

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino influenzale zoonotico (H5N8) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Antigeni di superficie del virus dell'influenza (emoagglutinina e neuraminidasi)* del ceppo:

A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8) ceppo equivalente (CBER-RG8A) (clade 2.3.4.4b)
7,5 microgrammi**

per dose da 0,5 mL

* propagato in uova fertilizzate di gallina provenienti da allevamenti sani

** espresso in microgrammi di emoagglutinina (HA).

Adiuvante MF59C.1 contenente per dose da 0,5 mL:

squalene (9,75 mg), polisorbato 80 (1,175 mg), sorbitan trioleato (1,175 mg), sodio citrato (0,66 mg) e acido citrico (0,04 mg).

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus può contenere tracce di proteine delle uova e di pollo, ovoalbumina, kanamicina, neomicina solfato, formaldeide, idrocortisone e cetiltrimetilammonio bromuro, che sono utilizzati durante il processo di produzione (vedere paragrafo 4.3).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile (iniezione).

Il vaccino è un liquido bianco lattiginoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 è indicato per l'immunizzazione attiva contro il sottotipo H5 del virus A dell'influenza in soggetti di 6 mesi di età e oltre.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Soggetti di 6 mesi di età e oltre: devono essere somministrate due dosi (da 0,5 mL ciascuna), a distanza di almeno 3 settimane.

I dati relativi a una terza dose (booster) somministrata 6 mesi dopo la prima dose sono limitati (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 in soggetti di età inferiore a 6 mesi non sono state ancora stabilite.

Popolazione anziana

Non è richiesto un adeguamento della dose nei soggetti anziani di età ≥ 65 anni.

Intercambiabilità

Non sono disponibili dati a sostegno dell'intercambiabilità di Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 con altri vaccini monovalenti H5.

Modo di somministrazione

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 deve essere somministrato per iniezione intramuscolare, preferibilmente nella regione anterolaterale della coscia nei bambini nella prima infanzia o nella regione del muscolo deltoide della parte superiore del braccio nei soggetti di età superiore.

Il vaccino non deve in nessuna circostanza essere somministrato per via intravascolare, sottocutanea o intradermica.

Il vaccino non deve essere miscelato con altri vaccini o medicinali nella stessa siringa.

Per le precauzioni che devono essere prese prima della somministrazione del vaccino, vedere paragrafo 4.4.

4.3 Controindicazioni

Precedente reazione anafilattica (con pericolo di vita) al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo vaccino o a residui in tracce (proteine di uova e di pollo, ovoalbumina, kanamicina, neomicina solfato, formaldeide, idrocortisone e cetiltrimetilammonio bromuro) (vedere paragrafo 6.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità e anafilassi

È necessario prestare attenzione in caso di somministrazione di questo vaccino a persone con ipersensibilità nota al principio attivo, a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 e a residui (proteine delle uova e di pollo, ovoalbumina, kanamicina, neomicina solfato, formaldeide, idrocortisone e cetiltrimetilammonio bromuro).

Come per tutti i vaccini iniettabili, è raccomandata un'attenta osservazione per 15 minuti e devono sempre essere prontamente disponibili i trattamenti medici appropriati nel caso di rara comparsa di reazioni anafilattiche in seguito a somministrazione del vaccino.

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere rimandata nelle persone con malattia febbrile acuta o infezione acuta. La presenza di infezione minore e/o febbre leggera non deve determinare il rinvio della vaccinazione.

Reazioni correlate all'ansia

A seguito, o anche prima, di qualsiasi vaccinazione, possono verificarsi reazioni correlate all'ansia, incluse reazioni vasovagali (sincope), come risposta psicogena all'iniezione con ago. Questo fenomeno può essere accompagnato da vari disturbi neurologici come disturbi transitori della vista, parestesie e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. È importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare infortuni causati dal mancamento.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come per altre iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti sottoposti a terapia anticoagulante o affetti da trombocitopenia o disturbo della coagulazione (come emofilia), perché in tali soggetti possono manifestarsi sanguinamento o lividura in seguito alla somministrazione intramuscolare.

Soggetti immunocompromessi

Nei soggetti immunocompromessi la risposta anticorpale può essere insufficiente a conferire protezione (vedere paragrafo 5.1).

Durata della protezione

La durata della protezione dopo la schedula di vaccinazione primaria non è nota.

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

Per l'influenza A causata dai sottotipi H5 non è stato definito alcun correlato immunitario di protezione.

Sulla base delle risposte immunitarie umorali a Zoonotic Influenza Vaccine H5N1, dopo due dosi è possibile che una risposta immunitaria protettiva non venga prodotta in tutti i soggetti vaccinati.

Immunità da reattività crociata

Non esistono dati clinici sulla reattività crociata con Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8.

Non è noto il grado di risposta immunitaria che può essere indotto verso i virus dell'influenza A(H5) di sottotipi o cladi differenti da quelli del ceppo vaccinale Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 (vedere paragrafo 5.1 Informazioni da studi non-clinici).

Eccipienti

Sodio

Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Potassio

Questo vaccino contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono disponibili dati sulla somministrazione concomitante di Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 con altri vaccini. Se viene presa in considerazione la somministrazione concomitante con un altro vaccino, l'immunizzazione deve essere eseguita in arti differenti. Va evidenziato che le reazioni avverse possono essere potenziate.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi all'uso di Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 durante la gravidanza.

