

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit
Zoönotisch influenzavaccin (H5N8) (oppervlakteantigenen, geïnactiveerd, met adjuvans)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Oppervlakteantigenen (hemagglutinine en neuraminidase)* van influenzavirus van de volgende stam:

A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-achtige stam (CBER-RG8A) (clade 2.3.4.4b) 7,5 microgram**
per dosis van 0,5 ml

* gekweekt in bevruchte kippeneieren van gezonde tomen kippen

** uitgedrukt in microgram hemagglutinine (HA).

Adjuvans MF59C.1 bevat per dosis van 0,5 ml:

squaleen (9,75 mg), polysorbaat 80 (1,175 mg), sorbitaantrioleaat (1,175 mg), natriumcitraat (0,66 mg) en citroenzuur (0,04 mg).

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus kan sporen bevatten van eieren en kippeneiwitten, ovalbumine, kanamycine, neomycinesulfaat, formaldehyde, hydrocortison en cetyltrimethylammoniumbromide, die worden gebruikt tijdens het productieproces (zie rubriek 4.3).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie (injectie).

Het vaccin is een melkwitte vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 is geïndiceerd voor actieve immunisatie tegen het H5-subtype van influenza A-virussen bij personen van 6 maanden en ouder.

Het gebruik van dit vaccin moet plaatsvinden in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Personen van 6 maanden en ouder: twee doses (elk 0,5 ml) toedienen met een tussenperiode van ten minste 3 weken.

Er is beperkte ervaring met betrekking tot een derde dosis (booster) toegediend 6 maanden na de eerste dosis (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 bij personen jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld.

Oudere patiënten

Een aanpassing van de dosis is niet nodig bij oudere personen van ≥ 65 jaar.

Uitwisselbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar die de uitwisselbaarheid van Zoonotic Influenza Vaccine H5N8 met andere H5 monovalente vaccins ondersteunen.

Wijze van toediening

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 moet met een intramusculaire injectie worden toegediend, bij voorkeur in het anterolaterale aspect van de dij bij zuigelingen of in de regio van de deltaspiers van de bovenarm bij oudere personen.

Het vaccin mag in geen enkele omstandigheid intravasculair, subcutaan of intradermaal worden toegediend.

Het vaccin mag niet in dezelfde spuit met andere vaccins of geneesmiddelen worden gemengd.

Voor te nemen voorzorgen voorafgaand aan toediening van het vaccin, zie rubriek 4.4.

4.3 Contra-indicaties

Eerder opgetreden anafylactische (d.w.z. levensbedreigende) reactie op de werkzame stof, op een van de hulpstoffen of op sporenhoeveelheden (eieren en kippeneiwitten, ovalbumine, kanamycine, neomycinesulfaat, formaldehyde, hydrocortison en cetyltrimethylammoniumbromide) die in dit vaccin aanwezig zijn (zie rubriek 6.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid en anafylaxie

Voorzichtigheid is geboden als u dit vaccin toedient aan personen met een bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen en residuen (eieren en kippeneiwitten, ovalbumine, kanamycine, neomycinesulfaat, formaldehyde, hydrocortison en cetyltrimethylammoniumbromide).

Zoals voor alle injecteerbare vaccins geldt, wordt nauwlettende observatie gedurende 15 minuten aanbevolen en moet passende medische behandeling altijd direct beschikbaar zijn in het geval van een zeldzame anafylactische reactie na toediening van het vaccin.

Gelijktijdige ziekte

Vaccinatie dient te worden uitgesteld bij personen met een acute febriele ziekte of acute infectie. Vaccinatie hoeft niet te worden uitgesteld bij aanwezigheid van een geringe infectie en/of laaggradige koorts.

Angstgerelateerde reacties

Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), kan optreden na, of zelfs voor, ongeacht welke vaccinatie dan ook, als psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan gepaard gaan met verscheidene neurologische verschijnselen, zoals voorbijgaande verstoring van het gezichtsvermogen, paresthesie en tonisch-klonische bewegingen van de ledematen tijdens het bijkomen. Het is belangrijk dat er maatregelen kunnen worden genomen om letsel door flauwvallen te vermijden.

Trombocytopenie en stollingsstoornissen

Net als bij andere intramusculaire injecties moet het vaccin met voorzichtigheid worden gegeven bij personen die behandeld worden met anticoagulantia of bij personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis (zoals hemofilie), omdat bij die personen een bloeding of blauwe plek kan optreden na een intramusculaire toediening

Immuungecompromitteerde personen

De antilichaamresponsen bij immuungecompromitteerde personen kunnen onvoldoende zijn om bescherming te bieden (zie rubriek 5.1).

Duur van bescherming

De duur van bescherming na het eerste vaccinatieschema is niet bekend.

Beperkingen van werkzaamheid van het vaccin

Er is geen immuuncorrelaat van bescherming vastgesteld voor influenza A veroorzaakt door H5-subtypes.

Op basis van humorale immuunresponsen op zoönotisch influenzavaccin H5N1 wordt er na twee doses mogelijk niet bij alle gevaccineerden een beschermende immuunrespons veroorzaakt.

Kruisreactieve immuniteit

Er zijn geen klinische gegevens over kruisreactiviteit met Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8.

De mate van immuunrespons die door influenza A(H5)-virussen van subtypes of clades die verschillen van die van de vaccinstam Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 kan worden veroorzaakt, is onbekend (zie rubriek 5.1, Informatie uit niet-klinische studies).

Hulpstoffen

Natrium

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Kalium

Dit vaccin bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis, d.w.z. in wezen ‘kaliumvrij’.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdige toediening van Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 met andere vaccins. Als gelijktijdige toediening van een ander vaccin wordt overwogen

dan dienen de vaccins in verschillende ledematen te worden gegeven. Men dient erop te letten dat de bijwerkingen dan sterker kunnen zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 tijdens de zwangerschap.

De beperkte gegevens die werden verzameld bij vrouwen die zwanger werden in de loop van de klinische onderzoeken met zoönotisch influenzavaccin H5N1 of vergelijkbaar pandemisch H1N1-vaccin met MF59C.1 als adjuvans waren onvoldoende om informatie te geven over vaccingerelateerde risico's tijdens de zwangerschap.

Er wordt echter geschat dat tijdens de H1N1-pandemie van 2009 meer dan 90.000 vrouwen tijdens hun zwangerschap met een pandemisch H1N1-vaccin vergelijkbaar met zoönotisch influenzavaccin H5N1 werden gevaccineerd. Dit vaccin bevat dezelfde hoeveelheid MF59C.1-adjuvans als Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8.

Spontaan gemelde bijwerkingen tijdens postmarketing en een interventiestudie duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten van blootstelling aan H1N1-vaccin op de zwangerschap.

Daarnaast lieten twee grote observationele onderzoeken, opgezet om de veiligheid van blootstelling aan H1N1-vaccin bij zwangerschap te beoordelen, vergeleken met ongevaccineerde controlepersonen geen toename zien in de percentages voor zwangerschapsdiabetes, pre-eclampsie, abortussen, doodgeboorte, laag geboortegewicht, vroeggeboorte, neonatale sterfgevallen en congenitale afwijkingen onder bijna 10.000 gevaccineerde zwangere vrouwen en hun nakomelingen.

