% (71 – 95)	86% (71 – 95)	88% (72 – 97)
	Stopa serokonverzije (95% CI)** 43. dan	87% (70 – 96)	86% (71 – 95)	86% (71 – 95)	88% (72 – 97)
	Faktor serokonverzije (95% CI)*** 43. dan naspram 1. danu	24 (14 – 40)	22 (14 – 34)	31 (19 – 51)	20 (13 – 31)
MN	% s titrom ≥ 1:40 (95% CI) 43. dan	100% (89 – 100)	100% (90 – 100)	100% (90 – 100)	100% (89 – 100)
	Stopa serokonverzije (95% CI)** 43. dan	100% (89 – 100)	100% (90 – 100)	100% (90 – 100)	100% (89 – 100)
	Faktor serokonverzije (95% CI)*** 43. dan naspram 1. danu	165 (117 – 231)	125 (92 – 171)	214 (156 – 294)	132 (95 – 182)

* Seroprotekcija je definirana kao HI titar ≥ 1:40.

** Serokonverzija je definirana kao titar od razine ispod granice detekcije do ≥ 1:40 ili 4-struko povećanje titra detektabilnog 1. dana.

*** Omjeri srednje geometrijske vrijednosti titra

Podaci iz nekliničkih ispitivanja

Imunogenost

Imunogenost cjepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 procijenjena je na modelu tvorova (sStudy LC-07). Imunogenost nakon cijepljenja jednom dozom (12,5 mikrograma HA) ili dvjema dozama u razmaku od 3 tjedna, procijenjena je standardnim HI testom. Pseudovirusi koji izražavaju proteine homologne HA i NA:

A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8) klada 2.3.4.4b

i heterologne proteine:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) klada 2.2.1

A/Hubei/1/2010 (H5N1) klada 2.3.2.1a

A/duck/Bangladesh/19097/2013 (H5N1) klada 2.3.2.1a
A/duck/Bangladesh/17D1012/2018 (H5N1) klada 2.3.2.1a
A/American wigeon/South Carolina/22-000345-001/2021 (H5N1) klada 2.3.4.4b
A/Ezo red Fox/Hokkaido/1/2022 (H5N1) klada 2.3.4.4b
A/chicken/Ghana/AVL-76321VIR7050-39/2021 (H5N1) klada 2.3.4.4b
M2 IDCDC-RG78 UC (H5N1) klada 2.3.4.4b
A/duck/Vietnam/NCVD-1584/2012 (H5N1) klada 2.3.2.1c
A/Guangdong/18SF020/2018 (H5N6) klada 2.3.4.4h
na cjepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 bili su upotrijebljeni kao antigeni.

Dvije doze cjepiva primijenjene u razmaku od 3 tjedna inducirale su značajan odgovor protutijela protiv homolognog soja i heterolognih sojeva H5N1 A/American wigeon/South Carolina/22-000345-001/2021 i A/Ezo red Fox/Hokkaido/1/2022 (H5N1), oba unutar iste klade 2.3.4.4b cjepiva. Neznatno smanjenje GMT-ova opaženo je kod svih sojeva pri mjerenju 7 tjedana nakon druge doze. Cijepljenje jednom dozom induciralo je niže, ali još uvijek značajne razine HI protutijela. Križna reaktivnost nije otkrivena ($\text{GMT} < 1:10$) za heterologni pseudovirus soja A/chicken/Ghana/AVL-76321VIR7050-39/2021 (H5N1) iako pripada istoj kladi cjepiva; kladi 2.3.4.4b. Križna reaktivnost protiv pseudovirusa sojeva H5 nije opažena izvan klade 2.3.4.4b.

Djelotvornost

Djelotvornost je procijenjena na modelu tvorova (ispitivanje 765-N106857) pokusom s virusom koji je homologan i heterologan sojevima cjepiva. Testirana su cjepiva protiv zoonotske influence H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 klada 1) i cjepivo protiv zoonotske influence H5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005 klada 2.2.1). Životinje su primile jednu ili dvije doze cjepiva koje je sadržavalo 3,75 ili 7,5 mikrograma antigena, nakon čega je 42. dana nakon druge doze cjepiva slijedila intranazalna provokacija (engl. *challenge*) letalnom dozom virusa A/Vietnam/1203/04.

