

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte
Zoonotisk influenzavaccine (H5N8) (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Influenzavirus-overfladeantigener (hæmagglutinin og neuraminidase)* fra stammen:

A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-lignende stamme (CBER-RG8A) (clade 2.3.4.4b) 7,5 mikrogram**
pr. 0,5 ml dosis

* formeret i befrugtede hønseæg fra sunde hønsehold

** udtrykt som mikrogram hæmagglutinin (HA).

Adjuvans MF59C.1 indeholdende pr. 0,5 ml dosis:

squalen (9,75 mg), polysorbat 80 (1,175 mg), sorbitantrioleat (1,175 mg), natriumcitrat (0,66 mg) and
citronsyre (0,04 mg).

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus kan indeholde spor af ægge- og hønseprotein, ovalbumin,
kanamycin, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrocortison og cetyltrimethylammoniumbromid, som
anvendes i fremstillingsprocessen (se pkt. 4.3).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension (injektion)
Vaccinen er en mælkehvid væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 er indiceret til aktiv immunisering mod H5-undertypen af
influenza A-virus hos voksne i alderen 18 år og ældre (se pkt. 4.4 og 5.1).

Anvendelse af vaccinen skal finde sted i overensstemmelse med de officielle anbefalinger

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne og ældre (18 år og derover)

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 administreres intramuskulært som 2 doser i et forløb på
2 doser a 0,5 ml.

Den anden dosis skal administreres mindst 3 uger efter den første dosis.

Pædiatrisk population

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8's sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke
klarlagt.

De foreliggende data for zoonotisk influenzavaccine H5N1 hos børn i alderen 6 måneder til under 18 år er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering. Der foreligger ingen data for børn under 6 måneder.

Eldre population

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre personer i alderen ≥ 65 år.

Udskiftelighed

Der foreligger ingen data, der understøtter, at Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 kan udskiftes med andre monovalente H5-vacciner.

Administration

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 skal administreres ved intramuskulær injektion. Det foretrukne injektionssted er m. deltoideus i overarmen. Vaccinen må under ingen omstændigheder administreres intravaskulært, subkutant eller intradermalt.

Vaccinen må ikke blandes med andre vacciner eller lægemidler i samme sprøjte.

For forholdsregler, der skal tages før administration af vaccinen, se pkt. 4.4.

4.3 Kontraindikationer

Anamnese med anafylaktisk (dvs. livstruende) reaktion på det aktive stof, på et eller flere af hjælpestofferne eller på sporstoffer (ægge- og kyllingeproteiner, ovalbumin, kanamycin, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrocortison og cetyltrimethylammoniumbromid) i denne vaccine (se pkt. 6.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhed og anafylaksi

Der skal udvises forsigtighed ved administration af denne vaccine til personer med kendt overfølsomhed over for det aktive stof, et eller flere af hjælpestofferne anført under pkt. 6.1 eller over for sporrester (ægge- og kyllingeprotein, ovalbumin, kanamycin, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrocortison og cetyltrimethylammoniumbromid).

Som med alle injicerbare vacciner anbefales nøje observation i 15 minutter, og relevant medicinsk behandling skal altid være let tilgængelig i tilfælde af en sjælden anafylaktisk reaktion efter indgift af vaccinen.

Samtidig sygdom

Vaccination skal udskydes hos personer med akut febril sygdom eller akut infektion. Tilstedeværelse af en ubetydelig infektion og/eller let feber bør ikke forsinke vaccinationen.

Angstrelaterede reaktioner

Angstrelaterede reaktioner, herunder vasovagale reaktioner (synkope), kan forekomme inden eller efter alle vaccinationer som en psykogen reaktion på injektionen og kan være ledsaget af adskillige neurologiske symptomer, såsom forbigående synsforstyrrelser, paræstesier og toniske-kloniske

kramper under opvågningen. Det er vigtigt at træffe sikkerhedsforanstaltninger for at undgå kvæstelser ved besvimelse.

Trombocytopeni og koagulationsforstyrrelser

Ligesom med andre intramuskulære vaccinationer skal vaccinen gives med forsigtighed til personer, der får antikoagulantia, eller personer med trombocytopeni eller en hvilken som helst koagulationsforstyrrelse (såsom hæmofili), da der kan forekomme blødning eller blå mærker efter en intramuskulær administration hos disse personer.

Immunsvækkede personer

Immunkompromitterede personer kan have et utilstrækkeligt antistofrespons til tilvejebringelse af beskyttelse (se pkt. 5.1).

Beskyttelsens varighed

Beskyttelsens varighed efter det primære vaccinationsprogram kendes ikke.

Begrænsninger af vaccins effektivitet

Der er ikke fastlagt noget immunkorrelat for beskyttelse mod influenza A forårsaget af H5-undertyper. På baggrund af humorale immunresponser efter to doser Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 er det muligt, at der ikke fremkaldes et beskyttende immunrespons hos alle vaccinerede.

Krydsreaktiv immunitet

Der foreligger ingen kliniske krydsreaktivitetsdata med Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8.

Graden af immunrespons, der kan fremkaldes mod influenza A(H5)-vira af andre undertyper eller clades end vaccinstammen Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8, kendes ikke (se pkt. 5.1 Oplysninger fra non-kliniske studier).

Hjælpstoffer

Natrium

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Kalium

Denne vaccine indeholder kalium, mindre end 1 mmol (39 mg) pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige kaliumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ingen data vedrørende samtidig administration af Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 og andre vacciner.

Hvis samtidig administration af andre vacciner overvejes, skal immunisering foretages i forskellige ekstremiteter. Det skal bemærkes, at bivirkningerne kan intensiveres.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen data vedrørende brug af Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 under graviditet.

Der er opnået begrænsede data fra kvinder, der blev gravide under kliniske studier med zoonotisk influenzavaccine H5N1 eller tilsvarende pandemiske H1N1-vacciner adjuveret med MF59C.1.

Det anslås imidlertid, at mere end 90.000 kvinder under 2009-H1N1-pandemien blev vaccineret under graviditet med en H1N1-pandemivaccine tilsvarende zoonotisk influenzavaccine H5N1, som indeholder samme mængde adjuvans MF59C.1 som Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8.

Spontan rapporterede utilsigtede hændelser efter markedsføring og et interventionsstudie tyder ikke på direkte eller indirekte skadelige virkninger af H1N1-vaccine-eksposering på graviditet.