I dati limitati ottenuti da donne che hanno iniziato una gravidanza durante la partecipazione agli studi clinici con Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 o con simile vaccino pandemico H1N1 adiuvato con MF59C.1 erano insufficienti per rilevare rischi associati al vaccino durante la gravidanza.

Tuttavia si stima che, durante la pandemia H1N1 del 2009, le donne vaccinate durante la gravidanza con un vaccino pandemico H1N1 simile a Zoonotic Influenza Vaccine H5N1, contenente la stessa quantità di adiuvante MF59C.1 di Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8, siano state più di 90 000.

Gli eventi avversi segnalati spontaneamente in fase post-marketing e uno studio interventistico non indicano effetti dannosi diretti o indiretti dell'esposizione al vaccino H1N1 sulla gravidanza.

Inoltre, due ampi studi osservazionali destinati a valutare la sicurezza dell'esposizione al vaccino H1N1 durante la gravidanza non hanno mostrato alcun aumento delle percentuali di diabete gestazionale, preeclampsia, aborti, nati morti, basso peso alla nascita, prematurità, morti neonatali e malformazioni congenite in quasi 10 000 donne in gravidanza vaccinate e nei loro figli in confronto ai controlli non vaccinati.

Poiché l'uso di Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 non è previsto in situazioni di emergenza, come misura precauzionale, la sua somministrazione durante la gravidanza può essere rinviata.

Gli operatori sanitari devono valutare i benefici e i rischi potenziali della somministrazione del vaccino in donne in gravidanza tenendo presente le raccomandazioni ufficiali.

Allattamento

Non sono disponibili dati relativi all'uso di Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 durante l'allattamento.

Prima di somministrare Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 durante l'allattamento devono essere valutati i benefici potenziali per la donna e i rischi per il bambino.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità umana con Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8. In uno studio effettuato sui conigli, Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 non ha mostrato tossicità riproduttiva e dello sviluppo (vedere paragrafo 5.3). La fertilità maschile non è stata valutata negli animali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti elencati nel paragrafo 4.8 possono alterare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Non esistono dati clinici con Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8) ceppo equivalente (CBER-RG8A) (clade 2.3.4.4b).

La sicurezza di Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 è desunta dai dati di sicurezza di Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 (almeno 7,5 microgrammi (mcg) di HA, con adiuvante MF59C.1) contenente il ceppo A turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG 23) (clade 2.2.1) o A Vietnam/1194/2004 (NIBRG-14) (clade 1).

Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 Seqirus è stato valutato in bambini sani (da 6 mesi a 17 anni di età), in adulti sani (da 18 a 60 anni di età) e anziani sani (sopra i 60 anni di età) dopo un ciclo di vaccinazione primaria al giorno 1 e al giorno 22 e una vaccinazione di richiamo.

La sicurezza del vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1 contenente il ceppo A/turkey/Turkey/1/2005 o il ceppo A/Vietnam/1194/2004 è stata valutata in nove studi clinici in soggetti sani che hanno coinvolto 5 055 adulti e anziani (7,5 o 15 microgrammi di emoagglutinina, HA) e bambini (7,5 microgrammi di HA). Sono stati coinvolti 4 041 soggetti adulti di età compresa tra 18 e 60 anni, e 540 soggetti anziani di età pari e superiore a 61 anni. La popolazione pediatrica comprendeva 214 soggetti da 6 a 35 mesi di età, 167 soggetti da 3 a 8 anni di età e 93 soggetti da 9 a 17 anni di età.

Il profilo di sicurezza complessivo è risultato simile tra le popolazioni adulta, anziana e pediatrica.

A prescindere dalla dose dell'antigene o dalla fascia d'età, la maggior parte delle reazioni avverse locali e sistemiche dopo la somministrazione è stata di breve durata, con insorgenza in prossimità del momento della vaccinazione e di lieve o moderata severità. In tutti gli studi è stata notata una tendenza generale verso una diminuzione delle segnalazioni delle reazioni avverse locali dopo la seconda vaccinazione rispetto alla prima.

Negli adulti di età compresa tra 18 e 60 anni, le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza ($\geq 10\%$) sono state dolore in sede di iniezione (59%), mialgia (34%), cefalea (26%), arrossamento in sede di iniezione (24%), stanchezza (24%), indurimento in sede di iniezione (21%), tumefazione in sede di iniezione (15%), brividi (13%) e malessere (13%).

Nei soggetti anziani (≥ 61 anni), le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza ($\geq 10\%$) sono state dolore in sede di iniezione (35%), mialgia (24%), arrossamento in sede di iniezione (17%), cefalea (16%), brividi (12%), stanchezza (10%) e malessere (10%).

Nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 3 e 17 anni, le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza ($\geq 10\%$) sono state dolore in sede di iniezione (95%), cefalea (61%), mialgia (60%), stanchezza (41%), arrossamento in sede di iniezione (60%), indurimento in sede di iniezione (34%), tumefazione in sede di iniezione (34%), malessere (32%), nausea (25%), brividi (19%), sudorazione (18%), diarrea (18%) ed ecchimosi in sede di iniezione (16%).

Nei lattanti e nei bambini della prima infanzia di età compresa tra 6 e 35 mesi, le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza ($\geq 10\%$) sono state arrossamento in sede di iniezione (62%), irritabilità (57%), dolorabilità (55%), pianto insolito (48%), sonnolenza (45%), indurimento in sede di iniezione (38%), tumefazione in sede di iniezione (37%), cambiamento delle abitudini alimentari (36%), diarrea (34%), febbre (27%), ecchimosi in sede di iniezione (19%), vomito (10%), sudorazione (10%) e sudorazione insolita (10%).