Aangezien niet wordt verwacht dat Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 in een noodsituatie zal worden gebruikt, kan de toediening tijdens de zwangerschap worden uitgesteld als voorzorgsmaatregel.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen de voor- en nadelen van toediening van het vaccin aan zwangere vrouwen af te wegen, daarbij rekening houdend met de officiële aanbevelingen.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 tijdens borstvoeding. De mogelijke voordelen voor de moeder en de risico's voor het kind moeten worden overwogen voordat Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 wordt toegediend in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens met Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 over de vruchtbaarheid bij de mens. Een studie in konijnen wees niet op reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit van zoönotisch influenzavaccin H5N1 (zie rubriek 5.3). De mannelijke vruchtbaarheid is bij dieren niet onderzocht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Een aantal van de effecten vermeld in rubriek 4.8 kunnen echter tijdelijk invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van het veiligheidsprofiel

Er zijn geen klinische gegevens over de Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-achtige stam (CBER-RG8A) (clade 2.3.4.4b).

De veiligheid van Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 zijn afgeleid van de veiligheidsgegevens van het zoönotisch influenzavaccin H5N1 (ten minste 7,5 microgram (mcg) HA, met MF59C.1 als adjuvans) dat de A/turkey/Turkey/1/2005-stam (NIBRG 23) (clade 2.2.1) of de A/Vietnam/1194/2004-stam (NIBRG-14) (clade 1) bevat.

Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 Seqirus is geëvalueerd bij gezonde kinderen (6 maanden tot en met 17 jaar oud), gezonde volwassenen (18 tot en met 60 jaar) en gezonde ouderen (ouder dan 60 jaar) na een eerste vaccinatieschema van 22 dagen en vaccinatie van een booster.

De veiligheid van het H5N1-vaccin gecombineerd met MF59C.1-adjuvans dat de A/turkey/Turkey/1/2005- of de A/Vietnam/1194/2004-stam bevat, is bij gezonde proefpersonen geëvalueerd in negen klinische onderzoeken met 5.055 volwassenen en ouderen (7,5 of 15 microgram HA), en kinderen (7,5 microgram HA). Er waren 4.041 volwassen proefpersonen van 18 tot en met 60 jaar en 540 oudere proefpersonen van 61 jaar en ouder. Bij de pediatrische patiënten waren er 214 proefpersonen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden, 167 proefpersonen in de leeftijd van 3 tot en met 8 jaar en 93 proefpersonen in de leeftijd van 9 tot en met 17 jaar.

Het algemene veiligheidsprofiel was vergelijkbaar voor alle volwassen, oudere en pediatrische patiënten.

Ongeacht de antigenendosis of de leeftijdsgroep waren de meeste lokale en systemische bijwerkingen na toediening van korte duur, waarbij het eerste optreden kort na het tijdstip van vaccinatie was, en waren ze licht of matig van ernst. In alle onderzoeken werd een algemene trend vastgesteld van minder meldingen van lokale bijwerkingen na de tweede vaccinatie in vergelijking met de eerste injectie.

Bij volwassenen van 18 tot 60 jaar waren de meest frequent gemelde ($\geq 10\%$) bijwerkingen injectieplaatspijn (59%), myalgie (34%), hoofdpijn (26%), injectieplaatsroodheid (24%), vermoeidheid (24%), injectieplaatsverharding (21%), zwelling van injectieplaats (15%), koude rillingen (13%) en malaise (13%).

Bij oudere personen (≥ 61 jaar) waren de meest frequent gemelde ($\geq 10\%$) bijwerkingen injectieplaatspijn (35%), myalgie (24%), injectieplaatsroodheid (17%), hoofdpijn (16%), koude rillingen (12%), vermoeidheid (10%) en malaise (10%).

Bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 3 tot en met 17 jaar waren de frequentst gemelde ($\geq 10\%$) bijwerkingen injectieplaatspijn (95%), hoofdpijn (61%), myalgie (60%), vermoeidheid (41%), injectieplaatsroodheid (60%), injectieplaatsverharding (34%), zwelling van injectieplaats (34%), malaise (32%), nausea (25%), koude rillingen (19%), zweten (18%), diarree (18%) en injectieplaatssecchymose (16%).

Bij zuigelingen en kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden waren de frequentst gemelde ($\geq 10\%$) bijwerkingen injectieplaatsroodheid (62%), prikkelbaarheid (57%), gevoeligheid (55%), ongebruikelijk huilen (48%), slaperigheid (45%), injectieplaatsverharding (38%), zwelling van injectieplaats (37%), verandering in eetgewoonten (36%), diarree (34%), koorts (27%), injectieplaatssecchymose (19%), braken (10%), zweten (10%) en ongebruikelijk zweten (10%).

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De bij navraag en de spontaan gemelde bijwerkingen na een vaccinatiedosis (d.w.z. de eerste, tweede of booster) voor personen van alle leeftijden zijn naar de MedDRA-frequentieconventie en -systeem/orgaanklasse ingedeeld:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1. Bijwerkingen

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Immuunsysteemaandoeningen				Anafylaxie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verandering in eetgewoonten ¹	Verlies van eetlust		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn			
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea ² , diarree ² , braken ²			
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zweten ² , ongebruikelijk zweten ¹		Urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie	Artralgie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zwelling van injectieplaats, injectieplaatspijn, injectieplaatsgevoeligheid ¹ , injectieplaatsverharding, injectieplaatsroodheid, injectieplaats-ecchymose ² , vermoeidheid, malaise, koude rillingen/ rillingen, slaperigheid ¹ , prikkelbaarheid ¹ , ongebruikelijk huilen ¹ , koorts ³	Injectieplaats-hemorragie		

1 Alleen gemeld bij pediatrische proefpersonen van 6-35 maanden

2 Gemeld als 'vaak' bij volwassenen (18-60 jaar) en ouderen (≥ 61 jaar)

3 Gemeld als 'zeer vaak' bij alleen pediatrische proefpersonen van 6 maanden tot en met 8 jaar. Gemeld als 'vaak' bij adolescenten en volwassenen in de leeftijd van 9-60 jaar en als 'soms' bij ouderen (≥ 61 jaar)

De meeste van deze bijwerkingen verdwijnen doorgaans zonder behandeling binnen 3 dagen.

Klinische onderzoeken bij speciale patiënten

Bijwerkingen bij speciale patiënten zijn geëvalueerd in twee klinische onderzoeken, V87_25 en V87_26, met volwassen (18-60 jaar) en oudere (≥ 61 jaar) patiënten die onderliggende medische aandoeningen (N=294) of immunosuppressieve aandoeningen (N=295) hadden.

In de studies V87_25 en V87_26 was de veiligheid van zoönotisch influenzavaccin H5N1 bij gezonde volwassen en oudere patiënten in overeenstemming met bestaande veiligheidsgegevens uit eerdere klinische onderzoeken. Bij patiënten met een verzwakte immuniteit van 18 tot en met 60 jaar werden echter iets hogere percentages voor nausea (13,0%) gemeld. Daarnaast werden hogere percentages

voor artralgie (tot 23,3%) gemeld bij zowel volwassen als oudere patiënten met een zwakke immuniteit of met onderliggende medische aandoeningen.

De volgende bij navraag gemelde bijwerkingen werden aanvullend verzameld in deze twee studies en met de volgende frequenties gemeld bij alle patiënten in de studies die zoönotisch influenzavaccin H5N1 kregen, ongeacht hun leeftijd of gezondheidstoestand: diarree (tot 11,9%), gebrek aan eetlust (tot 10,9%) en braken (tot 1,7%). In beide studies werden door patiënten met onderliggende medische en immunosuppressieve aandoeningen hogere frequenties van diarree, gebrek aan eetlust en braken gemeld vergeleken met gezonde patiënten (ongeacht de leeftijd).