Endvidere viste to store observationsstudier, der var rettet mod vurdering af sikkerheden af H1N1-vaccine-eksposering under graviditet, ingen stigning i forekomsten af gestationel diabetes, præeklamsi, aborter, dødfødsler, lav fødselsvægt, præmaturitet, neonatal død og medfødte misdannelser blandt næsten 10.000 vaccinerede gravide kvinder og deres børn sammenlignet med ikke-vaccinerede kontroller.

Da Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 ikke forventes anvendt i akutte situationer, kan administrationen af vaccinen under graviditet eventuelt udskydes af forsigtighedshensyn.

Sundhedspersonalet må vurdere fordele og potentielle risici ved administration af vaccinen til gravide kvinder under hensyntagen til de officielle anbefalinger.

Amning

Der foreligger ingen data vedrørende brug af Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 under amning. De potentielle fordele for moderen og risici for barnet skal overvejes, før Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 administreres under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende human fertilitet med Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8. Et studie med kaniner viste ingen reproduktions- eller udviklingstoksicitet for zoonotisk influenzavaccine H5N1 (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Nogle af de uønskede virkninger, der er nævnt under pkt. 4.8, kan muligvis påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Der foreligger ingen kliniske data for Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-lignende stamme (CBER-RG8A) (clade 2.3.4.4b).

Sikkerheden af Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 er udledt af sikkerhedsdata for vaccinen zoonotisk influenzavaccine H5N1 (mindst 7,5 mikrogram HA, MF59C.1 adjuveret), som enten indeholdt A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG 23) (clade 2.2.1)- eller A/Vietnam/1194/2004 (NIBRG-14) (clade 1)-stammen.

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N1 er blevet evalueret hos raske voksne (18-60 år) og raske ældre (over 60 år) efter et dag 1 - dag 22 primært vaccinationsprogram samt boostervaccination.

Forekomsten af bivirkninger er blevet evalueret i syv kliniske studier hos raske forsøgspersoner omfattende over 4.300 voksne og ældre, der fik zoonotisk influenzavaccine H5N1 (mindst 7,5 mikrogram HA, adjuveret). Der var 3.872 forsøgspersoner i alderen 18 - 60 år, 365 forsøgspersoner i alderen 61 - 70 år og 89 forsøgspersoner over 70 år. Sikkerhedsprofilen i kliniske studier, der har anvendt zoonotisk influenzavaccine H5N1, som enten indeholdt A/turkey/Turkey/1/2005- eller A/Vietnam/1194/2004-stammen, er sammenlignelige.

Hos voksne i alderen 18 til 60 år var de hyppigst indberettede ($\geq 10\%$) bivirkninger smerter på injektionsstedet (59%), myalgi (34%), hovedpine (26%), rødme på injektionsstedet (24%), træthed (24%), induration på injektionsstedet (21%), hævelse på injektionsstedet (15%), kuldegysninger (13%) og utilpashed (13%).

Hos ældre personer (≥ 61 år) var de hyppigst indberettede ($\geq 10\%$) bivirkninger smerter på injektionsstedet (35%), myalgi (24%), rødme på injektionsstedet (17%), hovedpine (16%), kuldegysninger (12%), træthed (10%) og utilpashed (10%).

Liste over bivirkninger i tabelform

Forekomster af bivirkninger, der blev indberettet efter en hvilken som helst vaccinationsdosis (dvs. 1., 2. eller booster), var sammenlignelige og er anført efter følgende hyppighed i henhold til MedDRA-konventionen og systemorganklasse:
meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 1. Bivirkninger

Systemorganklasse i henhold til MedDRA	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Nervesystemet	Hovedpine		
Mave-tarm-kanalen		Kvalme	
Hud og subkutane væv		Svedtendens	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi	Artralgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Hævelse på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, induration på injektionsstedet, rødme på injektionsstedet, træthed, utilpashed, kuldegysninger	Ekkymose på injektionsstedet, feber	Anafylaksi

Hovedparten af disse bivirkninger forsvinder som regel inden for 1-2 dage uden behandling.

Kliniske studier i specielle populationer

Bivirkninger i specielle populationer er blevet evalueret i to kliniske studier, V87_25 og V87_26, der inddrog voksne (18-60 år) og ældre (≥ 61 år) forsøgspersoner med underliggende medicinske tilstande (N=294) eller immunsuppressive tilstande (N=295).

I studierne V87_25 and V87_26 var sikkerheden for zoonotisk influenzavaccine H5N1 hos raske voksne og ældre forsøgspersoner i overensstemmelse med eksisterende sikkerhedsdata fra tidligere kliniske studier. Hos immunsvækkede forsøgspersoner i alderen 18 til 60 år blev der imidlertid rapporteret lidt højere forekomst af kvalme (13,0 %). Endvidere blev der rapporteret højere forekomst af artralgi (op til 23,3 %) hos både voksne og ældre forsøgspersoner, der var immunsvækkede eller havde underliggende medicinske tilstande.

Følgende forespurgte bivirkninger blev endvidere indsamlet i disse to studier og rapporteret med følgende hyppigheder hos forsøgspersoner, der fik zoonotisk influenzavaccine H5N1, uanset alder og helbredsstatus: diarré (op til 11,9 %), appetitløshed (op til 10,9 %) og opkastning (op til 1,7 %). I begge studier rapporterede forsøgspersoner med underliggende medicinske og immunsuppressive tilstande højere hyppigheder af diarré, appetitløshed og opkastning sammenlignet med raske forsøgspersoner (uanset alder).