Tabella delle reazioni avverse

Le segnalazioni sollecitate e non sollecitate di reazioni avverse riportate dopo qualsiasi dose di vaccino (cioè prima dose, seconda dose o dose di richiamo) nelle varie fasce d'età dei soggetti sono

elencate secondo la seguente convenzione sulla frequenza e la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$).

Tabella 1. Reazioni avverse al farmaco

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Disturbi del sistema immunitario				Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Cambiamento delle abitudini alimentari ¹	Perdita dell'appetito		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			
Patologie gastrointestinali	Nausea ² , diarrea ² , vomito ²			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sudorazione ² , sudorazione insolita ¹		Orticaria	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Artralgia		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Tumefazione in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, dolorabilità in sede di iniezione ¹ , indurimento in sede di iniezione, arrossamento in sede di iniezione, ecchimosi in sede di iniezione ² , stanchezza, malessere, brividi/tremori, malessere, sonnolenza ¹ , irritabilità ¹ , pianto insolito ¹ , febbre ³	Emorragia in sede di iniezione		

¹ Segnalato solo nei soggetti pediatrici da 6 a 35 mesi di età

² Segnalata con frequenza comune negli adulti (18-60 anni) e negli anziani (≥ 61 anni)

³ Segnalata con frequenza molto comune solo nei soggetti pediatrici da 6 mesi a 8 anni di età. Segnalata con frequenza comune negli adolescenti e negli adulti da 9 a 60 anni di età e con frequenza non comune negli anziani (≥ 61 anni).

La maggior parte di questi effetti indesiderati scompare senza trattamento generalmente entro 3 giorni.

Studi clinici in popolazioni particolari

Le reazioni avverse in popolazioni particolari sono state valutate in due studi clinici, V87_25 e V87_26, comprendenti soggetti adulti (18-60 anni) e anziani (≥ 61 anni) affetti da malattie di base (N = 294) o immunodepressione (N = 295).

Negli studi V87_25 e V87_26, la sicurezza di Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 nei soggetti sani adulti e anziani è stata coerente con i dati di sicurezza ottenuti in studi clinici precedenti. Tuttavia, nei soggetti immunodepressi di età compresa tra 18 e 60 anni, sono state segnalate percentuali lievemente più alte di nausea (13,0%). Inoltre, sia nei soggetti adulti che in quelli anziani, immunodepressi o con malattie di base, sono state segnalate percentuali più alte di artralgia (fino al 23,3%).

Le seguenti reazioni avverse sollecitate sono state inoltre raccolte in questi due studi e segnalate con le seguenti frequenze in tutti i soggetti che hanno ricevuto Zoonotic Influenza Vaccine H5N1, indipendentemente dall'età o dalle condizioni di salute: diarrea (fino all'11,9%), perdita dell'appetito (fino al 10,9%) e vomito (fino all'1,7%). In entrambi gli studi, nei soggetti con malattie di base e immunodepressione sono state segnalate frequenze più alte di diarrea, perdita dell'appetito e vomito rispetto ai soggetti sani (indipendentemente dall'età).

Sorveglianza post-marketing

Non esiste alcuna esperienza post-marketing per Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8.

Oltre agli eventi avversi elencati rilevati dagli studi clinici, i seguenti eventi avversi sono stati segnalati dalla sorveglianza post-marketing con un vaccino pandemico H1N1 simile a Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 (autorizzato per l'uso dai 6 mesi di età in poi durante la pandemia influenzale del 2009, contenente lo stesso adiuvante MF59 e prodotto con lo stesso processo).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Linfoadenopatia

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche, anafilassi compresa dispnea, broncospasmo, edema della laringe, che in rari casi portano a shock

Patologie del sistema nervoso

Capogiro, sonnolenza, sincope, presincope, nevralgia, parestesia, convulsioni e neurite

Patologie cardiache

Palpitazioni, tachicardia

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Tosse

Patologie gastrointestinali

Dolore addominale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni cutanee generalizzate comprendenti prurito, eruzione cutanea non specifica, angioedema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Debolezza muscolare, dolore agli arti

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Astenia

I successivi ulteriori eventi avversi sono stati riportati nell'ambito della sorveglianza post-marketing di vaccini trivalenti stagionali non adiuvati in tutte le fasce di età e di un vaccino influenzale trivalente stagionale a subunità, adiuvato con MF59, approvato per l'uso in persone anziane di età uguale e superiore a 65 anni:

Patologie del sistema emolinfopoietico

Trombocitopenia (in alcuni casi conte piastriniche inferiori a 5 000/mm³ e reversibili)

Patologie del sistema nervoso

Disturbi neurologici quali encefalomyelitis e sindrome di Guillain-Barré

Patologie vascolari

Vasculite che può essere associata a transitorio coinvolgimento renale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Eritema multiforme

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Gonfiore esteso dell'arto sede di iniezione che dura più di una settimana, reazione simile alla cellulite in sede di iniezione (alcuni casi di tumefazione, dolore e arrossamento più grande di 10 cm e che dura più di 1 settimana)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccino influenzale, codice ATC Code: J07BB02.

