

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus

Инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка

Ваксина срещу зоонозен грип (H5N8) (повърхностен антиген, инактивиран, с адювант)

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Повърхностни антигени на грипен вирус (хемаглутинин и невраминидаза)\* от щам:

A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-подобен щам (CBER-RG8A) (клон 2.3.4.4b) 7,5 микрограма\*\*  
на доза от 0,5 ml

\* култивиран в оплодени кокоши яйца от млади здрави птици

\*\* изразен в микрограмове хемаглутинин (HA).

Адювант MF59C.1, съдържащ на доза 0,5 ml:

сквален (9,75 mg), полисорбат 80 (1,175 mg), сорбитанов триолеат (1,175 mg), натриев цитрат (0,66 mg) и лимонена киселина (0,04 mg).

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus може да съдържа следи от остатъчни количества от яйца и пилешки белтъци, овалбумин, канамицин, неомицин сулфат, формалдехид, хидрокортизон и цетилтриметиламониев бромид, които се използват в производствения процес (вж. точка 4.3).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия (инжекция)

Ваксината представлява млечнобяла течност.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 е показана за активна имунизация срещу подтип H5 на грипните вируси А при възрастни на 18 и повече години (вж. точка 4.4 и 5.1).

Употребата на тази ваксина трябва да бъде съгласно официалните препоръки.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

#### Възрастни и лица в старческа възраст ( $\geq 18$ години)

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 се прилага интрамускулно като курс от 2 дози по 0,5 ml всяка.

Втората доза трябва да се приложи най-малко 3 седмици след първата.

### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 при деца на възраст под 18 години все още не са установени.

Наличните понастоящем данни за ваксина срещу зоонозен грип H5N1 при деца на възраст от 6 месеца до под 18 години са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Липсват данни при деца на възраст по-малка от 6 месеца.

### Популация в старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при лица в старческа възраст  $\geq 65$  години.

### Взаимозаменяемост

Липсват данни в подкрепа на взаимозаменяемостта на Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 с други моновалентни H5 ваксини.

### Начин на приложение

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 трябва да се прилага посредством интрамускулно инжектиране. Предпочитаното място за инжектиране е делтоидният мускул на мишницата. При никакви обстоятелства ваксината не трябва да се прилага вътресъдово, подкожно или вътрекожно.

Ваксината не трябва да се смесва в една и съща спринцовка с други ваксини или лекарствени продукти.

За предпазните мерки, които трябва да се вземат преди прилагане на ваксината, вижте точка 4.4.

## **4.3 Противопоказания**

Анамнеза за анафилактична (т.е. животозастрашаваща) реакция към активното вещество, някое от помощните вещества или към следите от остатъчни продукти (яйчни и пилешки белтъци, овалбумин, канамицин, неомицинов сулфат, формалдехид, хидрокортизон и цетилтриметиламониев бромид) на тази ваксина (вж. точка 6.1).

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

### Свърхчувствителност и анафилаксия

Трябва да се внимава при прилагане на тази ваксина на лица с известна свърхчувствителност към активното вещество, към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или остатъчни вещества (яйца и пилешки белтъци, овалбумин, канамицин, неомицин сулфат, формалдехид, хидрокортизон и цетилтриметиламониев бромид).

Както при всички инжекционни ваксини, се препоръчва внимателно наблюдение в продължение на 15 минути и винаги трябва да бъде осигурено подходящо медицинско лечение в редките случаи на анафилактична реакция след прилагане на ваксината.

### Съпътстващо заболяване

Ваксинацията трябва да се отложи при лица с остро фебрилно заболяване или остра инфекция. Наличието на лека инфекция и/или леко повишена температура не трябва да забавя ваксинацията.

#### Реакции, свързани с тревожност

След ваксиниране, а дори и преди това, може да настъпят реакции, свързани с тревожност, включително вазовагални реакции (синкоп) като психогенен отговор към инжектирането с игла. Това може да бъде придружено от определени неврологични признаци, като преходно зрително смущение, парестезия и тонично-клонични движения на крайниците по време на възстановяването. Важно е да съществуват процедури за избягване на нараняване вследствие на припадък.

#### Тромбоцитопения и нарушения на кръвосъсирването

Както и при други интрамускулни инжекции, ваксината трябва да се прилага внимателно при лица на антикоагулантна терапия или такива с тромбоцитопения или някакво нарушение на кръвосъсирването (например хемофилия), тъй като при тези лица може да се появи кървене или образуване на синини след интрамускулно приложение.

#### Имунокомпрометирани лица

Антитяло отговорите при имунокомпрометирани лица може да бъдат недостатъчни, за да осигурят защита (вж. точка 5.1).

#### Продължителност на защитата

Продължителността на защитата след първична серия на ваксинация е неизвестна.

#### Ограничения на ефективността на ваксината

Липсва установен имунен корелат за защита срещу грип А, причинен от подтипове на H5. Въз основа на хуморалните имунни отговори към ваксина срещу зоонозен грип H5N1, след две дози, защитен имунен отговор може да не бъде постигнат при всички ваксинирани.

#### Кръстосанореактивен имунен отговор

Липсват клинични данни за кръстосана реактивност със Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8.

Степента на имунен отговор, който може да бъде постигнат към вирусите на грип А (H5) на подтипове или клонове, различни от този спрямо ваксиналния щам Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8, не е известна (вж. точка 5.1 „Информация от неклинични проучвания“).

#### Помощни вещества

##### Натрий

Тази ваксина съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

##### Калий

Тази ваксина съдържа калий, по-малко от 1 mmol калий (39 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа калий.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Няма данни за едновременното прилагане на Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 заедно с други ваксини. Ако се обмисля едновременно прилагане с друга ваксина, имунизацията трябва да се извърши на различни крайници. Трябва да се отбележи, че нежеланите реакции могат да се засилят.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Липсват данни за употребата на Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 при бременност.

Ограничени данни са получени от жени, забременели в хода на клинични проучвания с ваксина срещу зоонозен грип H5N1 или подобни пандемични H1N1v ваксини с адювант MF59C.1.

Смята се обаче, че по време на H1N1 пандемията през 2009 г. повече от 90 000 жени са били ваксинирани по време на бременност с H1N1 пандемична ваксина, подобна на ваксина срещу зоонозен грип H5N1, която съдържа същото количество адювант MF59C.1 като Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8.

Данните от спонтанно съобщавани нежелани събития и едно интервенционално проучване по време на постмаркетинговия период не дават основания да се предполагат преки или непреки вредни ефекти върху бременността от експозицията на H1N1 ваксина.

