

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi cepivo proti zoonotski gripi (H5N8) (s površinskimi antigeni, inaktivirano, z adjuvansom)

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Sev\* virusa influence s površinskimi antigeni (hemaglutinin in nevraminidaza):

sevu A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8) podoben sev (CBER-RG8A) (gruča 2.3.4.4b)  
7,5 mikrogramov\*\* na 0,5 ml odmerek

\* namnožen v oplojenih kokošjih jajcih iz jat zdravih piščancev

\*\* izraženo v mikrogramih hemaglutinina (HA)

Adjuvans MF59C.1 vsebuje na odmerek 0,5 ml:

skvalen (9,75 mg), polisorbitat 80 (1,175 mg), sorbitantrioleat (1,175 mg), natrijev citrat (0,66 mg) in citronsko kislino (0,04 mg).

Cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus lahko vsebuje sledi jaje in piščančjih beljakovin, ovalbuminov, kanamicina, neomicin sulfata, formaldehida, hidrokortizona in cetiltrimetilamonijevega bromida, ki se uporabljajo v proizvodnem procesu (glejte poglavje 4.3).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje (injekcija)

Cepivo je mlečno bela tekočina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 je indicirano za aktivno imunizacijo proti virusom influence A podtipa H5 pri odraslih, starih 18 let ali več (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Uporaba tega cepiva mora biti v skladu z uradnimi priporočili.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

#### Odrasli in starejši bolniki (stari 18 let ali več)

Cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 se daje intramuskularno v obliki 2 odmerkov, od katerih ima vsak 0,5 ml.

Drugi odmerek je treba dati 3 tedne po prvem odmerku.

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost cepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 pri preiskovancih, starih do 18 let, še nista bili dokazani.

Trenutno razpoložljivi podatki o cepivu Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N1 pri preiskovancih, starih od 6 mesecev do manj kot 18 let, so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Podatkov pri otrocih, starih do 6 mesecev, ni na voljo.

#### Starejša populacija

Pri starejših osebah, starih  $\geq 65$  let, prilagajanje odmerka ni potrebno.

#### Zamenljivost

Podatkov, ki bi podpirali zamenljivost cepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 z drugimi monovalentnimi cepivi H5, ni na voljo.

#### Način uporabe

Cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 je treba dati z intramuskularno injekcijo. Prednostno mesto injiciranja je deltoidna mišica nadlakti. Cepivo se v nobenem primeru ne sme uporabiti intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

Cepiva ne smemo mešati v isti brizgi z drugimi cepivi ali zdravili.

Za previdnostne ukrepe, potrebne pred dajanjem cepiva, glejte poglavje 4.4.

### **4.3 Kontraindikacije**

Anafilaktične (tj. življenjsko nevarne) reakcije v anamnezi na učinkovino, katero koli pomožno snov ali ostanke v sledih (jajčne in kokošje beljakovine, ovalbumin, kanamicinsulfat, neomicinsulfat, formaldehid, hidrokortizon in cetiltrimetilamonijev bromid) v cepivu (glejte poglavje 6.1).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

#### Preobčutljivost in anafilaksija

Previdnost je potrebna pri cepljenju posameznikov z znano preobčutljivostjo na učinkovino, katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali snov v sledovih (jajčne ali piščančje beljakovine, ovalbumin, kanamicinsulfat, neomicinsulfat, formaldehid, hidrokortizon in cetiltrimetilamonijev bromid).

Tako kot pri vseh cepivih, ki se injicirajo, je priporočljivo 15-minutno skrbno opazovanje in vedno mora biti zagotovljena ustrezna oblika zdravljenja, ki bi bila v primeru anafilaktične reakcije na cepljenje nemudoma na voljo.

#### Sočasne bolezni

Cepljenje pri posameznikih z akutno febrilno boleznijo ali akutno okužbo je treba preložiti. Zaradi prisotnosti manjše okužbe in/ali malo zvišane telesne temperature cepljenja ni treba preložiti.

#### Reakcije, povezane z anksioznostjo

Po katerem koli cepljenju ali celo pred njim se lahko kot psihogeni odziv na injiciranje z iglo pojavijo z anksioznostjo povezane reakcije, vključno z vazovagalnimi reakcijami (sinkopo). Spremlja jih lahko več nevroloških znakov, kot so prehodne motnje vida, parestezija in tonično-klonični gibi udov med

okrevanjem. Pomembno je, da se postopek opravi na mestu, kjer se je možno izogniti poškodbam zaradi omedlevice.

#### Trombocitopenija in motnje strjevanja krvi

Kot pri drugih intramuskularnih injiciranjih je treba cepivo previdno dajati osebam, ki prejemajo antikoagulantno terapijo ali tistim z trombocitopenijo ali kakršno koli motnjo strjevanja krvi (kot je hemofilija), saj lahko pri teh osebah po intramuskularni uporabi pride do krvavitve ali modric.

#### Osebe z zmanjšanim imunskim odzivom

Protitelesni odziv pri bolnikih z zmanjšanim imunskim odzivom je lahko nezadosten za zagotovitev zaščite (glejte poglavje 5.1).

#### Trajanje zaščite

Trajanje zaščite po primarni shemi cepljenja je neznano.

#### Omejitve učinkovitosti cepiva

Ni ugotovljenega imunskega korelata zaščite pred influenco A, ki jo povzročajo podtipi H5. Na podlagi humoralnih imunskih odzivov na cepivo Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 po dveh odmerkih pri vseh cepljenih osebah mogoče ne bo nastal zaščitni imunski odziv.

#### Imunost zaradi navzkrižne odzivnosti

Za cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 ni kliničnih podatkov o navzkrižni odzivnosti.

Stopnja imunskega odziva proti virusom influence A(H5) podtipov ali gruč, ki se razlikujejo od seva v cepivu Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8, ni znana (glejte poglavje 5.1 Informacije iz predkliničnih študij).

#### Pomožne snovi

##### Natrij

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

##### Kalij

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Podatkov o sočasni uporabi cepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 z drugimi cepivi ni. Če je potrebna sočasna uporaba z drugim cepivom, je treba imunizacijo opraviti na drugi okončini. Opozoriti je treba, da so lahko neželeni učinki izrazitejši.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi cepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 v nosečnosti ni na voljo.

Pridobili so omejene podatke pri ženskah, ki so zanosile v teku kliničnih preskušanj s cepivom proti zoonotski gripi H5N1 ali podobnimi pandemskimi cepivi H1N1 z adjuvansom MF59C.1.

Vendar se ocenjuje, da je bilo med pandemijo H1N1 leta 2009 med nosečnostjo cepljenih več kot 90 000 žensk s pandemskim cepivom H1N1, podobnim cepivu proti zoonotski gripi H5N1, ki vsebuje enako količino adjuvansa MF59C.1 kot cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8.

Na podlagi neželenih učinkov, o katerih so spontano poročali po pridobitvi dovoljenja za promet, in intervencijske študije se ne predvideva neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov izpostavljenosti cepivu H1N1 na nosečnost.

Poleg tega dve veliki opazovalni študiji, zasnovani za oceno varnosti izpostavljenosti cepivu H1N1 med nosečnostjo, nista pokazali zvišanja stopenj gestacijskega diabetesa, preeklampsije, splavov, mrtvorojenosti, majhne porodne mase, prezgodnjih porodov, smrti novorojenčkov in prirojenih malformacij pri skoraj 10 000 cepljenih nosečnicah in njihovem potomstvu v primerjavi z necepljeno kontrolno skupino.