Postmarketingsurveillance

Er zijn geen gegevens uit postmarketingervaring voor Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8.

Naast de vermelde bijwerkingen afkomstig uit klinische onderzoeken, zijn de volgende bijwerkingen gemeld uit postmarketingsurveillance met een pandemisch H1N1-vaccin dat vergelijkbaar is met Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 (goedgekeurd voor gebruik vanaf de leeftijd van 6 maanden tijdens de influenzapandemie van 2009, en dat hetzelfde MF59-adjuvans bevat en met hetzelfde proces wordt vervaardigd).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Lymfadenopathie

Immuunsysteemaandoeningen

Allergische reacties, anafylaxie waaronder dyspneu, bronchospasme, larynxoedeem, in zeldzame gevallen leidend tot shock

Zenuwstelselaandoeningen

Duizeligheid, somnolentie, syncope, presyncope, neuralgie, paresthesie, convulsies en neuritis

Hartaandoeningen

Hartkloppingen, tachycardie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Hoesten

Maagdarmsstelselaandoeningen

Buikpijn

Huid- en onderhuidaandoeningen

Gegeneraliseerde huidreacties, waaronder pruritus, niet-specifieke rash, angio-oedeem

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Spierzwakte, pijn van extremiteiten

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Asthenie

De volgende aanvullende bijwerkingen werden gemeld in postmarketingsurveillance met trivalente seizoensvaccins zonder adjuvans bij alle leeftijdsgroepen en met een seizoensgebonden trivalente subeenheid van influenzavaccin met MF59-adjuvans dat door oudere personen van 65 jaar en ouder mag worden gebruikt:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Trombocytopenie (in enkele gevallen reversibel aantal bloedplaatjes van minder dan 5.000/mm³)

Zenuwstelselaandoeningen

Neurologische aandoeningen, zoals encefalomyelitis en Guillain-Barré-syndroom

Bloedvataandoeningen

Vasculitis die gepaard kan gaan met voorbijgaande nieraandoeningen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Erythema multiforme

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Uitgebreide zwelling van geïnjecteerde ledemaat die meer dan één week aanhoudt, cellulitis-achtige reactie op de injectieplaats (enkele gevallen van zwelling, pijn en roodheid die groter zijn dan 10 cm en langer dan 1 week aanhouden)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Vaccins, influenzavaccin, ATC-code J07BB02.

Werkingsmechanisme

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 biedt actieve immunisatie tegen de influenzavirusstam in het vaccin. Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 induceert humorale antilichamen tegen de hemagglutinininen van het H5-subtype van influenza A-virussen. Deze antilichamen neutraliseren de influenzavirussen. Specifieke niveaus van de antilichaamtiter voor hemagglutinatieremming (HI) na

vaccinatie met een geïnactiveerd influenzavaccin zijn niet gecorreleerd met bescherming tegen het influenzavirus, maar de HI-antilichaamtiteren zijn gebruikt als maatstaf voor de werkzaamheid van het vaccin. Antilichamen tegen één type of subtype van het influenzavirus geven beperkte of geen bescherming tegen een ander type of subtype. Antilichamen tegen één antigene variant van het influenzavirus bieden bovendien mogelijk geen bescherming tegen een nieuwe antigene variant van hetzelfde type of subtype. Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 bevat het adjuvans MF59C.1 (MF59) dat is bedoeld om de antigeenspecifieke immuunrespons te versterken en te verbreden en de duur van de immuunrespons te verlengen.

Klinische werkzaamheid

Er zijn geen klinische gegevens met de Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-achtige stam (CBER-RG8A) (clade 2.3.4.4b). Resultaten van klinische onderzoeken die met zoönotisch influenzavaccin H5N1 zijn uitgevoerd met ofwel de A/turkey/Turkey/1/2005-stam (NIBRG 23) (clade 2.2.1) of de A/Vietnam/1194/2004-stam (NIBRG-14) (clade 1) zijn samengevat.

Immuunrespons op zoönotisch influenzavaccin H5N1 A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) en A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)

Volwassenen (18-60 jaar)

Er werd een klinisch fase II-onderzoek (V87P1) uitgevoerd met zoönotisch influenzavaccin H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) bij 312 gezonde volwassenen. Tweemaal, met een interval van drie weken, werd een dosis zoönotisch influenzavaccin H5N1 toegediend bij 156 gezonde volwassenen. De immunogeniciteit werd beoordeeld bij 149 patiënten.

In een klinische fase III-studie (V87P13) werden 2.693 volwassen patiënten opgenomen en werd tweemaal, met een interval van drie weken, een dosis zoönotisch influenzavaccin H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) toegediend aan 2.566 patiënten. De immunogeniciteit werd beoordeeld bij een subset (N=197) van de patiënten.

In een derde klinisch onderzoek (V87P11) werden 194 volwassenen opgenomen; ze kregen twee doses zoönotisch influenzavaccin H5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005) toegediend, met een interval van drie weken. De immunogeniciteit werd beoordeeld bij 182 patiënten.

De serumprotectie, serumconversie en de serumconversiefactor voor anti-HA antistoffen tegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en tegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 bij de volwassenen gemeten door een SRH-assay wordt hieronder vermeld (tabel 2):

Tabel 2. Immuunresponsen op H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en op H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005

Anti-HA antistof	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^e dosis N=149	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^e dosis N=197	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dagen na 2 ^e dosis N=182
Seroprotectie-percentage (95% CI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Seroconversie-percentage (95% CI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Seroconversie-factor (95% CI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

* Seroprotectie: SRH-gebied $\geq 25 \text{ mm}^2$

- ** Seroconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied $\geq 25 \text{ mm}^2$ voor patiënten die bij baseline seronegatief waren (dag 1 SRH-gebied $\leq 4 \text{ mm}^2$) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor patiënten die bij baseline seropositief waren (dag 1 SRH-gebied $> 4 \text{ mm}^2$)
- *** geometrisch gemiddelde verhoudingen (GMR's) van SRH

De resultaten van Micro-neutralisation (MN) tegen homoloog A/Vietnam/1194/2004 geven respectievelijk een seroprotectie en seroconversie tussen 67% (60-74) en 85% (78-90) en 65% (58-72) tot 83% (77-89) aan. De immuunrespons op vaccinatie die met een MN-assay is geëvalueerd, is in overeenstemming met de resultaten van SRH.

In studie V87P11 geven de MN-resultaten tegen homoloog A/turkey/Turkey/1/2005 respectievelijk een seroprotectie- en seroconversiepercentage van 85% (79-90) en 93% (89-96).

De immuunrespons op vaccinatie die met een MN-assay is geëvalueerd, is in overeenstemming met de resultaten van SRH.

De persistentie van antistoffen na de eerste vaccinatie werd in deze populatie geëvalueerd met hemagglutination inhibition (HI)-, SRH- en MN-assays. In vergelijking met de antistoffenniveaus op dag 43 na afronding van de primaire schema's, waren de antistoffen op dag 202 met 1/5 gedaald tot 1/2 van hun prioriteitsniveaus.

Ouderen (≥ 61 jaar)

De serumprotectie, serumconversie en de serumconversiefactor voor anti-HA-antistoffen tegen H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 en tegen A/turkey/Turkey/1/2005) bij patiënten van 61 jaar en ouder (een beperkt aantal patiënten was ouder dan 70 jaar; N=123), gemeten door een SRH-assay die in drie klinische studies zijn beoordeeld, worden hieronder vermeld (tabel 3).