Освен това, две големи обсервационни проучвания за оценка на безопасността на експозицията на H1N1 ваксина по време на бременност, не показват увеличаване на честотата на гестационен диабет, прееклампсия, аборти, мъртвородени, ниско тегло при раждане, преждевременно раждане, неонатална смърт, вродени малформации при почти 10 000 ваксинирани бременни жени и техните деца, в сравнение с неваксинирани контроли.

Тъй като се очаква Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 да не се използва в спешна ситуация, прилагането ѝ по време на бременност може да бъде отложено като предпазна мярка.

Медицинските специалисти трябва да преценят ползата и потенциалните рискове от прилагането на ваксината при бременни жени, като вземат предвид официалните препоръки.

##### Кърмене

Липсват данни относно приложението на Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 по време на кърмене. Потенциалните ползи за майката и рисковете за кърмачето трябва да бъдат обсъдени преди прилагането на Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 по време на кърмене.

##### Фертилитет

Липсват данни за фертилитета при хора с Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8. Проучване при зайци не показва репродуктивна токсичност или токсичност на ваксина срещу зоонозен грип H5N1, свързана с развитието (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Някои от нежеланите лекарствени реакции, посочени в точка 4.8, могат да повлияят на способността за шофиране или работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Липсват клинични данни за Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)- подобен щам (CBER-RG8A) (клон 2.3.4.4b).

Заключения за безопасността на Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 са направени от данните за безопасност за ваксина срещу зоонозен грип H5N1 (най-малко 7,5 микрограма ( $\mu\text{g}$ ) HA, MF59C.1 с адювант), съдържаща или щама A turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG 23) (клон 2.2.1), или A Vietnam/1194/2004 (NIBRG-14) (клон 1).

Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 Seqirus е оценявана при здрави възрастни (на възраст 18-60 години) и здрави лица в старческа възраст (над 60 години) след първична серия на ваксинация на 1-ви, 22-ри ден и бустер ваксинация.

Честотата на нежеланите реакции е оценявана в седем клинични проучвания при здрави участници, включващи над 4 300 възрастни и лица в старческа възраст, на които е прилагана ваксина срещу зоонозен грип H5N1 (най-малко 7,5  $\mu\text{g}$  HA, с адювант). От тях 3 872 са били на възраст 18-60 години, 365 на възраст 61-70 години и 89 на възраст над 70 години. Профилът на безопасност в клиничните проучвания с приложение на ваксина срещу зоонозен грип H5N1, съдържаща щам A/Vietnam/1194/2004 или A/turkey/Turkey/1/2005 е подобен.

При възрастни от 18 до 60 години най-често съобщаваните ( $\geq 10\%$ ) нежелани реакции са болка на мястото на инжектиране (59%), миалгия (34%), главоболие (26%), зачервяване на мястото на инжектиране (24%), умора (24%), уплътнение на мястото на инжектиране (21%), подуване на мястото на инжектиране (15%), студени тръпки (13%) и неразположение (13%).

При лица в старческа възраст ( $\geq 61$  години) най-често съобщаваните ( $\geq 10\%$ ) нежелани реакции са болка на мястото на инжектиране (35%), миалгия (24%), зачервяване на мястото на инжектиране (17%), главоболие (16%), студени тръпки (12%), умора (10%) и неразположение (10%).

### Табличен списък на нежеланите реакции

Честотите на нежеланите реакции, съобщени след всички дози за ваксинация (т.е. 1-ва, 2-ра или реваксинация) са подобни и са изброени съгласно следната конвенция за честота на MedDRA и по системно-органични класове:

много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

**Таблица 1. Нежелани лекарствени реакции**

<b>Системо-органен клас по MedDRA</b>	<b>Много чести (≥ 1/10)</b>	<b>Чести (≥ 1/100 до &lt; 1/10)</b>	<b>Редки (≥ 1/10 000 до &lt; 1/1 000)</b>
<b>Нарушения на нервната система</b>	главоболие		
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>		гадене	
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		изпотяване	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	миалгия	артралгия	
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	подуване на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, уплътняване на мястото на инжектиране, зачервяване на мястото на инжектиране, умора, неразположение, студени тръпки	екхимоза на мястото на инжектиране, повишена температура	анафилаксия

По-голямата част от тези нежелани реакции обикновено изчезват в рамките на 1-2 дни без лечение.

#### Клинични изпитвания при специални популации

Нежеланите реакции при специални популации са оценени в две клинични проучвания, V87\_25 и V87\_26, включващи възрастни (18-60 години) и участници в старческа възраст (≥ 61 години) с подлежащи заболявания (N=294) или с имunosупресия (N=295).

В проучвания V87\_25 и V87\_26 безопасността на ваксина срещу зоонозен грип H5N1 при здрави възрастни и участници в старческа възраст съответства на съществуващите данни за безопасност от предишни клинични проучвания. При имунокомпрометирани участници на възраст от 18 до 60 години обаче, са съобщавани малко по-често случаи на гадене (13,0%). Освен това както при възрастните участници, така и при участниците в старческа възраст, които са имунокомпрометирани или с подлежащи заболявания, е съобщена по-висока честота на случаите на артралгия (до 23,3%).

В тези две проучвания допълнително са събрани данни за следните нежелани реакции, съобщени със следните честоти при всички участници, получавали ваксина срещу зоонозен грип H5N1, независимо от тяхната възраст или здравен статус: диария (до 11,9%), загуба на апетит (до 10,9%) и повръщане (до 1,7%). И в двете проучвания участниците с подлежащи заболявания и имunosупресия са съобщили по-висока честота на диария, загуба на апетит и повръщане, в сравнение със здравите участници (независимо от възрастта).

### Постмаркетингово наблюдение

Няма налични данни за постмаркетингово наблюдение за Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8.

Следните нежелани реакции са съобщени от постмаркетинговото наблюдение на H1N1 пандемична ваксина, подобна на Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8, която съдържа същото количество адювант MF59C.1, разрешена за употреба при деца на възраст 6 и повече месеца, възрастни, както и хора в старческа възраст:

#### Нарушения на кръвта и лимфната система

Лимфаденопатия.

#### Нарушения на имунната система

Алергични реакции, анафилаксия, включително задух, бронхоспазъм, оток на ларинкса, в редки случаи водещи до шок.

#### Нарушения на нервната система

Главоболие, замаяност, сънливост, синкоп. Неврологични нарушения като невралгия, парестезия, гърчове и неврит.