Ker se ne pričakuje, da bi se cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 uporabljalo v nujnih situacijah, se lahko uporaba med nosečnostjo preloži kot previdnostni ukrep.

Zdravstveni delavci morajo oceniti koristi in možna tveganja cepljenja nosečih žensk ob upoštevanju uradnih priporočil.

### Dojenje

Podatkov o uporabi cepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 med dojenjem ni na voljo. Pred cepljenjem doječe matere s cepivom Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 je treba pretehtati možne koristi za mater in tveganja za otroka.

### Plodnost

Ni podatkov v zvezi z vplivom cepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 na plodnost pri človeku. Študija pri kuncih ni pokazala vpliva cepiva proti zoonotski gripi H5N1 na sposobnost razmnoževanja ali razvoja (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Nekateri neželeni učinki, navedeni v poglavju 4.8, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Ni kliničnih podatkov za sev, podoben sevu A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8) (CBER-RG8A) (gruča 2.3.4.4b), ki je v cepivu Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8.

Na varnost cepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 sklepajo iz podatkov o varnosti cepiva proti zoonotski gripi H5N1 (vsaj 7,5 mikrograma ( $\mu\text{g}$ ) HA, z adjuvansom MF59C.1), ki vsebuje bodisi sev A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG 23) (gruča 2.2.1) ali sev A/Vietnam/1194/2004 (NIBRG-14) (gruča 1).

Cepivo Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 Seqirus so ovrednotili pri zdravih odraslih (starih 18–60 let) in zdravih starejših oseb (starejših od 60 let) po primarni shemi cepljenja 1. in 22. dne in po obnovitvenem cepljenju.

Pogostnost neželenih učinkov so ocenili v sedmih kliničnih preskušanjih pri zdravih osebah, ki so zajela čez 4300 odraslih in starejših oseb, ki so prejele cepivo proti zoonotski gripi H5N1 (vsaj 7,5  $\mu\text{g}$  HA, z adjuvansom). 3872 oseb je bilo starih med 18 in 60 let, 365 oseb med 61 in 70 let in 89 oseb je bilo starejših od 70 let. Varnostni profil v kliničnih študijah s cepivom proti zoonotski

gripi H5N1, ki vsebuje bodisi sev A/turkey/Turkey/1/2005 bodisi sev A/Vietnam/1194/2004, je primerljiv.

Pri odraslih, starih 18–60 let, so bili neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali ( $\geq 10\%$ ), bolečina na mestu injiciranja (59%), mialgija (34%), glavobol (26%), rdečina na mestu injiciranja (24%), utrujenost (24%), zatrdlina na mestu injiciranja (21%), oteklina na mestu injiciranja (15%), mrzlica (13%) in splošno slabo počutje (13%).

Pri starejših osebah ( $\geq 61$  let) so bili neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali ( $\geq 10\%$ ), bolečina na mestu injiciranja (35%), mialgija (24%), rdečina na mestu injiciranja (17%), glavobol (16%), mrzlica (12%), utrujenost (10%) in splošno slabo počutje (10%).

#### Seznam neželenih učinkov

Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali po katerem koli odmerku cepljenja (tj. 1., 2. ali obnovitvenem), so bile podobne in so našteje glede na naslednjo opredelitev pogostnosti in organskih sistemov po MedDRA:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\,000$ ).

#### **Preglednica 1. Neželeni učinki cepiva**

<b>Organski sistem po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Pogosti (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Redki (<math>\geq 1/10\,000</math> do <math>&lt; 1/1000</math>)</b>
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol		
<b>Bolezni prebavil</b>		navzea	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		potenje	
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	mialgija	artralgija	
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	oteklina na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, zatrdlina na mestu injiciranja, rdečina na mestu injiciranja, utrujenost, splošno slabo počutje, mrzlica	ekhimoza na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura	anafilaksija

Večina teh neželenih učinkov običajno izzveni v 1–2 dneh brez zdravljenja.

#### Klinična preskušanja pri posebnih populacijah

Neželene učinke pri posebnih populacijah so ocenili v dveh kliničnih preskušanjih, V87\_25 in V87\_26, z odraslimi (18-60 let) in starejšimi osebam (≥ 61 let), so imele osnovna bolezenska stanja (N = 294) ali oslavljen imunski odziv (N = 295).

V študijah V87\_25 in V87\_26 je bila varnost cepiva proti zoonotski gripi H5N1 pri zdravih odraslih in starejših osebah skladna z obstoječimi podatki o varnosti iz prejšnjih kliničnih preskušanj. Vendar pa so pri osebah z oslabiljenim imunskim sistemom, starih od 18 let do vključno 60 let, poročali o rahlo višjih stopnjah navzee (13,0 %). Poleg tega so pri odraslih in starejših osebah, ki so imele oslabiljen imunski sistem ali z osnovna bolezenska stanja, poročali o višjih stopnjah artralgiije (do 23,3 %).

V okviru sistematičnega poročanja so v teh dveh študijah zabeležili tudi naslednje neželene učinke, ki so imeli naslednje pogostnosti pri vseh skupinah oseb, udeleženih v študijah, ki so prejele cepivo proti zoonotski gripi H5N1, ne glede na starost ali zdravstveno stanje: driska (do 11,9 %), izguba apetita (do 10,9 %) in bruhanje (do 1,7 %). V obeh študijah so osebe z osnovnimi bolezenskimi stanji ali zmanjšanim imunskim odzivom poročale o večji pogostnosti driske, izgube apetita in bruhanja v primerjavi z zdravimi osebami (ne glede na starost).

#### Spremljanje v obdobju trženja

Podatkov iz spremljanja v obdobju trženja za cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 ni na voljo. O naslednjih neželenih učinkih so poročali pri spremljanju v obdobju trženja pandemskega cepiva H1N1, podobnega cepivu Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8, ki vsebuje enako količino adjuvansa MF59C.1 in je odobreno za uporabo pri otrocih, starih 6 mesecev in več, odraslih in starejših bolnikih:

#### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Limfadenopatija

#### Bolezni imunskega sistema

Alergijske reakcije, anafilaksija vključno z dispnejo, bronhospazem, edem grla, ki v redkih primerih povzročijo šok

#### Bolezni živčevja

Glavobol, omotičnost, zaspanost, sinkopa. Nevrološke težave, kot so nevralgija, parestezija, konvulzije in nevritis

#### Srčne bolezni

Palpitacije, tahikardija

#### Bolezni dihal

Kašelj

#### Bolezni prebavil

Prebavne težave, kot so navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu in driska

#### Bolezni kože in podkožja

Generalizirane kožne reakcije, vključno s pruritusom, urtikarijo ali nespecifičnim izpuščajem, angioedem

#### Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Oslabelost mišic, bolečine v okončinah

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Astenija

Pri spremljanju v obdobju trženja so poročali o naslednjih neželenih učinkih pri sezonskih trivalentnih cepivih brez adjuvansov v vseh starostnih skupinah in pri sezonskem trivalentnem komponentnem cepivu z adjuvansom MF59, ki je odobreno za uporabo pri starejših posameznikih, starih 65 let ali več:

### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Trombocitopenija (v nekaterih primerih se število trombocitov zmanjša na manj kot 5000/mm<sup>3</sup> in je reverzibilno)

### Bolezni živčevja

Nevrološke bolezni, kot sta encefalomyelitis in Guillain-Barréjev sindrom

### Žilne bolezni

Vaskulitis, ki je lahko povezan s prehodno vpletenostjo ledvic

### Bolezni kože in podkožja

Multiformni eritem

### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Obsežna, več kot 1 teden trajajoča oteklina okončine, v katero je bilo injicirano cepivo; celulitisu podobna reakcija na mestu injiciranja (nekaj primerov otekline, bolečine in rdečine na območju več kot 10 cm in s trajanjem več kot 1 teden).

