

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Celldemic Injektionssuspension in einer Fertigspritze  
Zoonotischer Influenza-Impfstoff (H5N1) (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert, hergestellt in Zellkulturen).

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-ähnlicher Stamm\*\* (NIBRG-23; Klade 2.2.1) 7,5 Mikrogramm pro 0,5-ml-Dosis

\* vermehrt in Madin-Darby-Canine-Kidney (MDCK)-Zellen

\*\* in Mikrogramm Hämagglutinin ausgedrückt.

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

Squalen	9,75 Milligramm
Polysorbat 80	1,175 Milligramm
Sorbitantrioleat	1,175 Milligramm
Natriumcitrat	0,66 Milligramm
Citronensäure	0,04 Milligramm

Celldemic kann Restbestandteile von Beta-Propiolacton, Polysorbat 80 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).

Milchig-weiße Suspension.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Celldemic wird angewendet zur aktiven Immunisierung gegen das Influenza-A-Virus des Subtyps H5N1 bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Monaten.

Die Anwendung von Celldemic soll gemäß offiziellen Empfehlungen erfolgen.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

#### *Erwachsene und Kinder ab 6 Monaten*

Celldemic wird intramuskulär als Serie von 2 Dosen zu je 0,5 ml verabreicht. Es wird empfohlen, die zweite Dosis 3 Wochen nach der ersten Dosis zu verabreichen.

#### *Ältere Personen*

Eine Dosisanpassung bei älteren Personen  $\geq 65$  Jahre ist nicht erforderlich.

#### *Kinder (Säuglinge < 6 Monate)*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Celldemic bei Säuglingen unter 6 Monaten ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### *Auffrischungsdosis*

Der Bedarf für eine oder mehrere Auffrischungsdosen nach der Grundimmunisierung wurde bisher nicht untersucht. Es wurde ein früher Rückgang der Antikörpertiter beobachtet, insbesondere bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.1).

#### Austauschbarkeit

Es liegen keine Daten zur Unterstützung der Austauschbarkeit von Celldemic mit anderen monovalenten H5-Impfstoffen vor.

#### Art der Anwendung

Celldemic darf nur intramuskulär angewendet werden.

Bei Personen ab 12 Monaten ist die bevorzugte Injektionsstelle der Deltamuskel des Oberarms, bei Kleinkindern zwischen 6 und weniger als 12 Monaten ist die bevorzugte Injektionsstelle der anterolaterale Oberschenkel.

Der Impfstoff darf nicht intravenös, 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 Verabreichung des Impfstoffs siehe Abschnitt 4.4.

Hinweise zur Handhabung und Entsorgung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen mögliche Restbestandteile von Beta-Propiolacton, Cetyltrimethylammoniumbromid und Polysorbat 80. Anamnese mit anaphylaktischen (d. h. lebensbedrohlichen) Reaktionen auf eine vorangegangene Impfung mit einem Influenzaimpfstoff.

### **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

Es muss stets für eine entsprechende medizinische Behandlung und Überwachung gesorgt sein, für den Fall, dass nach der Verabreichung des Impfstoffs eine anaphylaktische Reaktion auftritt. Eine

engmaschige Überwachung über mindestens 15 Minuten nach der Verabreichung des Impfstoffs wird empfohlen.

### Angstbedingte Reaktionen

Angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagaler Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingte Reaktionen können im Zusammenhang mit der Impfung als psychogene Reaktion auf den Einstich mit der Injektionsnadel auftreten. Es ist wichtig, dass im Vorfeld Maßnahmen ergriffen werden, um Verletzungen durch eine Ohnmacht zu verhindern.

### Begleiterkrankung

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

### 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.

### Grenzen der Wirksamkeit des Impfstoffs

Es gibt kein etabliertes Immunkorrelat für einen Schutz vor Influenza A (H5N1).

Basierend auf den humoralen Immunantworten auf den Impfstamm A/turkey/Turkey/1/2005 nach zwei Dosen Celldemic ist anzumerken, dass, wie bei jedem Impfstoff, möglicherweise nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort hervorgerufen werden kann.