#### Сърдечни нарушения

Палпитации, тахикардия.

#### Респираторни нарушения

Кашлица.

#### Стомашно-чревни нарушения

Стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане, болки в корема и диария.

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Генерализирани кожни реакции, включително сърбеж, уртикария или неспецифичен обрив, ангиоедем.

#### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Мускулна слабост, болки в крайниците.

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Астения.

Следните допълнителни нежелани реакции са съобщени от постмаркетинговото наблюдение със сезонни тривалентни ваксини без адювант във всички възрастови групи и със сезонна тривалентна ваксина срещу грип с адювант MF59, разрешена за употреба при лица в старческа възраст на 65 или повече години:

#### Нарушения на кръвта и лимфната система

Тромбоцитопения (в някои случаи намаляване на броя на тромбоцитите под 5000 mm<sup>3</sup>, което е обратимо).

#### Нарушения на нервната система

Неврологични нарушения, като енцефаломиелит и синдром на Guillain-Barré.

#### Съдови нарушения

Васкулит, който може да е свързан с преходно засягане на бъбреците.

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Еритема мултиформе.



### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Масивен оток на инжектирания крайник, който трае повече от една седмица, подобна на целулит реакция на мястото на инжектиране (някои случаи на подуване, болка и зачервяване, обхващащи повече от 10 cm и продължаващи повече от 1 седмица).

### Педиатрична популация

Честотата на нежеланите реакции към ваксина срещу зоонозен грип H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) е оценена в едно клинично изпитване (V87P6) при деца (на възраст от 6 месеца до 17 години). Независимо от възрастта, реактогенността е по-висока след първата доза в сравнение с втората ваксинация. Реактогенността след третата доза, приложена 12 месеца след първата доза, е по-висока в сравнение както след първата, така и след втората доза. Процентите на участниците, съобщаващи за местни реакции, са по-високи в групите с по-голяма възраст, което се дължи главно на по-честите съобщения за болка. При прохода деца най-често съобщаваните търсени местни реакции са еритем и болезненост; раздразнителност и необичаен плач са най-често съобщаваните търсени системни реакции. При деца и юноши болката е най-често съобщаваната търсена местна реакция, а умората и главоболието са най-често съобщаваните търсени системни реакции. Във всички възрастови групи малък процент от участниците съобщават за повишаване на температурата.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

Няма съобщения за случаи на предозиране.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Ваксини, ваксина срещу грип, АТС код: J07BB02.

### Механизъм на действие

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 осигурява активна имунизация срещу съдържащия се във ваксината щам на грипния вирус. Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 индуцира образуването на хуморални антитела срещу хемаглутинините на подтип H5 на грипните вируси А. Тези антитела неутрализират грипните вируси. Специфичните нива на титрите на антителата за инхибиране на хемаглутинацията (HI) след ваксинация с инактивирана противогрипна ваксина не са свързани със защитата от грипния вирус, но титрите на HI антителата се използват като мярка за ефикасността на ваксината. Антителата срещу един тип или подтип грипен вирус осигуряват ограничена или никаква защита срещу друг. Освен това антителата срещу един антигенен вариант на грипния вирус може да не предпазват от нов антигенен вариант на същия тип или подтип. Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 съдържа адюванта MF59C.1 (MF59), който е предназначен да увеличи и разшири антиген-специфичния имунен отговор и да удължи продължителността на имунния отговор.

## Клинична ефикасност

Липсват клинични данни за Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)- подобен шам (CBER-RG8A) (клон 2.3.4.4b). Резултатите от клиничните изпитвания, проведени с ваксина срещу зоонозен грип H5N1, съдържаща или шама A turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG 23) (клон 2.2.1), или шама A Vietnam/1194/2004 (NIBRG-14) (клон 1), са обобщени по-долу.

### Имунен отговор към ваксина срещу зоонозен грип H5N1 A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) и A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)

#### *Възрастни (18-60 години)*

Клинично проучване фаза II (V87P1) е проведено с ваксина срещу зоонозен грип H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) при 312 здрави възрастни. Две дози ваксина срещу зоонозен грип H5N1 са приложени през интервал от три седмици на 156 здрави възрастни. Имуногенността е оценена при 149 участници. В друго клинично проучване фаза III (V87P13) са включени 2 693 възрастни участници и 2 566 са получили две дози ваксина срещу зоонозен грип H5N1 (A/Vietnam/1194/2004), които са приложени през интервал от три седмици. Имуногенността е оценена в подгрупа (N=197) от участниците. В трето клинично проучване (V87P11) са включени 194 възрастни участници, които са получили две дози ваксина срещу зоонозен грип H5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005), приложени през интервал от три седмици. Имуногенността е оценена при 182 участници.

Степента на серопротекция, степента на сероконверсия и факторът на сероконверсия за анти-НА антитялото към H5N1 A/Vietnam/1194/2004 и към H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 при възрастни, измерени с помощта на SRH тест, са дадени по-долу (Таблица 2):

**Таблица 2. Имунни отговори спрямо H5N1 A/Vietnam/1194/2004 и на H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005**

Анти-НА антитяло (SRH)	Проучване V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 дни след 2 <sup>ра</sup> доза N = 149	Проучване V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 дни след 2 <sup>ра</sup> доза N = 197	Проучване V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 дни след 2 <sup>ра</sup> доза N = 182
Степен на серопротекция (95% CI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Степен на сероконверсия (95% CI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Фактор на сероконверсия (95% CI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

\* Серопротекция: площ на SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Сероконверсията е дефинирана като площ на SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$  за участници, които са били серонегативни на изходно ниво (Ден 1 площ на SRH  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) или значимо (най-малко 50%) увеличаване на площта на SRH за участници, които са били серопозитивни на изходно ниво (Ден 1 площ на SRH  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* средногеометрични съотношения (GMRs) на SRH

Резултатите от микронеутрализационния (MN) тест срещу хомоложен A/Vietnam/1194/2004 показват степен на серопротекция и сероконверсия съответно в диапазона от 67% (60-74) до 85% (78-90) и 65% (58-72) до 83% (77-89). Имунният отговор към ваксинацията, измерен с MN тест, съответства на резултатите, получени с SRH тест.

В проучване V87P11 MN резултатите срещу хомоложен A/turkey/Turkey/1/2005 показват степен на серопротекция и сероконверсия съответно 85% (79-90) и 93% (89-96). Имунният отговор към ваксинацията, измерен с MN тест, съответства на резултатите, получени с SRH тест.