Meccanismo d'azione

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 fornisce un'immunizzazione attiva contro il ceppo del virus dell'influenza contenuto nel vaccino. Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 induce anticorpi umorali nei confronti delle emoagglutinine dei virus A dell'influenza del sottotipo H5. Questi

anticorpi neutralizzano i virus dell'influenza. Livelli specifici di titoli anticorpali di inibizione dell'emoagglutinazione (HI) post-vaccinazione con vaccino dell'influenza inattivato non sono stati correlati alla protezione dal virus dell'influenza; tuttavia, i titoli anticorpali di HI sono stati utilizzati come misura dell'efficacia del vaccino. L'anticorpo contro un tipo o sottotipo di virus dell'influenza conferisce una protezione limitata o non conferisce alcuna protezione nei confronti di un altro. Inoltre, l'anticorpo a una variante antigenica del virus dell'influenza può non proteggere da una nuova variante antigenica dello stesso tipo o sottotipo. Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 contiene l'adiuvante MF59C.1 (MF59), concepito per aumentare e ampliare la risposta immunitaria antigene-specifica e prolungare la durata della risposta immunitaria.

Efficacia clinica

Non esistono dati clinici con Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8) ceppo equivalente (CBER-RG8A) (clade 2.3.4.4b). Sono riassunti i risultati degli studi clinici condotti con Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 contenente il ceppo A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG 23) (clade 2.2.1) o A/Vietnam/1194/2004 (NIBRG-14) (clade 1).

Risposta immunitaria a Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 A/Vietnam/1194/2004 e A/turkey/Turkey/1/2005

Adulti (18-60 anni)

È stato condotto uno studio clinico di fase II (V87P1) con Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) in 312 adulti sani. Due dosi di Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 sono state somministrate con un intervallo di tre settimane a 156 adulti sani. L'immunogenicità è stata valutata in 149 soggetti.

In uno studio clinico di fase III (V87P13) sono stati reclutati 2 693 soggetti adulti e 2 566 hanno ricevuto due dosi di Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) somministrato con un intervallo di tre settimane. I risultati di immunogenicità sono stati valutati in un sottogruppo (N = 197) di soggetti.

In un terzo studio clinico (V87P11) sono stati arruolati 194 soggetti adulti che hanno ricevuto due dosi di Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005) somministrate con un intervallo di tre settimane. L'immunogenicità è stata valutata in 182 soggetti.

Il tasso di sieroprotezione, il tasso di sieroconversione e il fattore di sieroconversione dell'anticorpo anti-HA verso il ceppo H5N1 A/Vietnam/1194/2004 e H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 in soggetti adulti, determinati tramite test di Single Radial Haemolysis (SRH) sono riportati di seguito (Tabella 2).

Tabella 2. Risposte immunitarie verso H5N1 A/Vietnam/1194/2004 e H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005

Anticorpo anti-HA (SRH)	Studio V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N = 149	Studio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N = 197	Studio V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 giorni dopo la 2 ^a dose N = 182
tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Tasso di sieroconversione (IC 95%)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Fattore di sieroconversione (IC 95%)*	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

* sieroprotezione: area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

- ** la sieroconversione è stata definita come un'area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ nei soggetti sieronegativi al basale (area SRH al giorno 1 $\leq 4 \text{ mm}^2$) o come un aumento significativo (almeno 50%) dell'area SRH nei soggetti sieropositivi al basale (area SRH al giorno 1 $> 4 \text{ mm}^2$)
- *** rapporti delle medie geometriche (GMR) di SRH

I risultati del test di microneutralizzazione (MN) verso A/Vietnam/1194/2004 omologo indicano un tasso di sieroprotezione e di sieroconversione che varia dal 67% (60-74) all'85% (78-90) e dal 65% (58-72) all'83% (77-89), rispettivamente. La risposta immunitaria alla vaccinazione determinata tramite test MN è in linea con i risultati ottenuti tramite test SRH.

Nello studio V87P11 i risultati del test MN verso A/turkey/Turkey/1/2005 indicano un tasso di sieroprotezione e di sieroconversione rispettivamente pari a 85% (79-90) e 93% (89-96).

La risposta immunitaria alla vaccinazione valutata dal test MN è in linea con i risultati ottenuti con SRH.

La persistenza di anticorpi dopo la vaccinazione primaria in questa popolazione è stata determinata tramite i test di hemagglutination inhibition (HI), SRH e MN. Rispetto ai livelli di anticorpi ottenuti al giorno 43 dopo il completamento dei cicli di vaccinazione primaria, i livelli di anticorpi al giorno 202 si erano ridotti da 1/5 a 1/2 rispetto ai livelli precedenti.

Anziani (≥ 61 anni)

Il tasso di sieroprotezione, il tasso di sieroconversione e il fattore di sieroconversione dell'anticorpo anti-HA verso il ceppo H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 e A/turkey/Turkey/1/2005) in soggetti di età pari o superiore a 61 anni (un numero limitato di soggetti aveva un'età superiore a 70 anni; N = 123), determinati tramite test SRH valutato in tre studi clinici, sono riportati di seguito (Tabella 3).

