

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus injektionsvätska, suspension i förfylld spruta.
Zoonotiskt influensavaccin (H5N8) (ytantigen, inaktiverat, adjuvanterat).

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ytantigener av influensavirus (hemagglutinin och neuraminidas)* från stammen:

A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-liknande stam (CBER-RG8A) (klad 2.3.4.4b) 7,5 mikrogram**
per 0,5 ml dos

* förökat i befruktade hönsägg från friska hönsbesättningar

** uttryckt i mikrogram hemagglutinin (HA).

Adjuvanset MF59C.1 innehåller per 0,5 ml-dos:

skvalen (9,75 mg), polysorbat 80 (1,175 mg), sorbitantrioleat (1,175 mg), natriumcitrat (0,66 mg) och citronsyra (0,04 mg).

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus kan innehålla spårrester av ägg och kycklingprotein, ovalbumin, kanamycin, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrokortison och cetyltrimetylammoniumbromid som används under tillverkningsprocessen (se avsnitt 4.3).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, suspension (injektion).
Vaccinet är en mjölkvit vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 är avsett för aktiv immunisering mot H5-subtypen av influensa A-virus hos vuxna från 18 års ålder och äldre (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Användningen av detta vaccin ska ske i enlighet med officiella riktlinjer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre (18 år och äldre)

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 administreras intramuskulärt som en kur med 2 doser om 0,5 ml vardera.

Den andra dosen ska administreras minst 3 veckor efter den första dosen.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 hos personer under 18 år har ännu inte fastställts.

Tillgängliga data för zoonotiskt influensavaccin H5N1 från personer i åldrarna 6 månader till yngre än 18 år beskrivs i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas. Det finns inga data för barn yngre än 6 månader.

Äldre population

Ingen dosjustering krävs hos äldre individer ≥ 65 års ålder.

Utbytbarhet

Det finns inga data som stöder utbytbarhet av Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 mot andra H5-monovalenta vacciner.

Administreringssätt

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 ska administreras genom intramuskulär injektion. Det föredragna injektionsstället är deltoideusmuskeln i överarmen. Vaccinet får under inga omständigheter administreras intravaskulärt, subkutant eller intradermalt.

Vaccinet ska inte blandas i samma spruta tillsammans med andra vacciner eller läkemedel.

För försiktighetsåtgärder före administrering av vaccinet, se avsnitt 4.4.

4.3 Kontraindikationer

Tidigare anafylaktisk (dvs. livshotande) reaktion mot den aktiva substansen, eller mot något hjälpämne eller mot rests substanser (ägg och hönsprotein, ovalbumin, kanamycin, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrokortison och cetyltrimetylammoniumbromid) (se avsnitt 6.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska det administrerade läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras tydligt i patientens journal.

Överkänslighet och anafylaxi

Försiktighet krävs vid administrering av detta vaccin till individer med känd överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något av hjälpämnena som anges i avsnitt 6.1 och mot rests substanser (ägg och hönsprotein, ovalbumin, kanamycin, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrokortison och cetyltrimetylammoniumbromid).

Liksom för alla injicerbara vacciner rekommenderas noggrann observation i 15 minuter och lämplig medicinsk behandling ska alltid finnas omedelbart tillgängliga i händelse av en sällsynt anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Samtidig sjukdom

Vaccination bör skjutas upp hos individer med akut febersjukdom eller akut infektion. Förekomst av en mindre infektion och/eller låggradig feber bör inte fördröja vaccinationen.

Ångestrelaterade reaktioner

Ångestrelaterade reaktioner, inklusive vasovagala reaktioner (synkope) kan uppträda efter, eller till och med innan, all vaccination som en psykogen reaktion på nålsticket. Detta kan åtföljas av flera neurologiska symptom som övergående synrubbing, parestesi och rörelser av tonisk-klonisk typ i extremiteterna under återhämtning. Det är viktigt att det finns rutiner på plats för att undvika skador vid svimning.

Trombocytopeni och koagulationsrubbningar

Liksom för andra intramuskulära injektioner ska vaccinet ges med försiktighet till individer som får antikoagulationsbehandling eller individer med trombocytopeni eller en koagulationsrubbning (såsom hemofili), eftersom blödning eller blåmärken kan förekomma efter intramuskulär administrering hos dessa individer.

Immunsupprimerade individer

Antikroppssvaren hos immunsupprimerade individer kan vara otillräckliga för att ge skydd (se avsnitt 5.1).

Skyddets varaktighet

Skyddets varaktighet efter schemat för primär vaccination är okänt.

Begränsningar av vaccinets effekt

Det finns inget immunkorrelat för skydd fastställt mot influensa A orsakad av H5-subtyper. Baserat på humoralt immunsvaret på zoonotiskt influensavaccin H5N1 efter två doser kanske ett skyddande immunsvaret ej framkallas hos alla vaccinstämmottagare.

Korsreaktiv immunitet

Det finns inga kliniska korsreaktivitetsdata för Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8.

Graden av immunsvaret som kan framkallas mot influensa A(H5)-virus av subtyper eller klader som skiljer sig från vaccinstämman för Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 är okänd (se avsnitt 5.1 Information från icke-kliniska studier).

Hjälpämnen

Natrium

Detta vaccin innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Kalium

Detta vaccin innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) per dos kalium, d.v.s. är näst intill "kaliumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns inga data om samtidig administrering av Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 med andra vacciner. Om samtidig administrering med ett annat vaccin övervägs, bör vaccinationerna ges i olika extremiteter. Det bör noteras att biverkningarna kan intensifieras.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga data finns tillgängliga gällande användning av Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 under graviditet.

Begränsade data erhöles från kvinnor som blev gravida under loppet av kliniska prövningar med zoonotiskt influensavaccin H5N1 eller liknande pandemiska H1N1-vaccin adjuvanterade med MF59C.1.

Under H1N1-pandemin 2009 uppskattas dock att mer än 90 000 kvinnor vaccinerades under graviditeten med ett H1N1-pandemiskt vaccin som liknar zoonotiskt influensavaccin H5N1, som innehåller samma mängd adjuvans MF59C.1 som Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8.

Spontant rapporterade biverkningar efter marknadsintroduktion och en interventionsstudie tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter av exponering för H1N1-vaccin på graviditet.

Dessutom visade två stora observationsstudier utformade för att bedöma säkerheten för exponering av H1N1-vaccin under graviditet ingen ökning av frekvenserna av graviditetsdiabetes, preeklampsi, missfall, dödfödsel, låg födelsevikt, för tidig födsel, neonatala dödsfall och missbildningar bland nästan 10 000 vaccinerade gravida kvinnor och deras barn jämfört med ovaccinerade kontroller.