Задържането на антителата след първична ваксинация в тази популация се измерва с инхибиране на хемагутинацията (HI), SRH и MN тестове. В сравнение с нивата на

антителата, получени в ден 43 след завършването на схемите за първична ваксинация, нивата на антителата в ден 202 са понижени с 1/5 до 1/2 спрямо предишните си нива.

#### Старческа възраст ( $\geq 61$ години)

Степента на серопротекция, степента на сероконверсия и факторът на сероконверсия за анти-НА антитялото към H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 и към A/turkey/Turkey/1/2005) при участници на възраст 61 и повече години (ограничен брой участници на над 70-годишна възраст; N=123), измерени с помощта на SRH тест, оценени в три клинични проучвания, са дадени по-долу (Таблица 3).

**Таблица 3: Имуни отговори спрямо H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 и на A/turkey/Turkey/1/2005) при участници на възраст 61 и повече години<sup>a</sup>, измерени с помощта на SRH тест**

Анти-НА антитяло SRH	Проучване V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 дни след 2 <sup>па</sup> доза N = 84 <sup>a</sup>	Проучване V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 дни след 2 <sup>па</sup> доза N = 210 <sup>b</sup>	Проучване V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 дни след 2 <sup>па</sup> доза N = 132 <sup>b</sup>
Степен на серопротекция (95% CI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Степен на сероконверсия (95% CI)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Фактор на сероконверсия (95% CI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

<sup>a</sup> На възраст 62-88 години; <sup>b</sup> На възраст 61-68 години; <sup>в</sup> На възраст 61-89 години

\* Серопротекция: площ на SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Сероконверсията е дефинирана като площ на SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$  за участници, които са били серонегативни на изходно ниво (Ден 1 площ на SRH  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) или значимо (най-малко 50%) увеличаване на площта на SRH за участници, които са били серопозитивни на изходно ниво (Ден 1 площ на SRH  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* GMRs на SRH

MN резултатите срещу хомоложен A/Vietnam/1194/2004 показват степен на серопротекция и сероконверсия съответно в диапазона от 57% (50-64) до 79% (68-87) и 55% (48-62) до 58% (47-69). MN резултатите, подобно на SRH резултатите, показват силен имуен отговор след завършване на първичната серия на ваксинация в популация на лица в старческа възраст.

В проучване V87P11 MN резултатите срещу хомоложен A/turkey/Turkey/1/2005 показват степен на серопротекция и сероконверсия съответно 68% (59-75) и 81% (74-87). Имуният отговор към ваксинацията, измерен с MN тест, е подобен на резултатите, получени с SRH тест.

Въз основа на данните от проучвания V87P1, V87P11 и V87\_13 задържането на антителата след първична ваксинация при участници в старческа възраст, измерено с HI, SRH и MN тестове, намалява от 1/2 до 1/5 от тяхното постваксинално ниво в ден 202 в сравнение с ден 43 след завършването на първичните схеми. До 50% (N=33) от участниците в старческа възраст, 62 до 88 години, имунизирани с ваксина срещу зоонозен грип (H5N1) в проучване V87P1, са със серопротекция след 6 месеца.

Трета (реваксинация) доза ваксина срещу зоонозен грип H5N1 е приложена 6 месеца напред след първичната ваксинация. Резултатите са показани за SRH.

Степента на серопротекция, степента на сероконверсия и факторът на сероконверсия за анти-НА антитялото към H5N1 A/Vietnam/1194/2004, измерени с помощта на SRH тестове, са дадени по-долу (Таблица 4).

**Таблица 4: Имуни отговори спрямо H5N1 A/Vietnam/1194/2004, измерени с помощта на SRH тестове**

	Проучване V87P1 – Възрастни реваксинация след 2 <sup>ра</sup> доза	Проучване V87P2 – Възрастни реваксинация след 2 <sup>ра</sup> доза	Проучване V87P1 – Лица в старческа възраст реваксинация след 2 <sup>ра</sup> доза
SRH	N = 71	N = 13	N = 38
Степен на серопротекция (95% CI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Степен на сероконверсия (95% CI)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Фактор на сероконверсия (95% CI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

\* Серопротекция: площ на SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Сероконверсията е дефинирана като площ на SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$  за участници, които са били серонегативни на изходно ниво (Ден 1 площ на SRH  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) или значимо (най-малко 50%) увеличаване на площта на SRH за участници, които са били серопозитивни на изходно ниво (Ден 1 площ на SRH  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* GMRs на SRH

#### Дългосрочна имунна памет след реваксинация

Еднократна ваксинация с ваксина срещу зоонозен грип H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) индуцира силен и бърз серологичен отговор при участници, ваксинирани първично 6-8 години преди това с две дози на друга сурогатна H5 ваксина със същия състав като ваксина срещу зоонозен грип H5N1, но използваща щама H5N3.

В едно клинично проучване фаза I (V87P3) на възрастни участници на възраст 18-65 години, ваксинирани първично 6-8 години преди това с 2 дози H5N3 ваксина/A/Duck/Singapore/97 с MF59 адювант, са били приложени 2 две дози реваксинация с ваксина срещу зоонозен грип H5N1 (A/Vietnam/1194/2004). Резултатите за SRH след първата доза, имитираща предпандемична първична ваксинация, плюс реваксинация с единична хетероложна доза, показват 100% нива на серопротекция и сероконверсия (74- 100) и 18-кратно увеличаване на площта на SRH (GMR).

#### Алтернативни схеми за ваксинация

В клинично проучване за оценка на 4 различни схеми за ваксинация при 240 участници на възраст от 18 до 60 години, в което втората доза е прилагана 1, 2, 3 или 6 седмици след първата доза ваксина срещу зоонозен грип H5N1 (A/Vietnam/1194/2004), всички групи от схемите за ваксинация след период от 3 седмици след 2<sup>та</sup> ваксинация са постигнали високи нива на антитела, измерени чрез SRH. SRH нивата на серопротекция варират от 86% до 98%, сероконверсията варира от 64% до 90%, а GMR варира от 2,92 до 4,57. Имуният отговор е бил по-слаб в групата, в която 2<sup>та</sup> доза е прилагана 1 седмица по-късно, и по-силен в групите с по-продължителни интервали в схемата.