Tabella 3. Risposte immunitarie verso H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 e A/turkey/Turkey/1/2005) in soggetti di età pari o superiore a 61 anni^a determinate tramite test SRH

Anticorpo anti-HA (SRH)	Studio V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N = 84 ^a	Studio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N = 210 ^b	Studio V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 giorni dopo la 2 ^a dose N = 132 ^c
tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
tasso di sieroconversione (IC 95%)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
fattore di sieroconversione (IC 95%)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

^a età 62-88 anni; ^b età 61-68 anni; ^c età 61-89 anni

* sieroprotezione: area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** la sieroconversione è stata definita come un'area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ nei soggetti sieronegativi al basale (area SRH al giorno 1 $\leq 4 \text{ mm}^2$) o come un aumento significativo (almeno 50%) dell'area SRH nei soggetti sieropositivi al basale (area SRH al giorno 1 $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR di SRH

I risultati MN verso A/Vietnam/1194/2004 omologo (studi V87P1 e V87P13) indicano un tasso di sieroprotezione e di sieroconversione che varia dal 57% (50-64) al 79% (68-87) e dal 55% (48-62) al 58% (47-69), rispettivamente. I risultati MN, simili ai risultati del test SRH, hanno dimostrato una forte risposta immunitaria dopo il completamento dei cicli di vaccinazione primaria in una popolazione di soggetti anziani.

Nello studio V87P11, i risultati del test MN verso A/turkey/Turkey/1/2005 indicano un tasso di sieroprotezione e di sieroconversione rispettivamente pari a 68% (59-75) e 81% (74-87).

La risposta immunitaria alla vaccinazione valutata dal test MN è in linea con i risultati ottenuti con SRH.

La persistenza di anticorpi dopo la vaccinazione primaria nei soggetti anziani come determinato tramite test HI, SRH e MN era ridotta da 1/2 a 1/5 rispetto ai loro livelli di post vaccinazione al giorno 202 rispetto al giorno 43 dopo il completamento dei cicli di vaccinazione primaria. Fino al 50% (N = 33) dei soggetti anziani di età compresa tra 62 e 88 anni immunizzati con Zoonotic Influenza Vaccine (H5N1) nello studio V87P1 risultava sieroprotetto a sei mesi.

Una terza dose (richiamo) di Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 è stata somministrata dai 6 mesi in poi dopo la vaccinazione primaria. I risultati sono dimostrati dal test SRH.

Il tasso di sieroprotezione, il tasso di sieroconversione e il fattore di sieroconversione dell'anticorpo anti-HA verso il ceppo H5N1 A/Vietnam/1194/2004, determinati tramite test SRH, sono riportati di seguito (Tabella 4).

Tabella 4. Risposte immunitarie verso H5N1 A/Vietnam/1194/2004 determinate tramite test SRH

	Studio V87P1 Adulti richiamo dopo la 2^a dose	Studio V87P2 Adulti richiamo dopo la 2^a dose	Studio V87P1 Anziani richiamo dopo la 2^a dose
SRH	N = 71	N = 13	N = 38
tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
tasso di sieroconversione (IC 95%)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
fattore di sieroconversione (IC 95%***)	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* sieroprotezione: area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** la sieroconversione è stata definita come un'area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ nei soggetti sieronegativi al basale (area SRH al giorno 1 $\leq 4 \text{ mm}^2$) o come un aumento significativo (almeno 50%) dell'area SRH nei soggetti sieropositivi al basale (area SRH al giorno 1 $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR di SRH

Memoria immunitaria a lungo termine stimolata da una singola dose di richiamo

Una singola vaccinazione con Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) ha indotto una risposta sierologica alta e veloce in soggetti immunizzati 6-8 anni prima con due dosi di un diverso surrogato di vaccino contro l'H5, avente la stessa formulazione di Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 ma con il ceppo H5N3.

In uno studio clinico di fase I (V87P3), soggetti adulti di 18-65 anni immunizzati 6-8 anni prima con 2 dosi di vaccino H5N3/A/Duck/Singapore/97 adiuvato con MF59 hanno ricevuto 2 dosi di richiamo di Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 (A/Vietnam/1194/2004). I risultati SRH dopo la prima dose, che simulano l'immunizzazione primaria pre-pandemica più una singola dose di richiamo eterologa, hanno evidenziato tassi di sieroprotezione e sieroconversione del 100% (74-100) e un aumento di 18 volte dell'area SRH (GMR).

Programmi di vaccinazione alternativi

In uno studio clinico che valuta 4 diversi programmi di vaccinazione in 240 soggetti dai 18 ai 60 anni, dove la seconda dose veniva somministrata dopo 1, 2, 3 o 6 settimane dopo la prima dose di Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 (A/Vietnam/1194/2004), tutti i gruppi sottoposti a ciclo di vaccinazione dopo 3 settimane dalla seconda vaccinazione hanno raggiunto livelli elevati di anticorpi, come determinato mediante SRH. I tassi di sieroprotezione SRH erano compresi tra 86% e 98%, i tassi di sieroconversione tra 64% e 90%, e GMR era compreso tra 2,92 e 4,57. La dimensione della risposta

immunitaria era più bassa nel gruppo che aveva ricevuto la seconda dose 1 settimana dopo ed era più alta nei gruppi con cicli di intervallo più lungo.

Soggetti con malattie di base o immunodepressione

L'immunogenicità di Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005) in soggetti adulti (18-60 anni) e anziani (≥ 61 anni) con malattie di base (studio V87_25) o immunodepressione (prevalentemente soggetti con infezione da HIV) (studio V87_26) in confronto con adulti (18-60 anni) e anziani (≥ 61 anni) sani è stata valutata in due studi clinici randomizzati, di fase III controllati (con un vaccino influenzale stagionale, trivalente, inattivato, a subunità, adiuvato con MF59, approvato per l'uso in soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni). Negli studi V87_25 e V87_26, rispettivamente 96 e 67 soggetti erano di età superiore a 70 anni. In entrambi gli studi, l'immunogenicità di Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 è stata dimostrata mediante i saggi HI, SRH e MN sia dopo la prima che dopo la seconda dose.