Ein gewisser Grad einer kreuzreaktiven Immunität wurde gegen H5N1-Viren aus vom Impfstoff-Stamm abweichenden Kläden und nach einer heterologen (H5N6) Auffrischungsdosis beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Der Umfang des Schutzes, der gegen Stämme anderer Subtypen oder Kläden hervorgerufen werden kann, ist jedoch nicht bekannt.

### Dauer des Impfschutzes

Die Dauer des Impfschutzes nach der Grundimmunisierung ist nicht bekannt.

Eine Abnahme der Antikörpertiter wurde bei den Untersuchungen nach 6 und 12 Monaten nach der Impfserie zur Grundimmunisierung beobachtet.

### Immungeschwächte Personen

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität des Impfstoffs bei immungeschwächten Personen, einschließlich solchen mit immunsuppressiven Therapien, wurden nicht untersucht. Die Immunantwort auf Celldemic kann bei immunsupprimierten Personen schwächer sein und unter Umständen für einen Schutz nicht ausreichen.

### Krampfanfälle

Es liegen keine Daten aus der Anwendungsbeobachtung nach Markteinführung von Celldemic vor, aber es wurden Krampfanfälle (mit und ohne Fieber) während der Pandemie 2009 bei H1N1-Impfstoffen gemeldet, die mit dem gleichen MF59-Adjuvans hergestellt wurden wie Celldemic.

Die meisten Krampfanfälle mit Fieber traten bei pädiatrischen Probanden auf. Einige Fälle wurden bei Personen mit Epilepsie in der Anamnese beobachtet. Epileptikern ist daher besondere Aufmerksamkeit

zu widmen und der behandelnde Arzt muss die Impfkandidaten (oder deren Erziehungsberechtigte) über die Möglichkeit des Auftretens von Krampfanfällen informieren (siehe Abschnitt 4.8).

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

##### *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**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Falls Celldemic gleichzeitig mit (einem) anderen injizierten Impfstoff(en) verabreicht werden muss, sollte die Impfung stets an separaten Gliedmaßen erfolgen. Es ist zu beachten, dass verstärkt Nebenwirkungen auftreten können.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Celldemic bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität, siehe Abschnitt 5.3.

Behandelnde Ärzte müssen den Nutzen und die potenziellen Risiken einer Verabreichung des Impfstoffs an Schwangere unter Beachtung der amtlichen Empfehlungen abwägen.

##### Stillzeit

Celldemic wurde während der Stillzeit nicht untersucht. Es ist nicht damit zu rechnen, dass der Impfstoff in die Muttermilch ausgeschieden wird und es ist nicht mit Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Säuglinge zu rechnen.

##### Fertilität

Eine Studie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität an weiblichen Kaninchen, die mit Celldemic behandelt wurden, ergab keine Anhaltspunkte für eine Beeinträchtigung der Fertilität.

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

Celldemic hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings können einige der in Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

#### *Erwachsene ab 18 Jahren*

Die häufigsten lokalen und systemischen Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen innerhalb von 7 Tagen nach der Impfung gemeldet wurden, waren Schmerzen an der Injektionsstelle (51 %), Ermüdung/Fatigue (22 %), Kopfschmerzen (20 %), Unwohlsein (19 %), Myalgie (14 %) und Arthralgie (11 %).

Schwere Nebenwirkungen wurden jeweils von 1 % oder weniger der Probanden gemeldet, die mit aH5N1c geimpft wurden. Die Reaktogenität war nach der ersten Dosis größer als nach der zweiten Dosis.

Daten zur Sicherheit einer heterologen Auffrischungsimpfung mit aH5N6c wurden in Studie V89\_18E1 erhoben, in der 258 Probanden geimpft wurden. Von den Studienteilnehmern hatten 158 aH5N1c in Studie V89\_18 etwa 6 Jahre zuvor erhalten. Das Sicherheitsprofil nach einer oder zwei Dosen einer heterologen Auffrischungsimpfung mit aH5N6c war vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil, das in klinischen Studien mit aH5N6c beobachtet wurde.

### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen basieren auf drei klinischen Studien mit 3 579 Probanden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Nebenwirkungen sind nachfolgenden Häufigkeiten und Systemorganklassen gemäß MedDRA-Konvention aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ).