#### Участници с подлежащи заболявания или с имуносупресия:

Имуногенността на ваксина срещу зоонозен грип H5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005) при възрастни (18 до 60 години) и участници в старческа възраст ( $\geq 61$  години) с подлежащи заболявания (Проучване V87\_25) или с имуносупресия (основно HIV-инфектирани участници) (Проучване V87\_26) в сравнение със здрави възрастни (18 до 60 години) и хора в старческа възраст ( $\geq 61$  години), е оценена в две рандомизирани, фаза III контролирани клинични изпитвания (със сезонна, тривалентна, инактивирана, субединична ваксина срещу грип с адювант MF59, разрешена за употреба при участници в старческа възраст на 65 и повече години, като компаратор). В проучване V87\_25 и V87\_26 съответно 96 и 67 участници са били на възраст над 70 години. И в двете изпитвания имуногенността на ваксина срещу зоонозен грип H5N1 се доказва чрез HI, SRH и MN тестове както след първата, така и след втората доза.

Средногеометричната стойност, степента на серопротекция, степента на сероконверсия и факторът на сероконверсия за анти-НА антитела към H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, измерени с помощта на SRH тестове, 21 дни след втората доза, са дадени по-долу (Таблица 5).

**Таблица 5: Имуни отговори спрямо H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, измерени с помощта на SRH тестове, 21 дни след втората доза**

Проучване V87_25				
	Възрастни (20-60 години) <sup>a</sup>	Възрастни (19-60 години) <sup>a</sup>	Старческа възраст (61-84 години) <sup>a</sup>	Старческа възраст (61-79 години) <sup>a</sup>
Анти-НА антитела (SRH)	Със заболявания N = 140	Здрави N = 57	Със заболявания N = 143	Здрави N = 57
Средно геометрична площ (95% CI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Степен на серопротекция (95% CI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Степен на сероконверсия (95% CI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Фактор на сероконверсия (95% CI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Проучване V87_26				
	Възрастни (20-60 години) <sup>a</sup>	Възрастни (18-59 години) <sup>a</sup>	Старческа възраст (61-84 години) <sup>a</sup>	Старческа възраст (61-91 години) <sup>a</sup>
Анти-НА антитела (SRH)	Имунокомпроме тирани N = 143	Здрави N = 57	Имунокомпроме тирани N = 139	Здрави N = 62
Средно геометрична площ (95% CI)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Степен на серопротекция (95% CI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Степен на сероконверсия (95% CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Фактор на сероконверсия (95% CI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

<sup>a</sup> действителен възрастов диапазон на включената популация

\* серопротекция, измерена със SRH тест: площ на SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$  сероконверсия: площ на SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$  за участници с площ на SRH на изходно ниво  $\leq 4 \text{ mm}^2$  или минимум 50% увеличение в площта на SRH за участници с  $> 4 \text{ mm}^2$ .

\*\* средногеометрични съотношения на SRH

Резултатите от HI за двете клинични проучвания са показали по-ниски стойности от съобщаваните в предишни проучвания. Степента на сероконверсия спрямо хомоложния A/turkey/Turkey/1/2005 варира от 37,50% до 43,10% при здрави възрастни и от 19,18% до 26,47% при възрастни съответно с имunosупресия или с подлежащи заболявания; степента на сероконверсия варира от 21,43% до 30,65% при здрави участници в старческа възраст и от

24,49% до 27,86% при участници в старческа възраст с имуносупресия или с подлежащи заболявания. В двете проучвания са наблюдавани сходни тенденции в степента на сероконверсия.

Резултатите от MN спрямо хомоложния A/turkey/Turkey/1/2005 показват степен на серопротекция от 66,67% при здрави участници и варира от 33,57% до 54,14% при участници съответно с имуносупресия или с подлежащи заболявания; степента на сероконверсия варира от 24,39% до 29,03% при здрави участници в старческа възраст и от 31,65% до 39,42% при участници в старческа възраст с имуносупресия или с подлежащи заболявания. В двете проучвания са наблюдавани сходни тенденции в степента на серопротекция.

В двете проучвания, V87\_25 и V87\_26, по-ниските нива на антитела (измерени с HI, SRH и MN тестове) и понижената степен на серопротекция при възрастни и участници в старческа възраст ( $\geq 61$  години) с имуносупресия или с подлежащи заболявания предполагат, че ваксина срещу зоонозен грип H5N1 може да не дава същото ниво на защита срещу A/H5N1 щам, в сравнение със здрави възрастни (вж. точка 4.4). Тези проучвания осигуряват ограничени данни за имуногенността при участници с някои подлежащи заболявания (по специално бъбречно увреждане и периферно сърдечно-съдово заболяване) и с имуносупресия (по-специално пациенти с трансплантация и пациенти с противораково лечение). В тези изпитвания по-ниски нива на антителата и понижена степен на серопротекция срещу хомоложния H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 са измерени и при здрави участници в старческа възраст, в сравнение със здрави възрастни, въпреки че предишни проучвания показват индукция на задоволителни имуногенни отговори срещу H5N1 щамове (вж. по-горе в информацията за участници в старческа възраст).

#### Налични данни при педиатрични популации

Клинично проучване (V87P6) е проведено със ваксина срещу зоонозен грип H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) при 471 деца и юноши на възраст от 6 месеца до 17 години. Прилагани са две дози ваксина срещу зоонозен грип H5N1 с интервал от три седмици между дозите и трета доза 12 месеца след първата доза. След период от 3 седмици след 2<sup>та</sup> ваксинация (ден 43) всички възрастови групи (т.е. 6-35 месеца, 3-8 години и 9-17 години) постигат високи нива на антителата към A/Vietnam/1194/2004, съгласно оценките с SRH и HI тестове, представени в таблицата по-долу (Таблица 6). В това проучване не са наблюдавани сериозни нежелани реакции, свързани с ваксината.

**Таблица 6. Имунни отговори спрямо H5N1 A/Vietnam/1194/2004, измерени с помощта на HI и SRH тестове, 21 дни след втората доза при педиатрични пациенти от 6 месеца до 18-годишна възраст**

		Малки деца (6-< 36 месеца)	Деца (3-< 9 години)	Юноши (9-< 18 години)
		N = 134	N = 91	N = 89
HI	% SP (95% CI) ден 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	GMR ден 43 до ден 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
	% SC (95% CI) ден 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
SRH		N = 133	N = 91	N = 90
	% SP (95% CI) ден 43	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	GMR (95% CI) ден 43 до ден 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)
	% SC (95% CI) ден 43	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)

SP= серопротекция

SC= сероконверсия

Резултатите от MN срещу A/Vietnam/1194/2004 показват степен на серопротекция 99% (95% CI: 94-100), степен на сероконверсия в диапазона от 97% (95% CI: 91-99) до 99% (95% CI: 96-100) и GMR в диапазона от 29% (95% CI: 25-35) до 50% (95% CI: 44-58).