L'area media geometrica, il tasso di sieroprotezione, il tasso di sieroconversione e il fattore di sieroconversione dell'anticorpo anti-HA verso il ceppo H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, determinati tramite test SRH 21 giorni dopo la seconda dose, sono riportati di seguito (Tabella 5).

Tabella 5. Risposte immunitarie verso H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 determinate tramite test SRH 21 giorni dopo la 2^a dose

Studio V87_25				
	Adulti (20-60 anni) ^a	Adulti (19-60 anni) ^a	Anziani (61-84 anni) ^a	Anziani (61-79 anni) ^a
Anticorpi anti-HA (SRH)	Malattie di base N = 140	Sani N = 57	Malattie di base N = 143	Sani N = 57
Area media geometrica (IC 95%)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Tasso di sieroconversione (IC 95%)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Fattore di sieroconversione (IC 95%)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Studio V87_26				
	Adulti (20-60 anni) ^a	Adulti (18-59 anni) ^a	Anziani (61-84 anni) ^a	Anziani (61-91 anni) ^a
Anticorpi anti-HA (SRH)	Immuno- depressi N = 143	Sani N = 57	Immuno- depressi N = 139	Sani N = 62
Area media geometrica (IC 95%)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Tasso di sieroconversione (IC 95%)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Fattore di sieroconversione (IC 95%)**	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 intervallo d'età effettivo della popolazione arruolata

* misurato mediante saggio SRH sieroprotezione: area SRH ≥ 25 mm², sieroconversione: area SRH ≥ 25 mm² nei soggetti con area SRH al basale ≤ 4 mm² o aumento minimo del 50% dell'area SRH nei soggetti con > 4 mm².

** rapporti media geometrica per SRH

I risultati HI dei due studi clinici hanno evidenziato valori più bassi di quelli ottenuti in studi precedenti. I tassi di sieroconversione nei confronti di A/turkey/Turkey/1/2005 omologo sono stati compresi tra il 37,50% e il 43,10% negli adulti sani e tra il 19,18% e il 26,47% negli adulti immunodepressi o con malattie di base, rispettivamente; i tassi di sieroconversione sono stati compresi tra il 21,43% e il 30,65% nei soggetti anziani sani e tra il 24,49% e il 27,86% nei soggetti anziani immunodepressi o con malattie di base. Per i tassi di sieroprotezione sono state osservate tendenze simili in entrambi gli studi.

I risultati MN nei confronti di A/turkey/Turkey/1/2005 omologo indicano un tasso di sieroconversione del 66,67% negli adulti sani e tassi compresi tra il 33,57% e il 54,14% negli adulti immunodepressi o con malattie di base, rispettivamente; i tassi di sieroconversione sono stati compresi tra il 24,39% e il 29,03% nei soggetti anziani sani e tra il 31,65% e il 39,42% nei soggetti anziani immunodepressi o con malattie di base. Per i tassi di sieroprotezione sono state osservate tendenze simili in entrambi gli studi.

In entrambi gli studi V87_25 e V87_26, i livelli anticorpali più bassi (misurati con i saggi HI, SRH e MN) e i tassi di sieroprotezione ridotti nei soggetti adulti e anziani (≥ 61 anni) con malattie di base o immunodepressi suggeriscono che Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 potrebbe non indurre lo stesso livello di protezione nei confronti del ceppo A/H5N1 ottenuto negli adulti sani (vedere paragrafo 4.4). Questi studi hanno fornito dati di immunogenicità limitati nei soggetti affetti da alcune malattie di base (in particolare, compromissione renale e malattia cardiovascolare periferica) e immunodepressi (in particolare, riceventi di trapianto e pazienti in terapia oncologica). In questi studi, anche nei soggetti anziani sani sono stati misurati livelli anticorpali più bassi e tassi di sieroprotezione ridotti nei confronti di H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 omologo rispetto agli adulti sani, benché studi precedenti avessero evidenziato l'induzione di una risposta immunogenica sufficiente nei confronti dei ceppi H5N1 (vedere sopra per i dati negli anziani).

Popolazione pediatrica

L'immunogenicità di aH5N1 nella popolazione pediatrica è stata valutata negli studi V87P6 e V87_30.

Lo studio V87P6 è stato condotto con Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) in 471 bambini dai 6 mesi ai 17 anni di età. Due dosi (7,5 microgrammi di HA con adiuvante MF59 al 100%, 0,5 mL ciascuna) di Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 sono state somministrate con un intervallo di tre settimane e una terza dose (7,5 microgrammi di HA con adiuvante MF59 al 100%, 0,5 mL) 12 mesi dopo la prima dose. Dopo 3 settimane dalla seconda dose (giorno 43) tutte le fasce d'età (cioè da 6 a 35 mesi, da 3 a 8 anni e da 9 a 17 anni) hanno raggiunto livelli elevati di anticorpi verso (A/Vietnam/1194/2004) come evidenziato dai test SRH e HI, e presentati nella tabella in basso (Tabella 6).