### Pediatrična populacija

Pojavnost neželenih učinkov pri **cepivu proti zoonotski gripi H5N1 (A/Vietnam/1194/2004)** so ovrednotili v enem kliničnem preskušanju (V87P6) pri otrocih (starih od 6 mesecev do 17 let). Ne glede na starost je bila reaktogenost višja po prvem kot po drugem odmerku cepljenja. Reaktogenost po tretjem odmerku, danem 12 mesecev po prvem odmerku, je bila višja kot po obeh, prvem in drugem odmerku. Odstotek oseb, ki so poročale o lokalnih reakcijah, je bil višji v skupini s starejšimi bolniki, pretežno zaradi več poročil o bolečinah. Pri malčkih so bile najpogostejše pričakovane lokalne reakcije eritem in napetost; razdražljivost in neobičajen jok sta bili najpogostejše poročani pričakovani sistemski reakciji. Pri otrocih in mladostnikih je bila najpogostejše poročana lokalna reakcija bolečina, najpogostejše poročani pričakovani sistemski reakciji pa sta bili utrujenost in glavobol. V vseh starostnih skupinah je bil odstotek poročane povišane telesne temperature nizek.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih cepiva po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji cepiva. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku cepiva na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Cepiva, cepiva proti gripi, oznaka ATC: J07BB02.

### Mehanizem delovanja

Cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 nudi aktivno imunizacijo proti sevu virusa gripe, ki ga vsebuje cepivo. Cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 povzroči nastajanje humoralnih protiteles proti hemaglutininom podtipa H5 virusov influence A. Ta protitelesa nevtralizirajo viruse gripe. Korelacija med specifičnimi ravnmi titrov protiteles za inhibicijo hemaglutinacije (HI – haemagglutination inhibition) po cepljenju z inaktiviranim cepivom proti gripi in zaščito pred virusom gripe ni bila dokazana, se pa titri protiteles HI uporabljajo kot merilo učinkovitosti cepiva. Protitelesa



proti enemu tipu ali podtipu virusa nudijo omejeno zaščito ali sploh nobene zaščite pred drugimi. Nadalje protitelo proti eni antigenski različici virusa gripe mogoče ne bo ščitilo pred novo antigensko različico istega tipa ali podtipa. Cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 vsebuje adjuvans MF59C.1 (MF59), katerega namen je zvečati in razširiti imunski odziv, specifičen za antigen, in podaljšati trajanje imunskega odziva.

#### Klinična učinkovitost

Ni kliničnih podatkov za sev, podoben sevu A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8) (CBER-RG8A) (gruča 2.3.4.4b), ki je v cepivu Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8. Povzeti so rezultati kliničnih preskušanj, izvedenih s cepivom proti zoonotski gripi H5N1, ki je vsebovalo bodisi sev A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG 23) (gruča 2.2.1) bodisi sev A/Vietnam/1194/2004 (NIBRG 14) (gruča 1).

#### Imunski odziv na cepivo proti zoonotski gripi H5N1 A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) in A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)

##### *Odrasli (18–60 let)*

Pri 312 zdravih odraslih so izvedli klinično preskušanje II. faze (V87P1) s cepivom proti zoonotski gripi H5N1 (A/Vietnam/1194/2004). S 3-tedenskim presledkom so 156 zdravih odraslih oseb cepili z dvema odmerkoma cepiva proti zoonotski gripi H5N1. Imunogenost so ocenili pri 149 osebah. V kliničnem preskušanju III. faze (V87P13) so vključili 2693 odraslih oseb, od katerih je 2566 oseb s 3-tedenskim presledkom prejelo dva odmerka cepiva proti zoonotski gripi H5N1 (A/Vietnam/1194/2004). Imunogenosti so ocenili v podskupini (N = 197) oseb. V tretjem kliničnem preskušanju (V87P11) je bilo vključenih 194 odraslih oseb, ki so prejele dva odmerka cepiva proti zoonotski gripi H5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005), dana s tritedenskim presledkom. Imunogenost so ocenili pri 182 osebah.

Stopnja serozaščite, stopnja serokonverzije in faktor serokonverzije za protitelo proti HA na H5N1 A/Vietnam/1194/2004 in na H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 pri odraslih, izmerjeno s testom SRH, so navedeni v nadaljevanju (preglednica 2).

**Preglednica 2. Imunski odzivi na H5N1 A/Vietnam/1194/2004 in na H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005**

<b>Protitelo proti HA (SRH)</b>	<b>Študija V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21. dan po 2. odmerku N = 149</b>	<b>Študija V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21. dan po 2. odmerku N = 197</b>	<b>Študija V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dni po 2. odmerku N = 182</b>
<b>Stopnja serozaščite (95-odstotni IZ)*</b>	85 % (79–91)	91 % (87–95)	91 % (85–94)
<b>Stopnja serokonverzije (95-odstotni IZ)**</b>	85 % (78–90)	78 % (: 72–84)	85 % (79–90)
<b>Faktor serokonverzije (95-odstotni IZ)***</b>	7,74 (6,6–9,07)	4,03 (3,54–4,59)	6 (5,2–6,93)

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

\*\* Serokonverzija je bila opredeljena kot površina SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$  pri osebah, ki so bile ob izhodišču seronegativne (1. dan površina SRH  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ), ali kot pomembno (vsaj 50-%) povečanje površine SRH pri osebah, ki so bile ob izhodišču seropozitivne (1. dan površina SRH  $> 4 \text{ mm}^2$ ).

\*\*\* Razmerja geometričnih srednjih vrednosti (GMR - geometric mean ratio) za SRH.

Rezultati mikronevtralizacije (MN) za homologni A/Vietnam/1194/2004 kažejo na stopnjo serozaščite v razponu od 67 % (60–74) do 85 % (78–90) in stopnjo serokonverzije v razponu od 65 % (58–72) do 83 % (77–89). Imunski odziv na cepljenje, ocenjen s testom MN, je v skladu z rezultati, pridobljenimi s testom SRH.

V študiji V87P11 kažejo rezultati MN proti homolognemu A/turkey/Turkey/1/2005 na stopnjo serozaščite 85 % (79–90) in stopnjo serokonverzije 93 % (89–96). Imunski odziv na cepljenje, ocenjeno s testom MN, je v skladu z rezultati, pridobljenimi s SRH.

Obstojnost protiteles po primarnem cepljenju v tej populaciji je bila ocenjena s testi zaviranja hemaglutinacije (HI), SRH in MN. V primerjavi z ravnimi protiteles, pridobljenimi 43. dan po zaključku primarnega režima cepljenja, so bile ravni protiteles 202. dan zmanjšane za 1/5 do 1/2 glede na predhodne ravni.

