

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Zoonotischer Influenzaimpfstoff (H5N8) (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Influenzavirus-Oberflächenantigene (Hämagglutinin und Neuraminidase)* vom Stamm:

A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-ähnlicher Stamm (CBER-RG8A) (Stamm 2.3.4.4b)
7,5 Mikrogramm** pro 0,5 ml-Dosis

* vermehrt in befruchteten Hühnereiern aus gesunden Hühnerbeständen

** in Mikrogramm Hämagglutinin (HA) ausgedrückt.

MF59C.1 als Adjuvans, pro 0,5 ml-Dosis bestehend aus:

Squalen (9,75 mg), Polysorbat 80 (1,175 mg), Sorbitan-Trioleat (1,175 mg), Natriumcitrat (0,66 mg) und Citronensäure (0,04 mg).

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus kann Rückstände von Ei- und Hühnerproteinen, Ovalbumin, Kanamycin, Neomycinsulfat, Formaldehyd, Hydrocortison und Cetyltrimethylammoniumbromid enthalten, welche während des Herstellungsprozesses verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension (Injektion).

Der Impfstoff ist eine milchig-weiße Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 wird angewendet bei Personen im Alter von 6 Monaten und älter zur aktiven Immunisierung gegen Influenza-A-Viren des H5-Subtyps.

Die Anwendung dieses Impfstoffs soll unter Beachtung der amtlichen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Personen im Alter von 6 Monaten und älter: Anwendung von zwei Dosen (von jeweils 0,5 ml) im Abstand von mindestens 3 Wochen.

Die Daten hinsichtlich einer dritten Dosis (Auffrischungsimpfung), die 6 Monate nach der ersten Dosis verabreicht wurde, sind begrenzt (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 bei Kindern unter 6 Monaten ist bisher noch nicht erwiesen.

Ältere Personen

Bei älteren Personen ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Austauschbarkeit

Es liegen keine Daten zur Unterstützung der Austauschbarkeit von Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 mit anderen monovalenten H5-Impfstoffen vor.

Art der Anwendung

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 ist als intramuskuläre Injektion anzuwenden und wird vorzugsweise in den anterolateralen Aspekt des Oberschenkels bei Kleinkindern oder in die Deltamuskelregion des Oberarms bei älteren Personen verabreicht.

Der Impfstoff darf unter keinen Umständen intravaskulär, subkutan oder intradermal verabreicht werden.

Der Impfstoff darf nicht mit anderen Impfstoffen oder anderen Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt werden.

Zu den Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung des Impfstoffs siehe Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

Anamnese mit anaphylaktischen (d.h. lebensbedrohlichen) Reaktionen gegen den Wirkstoff, gegen einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Rückstände (Ei- und Hühnerproteine, Ovalbumin, Kanamycin, Neomycinsulfat, Formaldehyd, Hydrocortison und Cetyltrimethylammoniumbromid) in diesem Impfstoff (siehe Abschnitt 6.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit und Anaphylaxie

Bei Anwendung dieses Impfstoffes an Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1) oder einen Restbestandteil (Eier, Hühnerproteine, Ovalbumin, Kanamycin, Neomycinsulfat, Formaldehyd, Hydrocortison und Cetyltrimethylammoniumbromid) ist besondere Vorsicht geboten.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen wird eine engmaschige Überwachung über 15 Minuten empfohlen und es muss dafür gesorgt sein, dass für den Fall seltener anaphylaktischer Reaktionen nach Anwendung des Impfstoffes stets eine entsprechende medizinische Behandlung sofort verfügbar ist.

Begleiterkrankung

Bei Personen mit akuten fieberhaften Erkrankungen oder akuten Infektionen soll die Impfung verschoben werden. Das Vorliegen einer leichten Infektion und/oder leicht erhöhter Temperatur darf jedoch nicht zum Aufschub der Impfung führen.

Angstbedingte Reaktionen

Angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagaler Reaktionen (Synkope), können nach oder sogar vor einer Impfung als psychogene Reaktion auf den Einstich mit der Injektionsnadel auftreten. Diese können während der Erholungsphase von neurologischen Symptomen wie vorübergehende Sehstörung, Parästhesie und tonisch-klonischen Bewegungen der Gliedmaßen begleitet sein. Es ist wichtig, dass im Vorfeld Maßnahmen ergriffen werden, um Verletzungen durch eine Ohnmacht zu verhindern.

Thrombozytopenie und Koagulationsstörungen

Wie andere intramuskuläre Injektionen muss der Impfstoff Personen mit einer Antikoagulationstherapie oder Personen mit Thrombozytopenie oder Koagulationsstörungen (wie z. B. Hämophilie) mit Vorsicht verabreicht werden, da es bei diesen Personen nach einer intramuskulären Verabreichung zu Blutungen oder Hämatomen kommen kann.

Immungeschwächte Personen

Die Antikörperreaktionen können bei immungeschwächten Personen unzureichend sein und unter Umständen für einen Schutz nicht ausreichen (siehe Abschnitt 5.1).

Dauer des Impfschutzes

Die Dauer des Impfschutzes nach der Grundimmunisierung ist nicht bekannt.

Wirksamkeitsgrenzen des Impfstoffs

Es gibt kein etabliertes Immunkorrelat für den Schutz vor Influenza A durch H5-Subtypen. Basierend auf den humoralen Immunantworten nach zwei Dosen zoonotischem Influenzaimpfstoff H5N1 ist anzumerken, dass möglicherweise nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort hervorgerufen werden kann.

Kreuzreaktive Immunität

Es liegen keine klinischen Daten zur Kreuzreaktivität mit dem Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 vor.

Der Grad der Immunantwort, der gegen Influenza-A(H5)-Viren von Subtypen oder Kladen, die vom Impfstoff-Stamm Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 abweichen, hervorgerufen werden kann, ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.1 „Informationen aus nichtklinischen Studien“).

Sonstige Bestandteile

Natrium

Dieser Impfstoff enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. er ist nahezu „natriumfrei“.

Kalium

Dieser Impfstoff enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h. er ist nahezu „kaliumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zur gleichzeitigen Anwendung von Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 mit anderen Impfstoffen liegen keine Daten vor. Falls die gleichzeitige Anwendung mit einem anderen Impfstoff in Erwägung gezogen wird, sollen die Impfungen an verschiedenen Gliedmaßen durchgeführt werden. Hierbei ist zu beachten, dass die Nebenwirkungen verstärkt auftreten können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 während der Schwangerschaft vor.

Die begrenzten Daten, die von Frauen vorliegen, welche während der klinischen Prüfungen mit zoonotischem Influenzaimpfstoff H5N1 oder vergleichbaren pandemischen MF59C.1-adjuvantierten H1N1-Impfstoffen schwanger wurden, waren für eine Beurteilung der mit dem Impfstoff während einer Schwangerschaft verbundenen Risiken nicht ausreichend.

Es wird allerdings geschätzt, dass während der H1N1-Pandemie 2009 mehr als 90 000 Frauen während der Schwangerschaft mit einem pandemischen H1N1-Impfstoff, der mit dem zoonotischen Influenzaimpfstoff H5N1 vergleichbar ist, geimpft wurden, der dieselbe Menge von adjuvantiertem MF59C.1 enthält wie Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8.

Daten von Nebenwirkungsmeldungen aus der Spontanerfassung nach Markteinführung und einer Interventionsstudie ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen einer Exposition gegenüber dem H1N1-Impfstoff während der Schwangerschaft.

Darüber hinaus zeigten zwei große Beobachtungsstudien zur Beurteilung der Sicherheit einer Exposition gegenüber dem H1N1-Impfstoff während der Schwangerschaft bei fast 10 000 geimpften schwangeren Frauen und ihrem Nachwuchs im Vergleich zur ungeimpften Kontrolle keine Zunahme der Häufigkeit von Schwangerschaftsdiabetes, Präeklampsie, Fehlgeburten, Totgeburten, niedrigem Geburtsgewicht, Frühgeburt, Tod des Neugeborenen und kongenitalen Missbildungen.

Da davon auszugehen ist, dass Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 nicht in einer Notfallsituation angewendet wird, kann die Anwendung während der Schwangerschaft als Vorsichtsmaßnahme verschoben werden.