Sve životinje koje su primile 2 doze cjepiva protiv zoonotske influence H5N1 bile su zaštićene, baš kao i 94% životinja koje su primile jednu dozu cjepiva protiv zoonotske influence (H5N1); 87% životinja izloženih postvakcinacijskoj provokaciji virusom koji je heterologan soju cjepiva bilo je zaštićeno nakon 2 doze cjepiva, dok je samo jedna doza heterolognog cjepiva zaštitila 56% životinja.

U sličnom ispitivanju, intranazalna primjena virusa bila je odgođena do otprilike 4 mjeseca nakon primjene druge doze cjepiva (ispitivanje 780-N007104). U tom je ispitivanju 100% životinja bilo zaštićeno od postvakcinacijske provokacije homolognim virusom, a 81% životinja bilo je zaštićeno od postvakcinacijske provokacije heterolognim virusom. Cijepljenje je zaštitilo životinje od letalnog ishoda čak i kad su titri protutijela HI bili niski ili neuočljivi.

U ispitivanju 673-N106850, cjepivo protiv zoonotske influence H5N1 koje sadrži 7,5 mikrograma antigena (A/Vietnam/1194/2004) bilo je imunogeno i moglo je pružiti potpunu zaštitu od smrtnog ishoda i smanjiti širenje virusa iz ispiraka nosa nakon letalne provokacije homolognim virusom. U ispitivanju CBI-PCS-008 cjepivo protiv zoonotske influence H5N1 koje sadrži 7,5 ili 15 mikrograma antigena (A/Vietnam/1194/2004) uspjelo je smanjiti udio životinja koje su širile virus, kao i količinu virusa koju su širile nakon neletalne provokacije homolognim virusom. Serološko testiranje pokazalo je da su obje doze bile imunogene i inducirale su križno reaktivna protutijela protiv A/turkey/Turkey/1/2005 (ispitivanje VIV-PCS-001).

Djelotvornost je također bila testirana pokusom s heterolognim virusom A/Indonesia/5/2005 (ispitivanje 2810200). Afrički tvorovi primili su jednu ili dvije doze cjepiva (A/Vietnam/1194/2004). Dvije doze cjepiva zaštitile su 92% životinja, a samo jedna doza cjepiva zaštitila je 50% životinja od postvakcinacijske provokacije virusom A/Indonesia/5/2005. U cijepljenim je skupinama smanjeno oštećenje pluća. Smanjeno je i izlučivanje virusa i titar virusa u plućima, što upućuje na to da cijepljenje može smanjiti rizik od transmisije virusa.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Za cjepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 nema nekliničkih podataka o sigurnosti primjene.

Neklinički podaci dobiveni cjepivom protiv zoonotske influence H5N1 i sezonskim cjepivom protiv influence koje sadrži adjuvans MF59C.1 ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, lokalne podnošljivosti, ženske plodnosti i reproduktivne i razvojne toksičnosti (do kraja razdoblja dojenja).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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

Za adjuvans, vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).
Ne zamrzavati. Ako je cjepivo bilo zamrznuto, bacite ga.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,5 ml u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s čepom klipa (bromobutilna guma)

Pakiranja od 1 ili 10 napunjenih štrcaljki. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1 dozu od 0,5 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Cjepivo se isporučuje spremno za primjenu. Lagano protresti prije primjene.

Nakon protresanja normalni izgled cjepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 jest mliječno bijela suspenzija.

Vizualno pregledajte suspenziju prije primjene. U slučaju da primijetite bilo kakve čestice i/ili neuobičajen izgled, cjepivo treba baciti.

Neiskorišteno cjepivo i otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1761/001
EU/1/23/1761/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 9. listopada 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road, Speke, Liverpool
L24 9GR
Ujedinjeno Kraljevstvo

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Podnošenje PSUR-eva kad se Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus koristi tijekom pandemije influence:

Tijekom pandemijske situacije, godišnja učestalost podnošenja PSUR-eva možda neće biti primjerena za praćenje sigurnosti pandemijskog cjepiva za koje se očekuju visoke razine izlaganja u kratkom roku. Takva situacija zahtijeva brzo objavljivanje informacija o sigurnosti koje mogu imati najveće implikacije za ravnotežu između koristi i rizika u pandemiji. Promptna analiza skupnih informacija o sigurnosti, s obzirom na razmjer izloženosti, bit će ključna za regulatorne odluke i zaštitu populacije cijepljenjem.