#### Информация от неклинични проучвания

##### Имуногенност

Имуногенността на Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 е оценена в модела с порове (Проучване LC-07). Имуногенността на единична доза (12,5 микрограма HA) или на двудозова ваксинация с интервал от 3 седмици е оценена с помощта на стандартен HI тест. Псевдовируси, експресиращи хомоложни протеини HA и NA:

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

и хетероложни протеини:

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

A/Hubei/1/2010 (H5N1) клон 2.3.2.1a

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

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

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

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

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

M2 IDCDC-RG78 UC (H5N1) клон 2.3.4.4b

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

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

към Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 са използвани като антигени.

Две дози от ваксината с интервал от 3 седмици предизвикват значителен антитяло отговор срещу хомоложния щам и хетероложните щамове H5N1 A/American wigeon/South Carolina/22-000345-001/2021 и A/Ezo red Fox/Hokkaido/1/2022 (H5N1) и двата в рамките на един и същ клон 2.3.4.4b на ваксината. Наблюдава се леко намаляване на GMT за всички щамове, когато се

измерва 7 седмици след втората доза. Ваксинацията с единична доза предизвиква по-ниски, но все пак значителни нива на HI антитела.

Не е установена кръстосана реактивност ( $GMT < 1:10$ ) по отношение на хетероложния псевдовирусен щам A/chicken/Ghana/AVL-76321VIR7050-39/2021 (H5N1), въпреки че е в рамките на същия клон 2.3.4.4b на ваксината.

Не е наблюдавана кръстосана реактивност срещу псевдовирусни щамове H5 извън клона 2.3.4.4b.

### Ефикасност

Ефикасността при хомоложна и хетероложна вирусна провокация на ваксиналните щамове е оценена в модела с порове (Проучване 765-N106857). Тествани са ваксина срещу зоонозен грип H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 клон 1) и Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005 клон 2.2.1). На животните са прилагани една или две дози от ваксина, съдържаща 3,75 или 7,5 микрограма антиген, последвани от интраназална провокация в Ден 42 след втората доза от ваксината с летална доза на вируса A/Vietnam/1203/04.

Всички животни, на които са прилагани 2 дози ваксина срещу зоонозен грип H5N1, са били защитени, както и 94% от животните, на които е прилагана еднократна доза ваксина срещу зоонозен грип (H5N1). 87% от животните, провокирани с вирус, хетероложен на ваксиналния щам, след 2 дози ваксина са били защитени, а еднократна доза хетероложна ваксина защитава 56% от животните. Всички контролни животни умират в течение на 7 дни след провокацията.

В подобно проучване интраназалната провокация е забавена до приблизително 4 месеца след втората доза ваксина (Проучване 780-N007104). В това проучване 100% от животните са защитени срещу хомоложна провокация, а 81% от животните са защитени срещу хетероложна провокация. Ваксинацията защитава животните от летална провокация дори когато титрите на HI антителата са ниски или неоткриваеми.

В Проучване 673-N106850 ваксината срещу зоонозен грип H5N1, съдържаща 7,5 микрограма антиген (A/Vietnam/1194/2004), е имуногенна, способна да предпази напълно от смърт и да намали отделянето на вируса от смив от носа след летална хомоложна провокация. В Проучването SBI-PCS-008 ваксината срещу зоонозен грип H5N1, съдържаща 7,5 или 15 микрограма антиген (A/Vietnam/1194/2004), е в състояние да намали дела на животните, отделящи вирус, както и количеството на отделяния вирус след нелетална хомоложна провокация. Серологичните тестове показват, че и двете дози са имуногенни и предизвикват образуването на антитела с кръстосана реактивност срещу A/turkey/Turkey/1/2005 (Проучване VIV-PCS-001).

Ефикасността срещу провокация с хетероложен вирус A/Indonesia/5/2005 също е тествана (Проучване 2810200). Порове, на които са прилагани една или две дози ваксина (A/Vietnam/1194/2004). Две дози ваксина защитават 92% от животните, а единична доза от ваксината защитава 50% от животните срещу провокация с вируса A/Indonesia/5/2005. Увреждането на белите дробове е редуцирано във ваксинираните групи. Разпространението на вируса и вирусните титри в белите дробове също са редуцирани, което предполага, че ваксинацията може да намали риска от предаване на вируса.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Неприложимо

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Липсват предклинични данни за безопасност за Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8.



Неклиничните данни, получени от ваксина срещу зоонозен грип H5N1 и от сезонната грипна ваксина, съдържаща адювант MF59C.1, не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, местна поносимост, фертилитет при жени, както и репродуктивна токсичност и токсичност за развитието (до края на периода на кърмене).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев хлорид  
Калиев хлорид (E508)  
Калиев дихидрогенфосфат (E340)  
Динатриев фосфат дихидрат (E339)  
Магнезиев хлорид хексахидрат (E511)  
Калциев хлорид дихидрат (E509)  
Вода за инжекции

За адюванта вижте точка 2.

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

1 година

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,5 ml в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с бутало (бромобутилова гума).

Опаковки от 1 или 10 предварително напълнени спринцовки. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 1 доза от 0,5 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Ваксината се доставя готова за употреба. Внимателно разклатете преди употреба.

След разклащане нормалният вид на Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 е млечнобяла суспензия.

Огледайте суспензията преди прилагане. При наличие на частици и/или променен външен вид ваксината трябва да се изхвърли.

Неизползваната ваксина или отпадъчните материали от нея трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО  
ЗА ПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 9 октомври 2023 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

### Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

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

### Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

### **• Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел.

## **B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Подаване на ПАДБ, когато Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus се прилага по време на грипна пандемия:

По време на пандемична ситуация честотата на ежегодно подаване на ПАДБ може да не е подходяща за проследяване на безопасността на пандемичната ваксина, при която се очакват високи нива на експозиция за кратък период от време. Подобна ситуация изисква бързо оповестяване на информацията, свързана с безопасността, което може да има много големи последици за баланса полза-риск при пандемия. Незабавният анализ на кумулативната информация за безопасност в светлината на степента на експозиция ще бъде решаващ за регулаторните решения и защитата на популацията, подлежаща на ваксинация.