Tabel 3. Immuunresponsen op H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 en op A/turkey/Turkey/1/2005) bij patiënten van 61 jaar en ouder^a gemeten door een SRH-assay

Anti-HA antistof (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^e dosis N=84 ^a	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagen na 2 ^e dosis N=210 ^b	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dagen na 2 ^e dosis N=132 ^c
Seroprotectie-percentage (95% CI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Seroconversie-percentage (95% CI)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Seroconversie-factor (95% CI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

^a Leeftijd 62-88 jaar; ^b leeftijd 61-68 jaar; ^c leeftijd 61-89 jaar

* Seroprotectie: SRH-gebied $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Seroconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied $\geq 25 \text{ mm}^2$ voor patiënten die bij baseline seronegatief waren (dag 1 SRH-gebied $\leq 4 \text{ mm}^2$) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor patiënten die bij baseline seropositief waren (dag 1 SRH-gebied $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR's van SRH

De MN-resultaten tegen homoloog A/Vietnam/1194/2004 (studie V87P1 en V87P13) geven respectievelijk een seroprotectie en seroconversie tussen 57% (50-64) en 79% (68-87) en 55% (48-62)

tot 58% (47-69) aan. De MN-resultaten toonden net als de SRH-resultaten een sterke immuunrespons na de 'priming'-vaccinatierreeks in een populatie van oudere patiënten.

In studie V87P11 geven de MN-resultaten tegen homoloog A/turkey/Turkey/1/2005 respectievelijk een seroprotectie- en seroconversiepercentage van 68% (59-75) en 81% (74-87). De immuunrespons op vaccinatie die met een MN-assay is geëvalueerd, is in overeenstemming met de resultaten van SRH.

In HI-, SRH- en MN-tests werd aangetoond dat persistentie van antistoffen na de eerste vaccinatie bij oudere patiënten op dag 202 was gedaald van 1/2 tot 1/5e van hun post-vaccinatieniveau in vergelijking met dag 43 na de afronding van de primaire schema's. Tot 50% (N=33) van de oudere patiënten van 62 tot 88 jaar die in studie V87P1 met zoönotisch influenzavaccin (H5N1) werden geïmmuniseerd, had na zes maanden seroprotectie verkregen.

Een derde (booster) dosis zoönotisch influenzavaccin H5N1 werd 6 maanden later na de eerste vaccinatie toegediend. De resultaten van de SRH-tests zijn hieronder aangegeven.

Het serumprotectiepercentage, seroconversiepercentage en de seroconversiefactor voor anti-HA-antistoffen tegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004, gemeten door SRH-assays, worden hieronder vermeld (tabel 4).

Tabel 4. Immuunresponsen op H5N1 A/Vietnam/1194/2004 gemeten door SRH-assays

	Studie V87P1 Volwassenen booster na 2^e dosis	Studie V87P2 Volwassenen booster na 2^e dosis	Studie V87P1 Ouderen booster na 2^e dosis
SRH	N=71	N=13	N=38
Seroprotectiepercentage (95% CI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Seroconversiepercentage (95% CI)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Seroconversiefactor (95% CI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Seroprotectie: SRH-gebied $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Seroconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied $\geq 25 \text{ mm}^2$ voor patiënten die bij baseline seronegatief waren (dag 1 SRH-gebied $\leq 4 \text{ mm}^2$) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor patiënten die bij baseline seropositief waren (dag 1 SRH-gebied $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR's van SRH

Stimulatie van het immunologisch geheugen met een booster op lange termijn

Eén vaccinatie met zoönotisch influenzavaccin H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) leidde tot een sterke en snelle serologische respons bij patiënten die 6-8 jaar eerder twee doses van een andere H5-surrogaatvaccin met dezelfde formule als zoönotisch influenzavaccin H5N1 maar met de H5N3-stam hadden gekregen.

In een klinisch onderzoek van fase 1 (studie V87P3) kregen volwassen patiënten tussen 18 en 65 jaar aan wie 6-8 jaar eerder 2 doses van het H5N3-vaccin /A/Duck/Singapore/97 met MF59-adjuvans werden toegediend 2 booster doses zoönotisch influenzavaccin H5N1 (A/Vietnam/1194/2004). De SRH-resultaten na de eerste dosis, die een prepandemische 'priming' plus een enkele heterologe booster dosis simuleerden, lieten seroprotectie en seroconversiepercentages van 100% (74-100) zien en een 18-voudige toename van het SRH-gebied (GMR).

Andere vaccinatieschema's

In een klinisch onderzoek dat 4 verschillende vaccinatieschema's evalueerde bij 240 patiënten tussen 18 en 60 jaar en die de tweede dosis na 1, 2, 3 of 6 weken na de eerste dosis zoönotisch influenzavaccin H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) kregen, werd bij alle vaccinschemagroepen 3 weken na de tweede vaccinatie een hoge concentratie antilichamen bereikt, zoals met SRH werd geëvalueerd. De SRH-seroprotectiepercentages varieerden van 86% tot 98%, de seroconversiepercentages van 64% tot 90% en de GMR varieerde van 2,92 tot 4,57. De omvang van de immunrespons was lager in de groep die de tweede dosis 1 week later kreeg en hoger bij de groepen die schema's hadden met langere intervallen.

Patiënten met onderliggende medische en immunosuppressieve aandoeningen

De immunogeniciteit van zoönotisch influenzavaccin H5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005) bij volwassenen (18-60 jaar) en oudere patiënten (≥ 61 jaar) met onderliggende medische aandoeningen (studie V87_25) of immunosuppressieve aandoeningen (vooral met HIV geïnfecteerde patiënten) (studie V87_26) vergeleken met gezonde volwassenen (18 tot en met 60 jaar) en ouderen (≥ 61 jaar) werd geëvalueerd in twee gerandomiseerde, gecontroleerde klinische fase III-onderzoeken (met een seizoensgebonden trivalente geïnactiveerde subeenheid van influenzavaccin met MF59-adjuvans die als vergelijkingsmiddel was goedgekeurd voor gebruik bij oudere patiënten van 65 jaar en ouder). In studie V87_25 en V87_26 waren respectievelijk 96 en 67 patiënten ouder dan 70 jaar. In beide onderzoeken werd de immunogeniciteit van zoönotisch influenzavaccin H5N1 na zowel de eerste als de tweede dosis aangetoond door HI-, SRH- en MN-assays.

Het geometrisch gemiddelde gebied, seroprotectiepercentage, seroconversiepercentage en de seroconversiefactor voor anti-HA-antistoffen tegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, gemeten door een SRH-assay 21 dagen na de tweede dosis, worden hieronder vermeld (tabel 5).