Bivirkningsovervågning efter markedsføring

Der foreligger ingen data fra overvågning efter markedsføring for Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8. Følgende utilsigtede hændelser er indberettet fra overvågning efter markedsføring af en H1N1-pandemivaccine tilsvarende Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8, som indeholder den samme mængde adjuvans MF59C.1, der er godkendt til brug hos børn på 6 måneder og derover, voksne og ældre:

Blod og lymfesystem

Lymfadenopati

Immunsystemet

Allergiske reaktioner, anafylaksi inklusive dyspnø, bronkospasme, larynxødem, som i sjældne tilfælde fører til shock

Nervesystemet

Hovedpine, svimmelhed, somnolens, synkope. Neurologiske lidelser, såsom neuralgi, paræstesi, kramper og neuritis

Hjerte

Palpitation, takykardi

Luftveje

Hoste

Mave-tarm-kanalen

Mave-tarmlidelser, såsom kvalme, opkastning, mavesmerter og diarré

Hud og subkutane væv

Generaliserede hudreaktioner, inklusive pruritus, urticaria eller uspecifikt udslæt, angioødem

Knogler, led, muskler og bindevæv

Muskelsvaghed, smerter i ekstremiteter

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Asteni

Følgende yderligere bivirkninger er indberettet fra overvågning efter markedsføring med ikke-adjuverede trivalente sæsonvacciner i alle aldersgrupper og en trivalent MF59-adjuveret subunit-influenzasæsonvaccine, som er godkendt til brug hos ældre personer på 65 år og derover.

Blod og lymfesystem

Trombocytopeni (i visse tilfælde med reversibelt fald i trombocytal til under 5.000/mm³)

Nervesystemet

Neurologiske forstyrrelser, såsom encefalomyelitis og Guillain-Barrés syndrom

Vaskulære sygdomme

Vasculitis, som kan være forbundet med forbigående nyrepåvirkning

Hud og subkutane væv

Erythema multifforme

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Kraftig hævelse af injiceret ekstremitet, som varer i mere end 1 uge, cellulitislignende reaktion på injektionsstedet (nogle tilfælde af hævelse, smerter og rødme, der dækker mere end 10 cm og varer mere end 1 uge).

Pædiatrisk population

Forekomsten af bivirkninger med *zoonotisk influenzavaccine H5N1 (A/Vietnam/1194/2004)* er blevet evalueret i et klinisk studie (V87P6) hos børn (6 måneder til 17 år gamle). Uanset alder var reaktogeniciteten højere efter den første dosis end efter den anden vaccination. Reaktogeniciteten efter den tredje dosis administreret 12 måneder efter den første dosis var højere end efter både første og anden dosis. Procentdelen af forsøgspersoner, der rapporterede om lokale reaktioner, var højere i de ældste aldersgrupper, hovedsagelig pga. flere rapporter om smerte. Hos småbørn var rødme og ømhed de mest almindeligt rapporterede forventelige lokale reaktioner, mens irritabilitet og usædvanlig gråd var de mest almindeligt rapporterede forventelige systemiske reaktioner. Hos børn og unge var smerte den hyppigst rapporterede forventelige lokale reaktion, og træthed og hovedpine var de mest almindeligt rapporterede forventelige systemiske reaktioner. Uanset alder var procentdelen af forsøgspersoner, der indberettede feber, lav.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vacciner, influenzavaccine, ATC-kode J07BB02.

Virkningsmekanisme

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 giver aktiv immunisering mod den influenzavirusstamme, der er indeholdt i vaccinen. Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 inducerer humorale antistoffer mod hæmagglutinin fra H5-undertypen af influenza A-vira. Disse antistoffer neutraliserer influenzavira. Specifikke niveauer af antistoftitre for hæmagglutinationshæmning (HI) efter vaccination med inaktiverede influenzavacciner har ikke været korreleret med beskyttelse mod influenzavirus, men HI-antistoftitre er blevet anvendt som mål for vaccins virkning. Antistof mod én influenzavirustype eller -undertype giver begrænset eller ingen beskyttelse mod en anden. Desuden beskytter antistof mod én antigenvariant af influenzavirus ikke nødvendigvis mod en ny antigenvariant af samme type eller undertype. Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 indeholder adjuvansen MF59C.1 (MF59), som er designet til at øge og udvide det antigenspecifikke immunrespons og forlænge immunresponsets varighed.

Klinisk virkning

Der findes ingen kliniske data for Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-lignende stamme (CBER-RG8A) (clade 2.3.4.4b). Resultater fra kliniske studier med zoonotisk influenzavaccine H5N1 indeholdende A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG 23) (clade 2.2.1)- eller A/Vietnam/1194/2004 (NIBRG-14) (clade 1)-stammen opsummeres.

Immunrespons på zoonotisk influenzavaccine H5N1 A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) og A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)

Voksne (18-60 år)

Der blev udført et fase II-klinisk studie (V87P1) med zoonotisk influenzavaccine H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) hos 312 raske voksne. To doser zoonotisk influenzavaccine H5N1 blev administreret med tre ugers mellemrum til 156 raske voksne. Immunogeniciteten blev vurderet hos 149 forsøgspersoner. I et fase III-klinisk studie (V87P13) blev der indrulleret 2693 voksne forsøgspersoner, og 2566 fik to doser zoonotisk influenzavaccine H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) med tre ugers mellemrum. Immunogeniciteten blev vurderet hos en subgruppe (N=197) af forsøgspopulationen. I et tredje klinisk studie (V87P11) blev der indrulleret 194 voksne forsøgspersoner, som fik to doser zoonotisk influenzavaccine H5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005) med tre ugers mellemrum. Immunogeniciteten blev vurderet hos 182 forsøgspersoner.

Seroprotektionsrate, serokonverteringsrate og serokonverteringsfaktor for anti-HA antistof mod H5N1 A/Vietnam/1194/2004 og mod H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos de voksne målt ved SRH-analyse er anført nedenfor (tabel 2):

Tabel 2. Immunrespons på H5N1 A/Vietnam/1194/2004 og på H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005

Anti-HA antistof (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/200 4 21 dage efter 2. dosis N=149	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/200 4 21 dage efter 2. dosis N=197	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/20 05 21 dage efter 2. dosis N=182
Serumprotektionsrate (95 % CI)*	85 % (79-91)	91 % (87-95)	91 % (85-94)
Serokonverteringsrate (95 % CI)**	85 % (78-90)	78 % (72-84)	85 % (79-90)
Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

* Seroprotektion: SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal $\leq 4 \text{ mm}^2$) eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal $> 4 \text{ mm}^2$)

*** Geometriske middelværdier (GMR'er) af SRH

Mikroneutraliserings (MN)-resultater mod homolog A/Vietnam/1194/2004 tyder på en seroprotektions- og serokonverteringsrate i området fra henholdsvis 67 % (60-74) til 85 % (78-90) og 65 % (58-72) til 83 % (77-89). Immunrespons på vaccination målt ved MN-analyse er på linje med resultater opnået med SRH.