Zbog toga će, čim se proglasi pandemija i upotrijebi cjepivo protiv zoonotske influence, nositelj odobrenja češće podnositi pojednostavljene PSUR-eve u skladu s učestalosti definiranom u Planu upravljanja rizicima (RMP).

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KARTONSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Cjepivo protiv zoonotske influence H5N8 (površinski antigen), inaktivirano, adjuvantirano

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza od 0,5 ml sadrži: površinski antigeni virusa influence (hemaglutinin i neuraminidaza), umnoženog u oplođenim kokošjim jajima iz jata zdravih kokoši, soja:

A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-sličan soj (CBER-RG8A) (klada 2.3.4.4b) 7,5 mikrograma hemaglutinina

Adjuvans: MF59C.1 emulzija ulja u vodi, koja sadrži skvalen kao uljnu fazu, stabilizirano polisorbitom 80 i sorbitantrioleatom, natrijev citrat i citratnu kiselinu.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju.

1 napunjena štrcaljka (0,5 ml)
10 napunjenih štrcaljki (0,5 ml)

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Primjenjuje se intramuskularno u deltoidni mišić.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Lagano protresti prije primjene.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u kartonskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italija

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1761/001 1 napunjena štrcaljka

EU/1/23/1761/002 10 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA ZA ŠTRCALJKU
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA
--

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus injekcija
Cjepivo protiv zoonotske influence H5N8
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

0,5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Cjepivo protiv zoonotske influence H5N8 (površinski antigen), inaktivirano, adjuvantirano

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite cjepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus
3. Kako se Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus daje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati cjepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus i za što se koristi

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus cjepivo je za primjenu u osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih, namijenjeno za primjenu u kontekstu izbijanja gripe izazvane zoonotskim virusom (virusom koji dolazi od ptica) radi sprječavanja gripe uzrokovane podtipom H5 virusa influence A.

Virusi zoonotske gripe ponekad inficiraju ljude i mogu izazvati bolest koja se kreće u rasponu od blage infekcije gornjih dišnih putova (vrućica i kašalj) do brzo napredujuće i teške upale pluća, sindroma akutnog respiratornog distresa, šoka pa čak i smrti. Infekcija se u ljudi prvenstveno prenosi kontaktom sa zaraženim životinjama, ali se ne širi lako kontaktom između ljudi.

Cjepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus također je namijenjeno za primjenu kada se predviđa mogućnost pandemije izazvane istim ili sličnim sojem virusa.

Kada osoba primi cjepivo, imunološki sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) stvara vlastitu zaštitu (protutijela) protiv bolesti. Nijedan sastojak cjepiva ne može izazvati gripu.

2. Što morate znati prije nego primite cjepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus

Ne smijete primiti cjepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus:

- ako ste već imali naglu, po život opasnu alergijsku reakciju na bilo koji sastojak cjepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus (navedeni u dijelu 6.) ili na bilo koju tvar koja može biti prisutna u tragovima kako slijedi: jaje i pileće bjelancevine, ovalbumin, formaldehid, kanamicin i neomicinsulfat (antibiotici), hidrokortizon ili cetiltrimetilamonijev bromid (CTAB). Znakovi alergijske reakcije mogu uključivati kožni osip, nedostatak zraka i oticanje lica ili jezika. Međutim, u pandemijskoj će situaciji možda biti potrebno da se cijepite cjepivom Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus pod uvjetom da je odgovarajuće liječenje odmah dostupno u slučaju alergijske reakcije.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite ovo cjepivo

- ako ste imali bilo koju alergijsku reakciju na bilo koji sastojak cjepiva, na jaja i pileće bjelanjčevine, ovalbumin, formaldehid, kanamicin i neomicinsulfat (antibiotici), hidrokortizon ili cetiltrimetilamonijev bromid (CTAB) (pogledajte dio 6. za dodatne informacije);
- ako imate tešku infekciju uz vrućicu (iznad 38 °C). Ako se to odnosi na Vas, cijepljenje će vjerojatno biti odgođeno dok se ne budete osjećali bolje. Manja infekcija kao što je prehlada ne bi trebala biti problem, no Vaš bi Vas liječnik ili medicinska sestra trebali savjetovati možete li biti cijepljeni cjepivom Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus;
- ako imate problem s krvarenjem ili lako dobijete modrice.

Nakon, ili čak i prije bilo kojeg uboda iglom može se javiti nesvjestica. Stoga, obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako ste se onesvijestili kod prijašnjih injekcija.

Cjepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus ne mora u potpunosti zaštititi svaku cijepljenu osobu, naročito ako se radi o starijim osobama i onim s oslabljenim imunološkim sustavom, kao što su bolesnici s HIV-om, ili oni kod kojih postoje dugotrajni zdravstveni problemi poput dijabetesa, plućnih ili srčanih bolesti. Obavijestite svog liječnika ako imate oslabljen imunostni sustav i neki već postojeći dugotrajni zdravstveni problem.

O bilo kojem od navedenih slučajeva, **OBAVIJESTITE SVOG LIJEČNIKA ILI MEDICINSKU SESTRU** jer cijepljenje možda neće biti preporučljivo ili će ga možda biti potrebno odgoditi.

Djeca

Djeca mlađa od 6 mjeseci

Cijepljenje se trenutačno ne preporučuje u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta ili ako ste nedavno primili bilo koje drugo cjepivo.

Ako se primjena cjepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus s ostalim cjepivima ne može izbjeći, cjepiva treba injicirati u suprotne udove. U takvim slučajevima morate biti svjesni da bi nuspojave mogle biti pojačane.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite ovo cjepivo. Vaš liječnik treba procijeniti koristi i moguće rizike primjene cjepiva.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neke od nuspojava spomenutih u dijelu 4. „Moguće nuspojave” mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada na strojevima.

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus sadrži natrij i kalij

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Ovo cjepivo sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

3. Kako se Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus daje

Vaš će liječnik ili medicinska sestra primijeniti cjepivo u skladu sa službenim preporukama. Doza (0,5 ml) cjepiva injicira se u nadlakticu (deltoidni mišić) ili gornji dio bedra, ovisno o mišićnoj masi. Cjepivo se nikad ne smije dati u krvnu žilu.

Osobe u dobi od 6 mjeseci i stariji:

Daje se jedna doza od 0,5 ml. Drugu je dozu od 0,5 ml potrebno dati nakon intervala od najmanje 3 tjedna.

Postoji ograničeno iskustvo u osoba starijih od 70 godina.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite liječniku ili idite u najbližu hitnu službu ako Vam se jave sljedeće nuspojave – možda će Vam trebati hitno liječenje ili hospitalizacija:

- otežano disanje, omaglica, slab i ubrzan puls i kožni osip, što su simptomi anafilaktičke reakcije (vrlo teške alergijske reakcije).

Nakon cijepljenja može doći do alergijskih reakcija i one mogu biti teške. Liječnici su svjesni te mogućnosti i za takve slučajeve imaju spremnu opremu za hitno liječenje. Hitno potražite liječničku pomoć ako osjetite neki od sljedećih znakova ili simptoma teške alergijske reakcije: otežano disanje, oticanje, ošamućenost, brzi otkucaji srca, znojenje i gubitak svijesti.

Niže navedene nuspojave pojavile su se s cjepivom koje je slično cjepivu Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus na temelju sličnog virusa (H5N1) tijekom kliničkih ispitivanja u odraslih, uključujući starije, i u djece. Te se nuspojave mogu pojaviti s cjepivom Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- bol/osjetljivost na mjestu injekcije
- otvrdnuće kože na mjestu injekcije
- crvenilo na mjestu injekcije
- oticanje na mjestu injekcije
- modrica na koži na mjestu injekcije*
- bol u mišićima
- glavobolja
- umor
- opće loše osjećanje
- drhtanje
- znojenje*
- mučnina*
- promjena prehrambenih navika**
- proljev
- povraćanje
- znojenje i neuobičajeno znojenje**
- pospanost**

- razdražljivost**
- neuobičajen plač**
- vrućica***

* Prijavljeno uz učestalost „često” u odraslih i osoba starije dobi.

** Prijavljeno samo u dojenčadi i male djece u dobi od 6 do 35 mjeseci.

*** Prijavljeno kao vrlo česta nuspojava samo u djece u dobi od 6 mjeseci do 8 godina. Prijavljeno kao česta nuspojava u adolescenata i odraslih u dobi od 9 do 60 godina i kao manje česta u starijih osoba (starijih od 61 godine).

Često (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba)

- bol u zglobovima
- krvarenje na mjestu injekcije
- gubitak apetita

Manje često (mogu se pojaviti u manje od 1 na 100 osoba)

- koprivnjača (urtikarija)

Ove nuspojave nestaju u roku od 1 do 2 dana bez liječenja. Ako potraju, OBRATITE SE SVOM LIJEČNIKU.