Die Verantwortlichen im Gesundheitswesen müssen den Nutzen und die potenziellen Risiken einer Anwendung des Impfstoffs an Schwangere unter Beachtung der amtlichen Empfehlungen abschätzen.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 während der Stillzeit vor.

Der potenzielle Nutzen für die Mutter und die Risiken für den Säugling müssen vor der Anwendung von Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 an stillende Mütter berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur menschlichen Fertilität im Zusammenhang mit Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 vor. Eine Studie an Kaninchen zeigte keine toxischen Auswirkungen des zoonotischen Influenzaimpfstoffs H5N1 auf die Fortpflanzung und Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Die männliche Fertilität wurde bei Tieren nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der in Abschnitt 4.8 genannten Wirkungen können jedoch vorübergehend Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Es liegen keine klinischen Daten zum Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-ähnlichen Stamm (CBER-RG8A) (Klade 2.3.4.4b) vor.

Die Sicherheit von Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 wird aus Sicherheitsdaten für den zoonotischen Influenzaimpfstoff H5N1 abgeleitet (mindestens 7,5 Mikrogramm (µg) HA, adjuvantiert mit MF59C.1), der entweder den Stamm A turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG 23 (Klade 2.2.1) oder den Stamm A Vietnam/1194/2004 (NIBRG-14) (Klade 1) enthält.

Der zoonotische Influenzaimpfstoff H5N1 Seqirus wurde bei gesunden Kindern (zwischen 6 Monaten und 17 Jahren) gesunden Erwachsenen (zwischen 18 und 60 Jahren) und gesunden älteren Personen (über 60 Jahre) nach der Grundimmunisierung am Tag 1 und 22 und nach der Auffrischungsimpfung evaluiert.

Die Sicherheit des MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoffs, der entweder den Stamm A/turkey/Turkey/1/2005 oder den Stamm A/Vietnam/1194/2004 enthielt, wurde in neun klinischen Prüfungen bei gesunden Probanden an 5 055 Erwachsenen und älteren Personen (7,5 oder 15 Mikrogramm HA) und Kindern (7,5 Mikrogramm HA) evaluiert. Von den erwachsenen Probanden waren 4 041 18 bis 60 Jahre alt, 540 Probanden waren ältere Personen von 61 Jahren oder älter. In der pädiatrischen Population waren 214 Probanden 6 bis 35 Monate alt, 167 Probanden 3 bis 8 Jahre alt und 93 Probanden 9 bis 17 Jahre alt.

Das Gesamtsicherheitsprofil war bei Erwachsenen, älteren Personen sowie Kindern und Jugendlichen vergleichbar.

Unabhängig von der Antigendosis oder der Altersgruppe waren die meisten lokalen und systemischen Nebenwirkungen nach der Anwendung von kurzer Dauer, setzten kurz nach dem Zeitpunkt der Impfung ein und waren von leichter oder mittelschwerer Art. In allen Studien fand sich nach der zweiten Impfung eine allgemeine Tendenz zu einer Reduktion der berichteten lokalen Nebenwirkungen, verglichen mit der ersten Injektion.

Bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren waren die am häufigsten ($\geq 10\%$) gemeldeten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (59 %), Myalgie (34 %), Kopfschmerzen (26 %), Rötung an der Injektionsstelle (24 %), Ermüdung/Fatigue (24 %), Verhärtung an der Injektionsstelle (21 %), Schwellung an der Injektionsstelle (15 %), Schüttelfrost (13 %) und Unwohlsein (13 %).

Bei älteren Personen (≥ 61 Jahre) waren die am häufigsten ($\geq 10\%$) gemeldeten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (35 %), Myalgie (24 %), Rötung an der Injektionsstelle (17 %), Kopfschmerzen (16 %), Schüttelfrost (12 %), Ermüdung/Fatigue (10 %) und Unwohlsein (10 %).

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren waren die am häufigsten ($\geq 10\%$) berichteten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (95 %), Kopfschmerzen (61 %), Myalgie (60 %), Ermüdung (41 %), Rötungen an der Injektionsstelle (60 %), Verhärtungen an der Injektionsstelle (34 %), Schwellungen an der Injektionsstelle (34 %), Unwohlsein (32 %), Übelkeit (25 %), Schüttelfrost (19 %), Schwitzen (18 %), Diarröhö (18 %) und Ecchymose an der Injektionsstelle (16 %).

Bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten waren die am häufigsten ($\geq 10\%$) berichteten Nebenwirkungen Rötungen an der Injektionsstelle (62 %), Reizbarkeit (57 %), Druckschmerz (55 %), unübliches Weinen (48 %), Schläfrigkeit (45 %), Verhärtungen an der Injektionsstelle (38 %), Schwellungen an der Injektionsstelle (37 %), Veränderung der Essgewohnheiten (36 %), Diarröhö (34 %), Fieber (27 %), Ecchymose an der Injektionsstelle (19 %), Erbrechen (10 %), Schwitzen (10 %) und ungewöhnliches Schwitzen (10 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die nach jeder der Impfdosen (d.h. erste, zweite Dosis oder Auffrischungsdosis) gemeldeten abgefragten und nicht abgefragten Nebenwirkungen bei Personen aller Altersgruppen sind nach der Häufigkeit ihres Auftretens und der Systemorganklasse gemäß MedDRA-Konvention aufgeführt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$).

Tabelle 1. Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Veränderung der Essgewohnheiten ¹	Appetitlosigkeit		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit ² , Diarröh ² , Erbrechen ²			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Schwitzen ² , ungewöhnliches Schwitzen ¹		Urtikaria	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	Arthralgie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwellung an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Druckschmerz an der Injektionsstelle ¹ , Verhärtung an der Injektionsstelle, Rötung an der Injektionsstelle, Ecchymose an der Injektionsstelle ² , Ermüdung/Fatigue, Unwohlsein, Schüttelfrost/Frösteln, Schläfrigkeit ¹ , Reizbarkeit ¹ , unübliches Weinen ¹ , Fieber ³	Blutung an der Injektionsstelle		

¹ Meldungen nur bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 6-35 Monaten.

² Bei Erwachsenen (18-60 Jahre) und älteren Personen (≥ 61 Jahre) als häufig gemeldet.

³ Nur bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren als sehr häufig gemeldet. Bei Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 9 bis 60 Jahren als häufig gemeldet und bei älteren Personen (≥ 61 Jahre) als gelegentlich.

Ein Großteil dieser Nebenwirkungen klingt im Allgemeinen innerhalb von 3 Tagen ohne Behandlung wieder ab.

Klinische Studien mit speziellen Patientenpopulationen

In zwei klinischen Studien, V87_25 und V87_26, mit speziellen Patientenpopulationen wurde das Auftreten von Nebenwirkungen bei erwachsenen (18–60 Jahre) und älteren Probanden (≥ 61 Jahre), bei denen eine Grunderkrankung (N=294) oder eine immunsuppressive Erkrankung (N=295) vorlag, ausgewertet.

Im Rahmen der Studien V87_25 und V87_26 stimmten die Daten für die Sicherheit des zoonotischen Influenzaimpfstoffs H5N1 bei gesunden Probanden mit den aus früheren klinischen Studien vorliegenden Daten zur Sicherheit überein. Bei immungeschwächten Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren wurden allerdings leicht höhere Raten für Übelkeit (13,0 %) berichtet. Darüber hinaus wurden für immungeschwächte Probanden und Probanden mit Grunderkrankungen höhere Raten für Arthralgie (bis zu 23,3 %) berichtet.

Die im Folgenden aufgeführten abgefragten Nebenwirkungen wurden in diesen beiden Studien zusätzlich erfasst und mit den nachstehend genannten Häufigkeiten für alle Probanden, die den zoonotischen Influenzaimpfstoff H5N1 erhielten, unabhängig vom Alter oder Gesundheitszustand, berichtet: Diarrhö (bis zu 11,9 %), Appetitverlust (bis zu 10,9 %) und Erbrechen (bis zu 1,7 %). In beiden Studien wurden für Probanden mit Grunderkrankungen und immunsuppressiven Erkrankungen im Vergleich zu gesunden Probanden (unabhängig vom Alter) häufiger Fälle mit Diarrhoe, Appetitverlust und Erbrechen berichtet.

Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung

Es liegen keine Erfahrungen mit Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 nach der Markteinführung vor.

Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, die in klinischen Studien erfasst wurden, liegen Meldungen der folgenden Nebenwirkungen aus der Anwendungsbeobachtung mit einem pandemischen H1N1-Impfstoff, der Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 ähnelt (zugelassen für die Anwendung ab dem Alter von 6 Monaten während der Influenzapandemie 2009, und mit dem gleichen MF59-Adjuvans und hergestellt nach dem gleichen Verfahren) vor.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Lymphadenopathie

Erkrankungen des Immunsystems

Allergische Reaktionen, Anaphylaxie einschließlich Dyspnoe, Bronchospasmus, Kehlkopfödem, die in seltenen Fällen zu Schock führen

Erkrankungen des Nervensystems

Schwindelgefühl, Somnolenz, Synkope, Präsynkope, Neuralgie, Parästhesien, Konvulsionen und Neuritis

Herzerkrankungen

Palpitation, Tachykardie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Abdominalschmerz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Generalisierte Hauthausschläge einschließlich Pruritus, unspezifischer Ausschlag, Angioödem

Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen

Muskuläre Schwäche, Schmerzen in den Extremitäten

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Asthenie

Nach der Markteinführung von saisonalen nicht-adjuvantierten trivalenten Impfstoffen für alle Altersgruppen und einem saisonalen trivalenten MF59-adjuvantierten Subunit-Influenzaimpfstoff, zugelassen für Personen ab 65 Jahren, wurde in Anwendungsbeobachtungen über folgende zusätzliche Nebenwirkungen berichtet:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Thrombozytopenie (in einigen Fällen reversible Thrombozytenzahlen von unter 5 000/mm³)

Erkrankungen des Nervensystems

Neurologische Störungen wie Enzephalomyelitis und Guillain-Barré-Syndrom

Gefäßerkrankungen

Vaskulitis, die mit einer vorübergehenden renalen Beteiligung verbunden sein kann.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Erythema multiforme

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Großflächiges Anschwellen der injizierten Extremität über eine Dauer von mehr als einer Woche, Cellulite-ähnliche Reaktionen an der Injektionsstelle (in einigen Fällen Schwellung, Schmerzen und Rötung eines Bereichs von mehr als 10 cm sowie über eine Dauer von mehr als einer Woche)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, Influenzaimpfstoff, ATC-Code: J07BB02.

Wirkmechanismus

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 bietet eine aktive Immunisierung gegen den im Impfstoff enthaltenen Influenzavirusstamm. Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 induziert humorale Antikörper gegen die Hämagglutinine des Influenza-A-Virus vom Subtyp H5. Diese Antikörper neutralisieren die Influenzaviren. Spezifische Hämagglutinin-hemmende (HI) Antikörpertiter nach der Impfung mit inaktiviertem Influenza-Impfstoff wurden nicht mit einem Schutz gegen Influenzaviren korreliert, aber die HI-Antikörpertiter wurden als Maß für die Wirksamkeit des Impfstoffs verwendet. Antikörper gegen einen Influenzavirustyp oder -subtyp bieten nur einen begrenzten oder gar keinen Schutz gegen andere Viren dieser Art. Darüber hinaus schützen Antikörper gegen eine antigene Variante des Influenzavirus möglicherweise nicht gegen eine neue antigene Variante desselben Typs oder Subtyps. Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 enthält das Adjuvans MF59C.1 (MF59), das die antigenspezifische Immunantwort verstärken und ausweiten bzw. die Dauer der Immunantwort verlängern kann.

Klinische Wirksamkeit

Es liegen keine klinischen Daten zum Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-ähnlichen Stamm (CBER-RG8A) (Klade 2.3.4.4b) vor. Die Ergebnisse von klinischen Studien, die mit dem zoonotischen Influenzaimpfstoff H5N1 durchgeführt wurden, der entweder den Stamm A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG 23) (Klade 2.2.1) oder den Stamm A/Vietnam/1194/2004 (NIBRG-14) (Klade 1) enthielt, sind zusammengefasst.

Immunantwort auf den zoonotischen Influenzaimpfstoff H5N1 A/Vietnam/1194/2004 und A/turkey/Turkey/1/2005

Erwachsene (18-60 Jahre)

Eine klinische Prüfung der Phase II (V87P1) wurde mit dem zoonotischen Influenzaimpfstoff H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) bei 312 gesunden Erwachsenen durchgeführt. Zwei Dosen des zoonotischen Influenzaimpfstoffs H5N1 wurden in einem Abstand von 3 Wochen an 156 gesunde Erwachsene verabreicht. Die Immunogenität wurde bei 149 Probanden beurteilt.

2 693 erwachsene Probanden wurden in eine andere klinische Prüfung der Phase III (V87P13) aufgenommen und erhielten in einem Abstand von 3 Wochen zwei Dosen des zoonotischen Influenzaimpfstoffs H5N1 (A/Vietnam/1194/2004). Die Immunogenität wurde in einer Untergruppe (N=197) der Studienpopulation beurteilt.

In eine dritte klinische Studie (V87P11) wurden 194 Erwachsene aufgenommen, denen zwei Dosen des zoonotischen Influenzaimpfstoffs H5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005) in einem Abstand von 3 Wochen verabreicht wurden. Die Immunogenität wurde bei 182 Probanden beurteilt.

Die Seroprotektionsrate, die Serokonversionsrate und der Serokonversionsfaktor in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 und H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 wurden bei Erwachsenen mittels SRH (single radial haemolysis) bestimmt und sind nachfolgend aufgeführt (Tabelle 2).

Tabelle 2. Immunantworten auf H5N1 A/Vietnam/1194/2004 und auf H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005

Anti-HA-Antikörper (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=149	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=197	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 Tage nach der 2. Dosis N=182
Seroprotektionsrate (95 %-KI)*	85 % (79-91)	91 % (87-95)	91 % (85-94)
Serokonversionsrate (95 %-KI)**	85 % (78-90)	78 % (72-84)	85 % (79-90)
Serokonversionsfaktor (95 %-KI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

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

** Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$ für Probanden, die bei Baseline seronegativ waren (SHR-Bereich $\leq 4 \text{ mm}^2$ an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50 %) im SHR-Bereich für Probanden, die bei Baseline seropositiv waren (SHR-Bereich $> 4 \text{ mm}^2$ an Tag 1)

*** geometrische Mittelwerte (GMR) des SRH

Die Ergebnisse der Mikroneutralisation (MN) gegen homologe A/Vietnam/1194/2004-Stämme zeigen eine Seroprotektionsrate und Serokonversionsrate zwischen 67 % (60-74) und 85 % (78-90) bzw. 65 % (58-72) und 83 % (77-89). Die Immunantwort auf die Impfung, die mit Hilfe des MN-Tests beurteilt wurde, entspricht den mittels SRH gemessenen Ergebnissen.

In der Studie V87P11 weisen die MN-Ergebnisse gegen homologe A/turkey/Turkey/1/2005-Stämme auf eine Seroprotektions- und Serokonversionsrate von 85 % (79-90) bzw. 93 % (89-96) hin. Die mit dem MN-Test beurteilte Immunreaktion auf die Impfung entspricht den Ergebnissen, die mittels SRH erhalten wurden.

Die Antikörperfersistenz nach der Grundimmunisierung wurde in dieser Population mittels Hämagglutinationshemmtest (HAH), SRH und MN-Test ermittelt. Verglichen mit den Antikörpertitern, die am Tag 43 nach Abschluss der Grundimmunisierung erreicht wurden, waren die Antikörpertiter am Tag 202 um ein Fünftel auf die Hälfte der vorherigen Werte reduziert.

Ältere Patienten (≥ 61 Jahre)

Die Seroprotektionsrate, die Serokonversionsrate und der Serokonversionsfaktor in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 und A/turkey/Turkey/1/2005) bei Probanden ab 61 Jahren (eine begrenzte Anzahl von Probanden war älter als 70 Jahre; N=123), gemessen mittels SRH in drei klinischen Studien, sind nachfolgend aufgeführt (Tabelle 3).