#### Starejši ( $\geq 61$ let)

Stopnja serozaščite, stopnja serokonverzije in faktor serokonverzije za protitelo proti HA na H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 in A/turkey/Turkey/1/2005) pri osebah, starih 61 let ali več (manjše število oseb je bilo starejših od 70 let; N = 123), izmerjeni s testom SRH in ocenjeni v treh kliničnih študijah, so navedeni v nadaljevanju (preglednica 3).

### **Preglednica 3. Imunski odzivi na H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 in A/turkey/Turkey/1/2005) pri osebah, starih 61 let ali več<sup>a</sup>, izmerjeni s testom SRH**

Protitelo proti HA (SRH)	Študija V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21. dan po 2. odmerku N = 84	Študija V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21. dan po 2. odmerku N = 210	Študija V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21. dni po 2. odmerku N = 132
Stopnja serozaščite (95-odstotni IZ)*	80 % (70–88)	82 % (76–87)	82 % (74–88)
Stopnja serokonverzije (95-odstotni IZ)**	70 % (59–80)	63 % (56–69)	70 % (61–77)
Faktor serokonverzije (95-odstotni IZ)***	4,96 (3,87–6,37)	2,9 (2,53–3,31)	3,97 (3,36–4,69)

<sup>a</sup> Starost 62–88 let; <sup>b</sup> starost 61–68 let; <sup>c</sup> starost 61–89 let.

\* Serozaščita: površina SRH  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>.

\*\* Serokonverzija je bila opredeljena kot površina SRH  $\geq 25$  mm<sup>2</sup> pri osebah, ki so bile ob izhodišču seronegativne (1. dan površina SRH  $\leq 4$  mm<sup>2</sup>), ali kot pomembno (vsaj 50-%) povečanje površine SRH pri osebah, ki so bile ob izhodišču seropozitivne (1. dan površina SRH  $> 4$  mm<sup>2</sup>).

\*\*\* GMR za SRH

Rezultati MN za homologni A/Vietnam/1194/2004 kažejo na stopnjo serozaščite v razponu od 57 % (50–64) do 79 % (68–87) in stopnjo serokonverzije v razponu od 55 % (48–62) do 58 % (47–69). Podobno kot rezultati SRH kažejo tudi rezultati MN močan imunski odgovor po končani seriji primarnega cepljenja v populaciji starejših oseb.

V študiji V87P11 kažejo rezultati MN proti homolognemu A/turkey/Turkey/1/2005 na stopnjo serozaščite 68 % (59–75) in stopnjo serokonverzije 81 % (74–87). Imunski odziv na cepljenje, ocenjen s testom MN, je v skladu z rezultati, pridobljenimi s SRH.

Na podlagi podatkov, pridobljenih iz preskušanj V87P1, V87P11 in V87\_13 so ocenili obstojnost protiteles po primarnem cepljenju pri starejših osebah, in sicer s testi HI, SRH in MN. V primerjavi z ravnimi protiteles, pridobljenimi 43. dan po zaključku primarne sheme cepljenja, so bile ravni protiteles 202. dan zmanjšane za 1/5 do 1/2 glede na predhodne ravni. Do 50 % (N = 33) starejših oseb, starih od 62 let do 88 let ter imuniziranih s cepivom proti zoonotski gripi H5N1 v preskušanju V87P1, je bilo v šestem mesecu serozaščitenih.

Tretji (obnovitveni) odmerek cepiva proti zoonotski gripi H5N1 je bil dan po 6 ali več mesecih po primarnem cepljenju. Rezultati so prikazani s testom SRH.

Stopnja serozaščite, stopnja serokonverzije in faktor serokonverzije za protitelo proti HA pri H5N1 A/Vietnam/1194/2004, izmerjeni s testi SRH, so prikazani v nadaljevanju (preglednica 4).

#### Preglednica 4. Imunski odzivi na H5N1 A/Vietnam/1194/2004, izmerjeni s testi SRH

	Študija V87P1 odrasli obnovitev po 2. odmerku	Študija V87P2 odrasli obnovitev po 2. odmerku	Študija V87P1 starejše osebe obnovitev po 2. odmerku
SRH	N = 71	N = 13	
Stopnja serozaščite (95-odstotni IZ)*	89 % (79–95)	85 % (55–98)	84 % (69–94)
Stopnja serokonverzije (95-odstotni IZ)**	83 % (72–91)	69 % (39–91)	63 % (46–78)
Faktor serokonverzije (95-odstotni IZ)***	5,96 (4,72–7,53)	2,49 (1,56–3,98)	5,15 (3,46–7,66)

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

\*\* Serokonverzija je bila opredeljena kot površina SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$  pri osebah, ki so bile ob izhodišču seronegativne (1. dan površina SRH  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ), ali kot pomembno (vsaj 50-%) povečanje površine SRH pri osebah, ki so bile ob izhodišču seropozitivne (1. dan površina SRH  $> 4 \text{ mm}^2$ ).

\*\*\* GMR za SRH

#### Dolgoročni obnovitveni imunski spomin

Eno cepljenje s cepivom proti zoonotski gripi H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) je povzročilo visok in hiter serološki odziv pri osebah, ki so bile 6–8 let pred tem primarno imunizirane z dvema odmerkoma različnih nadomestnih cepiv za H5, z enako formulacijo kot cepivo proti zoonotski gripi H5N1, a s sevom H5N3.

V kliničnem preskušanju I. faze (V87P3) so odrasle osebe, stare 18-65 let, ki so 6-8 let pred tem prejele 2 primarna odmerka cepiva H5N3 A/Duck/Singapore/97 z adjuvansom MF59, prejele 2 obnovitvena odmerka cepiva proti zoonotski gripi H5N1 (A/Vietnam/1194/2004). Rezultati SRH po prvem odmerku, ki posnemajo prepademsko primarno cepljenje in enojni heterologni obnovitveni odmerek, so pokazali stopnjo serozaščite in serokonverzije 100 % (74-100) ter 18-kratno povečanje površine SRH (GMR).

#### Drugi režimi cepljenja

V kliničnem preskušanju, v katerem so ocenili 4 različne režime cepljenja pri 240 osebah, starih 18 do 60 let, kjer je drugi odmerek sledil 1, 2, 3 ali 6 tednov po prvem odmerku cepiva proti zoonotski gripi H5N1 (A/Vietnam/1194/2004), so vsi režimi cepljenja po 3. tednih po 2. cepljenju dosegli visoke ravni protiteles, ocenjene s SRH. Stopnje serozaščite po SRH so bile v razponu od 86 % do 98 %, stopnje serokonverzije so bile v razponu od 64 % do 90 % in GMR je bilo v razponu od 2,92 do 4,57. Moč imunskega odziva je bila nižja v skupini, ki je prejela 2. odmerek 1 teden kasneje in višja v skupinah shem z daljšimi presledki.