Nuspojave u osoba s postojećim dugotrajnim zdravstvenim problemima, poput dijabetesa, plućnih i srčanih bolesti, i bolesnika s oslabljenim imunostim sustavom (imunološki kompromitirani bolesnici) kao što su bolesnici s HIV-om

Mučnina, bol u zglobovima, proljev i gubitak apetita zabilježeni su vrlo često. Također, često je zabilježeno povraćanje.

Druge nuspojave primijećene nakon rutinske primjene

Niže navedene dodatne nuspojave pojavile su se u danima ili tjednima nakon cijepljenja drugim cjepivom koje se temelji na sličnom virusu (H1N1) i s istim adjuvansom. Te se nuspojave mogu pojaviti s cjepivom Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.

- Generalizirane kožne reakcije uključujući:
 - svrbež
 - osip ili oticanje kože i sluznica
 - angioedem (nenormalno oticanje kože, obično oko očiju, usana, jezika, šaka i stopala zbog alergijske reakcije)
- Problemi s probavom poput:
 - bolova u trbuhu
- Omaglica, omamljenost
- Neurološki poremećaji poput:
 - jake probadajuće ili pulsirajuće boli duž jednog ili više živaca
 - trnaca
 - napadaja
 - neuritisa (upala živaca)
 - sinkope ili presinkope (nesvjestica ili osjećaj da ćete se onesvijestiti)

- Otečeni limfni čvorovi, palpitacije (nepravilni ili jaki otkucaji srca), tahikardija (otkucaji srca brži nego što je to normalno), slabost, bol u udovima, kašalj i astenija (neuobičajena slabost)
- Alergijske reakcije koje može pratiti nedostatak zraka, zviždanje u plućima (pri disanju), oticanje grla ili one koje dovode do opasnog smanjenja krvnog tlaka koje, ako se ne liječi, može dovesti do šoka.

Osim toga, niže navedene nuspojave pojavile su se u danima ili tjednima nakon cijepljenja adjuvantiranim i neadjuvantiranim cjepivima koja se rutinski daju svake godine radi sprječavanja sezonske gripe. Ove nuspojave mogu se pojaviti pri uporabi cjepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.

- Smanjen broj trombocita koji može dovesti do krvarenja ili nastanka modrica.
- Vaskulitis (upala krvnih žila koja može prouzročiti kožni osip, bol u zglobovima i probleme s bubrežima)
- Multiformni eritem (vrsta alergijske kožne reakcije koja se pojavljuje kao odgovor na lijekove, infekcije ili bolest)
- Neurološki poremećaji kao što su encefalomijelitis (upala središnjeg živčanog sustava) i vrsta paralize koja se naziva Guillain-Barréov sindrom
- Oteknuće, bol i crvenilo na mjestu injekcije koje se proširuje preko 10 cm i traje duže od jednog tjedna (reakcija nalik celulitisu na mjestu injekcije)
- Prekomjerno oteknuće ekstremiteta u koji je ubrizgano cjepivo, a koje traje duže od jednog tjedna

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati cjepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus

Ovo cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Cjepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus sadrži

– Djelatna tvar

Površinski antigeni virusa influence (hemaglutinin i neuraminidaza)* soja:

A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-sličan soj (CBER-RG8A) (klada 2.3.4.4b) 7,5 mikrograma** po dozi od 0,5 ml

* umnožen u oplodjenim kokošnjim jajima iz jata zdravih kokoši

****** izraženo u mikrogramima hemaglutinina.

– Adjuvans MF59C.1

Cjepivo po dozi od 0,5 ml sadrži 9,75 mg skvalena, 1,175 mg polisorbata 80, 1,175 mg sorbitantrioleata, 0,66 mg natrijevog citrata i 0,04 mg citratne kiseline.

– Drugi sastojci

Drugi sastojci su: natrijev klorid, kalijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, magnezijev klorid heksahidrat, kalcijev klorid dihidrat i voda za injekcije. Pogledajte u dijelu 2 pod naslovom „Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus sadrži natrij i kalij”.

Kako Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus suspenzija je za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Suspenzija je mliječno bijela tekućina.

Isporučena je u napunjenoj štrcaljki spremnoj za uporabu koja sadrži jednokratnu dozu od 0,5 ml za injekciju.

Pakiranja od 1 ili 10 napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italija

Proizvođač

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Nizozemska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.