Tabella 6. Risposte immunitarie verso H5N1 A/Vietnam/1194/2004, determinate tramite test HI e SRH 21 giorni dopo la 2^a dose in soggetti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e 18 anni

		Bambini (da 6 a 35 mesi)	Bambini (da 3 a 8 anni)	Adolescenti (da 9 a 17 anni)
		N = 134	N = 91	N = 89
HI	Tasso di sieroprotezione (IC 95%)* Giorno 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Tasso di sieroconversione (IC 95%)** Giorno 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80--94)
	Fattore di sieroconversione*** da giorno 43 a giorno 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N = 133	N = 91	N = 90
	Tasso di sieroprotezione (IC 95%)° Giorno 43	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Tasso di sieroconversione (IC 95%)°° Giorno 43	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Fattore di sieroconversione (IC 95%)°°° da giorno 43 a giorno 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Sieroprotezione definita come titolo di HI $\geq$ 1:40

** Sieroconversione definita come titolo non rilevabile a $\geq$ 1:40 o aumento di 4 volte rispetto al titolo rilevabile al giorno 1

*** Rapporti media geometrica per i titoli di HI

° Sieroprotezione: area SRH $\geq$ 25 mm²

°° La sieroconversione è stata definita come un'area SRH $\geq$ 25 mm² nei soggetti sieronegativi al basale (area SRH al giorno 1 $\leq$ 4 mm²) o come un aumento significativo (almeno 50%) dell'area SRH nei soggetti sieropositivi al basale (area SRH al giorno 1 $>$ 4 mm²)

°°° Rapporti delle medie geometriche di SRH

I risultati MN verso A/Vietnam/1194/2004 indicano un tasso di sieroprotezione del 99% (IC 95%: 94-100), un tasso di sieroconversione che varia dal 97% (IC 95%: 91--99) al 99% (IC 95%: 96-100) e un intervallo di GMR che varia da 29 (IC 95%: 25-35) a 50 (IC 95%:44-58).

Lo studio V87_30 era uno studio multicentrico randomizzato, in cieco per l'osservatore, per la misurazione dell'immunogenicità di sei formulazioni in termini di rapporto tra H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 e adiuvante MF59. In questo studio, 420 soggetti pediatrici da 6 mesi a 8 anni di età sono stati suddivisi in due coorti di età: da 6 a 35 mesi (N = 210) e da 3 a 8 anni (N = 210).

Il vaccino è stato somministrato in due iniezioni separate, a 3 settimane di distanza. I livelli di anticorpi diretti contro A/turkey/Turkey/1/2005 sono stati misurati mediante test HI e MN tre settimane dopo la seconda vaccinazione (giorno 43). La risposta immunologica per la formulazione approvata (7,5 microgrammi di HA con adiuvante MF59 al 100%, dose da 0,5 mL) e la formulazione dello studio con metà del contenuto di antigene (3,75 microgrammi di HA con adiuvante MF59 al 100%, dose da 0,5 mL) è presentata di seguito (Tabella 7).

Tabella 7. Risposte immunitarie verso H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 mcg e 3,75 mcg, determinate tramite test HI e MN 21 giorni dopo la 2^a dose in soggetti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e 8 anni

Formulazione		7,5 microgrammi HA/ adiuvante MF59 al 100%		3,75 microgrammi HA/ adiuvante MF59 al 100%	
Fasce d'età		da 6 a 35 mesi	da 3 a 8 anni	da 6 a 35 mesi	da 3 a 8 anni
		N = 31	N = 36	N = 36	N = 33
HI	Tasso di sieroprotezione (IC 95%)* giorno 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Tasso di sieroconversione (IC 95%)** giorno 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Fattore di sieroconversione (IC 95%*** da giorno 43 a giorno 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% con titolo $\geq 1:40$ (IC 95%) giorno 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Tasso di sieroconversione (IC 95%)** giorno 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Fattore di sieroconversione (IC 95%*** da giorno 43 a giorno 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Sieroprotezione definita come titolo di HI $\geq 1:40$

** Sieroconversione definita come titolo non rilevabile a $\geq 1:40$ o aumento di 4 volte rispetto al titolo rilevabile al giorno 1

*** Rapporti media geometrica per i titoli

Informazioni da studi non-clinici

Immunogenicità

L'immunogenicità of Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 è stata valutata in un modello di furetti (studio LC-07). L'immunogenicità di una vaccinazione con dose singola (12,5 microgrammi di HA) o due dosi a distanza di 3 settimane è stata valutata tramite test HI standard. Pseudovirus che esprimono proteine omologhe HA e NA:

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

e proteine eterologhe:

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

a Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 sono stati utilizzati come antigeni.

Due dosi del vaccino a 3 settimane di distanza hanno indotto una risposta anticorpale significativa verso il ceppo omologo e i ceppi H5N1 eterologhi A/American wigeon/South Carolina/22-000345-001/2021 e A/Ezo red Fox/Hokkaido/1/2022 (H5N1), entrambi nello stesso clade 2.3.4.4b del vaccino.

Una lieve riduzione delle medie geometriche dei titoli (*geometric mean titres*, GMT) è stata osservata alla misurazione eseguita 7 settimane dopo la seconda dose. Una vaccinazione con dose singola ha indotto livelli di anticorpi di HI inferiori, ma comunque significativi.