#### Osebe z osnovnimi bolezenskimi stanji ali zmanjšanim imunskim odzivom

Imunogenost cepiva proti zoonotski gripi H5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005) pri odraslih (18-60 let) in starejših osebah ( $\geq 61$  let) z osnovnimi bolezenskimi stanji (študija V87\_25) ali zmanjšanim imunskim odzivom (večinoma osebe, okužene s HIV) (študija V87\_26) v primerjavi z zdravimi odraslimi (18-60 let) in starejšimi osebami ( $\geq 61$  let) so ocenili v dveh randomiziranih, nadzorovanih kliničnih preskušanjih III. faze (s sezonskim trivalentnim inaktiviranim komponentnim cepivom proti gripi z adjuvansom MF59, odobrenim za uporabo pri starejših osebah, starih 65 let in več, kot primerjalnim cepivom). V preskušanju V87\_25 oziroma V87\_26 je bilo 96 oseb oziroma 67 oseb starejših od 70 let. V obeh preskušanjih so dokazali imunogenost cepiva proti zoonotski gripi H5N1 s testi HI, SRH in MN po prvem in po drugem odmerku.

Geometrijska sredina površine, stopnja serozaščite, stopnja serokonverzije in faktor serokonverzije za protitelo proti HA pri H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, izmerjeni s testi SRH 21 dni po 2. odmerku, so navedeni v nadaljevanju (preglednica 5).

**Preglednica 5. Imunski odzivi na H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, izmerjeni s testi SRH 21 dni po 2. odmerku**

<b>Študija V87_25</b>				
	<b>Odrasli (20-60 let)</b>	<b>Odrasli (19-60 let)</b>	<b>Starejši (61-84 let)</b>	<b>Starejši (61-79 let)</b>
<b>Protitelo proti HA (SRH)</b>	Bolezenska stanja N = 140	Zdravi N = 57	Bolezenska stanja N = 143	Zdravi N = 57
<b>Geometrijska sredina površine (95-% IZ)*</b>	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
<b>Stopnja serozaščite (95-% IZ)*</b>	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
<b>Stopnja serokonverzije (95-% IZ)*</b>	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
<b>Faktor serokonverzije (95-% IZ)**</b>	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
<b>Študija V87_26</b>				
	<b>Odrasli (20-60 let)</b>	<b>Odrasli (18-59 let)</b>	<b>Starejši (61-84 let)</b>	<b>Starejši (61-91 let)</b>
<b>Protitelo proti HA (SRH)</b>	Z oslABLJENIM imun. sistemom  N = 143	Zdravi N = 57	Z oslABLJENIM imun. sistemom N = 139	Zdravi N = 62
<b>Geometrijska sredina površine (95-% IZ)*</b>	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
<b>Stopnja serozaščite (95-% IZ)*</b>	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
<b>Stopnja serokonverzije (95-% IZ)*</b>	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
<b>Faktor serokonverzije (95-% IZ)**</b>	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

<sup>a</sup> dejanski razpon starosti vključene populacije

\* izmerjeno s testom SRH; serozaščita: površina SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$ ; serokonverzija: površina SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$  za osebe s površino SRH  $\leq 4 \text{ mm}^2$  ob izhodišču ali z vsaj 50 % povečanjem površine SRH za osebe z  $> 4 \text{ mm}^2$ .

\*\* GMR za SRH

Rezultati HI iz obeh kliničnih študij so pokazali nižje vrednosti od tistih, o katerih so poročali v prejšnjih študijah. Stopnje serokonverzije proti homolognemu sevu A/turkey/Turkey/1/2005 so bili v razponu od 37,50 % do 43,10 % pri zdravih odraslih osebah ter od 19,18 % do 26,47 % pri odraslih osebah z zmanjšanim imunskim odzivom ali osnovnimi bolezenskimi stanji. Stopnje serokonverzije so bile v razponu od 21,43 % do 30,65 % pri zdravih starejših osebah ter od 24,49 % do 27,86 % pri starejših osebah zmanjšanim imunskim odzivom ali osnovnimi bolezenskimi stanji. Podobne trende so opazili tudi pri stopnjah serozaščite v obeh študijah.

Rezultati testov MN proti homolognemu sevu A/turkey/Turkey/1/2005 kažejo na stopnjo serokonverzije 66,67 % pri zdravih odraslih osebah ter od 33,57 % do 54,14 % pri odraslih osebah z zmanjšanim imunskim odzivom ali osnovnimi bolezenskimi stanji. Stopnje serokonverzije so bile v razponu od 24,39 % do 29,03 % pri zdravih starejših osebah ter od 31,65 % do 39,42 % pri starejših osebah z zmanjšanim imunskim odzivom ali osnovnimi bolezenskimi stanji. Podobne trende so opazili tudi pri stopnjah serozaščite v obeh študijah.

V obeh študijah (V87\_25 in V87\_26) nižje ravni protiteles (izmerjene s testi HI, SRH in MN) in znižane stopnje serozaščite pri odraslih in starejših osebah (starih  $\geq 61$  let) z osnovnimi bolezenskimi stanji ali zmanjšanim imunskim odzivom kažejo na to, da cepivo proti zoonotski gripi H5N1 pri teh osebah morda ne vzpostavi enake stopnje zaščite proti sevu A/H5N1 kot pri zdravih odraslih osebah (glejte poglavje 4.4). Ti študiji sta podali omejene podatke o imunogenosti pri osebah z nekaterimi osnovnimi bolezenskimi stanji (zlasti okvaro ledvic in periferno srčno-žilno boleznijo) in zmanjšanim imunskim odzivom (zlasti pri prejemnikih presadkov in bolnikih, ki se zdravijo zaradi raka). V teh preskušanjih so tudi pri zdravih starejših osebah izmerili nižje ravni protiteles in znižane ravni serozaščite proti homolognemu sevu H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 v primerjavi z zdravimi odraslimi osebami, čeprav so prejšnje študije pokazale vzpostavitev zadostnih imunogenih odzivov proti sevom H5N1 (glejte zgoraj za informacije o starejših osebah).

#### Razpoložljivi podatki za pediatrično populacijo

Opravili so klinično preskušanje (V87P6) s cepivom proti zoonotski gripi H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) pri 471 otrocih, starih od 6 mesecev do 17 let. V časovnem presledku treh tednov so dali dva odmerka cepiva proti zoonotski gripi H5N1 in tretji odmerek 12 mesecev po prvem odmerku. Po 3 tednih od 2. cepljenja (43. dan) so vse starostne skupine (tj. 6–35 mesecev, 3–8 let in 9–17 let) dosegle visoko raven protiteles na sev (A/Vietnam/1194/2004), ocenjeno s testoma SRH in HI, kot je predstavljeno spodaj (preglednici 6). V tem preskušanju niso opazili neželenih učinkov, povezanih s cepivom.

#### **Preglednica 6. Imunski odzivi na H5N1 A/Vietnam/1194/2004, izmerjeni s testoma HI in SRH 21 dni po 2. odmerku pri pediatričnih preiskovancih, starih od 6 mesecev do 18 let**

		<b>Malčki (6-&lt; 36 mesecev)</b>	<b>Otroci (3-&lt; 9 let)</b>	<b>Mladostniki (9-&lt; 18 let)</b>
		<b>N = 134</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 89</b>
<b>HI</b>	<b>% SZ (95-odstotni IZ) 43. dan</b>	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
	<b>GMR 43. dan do 1. dan</b>	129 (109–151)	117 (97–142)	67 (51–88)
	<b>% SK (95-odstotni IZ) 43. dan</b>	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
		<b>N = 133</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 90</b>
<b>SRH</b>	<b>% SZ (95-odstotni IZ) 43. dan</b>	100 % (97–100)	100 % (96–100)	100 % (96–100)
	<b>GMR (95-odstotni IZ) 43. dan do 1. dan</b>	16 (14–18)	15 (13–17)	14 (12–16)
	<b>% SK (95-odstotni IZ) 43. dan</b>	98 % (95–100)	100 % (96–100)	99 % (94–100)

SZ = serozaščita

SK = serokonverzija

Rezultati MN za sev A/Vietnam/1194/2004 kažejo na stopnjo serozaščite 99 % (95-odstotni IZ: 94–100), stopnjo serokonverzije v razponu od 97 % (95-odstotni IZ: 91-99) do 99 % (95-odstotni IZ: 96–100) in GMR v razponu od 29 (95-odstotni IZ: 25–35) do 50 (95-odstotni IZ: 44–58).