Eftersom Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 inte förväntas användas i en nödsituation, kan administreringen eventuellt uppskjutas som en försiktighetsåtgärd.

Sjukvårdspersonal skall väga nyttan mot de potentiella riskerna med administrering av vaccinet till gravida kvinnor och beakta officiella rekommendationer.

Amning

Inga data finns tillgängliga från användning av Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 under amning. Den eventuella nyttan för modern och riskerna för barnet bör beaktas före administrering av Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 under amning.

Fertilitet

Det saknas data avseende effekten av Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 på fertilitet hos människa. En studie på kaniner tydde inte på några reproduktions- eller utvecklingstoxiska effekter av zoonotiskt influensavaccin H5N1 (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vissa av de biverkningar som nämns i avsnitt 4.8 kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Det finns inga kliniska data för Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-liknande stam (CBER-RG8A) (klad 2.3.4.4b).

Säkerheten för Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 härleds från säkerhetsdata för vaccinet zoonotiskt influensavaccin H5N1 (minst 7,5 mikrogram (mkg) HA, med MF59C.1-adjuvans) som innehåller antingen A turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG-23) (klad 2.2.1)- eller A Vietnam/1194/2004 (NIBRG-14) (klad 1)-stammen.

Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 Seqirus har utvärderats hos friska vuxna (18–60 års ålder) och friska äldre (över 60 års ålder) efter ett 1, 22 dagars schema med primär vaccination och boostervaccination.

Förekomsten av biverkningar har utvärderats i sju kliniska prövningar på friska försökspersoner omfattande över 4 300 vuxna och äldre som gavs zoonotiskt influensavaccin H5N1 (minst 7,5 mkg HA, adjuvanterat). Det var 3 872 försökspersoner i åldern 18–60 år, 365 försökspersoner i åldern 61–70 år och 89 försökspersoner var äldre än 70 år. Säkerhetsprofilen i kliniska studier med zoonotiskt influensavaccin H5N1 som innehöll antingen stammar från A/turkey/Turkey/1/2005 eller A/Vietnam/1194/2004 är jämförbar.

Hos vuxna i åldern 18 till 60 år, var de mest frekvent rapporterade ($\geq 10\%$) biverkningarna smärta på injektionsställe (59 %), myalgi (34 %), huvudvärk (26 %), rodnad på injektionsställe (24 %), utmattning (24 %), förhårdnad på injektionsställe (21 %), svullnad på injektionsställe (15 %), frossa (13 %) och sjukdomskänsla (13 %).

Hos äldre individer (≥ 61 år) var de mest frekvent rapporterade ($\geq 10\%$) biverkningarna smärta på injektionsställe (35 %), myalgi (24 %), rodnad på injektionsställe (17 %), huvudvärk (16 %), frossa (12 %), utmattning (10 %) och sjukdomskänsla (10 %).

Tabell över biverkningar

De rapporterade biverkningsfrekvenserna efter någon av vaccinationsdoserna (dvs. 1:a, 2:a eller booster) var liknande och listas enligt MedDRA:s frekvenskonvention och klassificering av organsystem:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1. Biverkningar

MedDRA klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk		
Magtarmkanalen		Illamående	
Hud och subkutan vävnad		Svettning	
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Myalgi	Artralgi	
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Svullnad på injektionsställe, smärta på injektionsställe, förhårdnad på injektionsställe, rodnad på injektionsställe, utmattning, sjukdomskänsla, frossa	Ekkymos på injektionsställe, feber	Anafylaxi

De flesta av dessa biverkningar försvinner vanligen inom 1–2 dagar utan behandling.

Kliniska prövningar på särskilda populationer

Biverkningar hos särskilda populationer har utvärderats i två kliniska prövningar, V87_25 och V87_26, och omfattar vuxna (18–60 år) och äldre (≥ 61 år) försökspersoner som hade underliggande medicinska tillstånd (N=294) eller immunosuppressiva tillstånd (N=295).

I studierna V87_25 and V87_26 överensstämde säkerheten för zoonotiskt influensavaccin H5N1 hos friska vuxna och äldre försökspersoner med befintliga säkerhetsdata från tidigare kliniska prövningar. Hos immunosupprimerade försökspersoner mellan 18 och 60 års ålder rapporterades dock något högre frekvenser av illamående (13,0 %). Dessutom rapporterades högre frekvenser av artralgi (upp till 23,3 %) hos både vuxna och äldre försökspersoner som var immunosupprimerade eller hade underliggande medicinska tillstånd.

Följande förväntade biverkningar samlades också in i dessa två studier och rapporterades med följande frekvenser för försökspersoner som fick zoonotiskt influensavaccin H5N1 oavsett ålder eller hälsostatus: diarré (upp till 11,9 %), nedsatt aptit (upp till 10,9 %) och kräkningar (upp till 1,7 %). I båda studierna rapporterade försökspersoner med underliggande medicinska och immunosuppressiva tillstånd högre frekvenser av diarré, nedsatt aptit och kräkningar jämfört med friska försökspersoner.

Uppföljning efter marknadsintroduktion

Inga uppföljningsdata av administrering av Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 efter marknadsintroduktion finns tillgängliga.

Följande biverkningar rapporterades från uppföljning efter marknadsintroduktion för ett H1N1-pandemiskt vaccin som liknar Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 som innehåller samma mängd av adjuvant MF59C.1, godkänt för användning på barn 6 månader och äldre, vuxna och äldre:

Blodet och lymfsystemet

Lymfkörtelförstoring

Immunsystemsjukdomar

Allergiska reaktioner, anafylaxi inklusive dyspné, bronkospasm, laryngalt ödem, som i sällsynta fall ledde till chock

Centrala och perifera nervsystemet

Huvudvärk, yrsel, somnolens, synkope. Neurologiska sjukdomar som neuralgi, parestesi, kramper och neurit

Hjärtsjukdomar

Hjärtklappning, takykardi

Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar

Hosta

Magtarmkanalen

Rubbningar i magtarmkanalen som illamående, kräkningar, buksmärta och diarré

Sjukdomar i hud och subkutan vävnad

Generaliserade hudreaktioner i form av pruritus, urtikaria eller icke-specifika hudutslag; angioödem

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Muskulär svaghet, smärta i extremiteter

Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe

Asteni

Därutöver rapporterades följande biverkningar från uppföljning efter marknadsintroduktion av säsongsbundna icke-adjuvanterade trivalenta vacciner i alla åldersgrupper och en säsongsbunden trivalent MF59-adjuvanterad subenhet av influensavaccin godkänd för användning till äldre individer 65 år och äldre:

Blodet och lymfsystemet

Trombocytopeni (vissa fall övergående blodplättsantal understigande 5 000/mm³)

Centrala och perifera nervsystemet

Neurologiska sjukdomar som encefalomyelit och Guillain-Barrés syndrom

Vaskulära sjukdomar

Vaskulit som kan vara förenad med övergående njurpåverkan

Hud och subkutan vävnad

Erythema multiforme

Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe

Omfattande svullnad i den injicerade extremiteten som varar mer än en vecka, cellulitliknande reaktioner på injektionsstället (vissa fall av svullnad, smärta och rodnad som är större än 10 cm och varar i mer än 1 vecka)

Pediatrisk population

Förekomsten av biverkningar av zoonotiskt influensavaccin H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) har utvärderats i en klinisk prövning (V87P6) på barn (i åldrarna 6 månader till 17 år). Oavsett ålder var reaktogeniciteten högre efter den första dosen än efter den andra vaccinationen. Reaktogeniciteten efter den tredje dosen som administrerades 12 månader efter den första dosen var högre än efter både första och andra dosen. Procentandelen försökspersoner som rapporterade lokala reaktioner var högre i de äldre åldersgrupperna, huvudsakligen på grund av fler rapporter om smärta. Hos småbarn var erytem och ömhet de vanligast rapporterade förväntade lokala reaktionerna; irritabilitet och onormalt gråtande var de vanligast rapporterade förväntade systemiska reaktionerna. Hos barn och ungdomar var smärta den oftast rapporterade förväntade lokala reaktionen, och utmattning och huvudvärk var de vanligast rapporterade förväntade systemiska reaktionerna. I alla åldrar var det en låg andel försökspersoner som rapporterade feber.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Inget fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vacciner, influensavaccin, ATC-kod J07BB02.

Verkningsmekanism

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 ger aktiv immunisering mot influensavirusstammen i vaccinet. Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 framkallar humoral antikroppar mot hemagglutininerna från H5-subtypen av influensa A-virus. Dessa antikroppar neutraliserar influensavirus. Specifika nivåer av antikroppstitrar mot hemagglutinationinhibition (HI) efter vaccination med inaktiverat influensavaccin har inte korrelerats med skydd mot influensavirus, men HI-antikroppstitrarna har använts som ett mått på vaccineffekt. Antikroppar mot en typ eller subtyp av influensavirus ger begränsat eller inget skydd mot en annan. Vidare är det inte säkert att antikroppar mot en antigenvariant av influensavirus skyddar mot en ny antigenvariant av samma typ eller subtyp. Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 innehåller adjuvanset MF59C.1 (MF59), som är utformat för att öka och bredda det antigenspecifika immunsvaret och förlänga immunsvarets varaktighet.

Klinisk effekt

Det finns inga kliniska data för Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-liknande stam (CBER-RG8A) (klad 2.3.4.4b). Nedan sammanfattas resultat från kliniska prövningar som genomfördes med zoonotiskt influensavaccin H5N1 som innehöll antingen

A turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG 23) (klad 2.2.1)- eller A Vietnam/1194/2004 (NIBRG-14) (klad 1)-stammarna.

Immunsvaret mot zoonotiskt influensavaccin H5N1 A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) och A/turkey/Turkey/1/05 (H5N1)

Vuxna (18–60 år)

En klinisk fas II-prövning (V87P1) utfördes med zoonotiskt influensavaccin H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) hos 312 friska vuxna. Två doser zoonotiskt influensavaccin H5N1 administrerades med tre veckors mellanrum till 156 friska vuxna. Immunogenitet bedömdes hos 149 försökspersoner. I den kliniska fas III-prövningen (V87P13) rekryterades 2 693 vuxna försökspersoner och 2 566 gavs två doser av zoonotiskt influensavaccin H5N1 (A/Vietnam/1194/2004), administrerat med tre veckors mellanrum. Immunogenitetsresultat uppmättes i en undergrupp (N=197) försökspersoner i studien. I en tredje klinisk prövning (V87P11) deltog 194 vuxna försökspersoner som fick två doser av zoonotiskt influensavaccin H5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005) administrerat med 3 veckors mellanrum. Immunogenitet uppmättes hos 182 försökspersoner.

Seroprotektionsfrekvensen, serokonversionsfrekvensen och serokonversionsfaktorn för anti-HA-antikropp mot H5N1 A/Vietnam/1194/2004 och mot H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos de vuxna, mätta med SRH-analys rapporteras nedan (tabell 2):

Tabell 2. Immunsvaret mot H5N1 A/Vietnam/1194/2004 och mot H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005

Anti-HA-antikropp (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=149	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=197	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dagar efter 2:a dosen N=182
Seroprotektionsfrekvens (95 % KI)*	85 % (79–91)	91 % (87–95)	91 % (85–94)
Serokonversionsfrekvens (95 % KI)**	85 % (78–90)	78 % (72–84)	85 % (79–90)
Serokonversionsfaktor (95 % KI)***	7,74 (6,6–9,07)	4,03 (3,54–4,59)	6 (5,2–6,93)

* seroprotektion: SRH-are $\geq 25 \text{ mm}^2$

** serokonversion definierades som en SRH-area på $\geq 25 \text{ mm}^2$ för försökspersoner som var seronegativa vid baseline (dag 1 SRH-area $\leq 4 \text{ mm}^2$) eller en signifikant (minst 50 %) ökning av SRH-area för försökspersoner som var seropositiva vid baseline (dag 1 SRH-area $> 4 \text{ mm}^2$)

*** geometrisk genomsnittskvot (GMR) för SRH

Mikroneutraliserings (MN)-resultat mot homologt A/Vietnam/1194/2004 tyder på en seroprotektions- och serokonversionsfrekvens mellan 67 % (60–74) och 85 % (78–90) respektive 65 % (58–72) och 83 % (77–89). Immunsvaret på vaccination mätt med MN-analys ligger i linje med resultat erhållna med SRH-analys.

I studie V87P11 tyder MN-resultaten mot homologt A/turkey/Turkey/1/2005 på en seroprotektions- och serokonversionsfrekvens på 85 % (79–90) respektive 93 % (89–96).

Immunsvaret på vaccination uppmätt med MN-analys ligger i linje med resultat erhållna med SRH-analys.

Persistens av antikroppar efter primär vaccination i denna population mättes med hemagglutinationsinhibition (HI)-, SRH- och MN-analyser. Jämfört med antikropps nivåerna som erhöles dag 43 efter fullgörande av primära vaccinationsprogram reducerades antikropps nivåerna dag 202 med 1/5 till 1/2 av sina tidigare nivåer.