Като резултат, веднага след обявяване на пандемия и след прилагане на ваксината срещу зоонозен грип, притежателят на разрешение за употреба (ПРУ) трябва да подава по-чести опростени ПАДБ с периодичност, определена в Плана за управление на риска (ПУР).

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

## ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

### КАРТОНЕНА КУТИЯ

#### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка  
Ваксина срещу зоонозен грип (H5N8) (повърхностен антиген, инактивиран, с адювант)

#### 2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една доза от 0,5 ml съдържа: Повърхностни антигени на грипен вирус (хемаглутинин и невраминидаза), култивиран в оплодени кокоши яйца от млади здрави птици, от щам:

A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-подобен щам (CBER-RG8A) (клон 2.3.4.4b) 7,5 микрограма хемаглутинин

**Адювант:** MF59C.1 водномаслена емулсия, съдържаща сквален, като маслената фаза е стабилизирана с полисорбат 80 сорбитанов триолеат, натриев цитрат и лимонена киселина.

#### 3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид  
Калиев хлорид (E508)  
Калиев дихидрогенфосфат (E340)  
Динатриев фосфат дихидрат (E339)  
Магнезиев хлорид хексахидрат (E511)  
Калциев хлорид дихидрат (E509)  
Вода за инжекции

#### 4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия

1 предварително напълнена спринцовка (0,5 ml)

10 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml)

#### 5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интрамускулно приложение в делтоидния мускул.

Преди употреба прочетете листовката.

Внимателно разклатете преди употреба.



**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка във външната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърляйте в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР (А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/xxxxxx EU/1/23/1761/001 1 предварително напълнена спринцовка  
EU/xxxxxx EU/1/23/1761/002 10 предварително напълнени спринцовки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ ЗА СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus  
Инжекция  
Ваксина срещу зоонозен грип (H5N8)  
i.m.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Интрамускулно приложение

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,5 ml

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### **Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus (Ваксина срещу зоонозен грип Seqirus) инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка**

Zoonotic influenza vaccine (H5N8) (Ваксина срещу зоонозен грип (H5N8)) (повърхностен антиген, инактивиран, с адювант)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложена тази ваксина, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложена Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus
3. Как да Ви бъде приложена Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus и за какво се използва**

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus е ваксина за приложение при възрастни на 18 и повече години, предназначена е за приложение при епидемии от вируси на зоонозен грип (от птици) за предотвратяване от грип, причинен от подтип H5 на грипните вируси А.

Вирусите на зоонозия грип понякога инфектират хора и може да причинят заболяване, което може да варира от лека инфекция на горните дихателни пътища (температура и кашлица) до бързо развиване на тежка пневмония, синдром на остър респираторен дистрес, шок и дори смърт. Инфекциите при хора се причиняват главно от контакт с инфектирани животни, но не се разпространяват лесно между хората.

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus е предназначен да се прилага, когато се очаква възможна пандемия от същия или подобен щам.

Когато човек се ваксинира, имунната система (естествената защитна система на организма) създава своя собствена защита (антитела) срещу заболяването. Нито една от съставките на ваксината не може да причини грип.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложена Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus**

##### **Не трябва да Ви се прилага Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus:**

- ако преди това сте имали внезапна животозастрашаваща алергична реакция към някоя съставка на Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus (изброени в точка 6) или към някое от веществата, които могат да е съдържат в съвсем малки количества, както следва: яйчен и пилешки белтък, овалбумин, формалдехид, канамицин и неомицинов сулфат (антибиотици), хидрокортизон или цетилтриметиламониев бромид (ЦТАБ). Признаците на алергична реакция могат да включват сърбящ кожен обрив, задух и подуване на

лицето или езика. Все пак при пандемична ситуация може да е подходящо да Ви ваксинират със Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus, при условие че са налице средства за подходящо медицинско лечение в случай на алергична реакция.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви приложат тази ваксина:

- ако сте имали алергична реакция към някоя от съставките във ваксината, към яйчен и пилешки белтък, овалбумин, формалдехид, канамицин и неомицинов сулфат (антибиотици), хидрокортизон или цетилтриметиламониев бромид (ЦТАБ) (вж. точка 6 „Допълнителна информация“).
- ако имате тежка инфекция с повишена температура (над 38°C). Ако това се отнася за Вас, Вашата ваксинация обикновено ще бъде отложена, докато се почувствате по-добре. Лека инфекция като простуда не би трябвало да е проблем, но Вашият лекар или медицинска сестра трябва да Ви посъветва дали все пак може да се ваксинирате със Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.
- ако лесно получавате кръвене или насиняване.

След или дори преди инжектиране с игла може да настъпи припадък. Затова уведомете лекаря или медицинската сестра, ако сте припадали при предишно инжектиране.

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus може да не предпази напълно всеки, който е ваксиниран, особено лица в старческа възраст и такива, които са с отслабена имунна система, като например пациенти с ХИВ или такива, които имат подлежащи дълготрайни заболявания, като например диабет, белодробно заболяване или сърдечни проблеми. Информирайте Вашия лекар, ако имате слаба имунна система или подлежащо дълготрайно заболяване.

Във всички тези случаи **УВЕДОМЕТЕ ВАШИЯ ЛЕКАР ИЛИ МЕДИЦИНСКА СЕСТРА**, тъй като ваксинацията може да не е препоръчителна или може да се наложи да бъде отложена.

### **Деца**

#### Деца на възраст от 6 месеца до 17 години

Има ограничен опит при деца на възраст между 6 месеца и 17 години. За момента не се препоръчва ваксинация в тази възрастова група.

#### Деца на възраст под 6 месеца

За момента не се препоръчва ваксинация в тази възрастова група.

### **Други лекарства и Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus**

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта, или наскоро Ви е приложена друга ваксина.

Ако приложението на Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus с други ваксини не може да се избегне, ваксините трябва да се инжектират в различни крайници. В такива случаи трябва да сте наясно, че нежеланите реакции могат да бъдат по-интензивни.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви приложат тази ваксина. Вашият лекар трябва да направи оценка на ползите и възможните рискове от прилагането на тази ваксина.

### **Шофиране и работа с машини**

Някои реакции, споменати в точка 4 „Възможни нежелани реакции“ могат да повлияят на способността Ви за шофиране или работа с машини.

### **Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus съдържа натрий и калий.**

Тази ваксина съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Тази ваксина съдържа калий, по-малко от 1 mmol калий (39 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа калий.