### Informacije iz predkliničnih študij

#### Imunogenost

Imunogenost cepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 so ocenili na modelu belega dihurja (študija LC-07). Ocenjevali so imunogenost cepljenja z enkratnim odmerkom (12,5 mikrograma HA) ali cepljenja z 2 odmerkoma s 3-tedenskim presledkom s standardnim testom HI. Psevdivirusi, ki izražajo proteine, homologne HA in NA:

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

in heterologne proteine:

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

A/Hubei/1/2010 (H5N1) gruča 2.3.2.1a

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

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

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

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

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

M2 IDCDC-RG78 UC (H5N1) gruča 2.3.4.4b

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

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

glede na cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8, so bili uporabljeni kot antigeni.

Dva odmerka cepiva v presledku 3 tednov sta povzročila signifikanten odziv protiteles proti homolognemu sevu ter heterolognima sevoma H5N1 A/American wigeon/South Carolina/22-000345-001/2021 in A/Ezo red Fox/Hokkaido/1/2022 (H5N1), obema v isti gruči 2.3.4.4b cepiva. Ugotovili so rahlo zmanjšanje GMT pri vseh sevih, izmerjeno 7 tednov po drugem odmerku. Cepljenje z enkratnim odmerkom je povzročilo manjše, a še vedno signifikantne ravni protiteles HI.

Navzkrižne odzivnosti na heterologni sev psevdovirusa A/chicken/Ghana/AVL-76321VIR7050-39/2021 (H5N1) niso zaznali (GMT < 1 : 10), čeprav je v isti gruči 2.3.4.4b cepiva.

Navzkrižne odzivnosti na seve H5 psevdovirusa zunaj gruče 2.3.4.4b niso ugotovili.

#### Učinkovitost

Učinkovitost proti provokaciji z virusom, homolognim in heterolognim na cepilne seve, so ocenili na modelu belega dihurja (študija 765-N106857). Testirali so cepivo proti zoonotski gripi H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 gruča 1) in cepivo proti zoonotski gripi H5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005 gruča 2.2.1). Živali so prejele enega ali dva odmerka cepiva, ki je vsebovalo 3,75 ali 7,5 mikrograma antigena, čemur je sledila intranazalna provokacija 42. dne po drugem odmerku cepiva z letalnim odmerkom virusa A/Vietnam/1203/04.

Zaščitene so bile vse živali, ki so prejele 2 odmerka cepiva proti zoonotski gripi H5N1, in 94 % živali, ki so prejele en odmerek cepiva proti zoonotski gripi (H5N1). 87 % živali, provociranih z virusom, heterolognim na cepilni sev, je bilo zaščiteno po 2 odmerkih cepiva, en odmerek heterolognega cepiva pa je zaščitil 56 % živali.

V podobni študiji so z intranazalno provokacijo počakali približno 4 mesece po drugem odmerku cepiva (študija 780-N007104). V tej študiji je bilo pred homologno provokacijo zaščiteno 100 % živali in pred heterologno provokacijo 81 % živali. Cepljenje je zaščitilo živali pred letalno provokacijo tudi, ko so bili titri protitelesa HI nizki ali nedoločljivi.

V študiji 673-N106850 je bilo cepivo proti zoonotski gripi H5N1, ki je vsebovalo 7,5 mikrograma antigena (A/Vietnam/1194/2004), imunogeno in sposobno popolnoma zaščititi proti smrtnosti in zmanjšati izločanje virusa v nosnih izpirkih po letalni homologni provokaciji. V študiji CBI-PCS-008

je cepivo proti zoonotski gripi H5N1, ki je vsebovalo bodisi 7,5 mikrograma bodisi 15 mikrogramov antigena (A/Vietnam/1194/2004) uspelo zmanjšati delež živali, ki so izločale virus, pa tudi količino izločenega virusa po neletalni homologi provokaciji. Serološko testiranje je pokazalo, da sta bila oba odmerka imunogena in sta povzročila nastanek navzkrižno odzivnih protiteles proti A/turkey/Turkey/1/2005 (študija VIV-PCS-001).

Testirali so tudi učinkovitost proti provokaciji s heterolognim virusom seva A/Indonesia/5/2005 (študija 2810200). Beli dihurji so prejeli enega ali dva odmerka cepiva (A/Vietnam/1194/2004). Dva odmerka cepiva sta zaščitila 92 % živali, medtem ko je en odmerek cepiva zaščitil 50 % živali pred provokacijo z virusom A/Indonesia/5/2005. Poškodbe pljuč v cepljenih skupinah so bile manjše. Zmanjšali so se tudi izločanje virusa in titri virusa v pljučih, kar kaže, da lahko cepivo zmanjša tveganje prenosa virusa.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predkliničnih podatkov o varnosti za cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 ni na voljo.

Predklinični podatki za cepivo proti zoonotski gripi H5N1 in sezonsko cepivo proti gripi, ki je vsebovalo adjuvans MF59C.1, na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, lokalnega prenašanja, plodnosti pri ženskah in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj (do konca obdobja dojenja) ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

# **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

## **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev klorid  
kalijev klorid (E508)  
kalijev dihidrogenfosfat (E340)  
dinatrijev hidrogenfosfat (E339)  
magnezijev klorid heksahidrat (E511)  
kalcijev klorid dihidrat (E509)

voda za injekcije

Za adjuvans glejte poglavje 2.

## **6.2 Inkompatibilnosti**

V odsotnosti študij kompatibilnosti cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

## **6.3 Rok uporabnosti**

1 leto

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

0,5 ml v napoljnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z zamaškom na batu (bromobutilna guma).

Pakiranja po 1 ali 10 napoljenih injekcijskih brizg. Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 1 odmerek po 0,5 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

Cepivo dobavljajo pripravljeno za uporabo. Pred uporabo nežno pretresite.

Normalen videz cepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 po pretresanju je mlečno bela suspenzija.

Pred dajanjem cepivo vizualno preglejte. Če v cepivu opazite delce in/ali je njegov videz neobičajen, ga zavrzite.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 9. oktober 2023

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>



## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

Seqirus Vaccines Ltd  
Gaskill Road, Speke, Liverpool  
L24 9GR  
Velika Britanija

### Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

- **Uradna sprostitev serije**

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprostijo državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Predložitev PSUR za cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus med pandemijo gripe:

Med pandemskimi razmerami letna pogostnost predložitve PSUR mogoče ne bo zadostovala za spremljanje varnosti pandemičnega cepiva, za katerega se v kratkem času pričakuje visoka stopnja izpostavljenosti. Takšne razmere zahtevajo hitro obveščanje o varnostnih informacijah, ki lahko najpomembneje vplivajo na razmerje med koristjo in tveganjem med pandemijo. Takojšnje analize kumulativnih podatkov o varnosti, v luči obsega izpostavljenosti, bodo odločilne za regulatorne odločitve in zaščito populacije, ki bo cepljena.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zato takoj po razglasitvi pandemije in uporabi cepiva proti zoonotski gripi pogosteje predajati redna poenostavljena posodobljena PSUR s pogostnostjo, opredeljeno v načrtu za obvladovanje tveganja (RMP).