I Studie V87P11 tyder MN-resultater mod homolog A/turkey/Turkey/1/2005 på en seroprotektions- og serokonverteringsrate på henholdsvis 85 % (79-90) og 93 % (89-96). Immunrespons på vaccination målt ved MN-analyse er på linje med resultater opnået med SRH.

Persistens af antistoffer efter primær vaccination i denne population blev vurderet med hæmagglutinationsinhiberings (HI)-, SRH- og MN-analyser. I sammenligning med antistofniveauer dag 43 efter gennemførelse af det primære vaccinationsprogram var antistofniveauerne ved dag 202 reduceret med 1/5 til 1/2 i forhold til de tidligere niveauer.

Ældre (≥ 61 år)

Seroprotektionsrate, serokonverteringsrate og serokonverteringsfaktor for anti-HA antistof mod H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 og mod A/turkey/Turkey/1/2005) hos personer i alderen 61 år og derover (et begrænset antal personer var over 70 år; N=123) målt ved SRH-analyse vurderet i tre kliniske studier er anført nedenfor (tabel 3).

Tabel 3. Immunrespons på H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 og på H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005) hos personer i alderen 61 år og derover^a målt ved SRH-analyse

Anti-HA antistof (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/200 4 21 dage efter 2. dosis N=84 ^a	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/200 4 21 dage efter 2. dosis N=210 ^b	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/200 5 21 dage efter 2. dosis N=132 ^c
Seroprotektionsrate (95 % CI) *	80 % (70-88)	82 % (76-87)	82 % (74-88)

Serokonverteringsrate (95 % CI)**	70 % (59-80)	63 % (56-69)	70 % (61-77)
Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

^a 62-88 år, ^b 61-68 år, ^c 61-89 år

* Seroprotektion: SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal $\leq 4 \text{ mm}^2$), eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR'er af SRH

MN-resultater mod homolog A/Vietnam/1194/2004 tyder på en seroprotektions- og serokonverteringsrate i området fra henholdsvis 57 % (50-64) til 79 % (68-87) og 55 % (48-62) til 58 % (47-69). MN-resultater viste i lighed med SRH-resultater et stærkt immunrespons efter gennemførelse af priming-vaccinationsserien hos en population af ældre forsøgspersoner.

I Studie V87P11 tyder MN-resultater mod homolog A/turkey/Turkey/1/2005 på en seroprotektions- og serokonverteringsrate på henholdsvis 68 % (59-75) og 81 % (74-87). Immunrespons på vaccination målt ved MN-analyse er lig resultater opnået med SRH.

Baseret på data opnået fra studierne V87P1, V87P11 and V87_13 var persistens af antistoffer efter primær vaccination hos ældre forsøgspersoner målt ved HI-, SRH- og MN-test reduceret til 1/2 til 1/5 i forhold til post-vaccinationsniveauet ved dag 202 sammenlignet med dag 43 efter gennemførelse af de primære vaccinationsprogrammer. Op til 50 % (N=33) af de ældre forsøgspersoner i alderen 62 til 88 år, der blev immuniseret med zoonotisk influenzavaccine (H5N1) i studie V87P1, udviste seroprotektion ved 6 måneder.

En tredje (booster-) dosis zoonotisk influenzavaccine H5N1 blev administreret 6 måneder og derefter efter den primære vaccination. Resultaterne er vist ved SRH.

Seroprotektionsrate, serokonverteringsrate og serokonverteringsfaktor for anti-HA antistof mod H5N1 A/Vietnam/1194/2004 målt ved SRH-analyser er anført nedenfor (tabel 4).

Tabel 4. Immunrespons på H5N1 A/Vietnam/1194/2004 målt ved SRH-analyser

	Studie V87P1 Voksne booster efter 2. dosis	Studie V87P2 Voksne booster efter 2. dosis	Studie V87P1 Ældre booster efter 2. dosis
SRH	N=71	N=13	N=38
Seroprotektionsrate (95 % CI)*	89 % (79-95)	85 % (55-98)	84 % (69-94)
Serokonverteringsrate (95 % CI)**	83 % (72-91)	69 % (39-91)	63 % (46-78)
Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Seroprotektion: SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal $\leq 4 \text{ mm}^2$), eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR'er af SRH

Langsigtet booster-immunhukommelse

En enkelt vaccination med zoonotisk influenzavaccine H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) fremkaldte et højt og hurtigt serologisk respons hos forsøgspersoner, der var blevet primet 6-8 år tidligere med to doser af en anden H5-surrogatvaccine med samme formulering som zoonotisk influenzavaccine H5N1 men ved anvendelse af stammen H5N3.

I et fase I-klinisk studie (V87P3) fik voksne forsøgspersoner i alderen 18-65 år, der var primet 6-8 år tidligere med 2 doser MF59-adjuveret H5N3-vaccine/A/Duck/Singapore/97, administreret 2 booster-doser af zoonotisk influenzavaccine H5N1 (A/Vietnam/1194/2004). SRH-resultater efter den første dosis, som efterligner præpandemisk priming plus en enkelt heterolog booster-dosis, viste seroprotektions- og serokonverteringsrater på 100 % (74-100) og en 18 gange stigning i SRH-areal (GMR).

Alternative vaccinationsprogrammer

I et klinisk studie, hvor 4 forskellige vaccinationsprogrammer blev evalueret hos 240 forsøgspersoner i alderen 18 til 60 år, og hvor den anden dosis blev givet enten 1, 2, 3 eller 6 uger efter den første zoonotisk influenzavaccine H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) dosis, opnåede alle vaccinationsprogramgrupper fra 3 uger efter den 2. vaccination høje niveauer af antistoffer evalueret med SRH. SRH-seroprotektionsrater lå i intervallet fra 86 % til 98 %, serokonverteringsrater fra 64 % til 90 %, og GMR lå i intervallet fra 2,92 til 4,57. Immunresponsen var lavere i gruppen, der fik den 2. dosis efter 1 uge og højere i grupper med længere intervaller i programmet.