### **3. Как да Ви бъде приложена Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus**

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви поставят ваксината в съответствие с официалните препоръки.

Ваксината ще бъде инжектирана в мускулите на горната част на ръката (делтоидния мускул). Ваксината не трябва никога да се прилага във вена.

#### Възрастни на 18 и повече години:

Прилага се една доза от 0,5 ml. Втора доза от 0,5 ml трябва да се приложи след интервал от най-малко 3 седмици.

Опитът при лица в старческа възраст над 70 години е ограничен.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на този лекарствен продукт, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

След ваксинацията може да се появят алергични реакции, които може да бъдат тежки. Тази възможност е известна на лекарите и те разполагат със средства за прилагане на спешно лечение, които да използват в подобни случаи. Трябва да потърсите спешна медицинска помощ, ако получите някой от следните признаци или симптоми на тежка алергична реакция: затруднено дишане, подуване, замайване, ускорен пулс, изпотяване или загуба на съзнание.

Изброените по-долу нежелани реакции се появяват при ваксина, подобна на Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus, базирана на подобен вирус (H5N1), в клиничните проучвания при възрастни, включително в старческа възраст и деца. Тези нежелани реакции може да възникнат при Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.

Нежелани реакции от клинични проучвания при възрастни на 18 и повече години, включително хора в старческа възраст:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Болка на мястото на инжектиране
- Втвърдяване на кожата на мястото на инжектиране
- Зачервяване на мястото на инжектиране
- Оток на мястото на инжектиране
- Мускулни болки
- Главоболие
- Умора
- Общо неразположение

- Треперене

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Посиняване на кожата на мястото на инжектиране
- Болка в ставите
- Повишена температура
- Гадене
- Потене

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Анафилаксия (остри алергични реакции)

Тези нежелани реакции обикновено изчезват в рамките на 1-2 дни без лечение. Ако се задържат, **КОНСУЛТИРАЙТЕ СЕ С ВАШИЯ ЛЕКАР.**

Нежелани реакции при лица с подлежащи дългосрочни заболявания, като например диабет, белодробно заболяване или сърдечни проблеми и отслабена имунна система (имунокомпрометирани), например пациенти с ХИВ

Много често са съобщавани гадене, болка в ставите, диария и загуба на апетит. Освен това често е било съобщавано и повръщане.

Нежелани реакции от клинични проучвания при деца и юноши (на възраст от 6 месеца до 17 години)

Общите нежелани реакции, съобщавани много често във възрастовата група 6-35 месеца, са зачервяване на мястото на инжектиране, мускулни болки, раздразнителност и необичаен плач. Много често съобщавани реакции във възрастовата група от 36 месеца до 17 години са болка, главоболие и умора.

Други нежелани реакции, наблюдавани след рутинно приложение:

Изброените по-долу нежелани реакции са се появили в дните или седмиците след ваксинация с друга ваксина, базирана на подобен вирус (H1N1). Тези нежелани реакции може да се проявят при употребата на Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.

- Генерализирани кожни реакции, включително
  - Сърбеж
  - Уртикария (копривна треска)
  - Обрив или оток на кожата и лигавиците
  - Ангиоедем (неестествено отичане на кожата, обикновено в областта на очите, устните, езика, дланите или стъпалата, поради алергична реакция)
- Стомашно-чревни смущения, например:
  - Гадене
  - Повръщане
  - Болки в корема
  - Диария
- Главоболие, замаяност, сънливост, примаяване
- Неврологични нарушения като
  - Силна пробощаща или пулсираща болка по хода на един или повече нерви
  - Мравучкане
  - Припадъци
  - Неврит (възпаление на нервите)



- Подути лимфни възли, сърцебиене (неравномерен или усилен пулс), тахикардия (по-бърз пулс от нормалния), слабост, болки в крайниците, кашлица и астения (необичайна слабост)
- Алергични реакции, които могат да доведат до задух, хрипове, оток на гърлото или опасно понижаване на кръвното налягане, което, ако се остави без лечение, може да доведе до шок

Данните при деца и юноши предполагат леко намаляване на нежеланите реакции след втората доза на ваксината, без повишаване на честотата на температурните състояния.

Освен това изброените по-долу нежелани реакции са се появили в дните или седмиците след ваксинацията с ваксини, прилагани рутинно всяка година за предпазване от сезонен грип. Тези нежелани реакции могат да се проявят при Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.

- Ниски нива на тромбоцитите, което може да доведе до кръвене или образуване на синини.
- Васкулит (възпаление на кръвоносните съдове, което може да предизвика кожни обриви, ставна болка и проблеми с бъбреците)
- Множествен обрив със зачервяване на кожата и секреция (вид алергична реакция, която се проявява в отговор на лекарства, инфекции или заболяване).
- Неврологични нарушения като енцефаломиелит (възпаление на централната нервна система) и парализа, известна като синдром на Гилен-Баре.
- Подуване, болка и зачервяване в мястото на инжектиране, обхващащи повече от 10 cm и продължаващи повече от 1 седмица
- Масивен оток на инжектирания крайник, който трае повече от една седмица

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Предварително напълнената спринцовка да се съхранява в оригиналната външна картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus

- Активно вещество:  
Повърхностни антигени на грипен вирус (хемаглутинин и невраминидаза)\* от щам:  
  
A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-подобен щам (CBER-RG8A) (клон 2.3.4.4b)  
7,5 микрограма\*\*  
  
за доза от 0,5 ml  
  
\* култивиран в оплодени кокоши яйца от млади здрави птици  
\*\* изразен в микрограма хемаглутинин.
- Адювант MF59C.1:  
Ваксината съдържа в 0,5 ml 9,75 mg сквален, 1,175 mg полисорбат 80, 1,175 mg сорбитанов триолеат, 0,66 mg натриев цитрат и 0,04 mg лимонена киселина.
- Други съставки:  
Други съставки: натриев хлорид, калиев хлорид, калиев дихидрогенфосфат, динатриев фосфат дихидрат, магнезиев хлорид хексахидрат, калциев хлорид дихидрат и вода за инжекции. Вижте точка 2 – Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus съдържа натрий и калий.

### Как изглежда Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus и какво съдържа опаковката

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus представлява инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка.

Суспензията е млечнобяла течност.

Предлага се в готова за употреба предварително напълнена спринцовка, съдържаща една доза от 0,5 ml за инжектиране.

Опаковки от 1 или 10 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### Притежател на разрешението за употреба

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Италия

### Производител

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Нидерландия

### Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>.