Tabel 5. Immunresponsen op H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, gemeten door een SRH-assay 21 dagen na de 2^e dosis

Studie V87_25				
	Volwassenen (20-60 jaar)^a	Volwassenen (19-60 jaar)^a	Ouderen (61-84 jaar)^a	Ouderen (61-79 jaar)^a
Anti-HA-antistof (SRH)	Medische aandoeningen N=140	Gezond N=57	Medische aandoeningen N=143	Gezond N=57
Geometrisch gemiddeld gebied (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)
Seroprotectie- percentage (95% CI)*	65,00 (56,5-72,9)	8 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Seroconversie- percentage (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)
Seroconversie- factor (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)
Studie V87_26				
	Volwassenen (20-60 jaar)^a	Volwassenen (18-59 jaar)^a	Ouderen (61-84 jaar)^a	Ouderen (61-91 jaar)^a
Anti-HA-antistof (SRH)	Verzwakte immunititeit	Gezond N=57	Verzwakte immunititeit	Gezond N=62

	N=143		N=139	
Geometrisch gemiddeld gebied (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)
Seroprotectie-percentage (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)
Seroconversie-percentage (95% CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Seroconversie-factor (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 werkelijk leeftijdsbereik van patiënten in onderzoek

*gemeten met SRH-assay voor seroprotectie: SRH-gebied $\geq 25 \text{ mm}^2$, seroconversie: SRH-gebied $\geq 25 \text{ mm}^2$ voor patiënten met een SRH-gebied van $\leq 4 \text{ mm}^2$ bij baseline of een toename van minimaal 50% in SRH-gebied voor patiënten met $> 4 \text{ mm}^2$.

**geometrische gemiddelde verhoudingen van SRH

De HI-resultaten voor de twee klinische onderzoeken lieten lagere waarden zien dan bij vorige onderzoeken werden gemeld. De seroconversiepercentages tegen homologe A/turkey/Turkey/1/2005 varieerden van respectievelijk 37,50% tot 43,10% bij gezonde volwassenen en van 19,18% tot 26,47% bij volwassenen met immunosuppressieve of onderliggende medische aandoeningen; de seroconversiepercentages varieerden van 21,43% tot 30,65% bij gezonde oudere patiënten en van 24,49% tot 27,86% bij oudere patiënten met immunosuppressieve of onderliggende medische aandoeningen. Vergelijkbare trends werden waargenomen voor de seroprotectiepercentages in beide onderzoeken.

De MN-resultaten tegen homologe A/turkey/Turkey/1/2005 duiden op een seroconversiepercentage van respectievelijk 66,67% bij gezonde volwassenen en varieerden van 33,57% tot 54,14% bij volwassenen met immunosuppressieve of onderliggende medische aandoeningen; seroconversiepercentages varieerden van 24,39% tot 29,03% bij gezonde oudere patiënten en van 31,65% tot 39,42% bij oudere patiënten met immunosuppressieve of onderliggende medische aandoeningen. Vergelijkbare trends werden waargenomen voor seroprotectiepercentages in beide onderzoeken.

In de beide onderzoeken V87_25 en V87_26 suggereren de lagere antistoffenniveaus (zoals gemeten middels HI-, SRH- en MN-assays) en de afgenomen seroprotectiepercentages bij volwassenen en oudere (≥ 61 jaar) patiënten met onderliggende medische of immunosuppressieve aandoeningen dat zoönotisch influenzavaccin H5N1 niet hetzelfde niveau van bescherming tegen A/H5N1-stammen biedt vergeleken met gezonde volwassenen (zie rubriek 4.4). Deze onderzoeken bevatten beperkte gegevens over immunogeniciteit bij patiënten met bepaalde onderliggende medische (met name nierinsufficiëntie en perifere cardiovasculaire ziekte) en immunosuppressieve aandoeningen (met name ontvangers van een transplantaat en patiënten die behandeld worden voor kanker). De lagere niveaus van antistoffen en afgenomen seroprotectiepercentages tegen homologe H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 werden, vergeleken met gezonde volwassenen, ook gemeten bij gezonde oudere patiënten, hoewel uit eerdere onderzoeken inductie bleek van voldoende immunogene reacties tegen H5N1-stammen (zie hierboven voor informatie over ouderen).

Pediatrische patiënten

De immunogeniciteit van aH5N1 bij pediatrische patiënten is beoordeeld in de onderzoeken V87P6 en V87_30.

Onderzoek V87P6 werd uitgevoerd met zoönotisch influenzavaccin H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) bij 471 kinderen van 6 maanden tot 17 jaar oud. Er werden twee doses zoönotisch influenzavaccin

H5N1 toegediend (7,5 microgram HA met 100% MF59-adjuvans; elk 0,5 ml) met een interval van drie weken en een derde dosis (7,5 microgram HA met 100% MF59-adjuvans; 0,5 ml) 12 maanden na de eerste dosis. 3 weken na de tweede vaccinatie (dag 43) hadden alle leeftijdsgroepen (6 tot en met 35 maanden, 3 tot en met 8 jaar en 9 tot en met 17 jaar) hoge antistoffenniveaus tegen (A/Vietnam/1194/2004) in een evaluatie met SRH- en HI-assays, zoals in de tabel 6 hieronder is weergegeven.

Tabel 6. Immunresponsen op H5N1 A/Vietnam/1194/2004, gemeten door HI- en SRH-assays 21 dagen na de 2^e dosis bij pediatrische patiënten van 6 maanden tot 18 jaar

		Kinderen (6 tot en met 35 maanden)	Kinderen (3 tot en met 8 jaar)	Adolescenten (9 tot en met 17 jaar)
		N=134	N=91	N=89
HI	Serumprotectiepercentage (95% CI)* dag 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Serumconversiepercentage (95% CI)** dag 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Serumconversiefactor *** dag 43 tot dag 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Serumprotectiepercentage (95% CI)° dag 43	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Serumconversiepercentage (95% CI)°° dag 43	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Serumconversiefactor (95% CI)°°° dag 43 tot dag 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Serumprotectie gedefinieerd als HI-titer $\geq 1:40$

** Serumconversie gedefinieerd als niet-detecteerbare titer tot $\geq 1:40$, of 4-voudige stijging van een op dag 1 detecteerbare titer

*** Geometrisch gemiddelde verhoudingen van HI

° Serumprotectie: SRH-gebied $\geq 25 \text{ mm}^2$

°° Serumconversie was gedefinieerd als een SRH-gebied $\geq 25 \text{ mm}^2$ voor proefpersonen die bij baseline serumnegatief waren (dag 1 SRH-gebied $\leq 4 \text{ mm}^2$) of een significante (ten minste 50%) toename van het SRH-gebied voor proefpersonen die bij baseline serumpositief waren (dag 1 SRH-gebied $> 4 \text{ mm}^2$)

°°° Geometrisch gemiddelde verhoudingen van SRH

De MN-resultaten tegen A/Vietnam/1194/2004 geven een seroprotectie van 99% aan (95% CI: 94-100), een seroconversie van 97% (95% CI: 91-99) tot 99% (95% CI: 96-100) en een GMR van 29 (95% CI: 25-35) tot 50 (95% CI: 44-58).

Onderzoek V87_30 was een gerandomiseerd, voor de waarnemer geblindeerd multicenter onderzoek voor bepaling van de immunogeniciteit van zes formuleringen van H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 en MF59-adjuvans. In dit onderzoek werden 420 pediatrische proefpersonen in de leeftijd van 6 maanden tot en met 8 jaar ingedeeld in twee leeftijdscohorten: een leeftijd van 6 tot en met 35 maanden (N=210) en een leeftijd van 3 tot en met 8 jaar (N=210).

Het vaccin werd toegediend met twee afzonderlijke injecties, toegediend met een tussenperiode van 3 weken. Antistofniveaus tegen A/turkey/Turkey/1/2005 werden drie weken na de tweede vaccinatie (dag 43) gemeten met HI- en MN-assays. De immunologische respons voor de goedgekeurde formulering (7,5 microgram HA met 100% MF59-adjuvans, dosis van 0,5 ml) en de onderzoeksformulering met de helft van het antigeengehalte (3,75 microgram HA met 100% MF59-adjuvans, dosis van 0,5 ml) wordt hieronder gegeven (tabel 7).