Forsøgspersoner med underliggende medicinske eller immunsuppressive tilstande

Immunogeniciteten af zoonotisk influenzavaccine H5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005) hos voksne (18 til 60 år) og ældre (≥ 61 år) forsøgspersoner med underliggende medicinske tilstande (studie V87_25) eller immunsuppressive tilstande (overvejende HIV-inficerede personer) (studie V87_26) sammenlignet med raske voksne (18 til 60 år) og ældre (≥ 61 år) blev evalueret i to randomiserede, kontrollerede fase III-kliniske studier (med en trivalent inaktiveret MF59-adjuveret subunit influenzasæsonvaccine godkendt til brug hos ældre personer i alderen 65 år og derover som komparator). I studie V87_25 og V87_26 var henholdsvis 96 og 67 forsøgspersoner over 70 år. I begge studier blev immunogeniciteten af zoonotisk influenzavaccine H5N1 vist ved hjælp af HI-, SRH- og MN-analyser efter både den første og anden dosis.

Geometrisk middelfareal, seroprotektionsrate, serokonverteringsrate og serokonverteringsfaktor for anti-HA-antistof mod H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 målt ved hjælp af SRH-analyse 21 dage efter den 2. dosis er anført nedenfor (tabel 5).

Tabel 5. Immunrespons på H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 målt ved hjælp af SRH-analyse 21 dage efter den 2. dosis

Studie V87_25				
	Voksne (20-60 år) ^a	Voksne (19-60 år) ^a	Ældre (61-84 år) ^a	Ældre (61-79 år) ^a
Anti-HA-antistof (SRH)	Medicinske tilstande N = 140	Raske N = 57	Medicinske tilstande N = 143	Raske N = 57
Geometrisk middelfareal (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)
Seroprotektionsra- te (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)
Serokonverterings- rate (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)
Serokonverterings- faktor (95 % CI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)

Studie V87_26				
	Voksne (20-60 år) ^a	Voksne (18-59 år) ^a	Ældre (61-84 år) ^a	Ældre (61-91 år) ^a
Anti-HA-antistof (SRH)	Immun- svækkede N = 143	Raske N = 57	Immun- svækkede N = 139	Raske N = 62
Geometrisk middelareal (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)
Seroprotektionsra- te (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)
Serokonverterings- rate (95 % CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serokonverterings- faktor (95 % CI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

^a faktisk aldersinterval for inkluderet population

* målt ved SRH-analyse - seroprotektion: SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$, serokonvertering: SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ for forsøgspersoner med et baseline-SRH-areal $\leq 4 \text{ mm}^2$ eller en mindst 50 % stigning i SRH-areal for forsøgspersoner med $> 4 \text{ mm}^2$.

** geometriske middelværdier af SRH

HI-resultater for de to kliniske studier viste lavere værdier end de, der er rapporteret i tidligere studier. Serokonverteringsrater mod homolog A/turkey/Turkey/1/2005 lå i henholdsvis intervallet fra 37,50 % til 43,10 % hos raske voksne og i intervallet fra 19,18 % til 26,47 % hos voksne med immunsuppressive eller underliggende medicinske tilstande. Serokonverteringsrater lå i intervallet fra 21,43 % til 30,65 % hos raske ældre forsøgspersoner og fra 24,49 % til 27,86 % hos ældre forsøgspersoner med immunsuppressive eller underliggende medicinske tilstande. Der blev observeret tilsvarende tendenser for seroprotektionsrater i begge studier.

MN-resultater mod homolog A/turkey/Turkey/1/2005 tyder på en serokonverteringsrate på henholdsvis 66,67 % hos raske voksne og i intervallet fra 33,57 % til 54,14 % hos voksne med immunsuppressive eller underliggende medicinske tilstande. Serokonverteringsrater lå i intervallet fra 24,39 % til 29,03 % hos raske ældre forsøgspersoner og fra 31,65 % til 39,42 % hos ældre forsøgspersoner med immunsuppressive eller underliggende medicinske tilstande. Der blev observeret tilsvarende tendenser for seroprotektionsrater i begge studier.

I begge studierne V87_25 og V87_26 tyder de lavere niveauer af antistoffer (målt ved hjælp af HI-, SRH- og MN-analyser) og reducerede seroprotektionsrater hos voksne og ældre (≥ 61 år) forsøgspersoner med underliggende medicinske eller immunsuppressive tilstande på, at zoonotisk influenzavaccine H5N1 muligvis ikke fremkalder det samme niveau af beskyttelse mod A/H5N1-stammen sammenlignet med raske voksne (se pkt. 4.4). Disse studier tilvejebragte begrænsede immunogenicitetsdata for forsøgspersoner med visse underliggende medicinske (især nedsat nyrefunktion og perifer kardiovaskulær sygdom) og immunsuppressive tilstande (især transplantatmodtagere og patienter i cancerbehandling). I disse studier blev der også målt lavere niveauer af antistoffer og reducerede seroprotektionsrater mod homolog H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos raske ældre forsøgspersoner sammenlignet med raske voksne, selvom tidligere studier har vist induktion af tilstrækkeligt immunogene responser mod H5N1-stammer (se ovenfor vedrørende information om ældre).

Foreliggende data fra pædiatrisk population

Der er udført et klinisk studie (V87P6) med zoonotisk influenzavaccine H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) til 471 børn i alderen 6 måneder til 17 år. Der blev administreret to doser zoonotisk influenzavaccine H5N1 med tre ugers mellemrum samt en tredje dosis 12 måneder efter den første dosis. Tre uger efter den 2. vaccination (dag 43) havde alle aldersgrupper (dvs. 6-35 måneder, 3-8 år og 9-17 år) opnået høje antistofniveauer mod (A/Vietnam/1194/2004) evalueret med SRH- og HI-analyser, som anført nedenfor (tabel 6). Der sås ingen vaccinerelaterede SAE'er (alvorlige bivirkninger) i dette studie.

Tabel 6. Immunrespons på H5N1 A/Vietnam/1194/2004 målt ved SRH- og HI-analyser 21 dage efter den 2. dosis hos pædiatriske forsøgspersoner i alderen 6 måneder til 18 år

		Småbørn (6-< 36 måneder)	Børn (3-< 9 år)	Unge (9-< 18 år)
		N=134	N=91	N=89
HI	% SP (95 % CI) dag 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	GMR dag 43 til dag 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
	% SC (95 % CI) dag 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
SRH		N=133	N=91	N=90
	% SP (95 % CI) Dag 43	100 % (97-100)	100 % (96-100)	100 % (96-100)
	GMR (95 % CI) dag 43 til dag 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)
	% SC (95 % CI) dag 43	98 % (95-100)	100 % (96-100)	99 % (94-100)

SP = seroprotektion

SC = serokonvertering

MN-resultater mod en A/Vietnam/1194/2004 tyder på en seroprotektionsrate på 99 % (95 % CI: 94-100), en serokonverteringsrate i området 97 % (95 % CI: 91-99) til 99 % (95 % CI: 96-100) og en GMR i området fra 29 (95 % CI: 25-35) til 50 (95 % CI: 44-58).