Äldre (≥ 61 år)

Seroprotektionsfrekvensen, serokonversionsfrekvensen och serokonversionsfaktorn för anti-HA-antikropp mot H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 och mot A/turkey/Turkey/1/2005) hos individer 61 år och äldre (begränsat antal individer var över 70 år, N=123), mätta med SRH-analys i tre kliniska studier rapporteras nedan (tabell 3).

Tabell 3. Immunsvaret mot H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 och A/turkey/Turkey/1/2005) hos individer 61 år och äldre, uppmätta med SRH-analys

Anti-HA-antikropp (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=84 ^a	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=210 ^b	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dagar efter 2:a dosen N=132 ^c
Seroprotektionsfrekvens (95 % KI)*	80 % (70–88)	82 % (76–87)	82 % (74–88)
Serokonversionsfrekvens (95 % KI)**	70 % (59–80)	63 % (56–69)	70 % (61–77)
Serokonversionsfaktor (95 % KI)***	4,96 (3,87–6,37)	2,9 (2,53–3,31)	3,97 (3,36–4,69)

^a Ålder 62–88 år; ^b Ålder 61–68 år; ^c Ålder 61–89 år

* seroprotektion: uppmätt via SRH-area ≥ 25 mm²

** serokonversion definierades som en SRH-area på ≥ 25 mm² för försökspersoner som var seronegativa vid baseline (dag 1 SRH-area ≤ 4 mm²) eller en signifikant (minst 50 %) ökning av SRH-area för försökspersoner som var seropositiva vid baseline (dag 1 SRH-area > 4 mm²)

*** GMR för SRH

MN-resultat mot homologt A/Vietnam/1194/2004 tyder på en seroprotektions- och serokonversionsfrekvens mellan 57 % (50–64) och 79 % (68–87) respektive 55 % (48–62) och 58 % (47–69). MN-resultat som liknade SRH-resultaten visade ett starkt immunsvaret efter fullgörande av primärvaccinationsserier i en population av äldre försökspersoner.

I studie V87P11 tyder MN-resultaten mot homologt A/turkey/Turkey/1/2005 på en seroprotektions- och serokonversionsfrekvens på 68 % (59–75) respektive 81 % (74–87). Immunsvaret på vaccination uppmätt med MN-analys liknar SRH-resultaten.

Baserat på data erhållna i prövningarna V87P1, V87P11 och V87_13 minskade persistens av antikroppar efter primär vaccination hos äldre försökspersoner, uppmätt med HI-, SRH- och MN-tester, minskade från $\frac{1}{2}$ till $\frac{1}{5}$ av sin postvaccinationsnivå dag 202 jämfört med dag 43 efter fullgörande av primära vaccinationsprogram. Upp till 50 % (n=33) av de äldre försökspersonerna i åldern 62 till 88 år som immuniserats med zoonotiskt influensavaccin (H5N1) i prövning V87P1 var seroprotekterade vid sex månader.

En tredje (booster-) dos av zoonotiskt influensavaccin H5N1 administrerades 6 månader och framåt efter primärvaccinationen. Resultaten visas mätta med SRH.

Seroprotektionsfrekvensen, serokonversionsfrekvensen och serokonversionsfaktorn för anti-HA-antikropp mot H5N1 A/Vietnam/1194/2004, mätta med SRH-analys rapporteras nedan (tabell 4).

Tabell 4. Immunsvaret mot H5N1 A/Vietnam/1194/2004, uppmätta med SRH-analys

	Studie V87P1 vuxna booster efter 2:a dosen N=71	Studie V87P2 vuxna booster efter 2:a dosen N=13	Studie V87P1 äldre booster efter 2:a dosen N=38
SRH			

Seroprotektionsfrekvens (95 % KI)*	89 % (79–95)	85 % (55–98)	84 % (69–94)
Serokonversionsfrekvens (95 % KI)**	83 % (72–91)	69 % (39–91)	63 % (46–78)
Serokonversionsfaktor (95 % KI)***	5,96 (4,72–7,53)	2,49 (1,56–3,98)	5,15 (3,46–7,66)

* seroprotektion: SRH-area ≥ 25 mm²

** serokonversion definierades som en SRH-area på ≥ 25 mm² för försökspersoner som var seronegativa vid baseline (dag 1 SRH-area ≤ 4 mm²) eller en signifikant (minst 50 %) ökning av SRH-area för försökspersoner som var seropositiva vid baseline (dag 1 SRH-area > 4 mm²)

*** GMR för SRH

Immunologiskt långtidsminne vid booster

En enkel vaccination med zoonotiskt influensavaccin H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) inducerade ett högt och snabbt serologiskt svar hos försökspersoner som primärvaccinerats 6–8 år tidigare med två doser av ett annat surrogat-H5-vaccin med samma formulering som zoonotiskt influensavaccin H5N1 men med användning av stammen H5N3.

I en klinisk fas I-prövning (V87P3) fick försökspersoner i åldern 18-65 år som primats 6-8 år tidigare med 2 doser av MF59-adjuvanterat H5N3-vaccin/A/Duck/Singapore/97 2 boosterdosor av zoonotiskt influensavaccin H5N1 (A/Vietnam/1194/2004). SRH-resultat efter den första dosen, som efterliknar prepandemisk priming plus en enkel heterolog boosterdosor, visade seroprotektions- och serokonversionsfrekvenser på 100 % (74-100) och en 18-faldig ökning av SRH-area (GMR).

Alternativa vaccinationsscheman

I en klinisk prövning som utvärderade 4 olika vaccinationsscheman på 240 försökspersoner i åldrarna 18 till 60 år uppkom efter antingen 1, 2, 3 eller 6 veckor efter den första zoonotiskt influensavaccin H5N1 (A/Vietnam/1194/2004)-dosen, alla vaccinationsschemagrupperna efter 3 veckor från den 2:a vaccinationen uppnådde höga nivåer av antikroppar som utvärderats med SRH. SRH-seroprotektionsfrekvenser var mellan 86 % och 98 %, serokonversion var mellan 64 % och 90 % och GMR mellan 2,92 och 4,57. Immunsvarets magnitud var lägre i den grupp som fick den 2:a dosen en vecka senare och högre i grupperna med längre intervall.