Tabel 7. Immunresponsen op 7,5 microgram en 3,75 microgram H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, gemeten door HI- en SRH-assays 21 dagen na de 2^e dosis bij pediatrische patiënten van 6 maanden tot en met 8 jaar

Formulering		7,5 microgram HA/ 100% MF59-adjuvans		3,75 microgram HA/ 100% MF59-adjuvans	
Leeftijdsgroepen		6 tot en met 35 maanden	3 tot en met 8 jaar	6 tot en met 35 maanden	3 tot en met 8 jaar
		N=31	N=36	N=36	N=33
HI	Serumprotectiepercentage (95% CI)* Dag 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Serumconversiepercentage (95% CI)** Dag 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Serumconversiefactor (95% CI)*** Dag 43 tot dag 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% met titer $\geq$ 1:40 (95% CI) Dag 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Serumconversiepercentage (95% CI)** Dag 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Serumconversiefactor (95% CI)*** Dag 43 tot dag 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Serumprotectie gedefinieerd als HI-titer $\geq$ 1:40

** Serumconversie gedefinieerd als niet-detecteerbare titer tot $\geq$ 1:40, of 4-voudige stijging van een op dag 1 detecteerbare titer

*** Geometrisch gemiddelde titerverhoudingen

Informatie uit niet-klinische studies

Immunogeniciteit

Immunogeniciteit van Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 werd in een testmodel met fretten geëvalueerd (onderzoek LC-07). De immunogeniciteit van vaccinatie met één dosis (12,5 microgram HA) of twee doses met een tussenperiode van 3 weken werd beoordeeld met gebruikmaking van een standaard HI-assay. Pseudovirussen die homologe HA- en NA-eiwitten:

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

en heterologe eiwitten tot expressie brengen:

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

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

A/duck/Bangladesh/19097/2013 (H5N1) clade 2.3.2.1a

A/duck/Bangladesh/17D1012/2018 (H5N1) clade 2.3.2.1a

A/American wigeon/South Carolina/22-000345-001/2021 (H5N1) clade 2.3.4.4b

A/Ezo red Fox/Hokkaido/1/2022 (H5N1) clade 2.3.4.4b

A/chicken/Ghana/AVL-76321VIR7050-39/2021 (H5N1) clade 2.3.4.4b

M2 IDCDC-RG78 UC (H5N1) clade 2.3.4.4b

A/duck/Vietnam/NCVD-1584/2012 (H5N1) clade 2.3.2.1c

A/Guangdong/18SF020/2018 (H5N6) clade 2.3.4.4h

tegen Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 werden gebruikt als antigenen.

Twee doses van het vaccin, met een tussenperiode van 3 weken, induceerden een aanzienlijke antilichaamrespons tegen de homologe stam en de heterologe H5N1-stammen A/American wigeon/South Carolina/22-000345-001/2021 en A/Ezo red Fox/Hokkaido/1/2022 (H5N1), beide binnen dezelfde clade 2.3.4.4b van het vaccin. Voor alle stammen werd een lichte daling in GMT's waargenomen bij een meting 7 weken na de tweede dosis. Vaccinatie met één dosis induceerde lagere, maar nog steeds aanzienlijke HI-antilichaamwaarden.

Er werd geen kruisreactiviteit gedetecteerd ($\text{GMT} < 1:10$) voor de heterologe pseudovirusstam A/chicken/Ghana/AVL-76321VIR7050-39/2021 (H5N1), hoewel deze zich binnen dezelfde clade 2.3.4.4b van het vaccin bevindt.

Er werd geen kruisreactiviteit waargenomen tegen pseudovirus H5-stammen buiten de clade 2.3.4.4b.

Werkzaamheid

De werkzaamheid tegen een challenge met een virus dat homoloog en een virus dat heteroloog is ten opzichte van de vaccinstammen werd in een testmodel met fretten geëvalueerd (studie 765-N106857). Zoönotisch influenzavaccin H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 clade 1) en zoönotisch influenzavaccin H5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005 clade 2.2.1) werden getest. Dieren kregen één of twee doses van het vaccin met 3,75 of 7,5 microgram antigenen, gevolgd door een intranasale challenge op dag 42 na de tweede vaccindosis met een dodelijke dosis van het A/Vietnam/1203/04-virus.

Alle dieren die 2 doses zoönotisch influenzavaccin H5N1 kregen, waren beschermd, en 94% van de dieren die één dosis zoönotisch influenzavaccin (H5N1) kregen, waren beschermd. 87% van de dieren die een virus dat heteroloog aan de vaccinstam kregen toegediend, waren beschermd na 2 doses van het vaccin en één dosis van het heterologe vaccin beschermde 56% van de dieren.

In een vergelijkbare studie werd de intranasale challenge uitgesteld tot ongeveer 4 maanden nadat de tweede dosis van het vaccin was toegediend (studie 780-N007104). In deze studie was 100% van de dieren beschermd tegen de homologe challenge en 81% tegen de heterologe challenge. Vaccinatie beschermde de dieren tegen een dodelijke challenge, zelfs wanneer de HI-antistoffentiters laag en niet waarneembaar waren.

In studie 673-N106850 was zoönotisch influenzavaccin H5N1 met 7,5 microgram antigenen (A/Vietnam/1194/2004) immunogeen, het kon volledige bescherming bieden tegen mortaliteit en het kon na een dodelijke homologe challenge de verspreiding van het virus van neusspoelingen verminderen. In studie CBI-PCS-008 kon zoönotisch influenzavaccin H5N1 met 7,5 of 15 microgram antigenen (A/Vietnam/1194/2004) het aantal dieren die het virus verspreidden en ook de mate van verspreiding van het virus verminderen na een niet-dodelijke homologe challenge. Serologische tests duiden erop dat beide doses immunogeen waren en kruisreactieve antilichamen tegen A/turkey/Turkey/1/2005 induceerden (studie VIV-PCS-001).

De werkzaamheid tegen een challenge met het heterologe virus A/Indonesia/5/2005 werd ook getest (studie 2810200). Fretten kregen één of twee doses (A/Vietnam/1194/2004). Twee doses van het vaccin beschermden 92% van de dieren en één dosis beschermde 50% van de dieren tegen een challenge met het virus A/Indonesia/5/2005. Minder longschade trad op bij de gevaccineerde groepen. Ook de virale verspreiding en virale titers in de longen waren lager. Dit suggereert dat vaccinatie mogelijk het risico op overdracht van het virus verlaagt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen preklinische gegevens beschikbaar met Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8.

Niet-klinische gegevens, verkregen met zoönotisch influenzavaccin H5N1 en met het seizoensgriepvaccin dat MF59C.1-adjuvans bevat, duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, lokale tolerantie, vruchtbaarheid van de vrouw en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit (tot aan het einde van de borstvoedingsperiode).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Kaliumchloride
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Dinatriumfosfaat-dihydraat
Magnesiumchloride-hexahydraat
Calciumchloride-dihydraat
Water voor injecties

Zie voor het adjuvans rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).
Niet in de vriezer bewaren. Weggooien als het vaccin bevroren is geweest.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml in voorgevulde spuit (type I-glas) met zuiger-stop (broombutylrubber).

Verpakkingen van 1 of 10 voorgevulde spuiten. Elke voorgevulde spuit bevat 1 dosis van 0,5 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het vaccin is bij levering klaar voor gebruik. Voorzichtig schudden voor gebruik.