Tabelle 3. Immunantworten auf H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 und A/turkey/Turkey/1/2005) bei Probanden ab 61 Jahren, gemessen mittels SRH

Anti-HA-Antikörper (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=84 ^a	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=210 ^b	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 Tage nach der 2. Dosis N=132 ^c
Seroprotektionsrate (95 %-KI)*	80 % (70-88)	82 % (76-87)	82 % (74-88)
Serokonversionsrate (95 %-KI)**	70 % (59-80)	63 % (56-69)	70 % (61-77)
Serokonversionsfaktor (95 %-KI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

^a Alter: 62-88 Jahre; ^b Alter: 61-68 Jahre; ^c Alter: 61-89 Jahre

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

- ** Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$ für Probanden, die bei Baseline seronegativ waren (SHR-Bereich $\leq 4 \text{ mm}^2$ an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50 %) im SHR-Bereich für Probanden, die bei Baseline seropositiv waren (SHR-Bereich $> 4 \text{ mm}^2$ an Tag 1)
- *** geometrische Mittelwerte (GMR) des SRH

Die MN-Ergebnisse gegen homologe A/Vietnam/1194/2004-Stämme (Studien V87P1 und V87P13) zeigen eine Seroprotektionsrate und Serokonversionsrate im Bereich zwischen 57 % (50-64) und 79 % (68-87) bzw. 55 % (48-62) und 58 % (47-69). Die MN-Ergebnisse weisen ähnlich wie die SRH-Ergebnisse auf eine starke Immunantwort nach Abschluss der Grundimmunisierung bei einer älteren Probandenpopulation hin.

In der Studie V87P11 weisen die MN-Ergebnisse gegen homologe A/turkey/Turkey/1/2005-Stämme auf eine Seroprotektions- und Serokonversionsrate von 68 % (59-75) bzw. 81 % (74-87) hin. Die mit dem MN-Test beurteilte Immunreaktion auf die Impfung ist ähnlich wie die Ergebnisse, die mittels SRH erhalten wurden.

Die Antikörpersustanz nach der Grundimmunisierung bei älteren Patienten, die mittels HAH, SRH und MN-Test bestimmt wurde, war am Tag 202 im Vergleich zum Tag 43 nach Abschluss des Grundimmunisierungsschemas von der Hälfte auf ein Fünftel der Werte nach der Impfung reduziert. Bis zu 50 % (N=33) der älteren Probanden im Alter von 62 bis 88 Jahren, die in der Studie V87P1 mit dem zoonotischen Influenzaimpfstoff (H5N1) immunisiert worden waren, zeigten noch immer eine Seroprotektion an Monat 6.

Eine dritte (Auffrischungs)-Dosis mit dem zoonotischen Influenzaimpfstoff H5N1 wurde ab 6 Monaten nach der Grundimmunisierung verabreicht. Die SRH-Ergebnisse sind nachstehend angegeben.

Die Seroprotektionsrate, die Serokonversionsrate und der Serokonversionsfaktor in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004, gemessen mittels SRH, sind nachfolgend aufgeführt (Tabelle 4).

Tabelle 4. Immunantworten auf H5N1 A/Vietnam/1194/2004, gemessen mittels SRH

	Studie V87P1 Erwachsene Auffrischungsdosis nach der 2. Dosis	Studie V87P2 Erwachsene Auffrischungsdosis nach der 2. Dosis	Studie V87P1 ältere Personen Auffrischungsdosis nach der 2. Dosis
SRH	N=71	N=13	N=38
Seroprotektionsrate (95 %-KI)*	89 % (79-95)	85 % (55-98)	84 % (69-94)
Serokonversionsrate (95 %-KI)**	83 % (72-91)	69 % (39-91)	63 % (46-78)
Serokonversionsfaktor (95 %-KI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

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

** Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$ für Probanden, die bei Baseline seronegativ waren (SHR-Bereich $\leq 4 \text{ mm}^2$ an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50 %) im SHR-Bereich für Probanden, die bei Baseline seropositiv waren (SHR-Bereich $> 4 \text{ mm}^2$ an Tag 1)

*** geometrische Mittelwerte (GMR) des SRH

Aktivierung des Langzeit-Immungedächtnisses durch die Auffrischungsdosis

Eine einzelne Impfung mit dem zoonotischen Influenzaimpfstoff H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) induzierte eine hochgradige und rasche serologische Reaktion bei Probanden, die 6-8 Jahre früher eine Grundimmunisierung mit zwei Dosen eines anderen H5-Ersatzimpfstoffs mit derselben Formulierung wie der zoonotische Influenzaimpfstoff H5N1, aber unter Verwendung des H5N3-Stamms erhalten hatten.

In einer klinischen Phase-I-Prüfung (V87P3) wurden erwachsenen Probanden zwischen 18 und 65 Jahren, die 6-8 Jahre zuvor eine Grundimmunisierung mit 2 Dosen MF59-adjuvantiertem H5N3-Impfstoff/A/Duck/Singapore/97 erhalten hatten, 2 Auffrischungsdosen des zoonotischen Influenzaimpfstoffs H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) verabreicht. Die SRH-Ergebnisse nach der ersten Dosis, die eine präpandemische Grundimmunisierung plus eine einzelne heterologe Auffrischungsdosis nachahmen, zeigten eine Seroprotektion und Serokonversionsraten von 100 % (74-100) und einen achtzehnfachen Anstieg im SHR-Bereich (GMR).

Alternative Impfprogramme

In einer klinischen Prüfung, die 4 verschiedene Impfprogramme bei 240 Probanden zwischen 18 und 60 Jahren auswertete, wobei die zweite Dosis entweder 1, 2, 3 oder 6 Wochen nach der ersten Dosis des zoonotischen Influenzaimpfstoffs H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) erfolgte, erreichten alle Gruppen des Impfschemas 3 Wochen nach der zweiten Impfung hohe Konzentrationen für Antikörper, die mittels SHR bestimmt wurden. Die mittels SHR bestimmten Seroprotektionsraten reichten von 86 % bis 98 %; die Serokonversionsraten reichten von 64 % bis 90 % und die GMR reichte von 2,92 bis 4,57. Das Ausmaß der Immunantwort war geringer in jener Gruppe, die die zweiten Dosis 1 Woche später erhielt und größer in den Gruppen mit längeren Abständen zwischen den Verabreichungen.

Probanden mit Grunderkrankungen oder immunsuppressiven Erkrankungen

Die Immunogenität des zoonotischen Influenzaimpfstoffs H5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005) bei erwachsenen (18 bis 60 Jahre) und älteren Probanden (≥ 61 Jahre) mit Grunderkrankungen (Studie V87_25) oder immunsuppressiven Erkrankungen (vorwiegend Probanden mit HIV-Infektion) (Studie V87_26) wurde im Vergleich zu gesunden erwachsenen (18 bis 60 Jahre) und älteren Probanden (≥ 61 Jahre) in zwei klinischen randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien (mit einem saisonalen trivalenten inaktivierten MF59-adjuvantierten Subunit-Influenzaimpfstoff, der für die Anwendung bei älteren Patienten ab 65 Jahren zugelassen ist, als Vergleichspräparat) beurteilt. In der Studie V87_25 und der Studie V87_26 waren 96 Probanden bzw. 67 Probanden älter als 70 Jahre. In beiden Studien wurde die Immunogenität des zoonotischen Influenzaimpfstoffs H5N1 sowohl nach der ersten als auch nach der zweiten Dosis mit Hilfe von HAH, SRH und MN-Tests nachgewiesen.

Geometrischer Mittelwert, Seroprotektionsrate, Serokonversionsrate und Serokonversionsfaktor für Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, gemessen mittels SRH 21 Tage nach der zweiten Dosis, sind nachfolgend aufgeführt (Tabelle 5).