Oplysninger fra non-kliniske studier

Immunogenicitet

Immunogeniciteten af Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 er blevet evalueret i frittemodellen (studie LC-07). Immunogeniciteten af en enkelt dosis (12,5 mikrogram HA) eller to doser vaccine med

3 ugers interval blev evalueret ved hjælp af en standard HI-analyse. Pseudovira, der udtrykker HA og NA homologe proteiner:

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

og heterologe proteiner:

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

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

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

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

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

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

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

M2 IDCDC-RG78 UC (H5N1) clade 2.3.4.4b

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

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

mod Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8, blev anvendt som antigener.

To doser af vaccinen med 3 ugers mellemrum inducerede et signifikant antistofrespons mod den homologe stamme og de heterologe H5N1-stammer A/American wigeon/South Carolina/22-000345-001/2021 og A/Ezo red Fox/Hokkaido/1/2022 (H5N1) begge inden for samme clade 2.3.4.4b af vaccinen. Der blev observeret et let fald i GMT'er for alle stammerne ved måling 7 uger efter den anden vaccination. En enkelt dosis vaccine inducerede lavere, men stadig signifikante niveauer af HI-antistoffer.

Der blev ikke målt krydsreaktivitet (GMT < 1:10) for den heterologe pseudovirusstamme A/chicken/Ghana/AVL-76321VIR7050-39/2021 (H5N1) om end inden for samme clade 2.3.4.4b af vaccinen.

Der blev ikke observeret krydsreaktivitet mod H5-pseudovirusstammer uden for clade 2.3.4.4b.

Virkning

Virkning mod challenge med vira, der er homologe og heterologe med virusstammer, blev evalueret i frittemodellen (studie 765-N106857). Zoonotisk influenzavaccine H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) og zoonotisk influenzavaccine H5N1 (A/turkey/Turkey/2005 clade 2.2.1) blev testet. Dyrene fik én eller to doser vaccine indeholdende 3,75 eller 7,5 mikrogram antigen, efterfulgt af intranasal challenge på dag 42 efter den anden vaccinedosis med en letal dosis A/Vietnam/1203/04-virus.

Alle dyr, der fik 2 doser zoonotisk influenzavaccine H5N1, var beskyttet, og 94 % af de dyr, der fik en enkelt dosis zoonotisk influenzavaccine (H5N1), var beskyttet. 87 % af de dyr, der blev inficeret med en virus, der var heterolog til vaccinstammen, var beskyttet efter 2 doser vaccine og en enkelt dosis heterolog vaccine beskyttede 56 % af dyrene.

I et lignende studie blev intranasal challenge udskudt til ca. 4 måneder efter administration af den anden dosis vaccine (studie 780-N007104). I dette studie var 100 % af dyrene beskyttet mod homolog challenge, og 81 % af dyrene var beskyttet mod heterolog challenge. Vaccination beskyttede dyrene mod letal challenge, selv når HI-antistofniveauerne var lave eller ikke kunne detekteres.

I studie 673-N106850 var zoonotisk influenzavaccine H5N1 indeholdende 7,5 mikrogram antigen (A/Vietnam/1194/2004) immunogen og i stand til fuldt ud at beskytte mod mortalitet og reducere virusudskillelse i næseskylninger efter en letal homolog challenge. I studie CBI-PCS-008 var zoonotisk influenzavaccine H5N1 indeholdende enten 7,5 eller 15 mikrogram antigen (A/Vietnam/1194/2004) i stand til at reducere andelen af dyr med virusudskillelse samt mængden af udskilt virus efter en ikke-letal homolog challenge. Serologisk testning indikerede, at begge doser var immunogene og inducerede krydsreaktive antistoffer mod A/turkey/Turkey/1/2005 (studie VIV-PCS-001).

Virkning mod challenge med det heterologe virus A/Indonesia/5/2005 blev også testet (studie 2810200). Fritter fik én eller to doser vaccine (A/Vietnam/1194/2004). To doser vaccine

beskyttede 92 % af dyrene, og en enkelt dosis vaccine beskyttede 50 % af dyrene mod challenge med A/Indonesia/5/2005-virusen. Lungeskader var mindre hos de vaccinerede grupper. Viral shedding og virustiter i lungerne var også mindre, hvilket tyder på, at vaccination kan mindske risikoen for virusoverførsel.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der foreligger ingen non-kliniske sikkerhedsdata for Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8.

Non-kliniske data opnået med zoonotisk influenzavaccine H5N1 og med sæsoninflenzavaccine indeholdende MF59C.1-adjuvans viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser, lokal tolerance, hunlig fertilitet og reproduktions- og udviklingstoksicitet (til og med slutningen af amningsperioden).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Kaliumchlorid (E508)
Kaliumdihydrogenphosphat (E340)
Dinatriumphosphatdihydrat (E339)
Magnesiumchloridhexahydrat (E511)
Calciumchloriddihydrat (E509)
Vand til injektionsvæsker

Se pkt. 2 vedrørende adjuvanset

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

1 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,5 ml i fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med stempelprop (brombutylgummi).

Pakninger med 1 eller 10 fyldte injektionssprøjter. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 1 dosis på 0,5 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Vaccinen er klar til brug. Omrystes forsigtigt før brug.

Efter omrystning er det normale udseende af Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 en mælkehvid suspension.

Inspicér suspensionen visuelt inden administration. I tilfælde af eventuelle partikler og/eller abnormt udseende skal vaccinen kasseres.

Ikke anvendt vaccine samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 09. oktober 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EF foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indsendelse af PSUR'er, når Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus anvendes under en influenzapandemi:

I en pandemisk situation er den årlige hyppighed af indsendelse af PSUR'er muligvis ikke tilstrækkelig til sikkerhedsovervågning af en pandemisk vaccine, for hvilken der forventes høje eksponeringsniveauer inden for et kort tidsrum. En sådan situation kræver hurtig indberetning af sikkerhedsoplysninger, der i høj grad kan påvirke balancen mellem fordele og risici under en pandemi. Eksponeringsomfanget taget i betragtning er hurtig analyse af de samlede sikkerhedsoplysninger afgørende for lovmæssige beslutninger og beskyttelse af befolkningen, som skal vaccineres.