Nessuna reattività crociata è stata rilevata ($\text{GMT} < 1:10$) per il ceppo dello pseudovirus eterologo A/chicken/Ghana/AVL-76321VIR7050-39/2021 (H5N1), sebbene all'interno dello stesso clade 2.3.4.4b del vaccino.

Nessuna reattività crociata è stata osservata nei confronti dei ceppi H5 dello pseudovirus al di fuori del clade 2.3.4.4b.

Efficacia

È stata valutata non clinicamente la capacità del vaccino di indurre una protezione contro i ceppi vaccinali omologhi ed eterologhi impiegando un modello basato sull'esposizione di furetti all'infezione (studio 765-N106857). Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 clade 1) e Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005 clade 2.2.1) sono stati testati. Gli animali hanno ricevuto una o due dosi di vaccino contenente 3,75 o 7,5 microgrammi di antigene, seguite da un'infezione sperimentale per via intranasale il giorno 42 dopo la seconda dose di vaccino con una dose letale di A/Vietnam/1194/04.

Tutti gli animali che hanno ricevuto 2 dosi di Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 sono risultati protetti e il 94% degli animali che hanno ricevuto una singola dose di Zoonotic Influenza Vaccine (H5N1) è risultato protetto. L'87% degli animali è risultato protetto contro l'esposizione eterologa al ceppo del vaccino dopo 2 dosi di vaccino e una singola dose di vaccino eterologo ha protetto il 56% degli animali.

In uno studio simile, l'esposizione per via intranasale è stata ritardata fino a circa 4 mesi dopo che la seconda dose del vaccino era stata somministrata (studio 780-N007104). In questo studio il 100% degli animali è stato protetto dall'esposizione omologa e l'81% degli animali è stato protetto dall'esposizione eterologa. La vaccinazione ha protetto gli animali dall'esposizione letale anche quando i titoli di anticorpo HI erano bassi o non osservabili.

Nello studio 673-N106850, Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 contenente 7,5 microgrammi di antigene (A/Vietnam/1194/2004) è risultato immunogenico, in grado di proteggere completamente dalla mortalità e di ridurre la diffusione virale dai lavaggi nasali dopo un'esposizione omologa letale. Nello studio CBI-PCS-008, Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 contenente 7,5 o 15 microgrammi di antigene (A/Vietnam/1194/2004) è stato in grado di ridurre la percentuale di animali che diffondevano il virus così come l'entità della diffusione virale dopo un'esposizione omologa non letale. I test sierologici hanno indicato che entrambe le dosi sono state immunogeniche e hanno indotto anticorpi da reattività crociata nei confronti di A/turkey/Turkey/1/2005 (studio VIV-PCS-001).

È stata testata anche l'efficacia contro l'esposizione all'infezione con il virus eterologo A/Indonesia/5/2005 (studio 2810200). I furetti hanno ricevuto una o due dosi di vaccino (A/Vietnam/1194/2004). Due dosi di vaccino hanno protetto il 92% degli animali e una singola dose del vaccino ha protetto il 50% degli animali dall'infezione sperimentale con il virus A/Indonesia/5/2005. Il danno ai polmoni era ridotto nei gruppi vaccinati. Anche la diffusione virale e i titoli virali nei polmoni erano ridotti e questo suggerisce che la vaccinazione può ridurre il rischio di trasmissione virale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono disponibili dati preclinici di sicurezza con Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8.

I dati preclinici ottenuti con Zoonotic Influenza Vaccine H5N1 e con un vaccino stagionale contenente l'adiuvante MF59C.1 non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, tolleranza locale, fertilità femminile, tossicità della riproduzione e dello sviluppo (fino alla fine del periodo dell'allattamento).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Potassio cloruro
Potassio fosfato monobasico
Sodio fosfato dibasico diidrato
Magnesio cloruro esaidrato
Calcio cloruro diidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

Per informazioni sull'adiuvante, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare. Eliminare il vaccino se è stato congelato.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 mL in siringa preriempita (vetro tipo I) con tappo munito di stantuffo (gomma bromobutile).

Confezioni da 1 o 10 siringhe preriempite. Ogni siringa preriempita contiene 1 dose da 0,5 mL.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il vaccino è pronto per l'uso. Agitare delicatamente prima dell'uso.

Dopo che è stato agitato, l'aspetto normale di Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 è quello di una sospensione bianca lattiginosa.

Controllare visivamente la sospensione prima della somministrazione. In caso di particelle e/o aspetto anomalo, il vaccino deve essere scartato.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09 ottobre 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO
E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road, Speke, Liverpool
L24 9GR
Regno Unito

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105BJ Amsterdam
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Presentazione degli PSUR quando si utilizza Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus durante un'influenza pandemica:

Durante una situazione di pandemia, la frequenza annuale di presentazione degli PSUR può non essere adeguata per il monitoraggio sicuro di un vaccino pandemico per il quale si prevedono alti livelli di esposizione in un periodo di tempo breve. Questa situazione richiede una comunicazione immediata delle informazioni sulla sicurezza che possono avere importanti implicazioni sull'equilibrio beneficio-rischio durante una pandemia. L'analisi immediata delle informazioni cumulative sulla sicurezza, alla luce di un'esposizione ampia, sarà cruciale per le decisioni di controllo e la sicurezza della popolazione da vaccinare.

Di conseguenza, non appena la pandemia è dichiarata e il vaccino zoonotico utilizzato, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà presentare più frequentemente PSUR semplificati secondo una periodicità stabilita nel Piano di gestione del rischio (RMP).

D CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.