Na het schudden, is het normale uiterlijk van Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 een melkwitte suspensie.

Onderwerp de suspensie aan een visuele inspectie voordat u ze toedient. Wanneer er deeltjes in het vaccin zitten of het vaccin er abnormaal uitziet, moet het worden verwijderd.

Al het ongebruikte vaccin of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 oktober 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road, Speke, Liverpool
L24 9GR
Verenigd Koninkrijk

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een rijkslaboratorium of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

Indiening van PSUR's wanneer Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus wordt gebruikt tijdens een influenzapandemie:

Tijdens een pandemische situatie volstaat de jaarlijkse frequentie van het voorleggen van PSUR's mogelijk niet voor het opvolgen van de veiligheid van een pandemisch vaccin waarvoor hoge blootstellingsgehalten worden verwacht binnen een korte tijdsperiode. Een dergelijke situatie vereist een snelle aangifte van veiligheidsinformatie die de grootste implicatie kan hebben voor de baten/risicoverhouding bij een pandemie. Een snelle analyse van aanvullende veiligheidsinformatie, met het oog op de mate van blootstelling, is cruciaal voor regelgevende beslissingen en bescherming van de bevolking die zal worden gevaccineerd.

Bijgevolg zal, zodra de pandemie is aangekondigd en het zoönotisch vaccin wordt gebruikt, de vergunninghouder vaker vereenvoudigde PSUR's voorleggen met een periodiciteit die wordt gedefinieerd in het Risk Management Plan (RMP).

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-aanpassing samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.
Zoönotisch influenzavaccin (H5N8) (oppervlakteantigenen, geïnactiveerd, met adjuvans).

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Eén dosis van 0,5 ml bevat: Oppervlakteantigenen van influenzavirus (hemagglutinine en neuraminidase), gekweekt in bevruchte kippeneieren van gezonde tomen kippen, van de volgende stam:

A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-achtige stam (CBER-RG8A) (clade 2.3.4.4b) 7,5 microgram hemagglutinine

Adjuvans: MF59C.1-olie-in-wateremulsie met daarin squaleen, als de oliefase, gestabiliseerd met polysorbaat 80, sorbitaantrioleaat, natriumcitraat en citroenzuur.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride
Kaliumchloride
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Dinatriumfosfaat-dihydraat
Magnesiumchloride-hexahydraat
Calciumchloride-dihydraat
Water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie.

1 voorgevulde spuit (0,5 ml)

10 voorgevulde spuiten (0,5 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Moet intramusculair worden toegediend in de musculus deltoideus.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voorzichtig schudden voor gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de omdoos bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Afvoeren in overeenstemming met de plaatselijke vereisten.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italië.

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EUxxxxxx EU/1/23/1761/001 1 voorgevulde spuit

EUxxxxxx EU/1/23/1761/002 10 voorgevulde spuiten

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

LABEL VOOR SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus
Injectie
Zoönotisch H5N8-influenzavaccin
I.m.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Intramusculair gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit Zoönotisch influenzavaccin (H5N8) (oppervlakteantigenen, geïnactiveerd, met adjuvans)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin ontvangt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus is een vaccin voor personen van 6 maanden en ouder, en bedoeld om te worden gegeven in de context van een uitbraak van zoönotische influenzavirussen (afkomstig van vogels), ter voorkoming van griep door het H5-subtype van influenza A-virussen.

Zoönotische influenzavirussen kunnen af en toe mensen infecteren en ziekten veroorzaken van lichte infectie van de bovenste luchtwegen (koorts en hoesten) tot snel verergerende longontsteking, acute respiratory distress syndrome (ARDS), shock en zelfs overlijden. Infecties bij de mens worden voornamelijk veroorzaakt door contact met geïnfecteerde dieren, maar verspreiden zich niet gemakkelijk tussen mensen.

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus is ook bedoeld om te worden toegediend als er een mogelijke pandemie wordt verwacht als gevolg van dezelfde of een vergelijkbare stam.

Wanneer iemand het vaccin krijgt, produceert het immuunsysteem (het natuurlijke verdedigingssysteem van het lichaam) een eigen bescherming (antilichamen) tegen de ziekte. Geen enkel bestanddeel van het vaccin kan griep veroorzaken.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- Als u in het verleden een plotselinge levensbedreigende allergische reactie op een bestanddeel van Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus heeft gehad (vermeld in rubriek 6) of op een van de volgende stoffen waarvan het vaccin sporen kan bevatten: eieren en kippeneiwitten, ovalbumine, formaldehyde, kanamycine en neomycinesulfaat (antibiotica), hydrocortison of cetyltrimethylammoniumbromide (CTAB). De tekenen van een allergische reactie kunnen jeukende huiduitslag, kortademigheid en zwelling van het gelaat of de tong zijn. Het kan in een pandemische situatie echter toch juist zijn voor u om met Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus te

worden gevaccineerd, op voorwaarde dat er bij een allergische reactie direct medische behandeling beschikbaar is.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit vaccin gebruikt

- Als u al een allergische reactie heeft gehad op een bestanddeel in het vaccin, op eieren en kippeneiwitten, ovalbumine, formaldehyde, kanamycine en neomycinesulfaat (antibiotica), hydrocortison of cetyltrimethylammoniumbromide (CTAB) (zie rubriek 6. Aanvullende informatie).
- Als u een ernstige infectie met koorts (hoger dan 38°C) heeft. Als dit op u van toepassing is, dan wordt uw vaccinatie gewoonlijk uitgesteld tot u zich beter voelt. Een lichte infectie zoals een verkoudheid zou geen probleem mogen opleveren, maar uw arts of verpleegkundige moet u adviseren of u nog met Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus mag worden gevaccineerd.
- Als u een bloedingsprobleem heeft of gemakkelijk blauwe plekken krijgt.
- Bij een verzwakt immuunsysteem mag Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus worden toegediend, maar veroorzaakt het vaccin mogelijk geen beschermende immuunrespons.

Het kan voorkomen dat u voor of na injectie flauwvalt. Laat het daarom de arts of verpleegkundige weten als u eerder bij een injectie bent flauwgevallen.

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus beschermt mogelijk niet iedereen die is gevaccineerd volledig, vooral oudere personen en personen met een verzwakt immuunsysteem, zoals HIV-patiënten of personen met onderliggende langdurige medische problemen zoals diabetes, longziekte of hartproblemen. Vertel het uw arts als u een zwak immuunsysteem of een onderliggende langdurige medische aandoening heeft.

Als een van deze situaties voor u geldt, VERTEL HET DAN UW ARTS OF VERPLEEGKUNDIGE, omdat vaccinatie in zo'n geval mogelijk wordt afgeraden of moet worden uitgesteld.

Kinderen

Kinderen jonger dan 6 maanden

Voor deze leeftijdsgroep wordt vaccinatie momenteel niet aanbevolen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift heeft verkregen of indien u een ander vaccin toegediend heeft gekregen.

Als toediening in combinatie met andere vaccins onvermijdelijk is, moeten de vaccins in verschillende ledematen worden geïnjecteerd. In zulke gevallen moet u er rekening mee houden dat de bijwerkingen sterker kunnen zijn.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit vaccin krijgt. Uw arts moet de voor- en nadelen van toediening van het vaccin afwegen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Een aantal van de effecten vermeld in rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen' kunnen invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus bevat natrium en kalium

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit vaccin bevat kalium, minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'kaliumvrij'.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Uw arts of verpleegkundige dient het vaccin toe in overeenstemming met de officiële aanbevelingen. Een dosis vaccin (0,5 ml) wordt in een spier in de bovenarm (deltaspier) of in het bovenbeen ingespoten, afhankelijk van de spiermassa. Het vaccin mag nooit in een ader worden ingespoten.