Tabelle 5. Immunantworten auf H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, gemessen mittels SRH 21 Tage nach der 2. Dosis

Studie V87_25				
	Erwachsene (20-60 Jahre) ^a	Erwachsene (19-60 Jahre) ^a	Ältere (61-84 Jahre) ^a	Ältere (61-79 Jahre) ^a
Anti-HA-Antikörper (SRH)	Erkrankungen N=140	Gesund N=57	Erkrankungen N=143	Gesund N=57
Geometrischer Mittelwert (95 %-KI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Seroprotektionsrate (95 %-KI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Serokonversionsrate (95 %-KI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Serokonversionsfaktor (95 %-KI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Studie V87_26				
	Erwachsene	Erwachsene	Ältere	Ältere

	(20- 60 Jahre)^a	(18-59 Jahre)^a	(61-84 Jahre)^a	(61-91 Jahre)^a
Anti-HA-Antikörper (SRH)	Immun-geschwächt N = 143	Gesund N = 57	Immun-geschwächt N = 139	Gesund N = 62
Geometrischer Mittelwert (95 %-KI)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Seroprotektionsrate (95 %-KI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Serokonversionsrate (95 %-KI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serokonversionsfaktor (95 %-KI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

^a tatsächlicher Altersbereich der eingeschlossenen Patientenpopulation

* gemessen mit SRH-Test, Seroprotektion: SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$, Serokonversion: SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$ für Probanden mit einem SHR-Bereich $\leq 4 \text{ mm}^2$ bei Baseline oder einem Mindestanstieg von 50 % im SHR-Bereich für Probanden mit $> 4 \text{ mm}^2$.

** geometrische Mittelwerte des SRH

Die HAH-Ergebnisse für die beiden klinischen Studien zeigten niedrigere Werte als die, die im Rahmen der vorhergehenden Studien berichtet wurden. Die Serokonversionsraten gegen den homologen Stamm A/turkey/Turkey/1/2005 reichten von 37,50 % bis 43,10 % bei gesunden Erwachsenen und von 19,18 % bis 26,47 % bei erwachsenen Probanden mit immunsuppressiven Erkrankungen oder Grunderkrankungen; die Serokonversionsraten reichten von 21,43 % bis 30,65 % und von 24,49 % bis 27,86 % bei älteren Probanden mit immunsuppressiven Erkrankungen oder Grunderkrankungen. In beiden Studien wurden vergleichbare Trends für Seroprotektionsraten beobachtet.

Die MN-Ergebnisse gegen den homologen Stamm A/turkey/Turkey/1/2005 zeigen eine Serokonversionsrate von 66,67 % bei gesunden Erwachsenen und reichen von 33,57 % bis 54,14 % bei Erwachsenen mit immunsuppressiven Erkrankungen oder Grunderkrankungen; die Serokonversionsraten reichten von 24,39 % bis 29,03 % bei gesunden älteren Probanden und von 31,65 % bis 39,42 % bei älteren Probanden mit immunsuppressiven Erkrankungen oder Grunderkrankungen. In beiden Studien wurden vergleichbare Trends für Seroprotektionsraten beobachtet.

In beiden Studien, V87_25 und V87_26, deuten die niedrigeren Werte für Antikörper (gemessen mit HAH, SRH und MN-Test) und die reduzierten Seroprotektionsraten bei Erwachsenen und älteren Probanden (≥ 61 Jahre) mit Grunderkrankungen oder immunsuppressiven Erkrankungen darauf hin, dass der zoonotische Influenzaimpfstoff H5N1 nicht dasselbe Maß an Schutz gegen den A/H5N1-Stamm erreicht wie bei gesunden Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4). Diese Studien boten begrenzte Daten zur Immunogenität bei Probanden mit einigen Grunderkrankungen (insbesondere Nierenfunktionsstörungen und periphere Gefäßerkrankungen) und einigen immunsuppressiven Erkrankungen (insbesondere transplantierte Patienten und Patienten, die im Rahmen einer Krebstherapie behandelt werden). In diesen Studien wurden bei gesunden älteren Probanden im Vergleich zu gesunden Erwachsenen auch niedrigere Werte für Antikörper und reduzierte Seroprotektionsraten gegen den homologen Stamm A/turkey/Turkey/1/2005 gemessen, obwohl vorherige Untersuchungen die Induzierung ausreichender immunogener Reaktionen gegen H5N1-Stämme gezeigt hatten (siehe vorstehende Informationen zu älteren Patienten).

Kinder und Jugendliche

Die Immunogenität von aH5N1 in der pädiatrischen Population wurde in Studie V87P6 und V87_30 bewertet.

Studie V87P6 wurde mit dem zoonotischen Influenzaimpfstoff H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) bei 471 Kindern zwischen 6 Monaten und 17 Jahren durchgeführt. Zwei Dosen (7,5 Mikrogramm HA

mit 100 % MF59-Adjuvans, jeweils 0,5 ml) des zoonotischen Influenzaimpfstoffs H5N1 wurden in einem Abstand von drei Wochen und eine dritte Dosis (7,5 Mikrogramm HA mit 100 % MF59-Adjuvans, jeweils 0,5 ml) wurde 12 Monate nach der ersten Dosis verabreicht. 3 Wochen nach der zweiten Impfung (Tag 43) erzielten alle Altersgruppen (d.h. 6 bis 35 Monate, 3 bis 8 Jahre und 9 bis 17 Jahre) hohe Antikörpertiter gegen (A/Vietnam/1194/2004), die mit SRH und HAH gemessen wurden und in der untenstehenden Tabelle 6 angeführt sind.

Tabelle 6. Immunantworten auf H5N1 A/Vietnam/1194/2004, gemessen mittels HAH und SRH 21 Tage nach der 2. Dosis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahren

		Kinder (6 bis 36 Monate)	Kinder (3 bis 9 Jahre)	Jugendliche (9 bis 17 Jahre)
		N=134	N=91	N=89
HAH	Seroprotektionsrate (95 %-KI)* Tag 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Serokonversionsrate (95 %-KI)** Tag 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Serokonversionsfaktor (95 %-KI)*** Tag 43 bis Tag 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Seroprotektionsrate (95 %-KI)° Tag 43	100 % (97-100)	100 % (96-100)	100 % (96-100)
	Serokonversionsrate (95 %-KI) Tag 43	98 % (95-100)	100 % (96-100)	99 % (94-100)
	Serokonversionsfaktor (95 %-KI)○○○ Tag 43 bis Tag 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Seroprotektion definiert als HAH-Titer $\geq 1:40$

** Serokonversion definiert als nicht messbarer Titer bis $\geq 1:40$ oder 4-facher Anstieg von einem messbaren Titer an Tag 1

*** Geometrische Mittelwerte von HAH

° Seroprotektion: SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$

○○ Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$ für Probanden, die zu Beginn der Studie seronegativ waren (SRH-Bereich $\leq 4 \text{ mm}^2$ an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50 %) im SRH-Bereich für Probanden, die zu Beginn der Studie seropositiv waren (SRH-Bereich $> 4 \text{ mm}^2$ an Tag 1)

○○○ Geometrische Mittelwerte von SRH

Die MN-Ergebnisse gegen A/Vietnam/1194/2004 zeigen eine Seroprotektionsrate von 99 % (95 %-KI: 94-100); eine Serokonversionsrate im Bereich zwischen 97 % (95 %-KI: 91-99) und 99 % (95 %-KI: 96-100) und eine GMR im Bereich zwischen 29 (95 %-KI: 25-35) und 50 (95 %-KI: 44-58).

Studie V87_30 war eine randomisierte, für Beobachter verblindete, multizentrische Studie zur Ermittlung der Immunogenität von sechs Formulierungen bezogen auf das Verhältnis von H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 und MF59 Adjuvans. In dieser Studie wurden 420 pädiatrische Probanden im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren in zwei Alterskohorten aufgeteilt: Alter 6 bis 35 Monate (N=210) und Alter 3 bis 8 Jahre (N=210).

Der Impfstoff wurde als zwei separate Injektionen im Abstand von 3 Wochen verabreicht. Die Antikörperspiegel gegen A/turkey/Turkey/1/2005 wurden mit HAH- und MN-Tests drei Wochen nach der zweiten Impfung (Tag 43) gemessen. Das immunologische Ansprechen auf die zugelassene Formulierung (7,5 Mikrogramm HA mit 100 % MF59 Adjuvans, 0,5-ml-Dosis) und die in der Studie angewendete Formulierung mit dem halben Antigengehalt (3,75 Mikrogramm HA mit 100 % MF59 Adjuvans, 0,5-ml-Dosis) ist unten gezeigt (Tabelle 7).