Försökspersoner med underliggande medicinska eller immunsuppressiva tillstånd

Immunogenitet för zoonotiskt influensavaccin H5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005) hos vuxna (18 till 60 år) och äldre (≥ 61 år) försökspersoner med underliggande medicinska tillstånd (studie V87_25) eller immunsuppressiva tillstånd (i huvudsak HIV-infekterade försökspersoner) (studie V87_26) jämfört med friska vuxna (18-60 år) och äldre (≥ 61 år), utvärderades i två randomiserade, kontrollerade kliniska fas III-prövningar (med en säsongsbunden trivalent inaktiverad MF59-adjuvanterad subenhet av influensavaccin godkänd för användning hos äldre försökspersoner 65 år och äldre som en komparator). I prövning V87-25 och V87_26, var 96 respektive 67 försökspersoner över 70 år. I båda prövningarna påvisades immunogenitet för zoonotiskt influensavaccin H5N1 med HI-, SRH- och MN-analys) efter både den första och andra dosen.

Geometrisk medelarea, seroprotektionsfrekvens, serokonversionsfrekvens och serokonversionsfaktorn för anti-HA-antikropp mot H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 mätt med SRH-analys 21 dagar efter den 2:a dosen rapporteras nedan (tabell 5).

Tabell 5. Immunsvar mot H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, uppmätta med SRH-analys 21 dagar efter den 2:a dosen

Studie V87_25				
	Vuxna (20-60 år) ^a	Vuxna (19-60 år) ^a	Äldre (61-84 år) ^a	Äldre (61-79 år) ^a

Anti-HA-antikropp p (SRH)	Medicinska tillstånd N=140	Friska N=57	Medicinska tillstånd N=143	Friska N=57
Geometrisk medelarea (95 % KI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Seroprotektionsfrekvens (95 % KI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Serokonversionsfrekvens (95 % KI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Serokonversionsfaktor (95 % KI)**	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				
	Vuxna (20-60 år) ^a	Vuxna (19-59 år) ^a	Äldre (61-84 år) ^a	Äldre (61-91 år) ^a
Anti-HA-antikropp p (SRH)	Immun-supprimerade N=143	Friska N=57	Immun-supprimerade N=139	Friska N=62
Geometrisk medelarea (95 % KI)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Seroprotektionsfrekvens (95 % KI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Serokonversionsfrekvens (95 % KI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serokonversionsfaktor (95 % KI)**	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 faktiskt åldersintervall hos rekryterad population

* mätt med SRH-analys seroprotektion: SRH-area ≥ 25 mm² serokonversion: SRH-area ≥ 25 mm² för försökspersoner med SRH-area ≤ 4 mm² vid baseline eller minst 50 % ökning av SRH-area för försökspersoner med > 4 mm².

** geometrisk genomsnittskvot för SRH

HI-resultat för två kliniska studier visade lägre värden än de som rapporterats i tidigare studier. Serokonversionsfrekvenser mot homologt A/turkey/Turkey/1/2005 var mellan 37,50 % och 43,10 % hos friska vuxna och mellan 19,18 % och 26,47 % hos vuxna med immunsuppressiva respektive underliggande medicinska tillstånd; serokonversionsfrekvenser var mellan 21,43 % och 30,65 % hos äldre friska försökspersoner och mellan 24,49 % och 27,86 % hos äldre försökspersoner med immunsuppressiva eller underliggande medicinska tillstånd. Liknande trender observerades för seroprotektionsfrekvenser i båda studierna.

MN-resultat mot homologt A/turkey/Turkey/1/2005 indikerar en serokonversionsfrekvens på 66,67 % hos friska vuxna och mellan 33,57 % och 54,14 % hos vuxna med immunsuppressiva respektive underliggande medicinska tillstånd; serokonversionsfrekvenser var mellan 24,39 % och 29,03 % hos friska äldre försökspersoner och mellan 31,65 % och 39,42 % hos äldre försökspersoner med immunsuppressiva eller underliggande medicinska tillstånd. Liknande trender observerades för seroprotektionsfrekvenser i båda studierna.

I de båda studierna V87_25 och V87_26 tyder de lägre nivåerna av antikroppar (mätt med HI-, SRH- och MN-analyser) och nedsatta seroprotektionsfrekvenser hos vuxna och äldre (≥ 61 års ålder) försökspersoner med underliggande medicinska eller immunsuppressiva tillstånd på att zoonotiskt influensavaccin H5N1 kanske inte ger samma nivå av skydd mot A/H5N1-stammen jämfört med friska vuxna (se avsnitt 4.4). Dessa studier gav begränsade immunogenitetsdata hos försökspersoner med vissa underliggande medicinska (framför allt nedsatt njurfunktion och perifer kardiovaskulär sjukdom) och immunsuppressiva tillstånd (framför allt transplantatmottagare och patienter som genomgår cancerbehandling). I dessa prövningar uppmättes också lägre nivåer av antikroppar och nedsatta seroprotektionsfrekvenser mot homologt H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos friska äldre försökspersoner, jämfört med friska vuxna, även om tidigare studier visade induktion av tillräckliga immunogenetiska svar mot H5N1-stammar (se ovan för information om äldre).

Tillgängliga data för pediatrik population

En klinisk prövning (V87P6) utfördes med zoonotiskt influensavaccin H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) på 471 barn i åldrarna 6 månader till 17 år. Två doser zoonotiskt influensavaccin H5N1 administrerades med tre veckors intervall och en tredje dos 12 månader efter den första dosen. Efter tre veckor från den 2:a vaccinationen (dag 43) uppnådde alla åldersgrupper (dvs. 6–35 månader, 3–8 år och 9–17 år) höga nivåer av antikroppar mot (A/Vietnam/1194/2004), uppmätt med SRH- och HI-analys, såsom presenteras i nedanstående tabell 6. I denna prövning observerades inga vaccinrelaterade allvarliga biverkningar (SAEs).

Tabell 6. Immunsvaret mot H5N1 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter den 2:a dosen hos pediatrika individer i åldern 6 månader till 18 år, uppmätta med SRH- och HI-analyser

		Småbarn (6 < 36 månader)	Barn (3–9 år)	Barn och ungdomar (9 < 18 år)
		N=134	N=91	N=89
HI	% Seroprotektion (95 % KI) dag 43	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
	GMR dag 43 till dag 1	129 (109–151)	117 (97–142)	67 (51–88)
	% Serokonversion (95 % KI) dag 43	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
		N=133	N=91	N=90
SRH	% Seroprotektion (95 % KI) dag 43	100 % (97–100)	100 % (96–100)	100 % (96–100)
	GMR (95 % KI) dag 43 till dag 1	16 (14–18)	15 (13–17)	14 (12–16)
	% Serokonversion (95 % KI) dag 43	98 % (95–100)	100 % (96–100)	99 % (94–100)

*

MN-resultat mot A/Vietnam/1194/2004 tyder på en seroprotektionsfrekvens om 99 % (95 % KI: 94–100), en serokonversionsfrekvens från 97 % (95 % KI: 91–99) till 99 % (95 % KI: 96–100) och en GMR från 29 (95 % KI: 25–35) till 50 (95 % KI: 44–58).