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

### ŠKATLA

#### 1. IME ZDRAVILA

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi cepivo proti zoonotski gripi (H5N8) (s površinskimi antigeni, inaktivirano, z adjuvansom)

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek (0,5 ml) vsebuje: površinske antigene (hemaglutinin in nevraminidaza) virusa influence, namnoženega v oplojenih kokošjih jajcih iz jat zdravih piščancev, seva:

sevu A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8) podoben sev (CBER-RG8A) (gruča 2.3.4.4b) 7,5 mikrogramov hemaglutinina

**Adjuvans:** emulzija olje v vodi MF59C.1, ki vsebuje skvalen kot oljno fazo, stabilizirana s polisorbitatom 80, sorbitantrioleatom, natrijevim citratom in citronsko kislino.

#### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev klorid  
kalijev klorid (E508)  
kalijev dihidrogenfosfat (E340)  
dinatrijev hidrogenfosfat (E339)  
magnezijev klorid heksahidrat (E511)  
kalcijev klorid dihidrat (E509)  
voda za injekcije

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml)  
10 napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml)

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Daje se intramuskularno v deltoidno mišico.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Pred uporabo nežno pretresite.

#### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom.

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeno brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Odstranite v skladu z nacionalnimi zahtevami.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italija

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/xxxxxx EU/1/23/1761/001 1 napolnjena injekcijska brizga

EU/xxxxxx EU/1/23/1761/002 10 napoljenih injekcijskih brizg

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA ZA BRIZGO**

**1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE**

Cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus  
injekcija  
cepivo proti zoonotski gripi (H5N8)  
i.m.

**2. POSTOPEK UPORABE**

intramuskularna uporaba

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

0,5 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## NAVODILO ZA UPORABO

### Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi cepivo proti zoonotski gripi (H5N8) (s površinskimi antigeni, inaktivirano, z adjuvansom)

#### **Preden se cepite, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste cepljeni s cepivom Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus
3. Kako se daje cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus in za kaj ga uporabljamo**

Cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus je namenjeno za uporabo pri odraslih osebah, starih 18 let ali več, ki se daje v primeru izbruhov virusov zoonotske gripe (ki jih prenašajo ptice), za preprečevanje gripe, ki jo povzroča podtip H5 virusa influence A.

Zoonotski virusi gripe včasih okužijo ljudi in lahko povzročijo vse od blage okužbe zgornjih dihal (vročino in kašelj) pa do zelo hitro napredujoče bolezni, ki vodi v hudo pljučnico, akutno dihalno stisko, šok in celo smrt. Ljudje se ponavadi okužijo pri stiku z okuženimi živalmi, okužba pa se med ljudmi ne prenaša zlahka.

Cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus je namenjeno za uporabo tudi takrat, ko se pričakuje morebitno pandemijo zaradi seva virusa, podobnega ali enakega cepilnemu sevu.

Imunski sistem (naravni obrambni sistem telesa) osebe, ki dobi cepivo, začne izločati lastno zaščito (protitelesa) proti bolezni. Nobena sestavina cepiva ne more povzročiti gripe.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste cepljeni s cepivom Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus**

##### **S cepivom Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus ne smete biti cepljeni:**

- če se je pri vas kdaj pojavila nenadna, smrtno nevarna alergijska reakcija na katero koli sestavino cepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus (navedeno v poglavju 6) ali katere koli ostanke snovi v sledeh, kot sledi: jajčne in piščančje beljakovine, ovalbumin, formaldehid, kanamicinsulfat in neomicinsulfat (antibiotika), hidrokortizon ali cetiltrimetilamonijev bromid (CTAB). Znaki alergijske reakcije so lahko med drugim srbeč kožni izpuščaj, zasoplost in oteklost obraza ali jezika. Vendar bo v primeru pandemije cepljenje s cepivom Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus za vas morda sprejemljivo, če bo takoj na voljo ustrezna medicinska oprema za primer alergijske reakcije.

## **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred cepljenjem s tem cepivom se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

- če ste imeli kakršno koli alergijsko reakcijo na katero koli sestavino cepiva, na jajčne in piščančje beljakovine, na ovalbumin, formaldehid, kanamicinsulfat in neomicinsulfat (antibiotika), hidrokortizon ali cetiltrimetilamonijev bromid (CTAB) (glejte poglavje 6 Vsebina pakiranja in dodatne informacije).
- če imate hudo okužbo z vročino (več kot 38 °C). V tem primeru bo zdravnik cepljenje verjetno preložil na kasneje, ko se boste počutili bolje. Blažja okužba, kot je prehlad, ne bi smela predstavljati težave, vendar vam bosta zdravnik ali medicinska sestra svetovala, ali se lahko še vedno cepite s cepivom Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.
- če imate motnjo strjevanja krvi ali ste nagnjeni k podplutbam.

Po katerem koli injiciranju z iglo ali celo pred njim se lahko pojavi omedlevica. Če ste že kdaj omedleli pri injiciranju, to povejte zdravniku ali medicinski sestri.

Cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus vseh cepljenih oseb morda ne zaščiti povsem, še posebej starejših posameznikov in tistih z oslabljenim imunskim sistemom, kot so bolniki, okuženi z virusom HIV, ali bolniki z dolgoročnimi osnovnimi bolezenskimi stanji, kot so diabetes, pljučna bolezen ali težave s srcem. Obvestite zdravnika, če imate oslavljen imunski sistem ali dolgoročno osnovno bolezensko stanje.

V vseh zgoraj naštetih primerih **OBVESTITE ZDRAVNIKA ALI MEDICINSKO SESTRO**, saj morda cepljenje ni priporočljivo ali ga je treba preložiti na kasneje.

## **Otroci**

### Otroci, stari od 6 mesecev do 17 let

Izkušenj z otroki, starimi od 6 mesecev do 17 let, je malo. Cepljenja v tej starostni skupi ni trenutno ne priporočajo.

### Otroci, mlajši od 6 mesecev

Cepljenja v tej starostni skupi ni trenutno ne priporočajo.

## **Druga zdravila in cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus**

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta, ali če ste bili cepljeni z drugim cepivom.

Če se cepljenju s cepivom Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus hkrati z drugimi cepivi ni mogoče izogniti, je treba cepiva injicirati vsako v svojo okončino. V takih primerih so lahko neželeni učinki okrepljeni.

## **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se pred cepljenjem s tem cepivom posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Zdravnik bo presodil razmerje med koristmi in možnimi tveganji cepljenja.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Nekateri učinki, navedeni v poglavju 4. „Možni neželeni učinki“, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

## **Cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus vsebuje natrij in kalij.**

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

### 3. Kako se daje cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus

Cepivo vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra v skladu z uradnimi priporočili.