**Tabelle 7. Immunantworten auf 7,5 Mikrogramm und 3,75 Mikrogramm H5N1
A/turkey/Turkey/1/2005, mit HAH- und MN-Tests drei Wochen nach der zweiten Dosis bei
pädiatrischen Probanden im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren gemessen**

Formulierung		7,5 Mikrogramm HA/ 100 % MF59 Adjuvans		3,75 Mikrogramm HA/ 100 % MF59 Adjuvans	
Altersgruppen		6 bis 35 Monate	3 bis 8 Jahre	6 bis 35 Monate	3 bis 8 Jahre
		N=31	N=36	N=36	N=33
HAH	Seroprotektionsrate (95 %-KI) * Tag 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Serokonversionsrate (95 %-KI)** Tag 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Serokonversionsfaktor (95 %-KI)*** Tag 43 bis Tag 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% mit Titer \geq 1:40 (95 %-KI) Tag 43	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Serokonversionsrate (95 %-KI)** Tag 43	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Serokonversionsfaktor (95 %-KI)*** Tag 43 bis Tag 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Seroprotektion definiert als HAH-Titer \geq 1:40

** Serokonversion definiert als nicht messbarer Titer bis \geq 1:40 oder 4-facher Anstieg von einem messbaren Titer an Tag 1

*** Geometrische Mittelwerte der Titer

Informationen aus nichtklinischen Studien

Immunogenität

Die Immunogenität von Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 wurde im Frettchen-Modell untersucht (Studie LC-07). Die durch Impfung mit einer Einzeldosis (12,5 Mikrogramm HA) oder mit zwei Dosen im Abstand von 3 Wochen erzielte Immunität wurde mithilfe eines Standard-HI-Assays untersucht. Pseudoviren, die die folgenden zu Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 HA- und NA-homologen Proteine exprimierten:

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

sowie die folgenden heterologen Proteine exprimieren:

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

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

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

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

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

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

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

M2 IDCDC-RG78 UC (H5N1) Klade 2.3.4.4b

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

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

wurden als Antigene verwendet.

Zwei Dosen des Impfstoffs im Abstand von 3 Wochen induzierten eine signifikante Antikörperreaktion gegen homologe Stämme und heterologe H5N1-Stämme A/American wigeon/South Carolina/22-000345-001/2021 und A/Ezo red Fox/Hokkaido/1/2022 (H5N1), die beide derselben Klade 2.3.4.4b des Impfstoffs angehören. Bei allen Stämmen wurde eine geringfügige Abnahme der GMT bei Messungen 7 Wochen nach der zweiten Dosis beobachtet. Eine Impfung mit einer Dosis induzierte niedrigere, aber immer noch signifikante Spiegel von HI-Antikörpern. Gegen den heterologen Pseudovirusstamm A/chicken/Ghana/AVL-76321VIR7050-39/2021 (H5N1) wurde keine Kreuzreaktivität nachgewiesen (GMT < 1:10), obwohl dieser der gleichen Klade 2.3.4.4b angehört wie der Impfstoff. Gegen Pseudovirus-H5-Stämme, die nicht der 2.3.4.4b-Klade angehören, wurde keine Kreuzreaktivität festgestellt.

Wirksamkeit

Die Fähigkeit, Schutz gegen homologe und heterologe Impfstämme hervorzurufen, wurde im Frettchen-Modell (Studie 764-N106857) untersucht. Der zoonotische Influenzaimpfstoff H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 Klade 1) sowie der zoonotische Influenzaimpfstoff H5N1 (A/turkey/Turkey/2005 Klade 2.2.1) wurden geprüft. Die Tiere erhielten eine oder zwei Dosen des Impfstoffs, der 3,75 oder 7,5 Mikrogramm des Antigens enthielt. Im Anschluss wurden die Tiere an Tag 42 nach der zweiten Impfdosis einer intranasalen Challenge mit einer tödlichen Dosis des A/Vietnam/1203/04-Virus ausgesetzt.

Alle Tiere, die 2 Dosen des zoonotischen Influenzaimpfstoffs H5N1 erhielten, waren geschützt und 94 % der Tiere, die eine Einzeldosis des zoonotischen Influenzaimpfstoffs (H5N1) erhielten, waren geschützt. 87 % der Tiere, die mit einem zum Impfstamm heterologen Virus belastet wurden, zeigten nach 2 Dosen einen Schutz, während eine Einzeldosis des heterologen Impfstoffs 56 % der Tiere schützte.

In einer ähnlichen Studie wurde die intranasale Virusbelastung erst etwa 4 Monate nach Anwendung der zweiten Impfstoffdosis durchgeführt (Studie 780-N007104). In dieser Studie waren 100 % der Tiere gegen den homologen Virusstamm geschützt, während 81 % der Tiere einen Schutz gegen den heterologen Stamm aufwiesen. Die Impfung schützte die Tiere gegen eine letale Virusbelastung, selbst wenn die HAH-Antikörpertiter niedrig oder nicht nachweisbar waren.

In Studie 673-N106850 erwies sich der zoonotische Influenzaimpfstoff N5N1 mit 7,5 Mikrogramm Antigen (A/Vietnam/1194/2004) als immunogen und war in der Lage, einen vollständigen Mortalitätsschutz zu gewähren und die Virusausscheidung in Nasenspülungen nach einer tödlichen Challenge mit einem homologen Virus zu verringern. In Studie CBI-PCS-008 war der zoonotische Influenzaimpfstoff H5N1 mit entweder 7,5 oder 15 Mikrogramm Antigen (A/Vietnam/1192/2004) in der Lage, den Anteil virusausscheidender Tiere sowie das Ausmaß der Virusausscheidung nach einer nicht-tödlichen Challenge mit einem homologen Virus zu verringern. Serologische Tests zeigten, dass beide Dosen immunogen waren und kreuzreaktive Antikörper gegen A/turkey/Turkey/1/2005 induzierten (Studie VIV-PCS-001).

Die Wirksamkeit gegen eine Belastung mit dem heterologen A/Indonesia/5/2005-Virus wurde ebenfalls geprüft (Studie 2810200). Die Frettchen erhielten eine Dosis des Impfstoffs oder zwei Impfstoffdosen (A/Vietnam/1194/2004). Nach der Anwendung von zwei Dosen des Impfstoffs waren 92 % der Tiere und nach einer Einzeldosis des Impfstoffs 50 % der Tiere gegen die Infektion mit dem A/Indonesia/5/2005-Virus geschützt. Die Lungenschäden waren in den geimpften Gruppen reduziert. Die Ausscheidung von Viren und die Virustiter in der Lunge waren ebenfalls verringert, was darauf hindeutet, dass die Impfung das Risiko einer Virusübertragung reduzieren dürfte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zu Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 liegen keine präklinischen Sicherheitsdaten vor.

Basierend auf den konventionellen Studien mit dem zoonotischen Influenzaimpfstoff H5N1 sowie einem saisonalen MF59C.1-adjunktivierten Influenzaimpfstoff zur Toxizität bei wiederholter Gabe, lokalen Verträglichkeit, weiblichen Fertilität sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität (bis zum Ende der Stillzeit) lassen die nichtklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Kaliumchlorid
Kaliumdihydrogenphosphat
Dinatriumphosphat-Dihydrat
Magnesiumchlorid-Hexahydrat
Calciumchlorid-Dihydrat
Wasser für Injektionszwecke

Adjuvans siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren. Gefrorener Impfstoff ist zu verwerfen..

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit Kolbenstopfen (Brombutylkautschuk).

Packungen mit 1 oder 10 Fertigspritzen. Jede Fertigspritze enthält 1 Dosis von 0,5 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Impfstoff ist gebrauchsfertig. Vor Gebrauch vorsichtig schütteln.

Das normale Erscheinungsbild von Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 nach dem Schütteln entspricht dem einer milchig-weißen Suspension.