Information från icke-kliniska studier

Immunogenitet

Immunogenitet för Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 bedömdes i illermodellen (studie LC-07). Immunogenitet för en enkeldos (12,5 mikrogram HA) eller tvådosvaccination med 3 veckors

intervall bedömdes genom användning av en standardmässig HI-analys. Pseudovirus som uttrycker HA- och NA-homologa proteiner:

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

och heterologa proteiner:

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

A/Hubei/1/2010 (H5N1) klad 2.3.2. 1a

A/duck/Bangladesh/19097/2013 (H5N1) klad 2.3.2. 1a

A/duck/Bangladesh/17D1012/2018 (H5N1) klad 2.3.2. 1a

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

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

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

M2 IDCDC-RG78 UC (H5N1) klad 2.3.4.4b

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

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

med Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 användes som antigener.

Två doser av vaccinet med 3 veckors mellanrum framkallade ett signifikant antikroppssvar mot den homologa stammen och de heterologa H5N1-stammarna A/American wigeon/South Carolina/22-000345-001/2021 och A/Ezo red Fox/Hokkaido/1/2022 (H5N1), båda inom samma klad, 2.3.4.4b, av vaccinet. En lätt minskning av GMT för alla stammar observerades vid mätning 7 veckor efter den andra dosen. Vaccination med en enkeldos framkallade lägre, men fortfarande signifikanta nivåer av HI-antikroppar.

Ingen korsreaktivitet detekterades (GMT < 1:10) för den heterologa pseudovirusstammen

A/chicken/Ghana/AVL-76321 VIR7050-39/2021 (H5N1) även om den var inom samma klad, 2.3.4.4b, av vaccinet.

Ingen korsreaktivitet observerades mot pseudovirus H5-stammarna utanför kladen 2.3.4.4b.

Effektivitet

Effektivitet vid exponering för virus som var homologt respektive heterologt med vaccinstammar utvärderades i illermodellen (studie 765-N106857). zoonotiskt influensavaccin H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 klad 1) och zoonotiskt influensavaccin H5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005 klad 2.2.1) testades. Djur gavs en vaccindos eller två vaccindoser innehållande 3,75 eller 7,5 mikrogram antigen, följt av intranasal provokation dag 42 efter den andra vaccindosen med en letal dos av A/Vietnam/1203/04-virus.

Alla djur som fick 2 doser zoonotiskt influensavaccin H5N1 var skyddade, och 94 % av de djur som fick en enda dos zoonotiskt influensavaccin (H5N1) var skyddade. 87 % av de djur som exponerades för virus som var heterologt till vaccinstammen efter 2 vaccindoser var skyddade, och en singeldos av heterologt vaccin skyddade 56 % av djuren.

I en liknande studie uppsköts den intranasala exponeringen till cirka 4 månader efter det att den andra vaccindosen administrerades (studie 780-N007104). I denna studie var 100 % av djuren skyddade efter exponering för den homologa stammen, och 81 % av djuren var skyddade efter exponering för den heterologa stammen. Vaccination skyddade djuren efter exponering för en letal dos, även när HI-antikropptitrar var låga eller inte kunde upptäckas.

I studie 673-N106850 var zoonitiskt influensavaccin H5N1 som innehöll 7,5 mikrogram antigen (A/Vietnam/1194/2004) immunogent, kunde ge fullständigt skydd mot dödlighet och minska virusutsöndringen från nästvätt efter en letal homolog provokation. I studie CBI-PCS-008 kunde zoonotiskt influensavaccin H5N1 som innehöll antingen 7,5 eller 15 mikrogram antigen (A/Vietnam/1194/2004) minska andelen djur som utsöndrade virus samt mängden virus som utsöndrades efter en icke-letal homolog provokation. Serologisk testning indikerade att båda doserna var immunogena och inducerade korsreaktiva antikroppar mot A/turkey/Turkey/1/2005 (studie VIV-PCS-001).

Effektivitet vid exponering för det heterologa viruset A/Indonesien/5/2005 testades också (studie 2810200). Illrar vaccinerades med två doser (A/Vietnam/1194/2004). En letal exponeringsdos administrerades intratrakealt dag 49. Två vaccindoser skyddade 92 % av djuren, och en enkel vaccindos skyddade 50 % av djuren mot provokation med A/Indonesien/5/2005-viruset. Lungskadorna i vaccinerade grupper. Virusutsöndring och virustitrar i lungorna minskade också, vilket antyder att vaccination kan minska risken för virusöverföring.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga prekliniska säkerhetsdata finns tillgängliga för Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8.

Icke-kliniska data erhållna med zoonotiskt influensavaccin H5N1 och med säsongsinfluensavaccin innehållande MF59C.1-adjuvans visar inga särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende toxicitet vid upprepad dos, lokal tolerans, kvinnlig fertilitet och reproduktions- och utvecklingstoxicitet (till slutet av amningsperioden).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Kaliumklorid (E508)
Kaliumdivätefosfat (E340)
Dinatriumfosfatdihydrat (E339)
Magnesiumkloridhexahydrat (E511)
Kalciumkloriddihydrat (E509)
Vatten för injektionsvätskor

För adjuvanset, se avsnitt 2.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,5 ml i förfylld spruta (typ 1-glas) med kolvpropp (brombutylgummi).

Förpackningar med 1 eller 10 förfyllda sprutor. Varje förfylld spruta innehåller 1 dos om 0,5 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions och övrig hantering

Vaccinet är färdigt att användas. Skakas varsamt före användning.

Efter skakning är det normala utseendet på Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 en mjölkvit suspension.

Inspektera suspensionen visuellt före administrering. I händelse av förekomst av partiklar och/eller onormalt utseende skall vaccinet kasseras.

Ej använt vaccin och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 9 oktober 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road, Speke, Liverpool
L24 9GR
Storbritannien

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

- **Officiellt frisläppande av tillverkningsatts**

Enligt artikel 114 i rådets direktiv 2001/83/EG, ska det officiella frisläppandet av tillverkningsatts föregås av en undersökning som görs av ett statligt laboratorium eller ett för ändamålet inrättat laboratorium.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Ingivande av periodiska säkerhetsrapporter när Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus används under en influensapandemi:

Under en pandemi är det årliga intervallet för ingivande av periodiska säkerhetsrapporter eventuellt inte adekvat för att övervaka säkerheten med ett pandemiskt vaccin för vilket höga exponeringsnivåer förväntas inom en kort tidsperiod. Sådana situationer kräver snabb rapportering av säkerhetsinformation som kan vara av största betydelse för nytta/risk-balansen i samband med en pandemi. Snabb analys av kumulativ säkerhetsinformation, mot bakgrund av exponeringens omfattning, kommer att vara av yttersta vikt för myndigheternas beslut och skyddet av den befolkning som skall vaccineras.