Cepivo se injicira v mišico nadlakti (v deltoidno mišico). Cepivo se ne sme nikoli injicirati v veno.

Odrasli, stari 18 let ali več

Prejmejo en odmerek 0,5 ml. Drugi odmerek 0,5 ml cepiva je treba dati po presledku vsaj 3 tednov.

Pri starejših od 70 let je izkušenj malo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa cepiva ima lahko tudi cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh ljudeh.

Po cepljenju se lahko pojavijo alergijske reakcije, ki so lahko hude. Zdravniki poznajo to možnost, zato imajo za take primere pripravljeno nujno medicinsko pomoč. Poiščite nujno medicinsko pomoč, če opazite kakega od naslednjih znakov ali simptomov hude alergijske reakcije: oteženo dihanje, otekline, omotičnost, pospešen srčni utrip, znojenje in izguba zavesti.

Neželeni učinki, opisani v nadaljevanju, so se pojavili po cepljenju s cepivom, podobnim cepivu Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus, na podlagi podobnega virusa (H5N1) v kliničnih študijah pri odraslih, vključno s starejšimi osebami in otroki. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo tudi pri cepljenju s cepivom Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.

Neželeni učinki iz kliničnih študij pri odraslih, starih 18 let ali več, vključno s starejšimi osebami:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 oseb):

- bolečina na mestu injiciranja,
- otrdelost kože na mestu injiciranja,
- pordečeno mesto injiciranja,
- oteklo mesto injiciranja,
- bolečine v mišicah,
- glavobol,
- utrujenost,
- splošno slabo počutje,
- drgetanje.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 oseb):

- modrice na koži na mestu injiciranja,
- bolečine v sklepih,
- zvišana telesna temperatura,
- siljenje na bruhanje,
- potenje.

Redki (lahko se pojavijo pri 1 od 1000 oseb):

- anafilaksija (hude alergijske reakcije).

Ti neželeni učinki običajno izzvenijo v 1–2 dneh brez zdravljenja. Če ne izzvenijo, SE POSVETUJTE Z ZDRAVNIKOM.

Neželeni učinki pri osebah z dolgoročnimi osnovnimi bolezenskimi stanji, kot so diabetes, pljučna bolezen ali težave s srcem, in oslabljenim imunskim sistemom, kot so bolniki, okuženi z virusom HIV (imunsko oslabljenih bolnikov)

Zelo pogosto so poročali o siljenju na bruhanje, bolečinah v sklepih, driski in izgubi apetita. Poleg tega so pogosto poročali o bruhanju.

Neželeni učinki v kliničnih preskušanjih z otroki (6 mesecev do 17 let starosti)

Splošni neželeni učinki, ki so jih v skupini otrok, starih med 6 in 35 meseci opazili zelo pogosto, so bili pordelost na mestu injiciranja, bolečine v mišicah, razdražljivost in neobičajen jok. Neželeni učinki, ki so se v skupini otrok, starih med 36 meseci in 17 leti, opazili zelo pogosto, so bili bolečina, glavobol in utrujenost.

Drugi neželeni učinki, ki so jih opazili po rutinski uporabi

Spodaj naštetih neželenih učinkov so se pojavili v dneh ali tednih po cepljenju z drugim cepivom na podlagi podobnega virusa (H1N1). Ti neželeni učinki se lahko pojavijo tudi pri cepivu Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.

- Generalizirana kožna reakcija, vključno s:
  - srbenjem,
  - urtikarijo (koprivnico),
  - izpuščajem ali oteklino kože in sluznic,
  - angioedemom (nenormalno oteklostjo kože zaradi alergijske reakcije, ponavadi na območju oči, ustnic, jezika, dlani ali stopal).
- Črevesne motnje, kot so:
  - siljenje na bruhanje,
  - bruhanje,
  - bolečine v trebuhu,
  - driska.
- Glavobol, omotičnost, zaspanost, omedlevica
- Nevrološke motnje, kot so:
  - močna zbadajoča ali utripajoča bolečina vzdolž enega ali več živcev,
  - mravljinčenje,
  - krči,
  - nevritis (vnetje živcev).
- Otekle bezgavke, palpitacije (neredno ali močno bitje srca), tahikardija (hitrejše bitje srca kot normalno), slabotnost, bolečina v okončinah, kašelj in astenija (neobičajna oslabeledost)
- Alergijske reakcije, ki lahko vključujejo zasoplost, piskajoče dihanje, oteklost grla ali alergijske reakcije, ki povzročijo nevarno znižanje krvnega tlaka, ki lahko, če stanje ni zdravljeno, povzročijo šok.

Podatki za otroke in mladostnike kažejo rahlo zmanjšanje neželenih učinkov po drugem odmerku cepiva, brez pogostejšega pojavljanja zvišane telesne temperature.

Dodatno so se učinki, opisani v nadaljevanju, pojavili v dnevih in tednih po cepljenju s cepivi, ki se rutinsko uporabljajo vsako leto za preprečevanje sezonske gripe. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo tudi pri cepivu Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.

- Zmanjšano število trombocitov v krvi, kar lahko povzroči krvavitve ali modrice.
- Vaskulitis (vnetje krvnih žil, ki lahko povzroči kožne izpuščaje, bolečine v sklepih in težave z ledvicami).

- Multiformni eritem (vrsta alergijske kožne reakcije, ki se pojavi v odziv na zdravila, okužbe ali bolezni).
- Nevrološke motnje, kot so encefalomyelitis (vnetje osrednjega živčevja) in vrsta paralize, znana kot Guillain-Barréjev sindrom.
- Otekline, bolečina in rdečina na mestu injiciranja na območju več kot 10 cm, ki traja več kot en teden (celulitisu podobna reakcija na mestu injiciranja).
- Obsežna otekline okončine, v katero je bilo injicirano cepivo, ki traja več kot en teden.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje cepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus**

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Cepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepiva ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja cepiva, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus**

#### **Učinkovina:**

Površinski antigeni (hemaglutinin in nevraminidaza)\* virusa gripe seva:

sevu A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8) podoben sev (CBER-RG8A) (gruča 2.3.4.4b)  
7,5 mikrogramov\*\* na 0,5 ml odmerek

\* namnožen v oplojenih kokošjih jajcih iz jat zdravih piščancev

\*\* izraženo v mikrogramih hemaglutinina

#### **Adjuvans MF59C.1:**

Cepivo vsebuje 9,75 mg skvalena, 1,175 mg polisorbata 80 in 1,175 mg sorbitantriolatea, 0,66 mg natrijevega citrata in 0,04 mg citronske kisline na 0,5 ml.

#### **Druge sestavine zdravila:**

Druge sestavine zdravila so: natrijev klorid; kalijev klorid; kalijev dihidrogen fosfat; dinatrijev fosfat dihidrat; magnezijev klorid heksahidrat; kalcijev klorid dihidrat in voda za injekcije.

Glejte poglavje 2 – Cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus vsebuje natrij in kalij.

### **Izgled cepiva Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus in vsebina pakiranja**

Cepivo Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus je suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Suspenzija je mlečno-bela tekočina.

Na voljo je v pripravljeni napolnjeni injekcijski brizgi, ki vsebuje en odmerek 0,5 ml za injiciranje.

Pakiranja z 1 ali 10 napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italija

**Proizvajalec**

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Nizozemska

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu/>.