Derfor skal indehaveren af markedsføringstilladelsen, så snart pandemien erklæres, og den zoonotiske vaccine anvendes, indsende hyppigere, forenklede PSUR'er efter den tidsplan, der er defineret i risikostyringsplanen (RMP).

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

PAPÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte.
zoonotisk influenzavaccine (H5N8) (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En dosis på 0,5 ml indeholder: Influenzavirus-overfladeantigener (hæmagglutinin og neuraminidase) formeret i befrugtede hønseæg fra sunde hønsehold fra stammen:

A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-lignende stamme (CBER-RG8A) (clade 2.3.4.4b)
7,5 mikrogram hæmagglutinin

Adjuvans: MF59C.1-olie-i-vand-emulsion, der indeholder squalen, som oliefasen stabiliseret med polysorbitat 80, sorbitantrioleat, natriumcitrat og citronsyre.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid
Kaliumchlorid (E508)
Kaliumdihydrogenphosphat (E340)
Dinatriumphosphatdihydrat (E339)
Magnesiumchloridhexahydrat (E511)
Calciumchloriddihydrat (E509)
Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension.

1 fyldt injektionssprøjte (0,5 ml)
10 fyldte injektionssprøjter (0,5 ml)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Administreres intramuskulært i deltamusklen.

Læs indlægssedlen inden brug.

Omrystes forsigtigt før brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre æske for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Bortskaffes i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italien.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/xxxxxx EU/1/23/1761/001 1 fyldt sprøjte

EU/xxxxxx EU/1/23/1761/002 10 fyldte sprøjter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus
Injektionsvæske
Zoonotisk influenzavaccine H5N8
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Intramuskulær anvendelse

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte zoonotisk influenzavaccine (H5N8) (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt. 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus
3. Sådan får du Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus er en vaccine til brug til voksne fra 18 år og derover. Den er beregnet til at blive givet i forbindelse med udbrud af zoonotiske influenzavira (der kommer fra fugle) til forebyggelse af influenza forårsaget af influenza A-vira af H5-undertypen.

Zoonotiske influenzavira inficerer af og til mennesker og kan forårsage sygdom, der spænder fra en let infektion i de øvre luftveje (feber og hoste) til hurtig udvikling til kraftig lungebetændelse, akut respiratorisk distress syndrom, shock og endog dødsfald. Infektioner hos mennesker opstår primært ved kontakt med inficerede dyr og spredes ikke let mellem mennesker.

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus er også beregnet til at blive givet, når der er forventning om en mulig pandemi som følge af den samme eller en tilsvarende stamme.

Når en person får vaccinen, vil immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) skabe sin egen beskyttelse (antistoffer) mod sygdommen. Ingen af ingredienserne i vaccinen kan give influenza.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus

Du må ikke få Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus:

- hvis du tidligere har haft en pludselig, livstruende allergisk reaktion over for en af ingredienserne i Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus (angivet i pkt. 6) eller nogen af de stoffer, der kan være spor af i vaccinen: ægge- og kyllingeprotein, ovalbumin, formaldehyd, kanamycin og neomycinsulfat (antibiotika), hydrocortison eller cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB). Kendetegnene ved en allergisk reaktion kan være kløende hududslæt, åndenød og hævet ansigt eller tunge. I en pandemisk situation kan det dog være hensigtsmæssigt for dig at blive vaccineret med Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus under forudsætning af, at der er adgang til passende, akut medicinsk behandling, hvis det skulle blive nødvendigt i tilfælde af en allergisk reaktion.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus

- hvis du har haft en allergisk reaktion over for en af de ingredienser, der findes i vaccinen, ægge- og kyllingeprotein, ovalbumin, formaldehyd, kanamycin og neomycinsulfat (antibiotika), hydrocortison eller cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) (se pkt. 6. Yderligere oplysninger).
- hvis du har en alvorlig infektion med feber (over 38 °C). Hvis dette gælder for dig, vil din vaccination som regel blive udsat, indtil du har det bedre. En mindre infektion, såsom en forkølelse, er normalt ikke nogen hindring, men din læge eller sygeplejerske afgør, om du alligevel kan vaccineres med Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.
- hvis du har blødningsproblemer eller let får blå mærker.

Besvimelse kan opstå efter, eller endda før, enhver injektion med en kanyle. De skal derfor fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis De tidligere er besvimet i forbindelse med en injektion.

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus giver muligvis ikke fuld beskyttelse til alle, der vaccineres, især ældre personer, og personer med svækket immunforsvar, såsom HIV-patienter, eller personer med underliggende langvarige medicinske problemer, såsom diabetes, lungesygdom eller hjerteproblemer. Fortæl lægen, hvis du har et svagt immunforsvar eller et underliggende langvarigt medicinsk problem.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, **SKAL DU FORTÆLLE DET TIL LÆGEN ELLER SYGEPLEJERSKEN**, da det kan være, at vaccination ikke anbefales, eller at den skal udskydes.

Brug til børn

Børn fra 6 måneder til 17 år

Erfaringerne hos børn i alderen 6 måneder til 17 år er begrænsede. Vaccinering anbefales i øjeblikket ikke hos denne aldersgruppe.

Børn under 6 måneder

Vaccinering anbefales i øjeblikket ikke hos denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler, herunder lægemidler købt uden recept, eller du for nylig har fået en anden vaccine.

Hvis det ikke kan undgås at give Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus samtidig med andre vacciner, skal vaccinerne indsprøjtes i to forskellige lemmer. I sådanne tilfælde skal du være opmærksom på, at bivirkningerne kan være mere intense.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du får Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus. Din læge må vurdere fordelene og de mulige risici ved at give dig vaccinen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle af de virkninger, som er nævnt under pkt. 4 "Bivirkninger", kan muligvis påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus indeholder natrium og kalium

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige kaliumfri.