Vor der Anwendung ist die Suspension visuell zu überprüfen. Im Falle von Partikeln und/oder eines abnormalen Aussehens muss der Impfstoff verworfen werden.
Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 9. Oktober 2023

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS
UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND
DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road, Speke, Liverpool
L24 9GR
Vereinigtes Königreich

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND
DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

• Amtliche Chargenfreigabe

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

PSUR Einreichung, wenn Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus während einer Influenza-Pandemie angewendet wird:

Während einer Pandemie-Situation ist die jährliche Häufigkeit der Einreichung von PSURs unter Umständen nicht ausreichend für die Überwachung der Unbedenklichkeit eines pandemischen Impfstoffes, bei dem hohe Expositionszahlen innerhalb einer kurzen Zeitspanne zu erwarten sind. Eine derartige Situation erfordert eine rasche Anzeige von Informationen zur Arzneimittelsicherheit, die bei einer Pandemie von größter Bedeutung für das Nutzen-Risiko-Verhältnis sind. Die unverzügliche Bewertung der kumulativen Sicherheitsinformation unter Berücksichtigung des Ausmaßes der Exposition wird ausschlaggebend sein für behördliche Entscheidungen und für den Schutz der zu impfenden Bevölkerung.

Sobald eine Pandemie bekannt gemacht wurde und der zoonotische Impfstoff verwendet wird, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen häufiger vereinfachte PSURs mit einer Periodizität, wie im Risikomanagementplan (RMP) vorgegeben, einreichen.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus Injektionssuspension in einer Fertigspritze.
Zoonotischer Influenzaimpfstoff (H5N8) (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert)

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Dosis von 0,5 ml enthält: Influenzavirus-Oberflächenantigene (Hämagglutinin und Neuraminidase), vermehrt in befruchteten Hühnereiern aus gesunden Hühnerbeständen, vom Stamm:

A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-ähnlicher Stamm (CBER-RG8A) (Stamm 2.3.4.4b) (Klade 2.3.4.4.b) 7,5 Mikrogramm Hämagglutinin

Adjuvans: MF59C.1-Öl-in-Wasser-Emulsion mit Squalen als Ölphase, stabilisiert mit Polysorbat 80, Sorbitan-Trioleat, Natriumcitrat und Citronensäure.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid
Kaliumchlorid
Kaliumdihydrogenphosphat
Dinatriumphosphat-Dihydrat
Magnesiumchlorid-Hexahydrat
Calciumchlorid-Dihydrat
Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension.

1 Fertigspritze (0,5 ml)
10 Fertigspritzen (0,5 ml)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intramuskulären Anwendung in den Deltamuskel.

Packungsbeilage beachten.

Vor Gebrauch vorsichtig schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umschlag aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Gemäß nationalen Anforderungen entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1761/001 1 Fertigspritze
EU/1/23/1761/002 10 Fertigspritzen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FÜR SPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus
Injektion
Zoonotischer Influenzaimpfstoff H5N8
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Intramuskuläre Anwendung

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus Injektionssuspension in einer Fertigspritze Zoonotischer Influenzaimpfstoff (H5N8) (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus und wofür wird er angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus beachten?
3. Wie wird Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus und wofür wird er angewendet?

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus ist ein Impfstoff zur Anwendung bei Personen im Alter von 6 Monaten und älter, der im Kontext von Ausbrüchen zoonotischer Influenzaviren (von Vögeln stammend) gegeben werden soll, um durch Influenza-A-Viren des H5-Subtyps hervorgerufene Grippekrankungen zu verhindern.

Zoonotische Influenzaviren führen gelegentlich zu Infektionen bei Menschen und können Erkrankungen verursachen, die von leichten Infektionen der oberen Atemwege (Fieber und Husten) bis zu einer schnell fortschreitenden Erkrankung bis hin zu schwerer Pneumonie, akutem Atemnotsyndrom, Schock und sogar bis zum Tod reichen können. Infektionen beim Menschen werden in erster Linie durch Kontakt mit infizierten Tieren verursacht, breiten sich aber nicht leicht unter Menschen aus.

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus ist auch für die Anwendung im Falle einer zu erwartenden möglichen Pandemie durch denselben oder einen ähnlichen Stamm vorgesehen.

Wenn eine Person den Impfstoff erhält, entwickelt ihr Immunsystem (das natürliche Verteidigungssystem des Körpers) einen eigenen Schutzmechanismus (Antikörper) gegen die Krankheit. Kein Bestandteil des Impfstoffs ist in der Lage, eine Grippe zu verursachen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus beachten?

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus darf nicht angewendet werden,

- wenn in der Vergangenheit eine unmittelbar lebensbedrohende allergische Reaktion auf einen Bestandteil von Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus (siehe Liste in Abschnitt 6) oder auf eine der folgenden, möglicherweise in Spuren enthaltenen Substanzen aufgetreten ist: Ei- und Hühnerprotein, Ovalbumin, Formaldehyd, Kanamycin und Neomycinsulfat (Antibiotika), Hydrocortison oder Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB). Mögliche Anzeichen einer allergischen Reaktion sind juckender Hautausschlag, Atemnot und Anschwellen von Gesicht oder Zunge. Im Falle einer Pandemie kann es jedoch angezeigt sein, mit Zoonotic Influenza

Vaccine Seqirus geimpft zu werden, vorausgesetzt, für den Fall einer allergischen Reaktion ist eine geeignete medizinische Behandlung sofort verfügbar.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie vor Anwendung dieses Impfstoffs mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal,

- wenn in der Vergangenheit eine allergische Reaktion auf einen Bestandteil des Impfstoffs, auf Ei- und Hühnerprotein, Ovalbumin, Formaldehyd, Kanamycin und Neomycinsulfat (Antibiotika), Hydrocortison oder Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) aufgetreten ist. (siehe Abschnitt 6. Weitere Informationen)
- wenn Sie an einer schweren Infektion mit Fieber (über 38 °C) leiden. In diesem Fall wird Ihre Impfung in der Regel verschoben, bis Sie sich wieder besser fühlen. Eine leichte Infektion (z. B. eine Erkältung) sollte kein Problem darstellen. In diesem Fall soll Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal entscheiden, ob eine Impfung mit Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus durchgeführt werden kann.
- wenn Sie ein Blutungsproblem haben oder leicht blaue Flecken bekommen.

Eine Ohnmacht kann nach Injektion mit einer Nadel, oder sogar davor, auftreten. Informieren Sie deshalb Ihren Arzt oder das medizinischen Fachpersonal, wenn Sie bei einer früheren Injektion schon einmal ohnmächtig geworden sind.

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus schützt möglicherweise nicht alle Geimpften vollständig. Dies gilt insbesondere für ältere Personen und Personen mit einem geschwächten Immunsystem, wie zum Beispiel HIV-Patienten, oder Personen mit seit langer Zeit bestehenden gesundheitlichen Problemen, wie zum Beispiel Diabetes, Lungenerkrankungen oder Herzprobleme. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Immunsystem geschwächt ist oder Sie an einem seit langer Zeit bestehenden gesundheitlichen Problem leiden.

INFORMIEREN SIE in jedem dieser Fälle IHREN ARZT ODER DAS MEDIZINISCHE FACHPERSONAL, da eine Impfung gegebenenfalls nicht anzuraten ist oder verschoben werden muss.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Kinder unter 6 Monaten

Gegenwärtig wird die Impfung für diese Altersgruppe nicht empfohlen.

Anwendung von Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, oder wenn Sie vor kurzem einen anderen Impfstoff erhalten haben.

Wenn die Anwendung von Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus zusammen mit anderen Impfstoffen nicht vermieden werden kann, sollen die Impfstoffe in verschiedene Gliedmaßen injiziert werden. In solchen Fällen ist zu beachten, dass die Nebenwirkungen verstärkt auftreten können.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor Erhalt dieses Impfstoffs Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat. Ihr Arzt muss die Vorteile und potenziellen Risiken der Verabreichung des Impfstoffs abwägen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Einige der in Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ genannten Nebenwirkungen können Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus enthält Natrium und Kalium.

Dieser Impfstoff enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. er ist nahezu „natriumfrei“.

Dieser Impfstoff enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h. er ist nahezu „kaliumfrei“.