Som en följd därav skall innehavaren av godkännandet för försäljning så snart pandemin deklarerats och det zoonotiska vaccinet används inlämna tätare förenklade periodiska säkerhetssammanställningar med en periodicitet som definieras i riskhanteringsplanen.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus injektionsvätska, suspension i förfylld spruta.
Zoonotiskt influensavaccin (H5N8) (ytantigen, inaktiverat, adjuvanterat)

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En dos på 0,5 ml innehåller: Ytantigener av influensavirus (hemagglutinin och neuraminidas), förökat i befruktade hönsägg från friska hönsbesättningar, från stammen:

A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-liknande stam (CBER-RG8A) (klad 2.3.4.4b) 7,5 mikrogram hemagglutinin

Adjuvans: MF59C.1-olja i vattenemulsion innehållande skvalen, som oljefasen, stabiliserad med polysorbit 80, sorbitantrioleat, natriumcitrat och citronsyra.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid
Kaliumklorid (E508)
Kaliumdivätefosfat (E340)
Dinatriumfosfatdihydrat (E339)
Magnesiumkloridhexahydrat (E511)
Kalciumkloriddihydrat (E509)
Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, suspension.

1 förfylld spruta (0,5 ml)

10 förfyllda sprutor (0,5 ml)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Administreras intramuskulärt i deltamuskeln.

Läs bipacksedeln före användning.

Skakas varsamt före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/xxxxxx EU/1/23/1761/001 1 förfylld spruta
EU/xxxxxx EU/1/23/1761/002 10 förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBETECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT FÖR SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus
Injektion
Zoonotiskt influensavaccin H5N8
i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT N

Intramuskulär användning

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus injektionsvätska, suspension i förfylld spruta Zoonotiskt influensavaccin (H5N8) (ytantigen, inaktiverat, adjuvanterat)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta vaccin. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus
3. Hur du får Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus är och vad det används för

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus är ett vaccin för vuxna från 18 och uppåt, avsett att ges i samband med utbrott av zoonotiska influensavirus (från fåglar) för att förhindra influensa orsakad av H5-subtypen av influensa A-virus.

Zoonotiska influensavirus infekterar ibland människor och kan orsaka sjukdomar från lätt övre luftvägsinfektion (feber och hosta) till snabb utveckling till svår lunginflammation, akut andnödssyndrom och till och med dödsfall. Infektioner hos människa orsakas främst av kontakt med infekterade djur, men sprids inte lätt mellan människor.

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus är avsett att ges om man räknar med en eventuell pandemi på grund av samma eller liknande stam.

När en person får vaccinet börjar immunsystemet (kroppens naturliga försvarssystem) att framställa sitt eget skydd (antikroppar) mot sjukdomen. Inget av innehållsämnen i vaccinet kan orsaka influensa.

2. Vad du behöver veta innan du får Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus

Du bör inte få Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus:

- om du tidigare har fått en akut, livshotande allergisk reaktion mot något innehållsämne i Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus (anges i avsnitt 6) eller mot någon av följande substanser som kan finnas som spårämnen: ägg och hönsprotein, ovalbumin, formaldehyd, kanamycin- och neomycinsulfat (antibiotika), hydrokortison eller cetyltrimetylammoniumbromid (CTAB). Tecken på en allergisk reaktion kan innefatta kliande hudutslag, andnöd och svullnad av ansikte eller tunga. I en pandemisk situation kan det emellertid ändå vara lämpligt för dig att vaccineras med Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus, under förutsättning att lämplig medicinsk behandling finns omedelbart tillgänglig i händelse av en allergisk reaktion.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du vaccinerar dig

- om du har haft någon annan allergisk reaktion mot något innehållsämne i vaccinet, mot ägg och hönsprotein, ovalbumin, formaldehyd, kanamycin- och neomycinsulfat (antibiotika), hydrokortison eller mot cetyltrimetylammoniumbromid (CTAB) (se avsnitt 6. Övriga upplysningar);
- om du har en svår infektion med feber (över 38 °C). Om detta gäller dig kommer din vaccination vanligtvis att uppskjutas tills du mår bättre. En liten infektion, t.ex. förkylning, bör inte utgöra något problem, men din läkare eller sjuksköterska bör avgöra om du ändå kan vaccineras med Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus;
- om du har blödningsrubbnings eller lätt får blåmärken;
- vid nedsatt immunförsvar kan Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus eventuellt administreras, men det är osäkert om ett skyddande immunsvaret uppnås.

Svimning kan förekomma efter, eller till och med före, varje nålinjektion. Tala därför om för läkaren eller sjuksköterskan om du har svimmat vid en tidigare injektion.

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus kanske inte helt skyddar alla som är vaccinerade, särskilt äldre individer och de med försvagat immunsystem, såsom HIV-patienter, eller de med underliggande långvariga medicinska problem, såsom diabetes, lungsjukdom eller hjärtproblem. Tala om för läkaren om du har försvagat immunsystem eller ett underliggande långvarigt medicinskt problem.

Om något av detta gäller dig ska du **BERÄTTA DET FÖR DIN LÄKARE ELLER SJUKSKÖTERSKA**, eftersom vaccination i så fall kanske inte kan rekommenderas, eller behöver skjutas upp.

Barn

Barn i åldrarna 6 månader till 17 år

Erfarenheten när det gäller barn i åldrarna mellan 6 månader och 17 år är begränsad. Vaccination rekommenderas för närvarande ej för denna åldersgrupp.

Barn under 6 månaders ålder

Vaccination rekommenderas för närvarande ej för denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana, eller om du nyligen har fått något annat vaccin.

Om samtidig administrering av Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus med andra vacciner inte går att undvika ska de inte ges i samma arm. I sådana fall bör du tänka på att biverkningarna kan bli kraftigare.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller sjuksköterska innan du får detta vaccin. Din läkare måste bedöma nyttan och de potentiella riskerna med att ge dig vaccinet.

Körförmåga och användning av maskiner

Vissa av effekterna som nämns i avsnitt 4. "Eventuella biverkningar" kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus innehåller natrium och kalium

Detta vaccin innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt". Detta vaccin innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per dos, d.v.s. är näst intill "kaliumfritt".