3. Sådan får du Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus

Lægen eller sygeplejersken vil give dig vaccinen i overensstemmelse med de officielle retningslinjer. Vaccinen vil blive sprøjtet ind i overarmsmusklen (deltamusklen). Vaccinen må aldrig gives i en blodåre.

Voksne fra 18 år og derover:

Der gives en dosis på 0,5 ml. Der bør gives endnu en dosis på 0,5 ml efter et interval på mindst 3 uger.

Erfaringerne hos ældre over 70 år er begrænsede.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Der kan opstå allergiske reaktioner efter vaccinationen, og de kan være alvorlige. Lægerne kender til denne risiko, og de har derfor udstyr til akut behandling til brug i disse tilfælde. Søg straks lægehjælp, hvis du oplever et eller flere af følgende tegn eller symptomer på en alvorlig allergisk reaktion: Vejtrækningsbesvær, hævelse, svimmelhed, hurtig puls, svedtendens og bevidstløshed..

Bivirkningerne nedenfor er opstået under kliniske studier med en vaccine, der ligner Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus, og som er baseret på en lignende virus (H5N1), under kliniske studier hos voksne, inklusive ældre og børn. Disse bivirkninger kan forekomme med Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.

Bivirkninger fra kliniske studier hos voksne *i alderen 18 år og derover*, inklusive ældre:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Smerter på injektionsstedet
- Hårdhed på injektionsstedet
- Rødme på injektionsstedet
- Hævelse på injektionsstedet
- Muskelsmerter
- Hovedpine
- Træthed
- Generel utilpashed
- Kulderystelser

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Blå mærker ved injektionsstedet
- Ledsmerter
- Feber
- Kvalme
- Svedtendens

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- Anafylaktisk shock (kraftig allergisk reaktion)

Disse bivirkninger forsvinder som regel inden for 1-2 dage uden behandling. SØG LÆGE, hvis bivirkningerne varer ved.

Bivirkninger hos personer med underliggende langvarige medicinske problemer, såsom diabetes, lungesygdom eller hjerteproblemer, og svækket immunforsvar, såsom hiv-patienter

Kvalme, ledsmerter, diarré og appetitløshed er meget hyppigt rapporterede bivirkninger. Endvidere er opkastning hyppigt rapporteret.

Bivirkninger fra kliniske studier hos børn (6 måneder til 17 år)

Meget almindelige bivirkninger for aldersgruppen 6 til 35 måneder var rødme på injektionsstedet, muskelsmerter, irritabilitet og usædvanlig gråd. Meget almindelige bivirkninger i aldersgruppen 36 måneder til 17 år var smerter, hovedpine og træthed.

Andre bivirkninger, som er set efter rutinemæssig brug:

Nedenstående bivirkninger er forekommet i dagene og ugerne efter vaccination med en anden vaccine, der er baseret på en lignende virus (H1N1). Disse bivirkninger kan måske også forekomme med Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.

- Udbredte hudreaktioner inklusive
 - Kløe
 - Nældefeber
 - Udslæt eller hævelse af hud og slimhinder
 - Angioødem (unormal hævelse af huden, sædvanligvis omkring øjne, af læber, tunge, hænder eller fødder, som følge af en allergisk reaktion)
- Mave-tarmlidelser såsom:
 - Kvalme
 - Opkastning
 - Mavesmerter
 - Diarré
- Hovedpine, svimmelhed, døsighed, besvimelse
- Neurologiske lidelser som
 - Stikkende eller pulserende smerte langs en eller flere nerver
 - Prikken
 - Krampe
 - Neuritis (nervebetændelse)
- Hævede lymfekirtler, hjertebanken (uregelmæssige eller kraftige hjerteslag), takykardi (hurtigere hjerteslag end normalt), svaghed, smerte i arme/ben og hoste, asteni (usædvanlig kraftsløshed)
- Allergiske reaktioner, muligvis med åndenød, hivende vejrtrækning, hævelse af svælget eller førende til et farligt fald i blodtrykket, som kan føre til shock, hvis det ikke behandles.

Data for børn og unge antyder et svagt fald i bivirkninger efter den anden dosis af vaccinen, uden øgning i forekomsten af feber.

Herudover er bivirkningerne i listen nedenfor set i dagene eller ugerne efter vaccination med vacciner, som gives rutinemæssigt hvert år for at forebygge sæsoninfluenza. Disse bivirkninger kan forekomme med Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.

- Lavt blodpladeantal, som kan medføre blødning eller blå mærker
- Vaskulitis (betændelse i blodkarrene, hvilket kan forårsage hududslæt, ledsmerter og nyreproblemer)

- Erythema multiforme (en slags allergisk hudreaktion, der forekommer som respons på lægemidler, infektioner eller sygdomme)
- Neurologiske lidelser som encephalomyelitis (betændelse i centralnervesystemet) og en slags lammelse, som kaldes Guillain-Barrés syndrom
- Hævelse, smerter og rødme på injektionsstedet, der dækker mere end 10 cm og varer mere end én uge (cellulitislignende reaktion på injektionsstedet)
- Kraftig hævelse af armen eller benet, der er injiceret, som varer mere end én uge

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus utilgængeligt for børn.

Brug ikke Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus efter den udløbsdato, der står på pakningen eller etiketten. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus indeholder

- Aktivt stof:

Influenzavirus-overfladeantigener (hæmagglutinin og neuraminidase)* fra stammen:

A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-lignende stamme (CBER-RG8A) (clade 2.3.4.4b)

7,5 mikrogram** pr. 0,5 ml dosis

* formeret i befrugtede hønseæg fra sunde hønsehold

** udtrykt som mikrogram hæmagglutinin.

- Adjuvans MF59C.1:

Vaccinen indeholder pr. 0,5 ml 9,75 mg squalen, 1,175 mg polysorbat, 1,175 mg sorbitantrioleat, 0,66 mg natriumcitrat og 0,04 mg citronsyre.

- Øvrige indholdsstoffer:

Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, kaliumchlorid, kaliumdihydrogenphosphat, dinatriumphosphatdihydrat, magnesiumchloridhexahydrat, calciumchloriddihydrat og vand til injektioner. Se punkt 2 - Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus indeholder natrium og kalium

Udseende og pakningsstørrelser

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus er en injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte. Suspensionen er en mælkevid væske.

Den leveres i en injektionssprøjte klar til brug med en enkelt dosis på 0,5 ml til injektion.

Pakninger med 1 eller 10 fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.