3. Wie wird Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus angewendet?

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird den Impfstoff gemäß den amtlichen Empfehlungen verabreichen.

Eine Dosis (0,5 ml) des Impfstoffes wird je nach Muskelmasse in den Oberarm (Deltamuskel) oder in den Oberschenkel injiziert. Der Impfstoff darf nie in eine Vene verabreicht werden.

Personen im Alter von 6 Monaten und älter:

Es wird eine Dosis von 0,5 ml verabreicht. Eine zweite Dosis von 0,5 ml darf frühestens nach drei Wochen verabreicht werden.

Es liegen nur begrenzte Daten bei älteren Personen über 70 Jahren vor.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder suchen Sie sofort die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses auf, wenn folgende Nebenwirkung bei Ihnen auftritt. Sie benötigen unter Umständen dringend ärztliche Hilfe oder eine stationäre Behandlung:

- Atembeschwerden, Schwindelgefühl, schwacher und beschleunigter Puls und Hautausschlag; dies sind Symptome einer anaphylaktischen Reaktion (einer sehr schweren allergischen Reaktion)

Nach der Impfung kann es zu allergischen Reaktionen kommen, die schwer sein können. Dies ist Ärzten bekannt und sie haben für solche Fälle eine Notfallbehandlung zur Hand. Falls eines der folgenden Anzeichen oder Symptome einer schweren allergischen Reaktion bei Ihnen auftritt, begeben Sie sich dringend in ärztliche Behandlung: Atemnot, Schwellung, Benommenheit, Herzrasen, Schweißausbruch und Bewusstlosigkeit.

Die folgenden Nebenwirkungen sind in klinischen Studien bei Erwachsenen, einschließlich älteren Personen und Kindern, in Verbindung mit einem Impfstoff, der Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus ähnlich ist und auf einem ähnlichen Virus (H5N1) basiert, aufgetreten. Diese Nebenwirkungen können bei Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus auftreten.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Geimpften betreffen):

- Schmerzen/Druckschmerz an der Injektionsstelle

- Verhärtung der Haut an der Injektionsstelle
- Rötung an der Injektionsstelle
- Schwellung an der Injektionsstelle
- Bluterguss an der Injektionsstelle
- Schmerzende Muskeln
- Kopfschmerzen
- Ermüdung/Fatigue
- allgemeines Unwohlsein
- Schüttelfrost
- Schwitzen*
- Übelkeit*
- Veränderung der Essgewohnheiten**
- Durchfall
- Erbrechen
- Schwitzen und ungewöhnliches Schwitzen**
- Schläfrigkeit**
- Reizbarkeit**
- Unübliches Weinen**
- Fieber***

* Bei Erwachsenen und älteren Personen als häufig gemeldet.

** Nur bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten gemeldet.

*** Nur bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren als sehr häufig gemeldet. Bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 9 bis 60 Jahren als häufig und bei älteren Personen (über 61 Jahre) als gelegentlich gemeldet.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Geimpften betreffen):

- Gelenkschmerzen
- Blutung an der Injektionsstelle
- Appetitlosigkeit

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Geimpften betreffen)

- Nesselaußenschlag (Urtikaria)

Diese Nebenwirkungen klingen im Allgemeinen innerhalb von 1-2 Tagen ohne Behandlung wieder ab. Sollten sie andauern, SUCHEN SIE IHREN ARZT AUF.

Nebenwirkungen bei Personen mit seit langer Zeit bestehenden Grunderkrankungen, zum Beispiel Diabetes, Lungenerkrankungen oder Herzprobleme, und mit geschwächtem Immunsystem (Immunschwäche), zum Beispiel HIV-Patienten

Übelkeit, Gelenkschmerzen, Durchfall und Appetitverlust wurden mit „sehr häufig“ angegeben. Darüber hinaus wurde auch Erbrechen mit „sehr häufig“ angegeben.

Sonstige Nebenwirkungen nach der routinemäßigen Anwendung

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen sind in den Tagen oder Wochen nach der Impfung mit einem anderen Impfstoff, der auf einem ähnlichen Virus (H1N1) basiert, mit dem gleichen Adjuvans aufgetreten. Diese Nebenwirkungen können auch bei Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus auftreten.

- Generalisierte Hautreaktionen wie
 - Juckreiz
 - Ausschlag oder Anschwellen der Haut und Schleimhäute
 - Angioödem (abnorme Schwellungen der Haut, meistens um die Augen herum, im Bereich der Lippen, der Zunge, der Hände oder Füße, infolge einer allergischen Reaktion)
- Magen-Darm-Beschwerden, wie
 - Bauchschmerzen

- Benommenheit, Schläfrigkeit
- Neurologische Störungen, wie
 - starke stechende oder klopfende Schmerzen entlang eines oder mehrerer Nerven
 - Kribbeln
 - Krampfanfälle
 - Neuritis (Nervenentzündung)
 - Synkope oder Präsynkope (Ohnmacht oder drohende Ohnmacht)
- Geschwollene Lymphknoten, Herzklagen (unregelmäßiger oder kräftiger Herzschlag), Tachykardie (unüblich schneller Herzschlag), Schwächegefühl, Schmerzen in den Extremitäten, Husten und Asthenie (ungewöhnliche Kraftlosigkeit)
- Allergische Reaktionen, möglicherweise mit Kurzatmigkeit, keuchender Atmung, Anschwellen des Rachens oder verbunden mit einer gefährlichen Blutdrucksenkung, die unbehandelt zu Schock führen kann.

Außerdem sind folgende Nebenwirkungen in den Tagen oder Wochen nach der Impfung mit adjuvantierten und nicht adjuvantierten Impfstoffen aufgetreten, die jedes Jahr routinemäßig zur Vorbeugung gegen saisonale Grippe verabreicht werden. Diese Nebenwirkungen können möglicherweise in Verbindung mit Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus auftreten.

- Niedrige Blutplättchenzahl, was zu Blutungen oder Blutergüssen führen kann.
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße, die zu Hautausschlägen, Gelenksschmerzen und Nierenproblemen führen kann)
- Erythema multiforme (eine Art allergische Hautkrankheit, die als Reaktion auf Arzneimittel, Infektionen oder Krankheit auftreten kann)
- Neurologische Störungen wie Enzephalomyelitis (Entzündung des Zentralnervensystems) und eine Art Lähmung, die als Guillain-Barré-Syndrom bezeichnet wird
- Schwellung, Schmerzen und Rötung an der Injektionsstelle in einem Bereich von mehr als 10 cm sowie über eine Dauer von mehr als einer Woche (Cellulite-ähnliche Reaktionen an der Injektionsstelle)
- Großflächiges Anschwellen der injizierten Extremität über eine Dauer von mehr als einer Woche

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus aufzubewahren?

Bewahren Sie diesen Impfstoff für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Fertigspritze in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus enthält

- **Der Wirkstoff ist:**

Influenzavirus-Oberflächenantigene (Hämagglutinin und Neuraminidase)* vom Stamm:

A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-ähnlicher Stamm (CBER-RG8A) (Stamm 2.3.4.4b)
7,5 Mikrogramm** pro 0,5 ml-Dosis

* vermehrt in befruchteten Hühnereiern aus gesunden Hühnerbeständen

** in Mikrogramm Hämagglutinin ausgedrückt

- **Adjuvans MF59C.1:**

Der Impfstoff enthält pro 0,5 ml 9,75 mg Squalen, 1,175 mg Polysorbat 80, 1,175 mg Sorbitan-Trioleat, 0,66 mg Natriumcitrat und 0,04 mg Citronensäure.

- **Die sonstigen Bestandteile sind:**

Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, Calciumchlorid-Dihydrat und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Abschnitt 2 - Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus enthält Natrium und Kalium.

Wie Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus aussieht und Inhalt der Packung

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus ist eine Injektionssuspension in einer Fertigspritze.

Die Suspension ist eine milchig-weiße Flüssigkeit.

Es ist als gebrauchsfertige, vorgefüllte Spritze mit einer Einzeldosis von 0,5 ml zur Injektion erhältlich.

Packungen zu 1 oder 10 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer:

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italien.

Hersteller:

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Niederlande

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.