3. Hur du får Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus

Vaccinet ges av din läkare eller sjuksköterska i enlighet med officiella rekommendationer. Vaccinet injiceras i musklerna i överarmen (deltamuskeln). Vaccinet bör aldrig ges i en ven.

Vuxna 18 år och uppåt

En dos på 0,5 ml ges. En andra dos på 0,5 ml bör ges efter ett intervall på minst tre veckor.

Erfarenheten när det gäller äldre över 70 år är begränsad.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

Administreringsätt:

Vaccinet skall vara rumstempererat före användning. Skaka försiktigt före användning.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner kan förekomma efter vaccination, och dessa kan vara allvarliga. Läkare är medvetna om denna risk och har akutbehandling tillgänglig för sådana fall. Kontakta omedelbart sjukvården om du får följande tecken eller symtom på allvarlig allergisk reaktion: svårigheter att andas, svullnad, svimningskänsla, snabba hjärtslag, svettningar och medvetslöshet.

Biverkningarna som listas nedan har uppkommit med ett vaccin som liknar Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus baserat på ett liknande virus (H5N1) under kliniska studier på vuxna, inklusive äldre och barn. Dessa biverkningar kan förekomma med Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.

Biverkningar från kliniska studier på vuxna 18 år och äldre, inklusive äldre personer:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Smärta på injektionsstället
- Förhårdnad av huden på injektionsstället
- Rodnad på injektionsstället
- Svullnad på injektionsstället
- Muskelvärk
- Huvudvärk
- Trötthet
- Allmän sjukdomskänsla
- Darrningar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Blåmärken på huden på injektionsstället
- Ledvärk
- Feber
- Illamående
- Svettningar

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer)

- Anafylaxi (svåra allergiska reaktioner)

Dessa biverkningar brukar gå över inom 1–2 dagar utan behandling. Om de inte går över, VÄND DIG TILL DIN LÄKARE.

Biverkningar hos personer med underliggande långvariga medicinska problem såsom diabetes, lungsjukdom eller hjärtproblem och försvagat immunsystem (immunsuppression) såsom HIV-patienter

Illamående, ledvärk, diarré och nedsatt aptit har rapporterats som mycket vanliga biverkningar. Dessutom har kräkningar rapporterats som vanliga.

Biverkningar från en klinisk studie på barn och ungdomar (i åldrarna 6 månader till 17 år)

Allmänna biverkningar som rapporterades som mycket vanliga i åldersgruppen 6–35 månader var rodnad på injektionsstället, muskelsmärta, irritabilitet och onormal gråt. Mycket vanliga reaktioner i åldersgruppen 36 månader till 17 år var smärta, huvudvärk och trötthet.

Övriga biverkningar som observerats efter rutinmässig användning

Biverkningarna som listas nedan har uppkommit under dagarna eller veckorna efter vaccination med ett annat vaccin baserat på ett liknande virus (H1N1). Dessa biverkningar kan förekomma med Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.

- Generaliserade hudreaktioner inklusive
 - Klåda
 - Urtikaria (nässelfeber)
 - Utslag eller hudsvullnad och svullna slemhinnor
 - Angioödem (onormal svullnad av huden, vanligtvis runt ögon, läppar, tunga, händer eller fötter, på grund av en allergisk reaktion)
- Magtarmproblem som:
 - Illamående
 - Kräkningar
 - Buksmärta
 - Diarré
- Huvudvärk, yrsel, sömnlighet, svimningar
- Nervproblem som:
 - Intensiv stickande eller pulserande smärta längs en eller flera nerver
 - Stickningar
 - Krampanfall
 - Neurit (nervinflammation)
- Svullna lymfknotor, hjärtklappning (oregelbundna eller kraftiga hjärtslag), takykardi (hjärtslag som är snabbare än normalt), svaghet, smärta i armar och ben, hosta och asteni (ovanlig svaghet)
- Allergiska reaktioner, eventuellt med andnöd, väsande andning och svullen hals, eller som leder till en farlig sänkning av blodtrycket, vilket om det inte behandlas kan leda till chock.

Data för barn och ungdomar antyder en liten minskning av biverkningar efter den andra dosen vaccin, och ingen ökning av feberfrekvensen.

Därutöver har de biverkningar som listas nedan uppkommit dagarna eller veckorna efter vaccination med vacciner som ges rutinmässigt varje år för att förebygga säsongsinfluensa. Dessa biverkningar kan uppkomma med Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.

- Lågt antal blodplättar vilket kan leda till blödning eller blåmärken.
- Vaskulit (inflammation i blodkärlen som kan orsaka hudutslag, ledvärk och njurproblem)
- Erythema multiforme (en typ av allergisk hudrodnad som förekommer som reaktion på läkemedel, infektioner eller sjukdom)
- Neurologiska sjukdomar som encefalomyelit (inflammation i centrala nervsystemet) och en typ av förlamning som kallas Guillain-Barrés syndrom
- Svullnad, smärta och rodnad på injektionsstället som är större än 10 cm och varar mer än en vecka (cellulitliknande reaktion på injektionsstället)
- Omfattande svullnad av den injicerade kroppsdelen som varar mer än en vecka

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus ska förvaras

Förvara detta vaccin utom syn- och räckhåll för barn.

Använd Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).

Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i den ursprungliga ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är

Influenzavirus-ytantigener (hemagglutinin och neuraminidas)* av stam:

A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-liknande stam (CBER-RG8A) (klad 2.3.4.4b)

7,5 mikrogram** per 0,5 ml- dos

* förökat i befruktade hönsägg från friska hönsbesättningar

** uttryckt i mikrogram hemagglutinin.

- Adjuvans MF59C.1

Vaccinet innehåller per 0,5 ml:

9,75 mg skvalen, 1,175 mg polysorbat 80, 1,175 mg sorbitantrioleat, 0,66 mg natriumcitrat och 0,04 mg citronsyra.

- Övriga innehållsämnen är

De övriga innehållsämnen är: natriumklorid, kaliumklorid, kaliumdivätefosfat, dinatriumfosfatdihydrat, magnesiumkloridhexahydrat, kalciumkloriddihydrat och vatten för injektionsvätskor. Se avsnitt 2 – Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus innehåller natrium och kalium.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus är en suspension för injektion i en förfylld spruta.

Suspensionen är en mjölkvit vätska.

Den tillhandahålls i en förfylld spruta som är klar för användning och innehåller en enkeldos på 0,5 ml för injektion.

Förpackningar med 1 eller 10 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italien.

Tillverkare

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Nederländerna

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.