Personen van 6 maanden en ouder:

Eén dosis van 0,5 ml wordt toegediend. Na een tussenperiode van ten minste 3 weken moet een tweede dosis van 0,5 ml worden gegeven.

Er is beperkte ervaring bij ouderen die ouder dan 70 jaar zijn.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts onmiddellijk of ga naar de spoedeisende dienst van het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u de volgende bijwerking heeft. Het is mogelijk dat u dringende medische hulp nodig heeft of in het ziekenhuis moet worden opgenomen:

- moeite met ademen, duizeligheid, een zwakke en snelle polsslag, en huiduitslag. Dit zijn klachten van een anafylactische reactie (een zeer ernstige allergische reactie)

Allergische reacties kunnen optreden na vaccinatie en kunnen ernstig zijn. Artsen zijn zich bewust van deze mogelijkheid en kunnen in zulke gevallen een spoedbehandeling geven. U moet met spoed medische hulp inroepen als u een van de volgende verschijnselen of klachten van een ernstige allergische reactie heeft: moeite met ademen, zwelling, licht gevoel in het hoofd, snelle hartslag, zweten en verlies van het bewustzijn.

De bijwerkingen hieronder zijn opgetreden in klinische onderzoeken bij volwassenen, waaronder ook ouderen, en kinderen met een vaccin dat vergelijkbaar is met Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus dat gebaseerd is op een vergelijkbaar virus (H5N1). Deze bijwerkingen kunnen optreden met Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.

Bijwerkingen in klinische onderzoeken:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Pijn/gevoeligheid op de plaats van de injectie
- Verharding van de huid op de plaats van de injectie
- Roodheid op de plaats van de injectie

- Zwelling van de injectieplaats
- Blauwe plekken op de huid bij de injectieplaats*
- Pijnlijke spieren
- Hoofdpijn
- Vermoeidheid
- Een algemeen onbehaaglijk gevoel
- Rillingen
- Zweten*
- Misselijkheid*
- Verandering in eetgewoonten**
- Diarree
- Overgeven
- Zweten en ongebruikelijk zweten**
- Slaperigheid**
- Prikkelbaarheid**
- Ongewoon huilen**
- Koorts***

* Gemeld als 'vaak' bij volwassenen en ouderen

** Alleen gemeld bij zuigelingen en jonge kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden

*** Alleen gemeld als 'zeer vaak' bij kinderen van 6 maanden tot en met 8 jaar. Gemeld als 'vaak' bij jongeren tot 18 jaar en volwassenen van 9-60 jaar en 'soms' bij ouderen (ouder dan 61 jaar)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Pijnlijke gewrichten
- Bloeding op de injectieplaats
- Verlies van eetlust

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- Netelroos (urticaria)

Deze bijwerkingen verdwijnen doorgaans zonder behandeling binnen 1-2 dagen. RAADPLEEG UW ARTS als de verschijnselen aanhouden.

Bijwerkingen bij personen met onderliggende langdurige medische problemen zoals diabetes, longziekte of hartproblemen en een verzwakt immuunsysteem (immunodeficiëntie) zoals HIV-patiënten

Misselijkheid, pijnlijke gewrichten, diarree en gebrek aan eetlust werden vaak gemeld. Daarnaast werd overgeven vaak gemeld.

Andere bijwerkingen die zijn geobserveerd na routinegebruik:

De extra bijwerkingen hieronder zijn opgetreden in de dagen of weken na de vaccinatie met een ander vaccin dat gebaseerd is op een vergelijkbaar virus (H1N1) en met dezelfde hulpstof (adjuvans). Deze bijwerkingen kunnen optreden bij Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.

- Generaliseerde huidreacties waaronder
 - Jeuk
 - Uitslag of zwelling van de huid en slijmvliezen
 - Angio-oedeem (abnormale zwelling van de huid, meestal rond de ogen, lippen, tong, handen of voeten, vanwege een allergische reactie)
- Verstoringen van het maag- en darmstelsel, zoals
 - Abdominale pijn

- Duizeligheid, slaperigheid
- Neurologische aandoeningen zoals
 - ernstige stekende of kloppende pijn langs een of meerdere zenuwbanen
 - tintelingen
 - aanvallen
 - neuritis (ontsteking van zenuwen)
 - syncope of presyncope (flauwvallen of het gevoel hebben te gaan flauwvallen)
- Gezwollen lymfeklieren, hartkloppingen (onregelmatige of krachtige hartslag), tachycardie (snellere hartslag dan normaal), zwakte, pijn in de ledematen, hoesten en asthenie (ongewone zwakte).
- Allergische reacties met mogelijke kortademigheid, piepende ademhaling, zwelling van de keel of die leiden tot een gevaarlijke daling van de bloeddruk die in een shock kan resulteren als deze niet wordt behandeld.

De bijwerkingen hieronder zijn daarnaast nog opgetreden in de dagen of weken na de vaccinatie met vaccins met en zonder hulpstof (adjuvans) die elk jaar routinematig worden gegeven om seizoensgriep te voorkomen. Deze bijwerkingen kunnen optreden bij Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.

- Weinig bloedplaatjes in het bloed, waardoor bloedingen of blauwe plekken kunnen ontstaan
- Vasculitis (ontsteking van de bloedvaten die huiduitslag, gewrichtspijn en nierstoornissen kan veroorzaken)
- Erythema multiforme (een soort allergische huidreactie die optreedt als reactie op geneesmiddelen, infecties of ziekte)
- Neurologische aandoeningen, zoals encefalomyelitis (ontsteking van het centrale zenuwstelsel) en een soort verlamming die Guillain-Barré-syndroom wordt genoemd
- Zwelling, pijn en roodheid op de injectieplaats die groter zijn dan 10 cm en langer dan één week aanhouden (cellulitis-achtige reactie op de injectieplaats)
- Uitgebreide zwelling van geïnjecteerde ledemaat die meer dan één week aanhoudt

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het etiket. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De gevulde spuit bewaren in de oorspronkelijke buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de

juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Werkzame stof:
Oppervlakteantigenen van influenzavirus (hemagglutinine en neuraminidase)* van de volgende stam:

A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-achtige stam (CBER-RG8A) (clade 2.3.4.4b) 7,5 microgram** per dosis van 0,5 ml

* gekweekt in bevruchte kippeneieren van gezonde tomen kippen
** uitgedrukt in microgram hemagglutinine.
- Adjuvans MF59C.1:
Het vaccin bevat 9,75 mg squalen, 1,175 mg polysorbaat 80, 1,175 mg sorbitaantrioleaat, 0,66 mg natriumcitraat en 0,04 mg citroenzuur per 0,5 ml.
- Andere stoffen:
De andere stoffen in dit middel zijn: natriumchloride, kaliumchloride, kaliumdiwaterstoffsosfaat, dinatriumfosfaat-dihydraat, magnesiumchloride-hexahydraat, calciumchloride-dihydraat en water voor injecties. Zie rubriek 2 - Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus bevat natrium en kalium.

Hoe ziet Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus is een suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit. De suspensie is een melkwitte vloeistof. Het wordt geleverd in een gebruiksklare voorgevulde spuit met een enkele dosis van 0,5 ml voor injectie.

Verpakkingen van 1 of 10 voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.