**Tabelle 1: Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen ab 18 Jahren gemeldet wurden**

<b>MedDRA-Systemorganklasse</b>	<b>Sehr häufig (≥ 1/10)</b>	<b>Häufig (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Gelegentlich (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			Lymphadenopathie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen		Schwindelgefühl
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		Appetitlosigkeit, Übelkeit	Diarrhoe, Erbrechen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>			Ausschlag, Pruritus
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Myalgie, Arthralgie		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Schmerzen an der Injektionsstelle, Ermüdung/Fatigue, Unwohlsein	Schüttelfrost, blauer Fleck an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Fieber	Erythem an der Injektionsstelle, Blutung an der Injektionsstelle

#### Ältere Personen

Ältere Personen im Alter von 65 Jahren und älter meldeten bei Befragung generell weniger lokale und systemische Reaktionen als jüngere Erwachsene.

#### Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren

Daten zur klinischen Sicherheit von Celldemic bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren wurden in Studie V89\_11 erhoben.

Bei dieser Studie handelte es sich um eine randomisierte, kontrollierte, für Beobachter verblindete, multizentrische Studie der Phase 2 an Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren. Die Probanden erhielten zwei Dosen mit entweder 0,5 ml (7,5 µg HA von H5N1 mit 0,25 ml MF59) oder 0,25 ml (3,75 µg HA von H5N1 mit 0,125 ml MF59) des Impfstoffs im Abstand von jeweils 21 Tagen.

Im Sicherheitskollektiv wurden insgesamt 658 Probanden mit mindestens einer Impfdosis (7,5-µg-Dosis, N = 329; 3,75-µg-Dosis, N = 329) geimpft.

Im Anschluss an jede Impfung wurden gezielt abgefragte lokale und systemische Nebenwirkungen über 7 Tage nach der Impfung bei allen Kindern erhoben, die in zwei Alterskohorten eingeteilt waren (6 Monate bis < 6 Jahre und 6 bis < 18 Jahre).

Sowohl in der Gruppe mit der 7,5-µg-Dosis als auch in der Gruppe mit der 3,75-µg-Dosis waren die meisten bei Befragung angegebenen lokalen und systemischen Nebenwirkungen leicht oder mäßig ausgeprägt und klangen innerhalb weniger Tage ab. Die berichteten lokalen und systemischen Nebenwirkungen traten nach der 7,5-µg-Dosis und nach der 3,75-µg-Dosis mit vergleichbarer Häufigkeit auf.

Die bei Befragung am häufigsten (≥ 10 %) angegebenen lokalen und systemischen Nebenwirkungen innerhalb von 7 Tagen nach der Impfung mit Celldemic bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis unter

6 Jahren waren Druckschmerz an der Injektionsstelle (56 %), Reizbarkeit (30 %), Schläfrigkeit (25 %), Änderung der Essgewohnheiten (18 %) und Fieber (16 %).

Die bei Befragung am häufigsten ( $\geq 10$  %) angegebenen lokalen und systemischen Nebenwirkungen innerhalb von 7 Tagen nach der Impfung mit Celldemic bei Kindern im Alter von 6 Jahren bis unter 18 Jahren waren Schmerzen an der Injektionsstelle (68 %), Myalgie (30 %), Ermüdung/Fatigue (27 %), Unwohlsein (25 %), Kopfschmerzen (22 %), Appetitlosigkeit (14 %), Übelkeit (13 %) und Arthralgie (13 %).

Die berichteten lokalen und systemischen Nebenwirkungen bei Probanden, die in StudieV89\_11 mit der 7,5- $\mu$ g-Dosis oder der 3,75- $\mu$ g-Dosis von aH5N1c geimpft wurden, sind in Tabelle 2 gezeigt.

Die berichteten Nebenwirkungen sind nach folgenden Häufigkeiten und Systemorganklassen gemäß MedDRA-Konvention aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

**Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren**

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit	
		6 Monate bis < 6 Jahre	6 bis < 18 Jahre
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen		Sehr häufig
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit		Sehr häufig
	Verminderter Appetit <sup>1</sup>	Sehr häufig	Sehr häufig
	Erbrechen	Häufig	Häufig
	Diarrhoe	Häufig	Häufig
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	Myalgie		Sehr häufig
	Arthralgie		Sehr häufig
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Schmerzen/Druckschmerz an der Injektionsstelle <sup>2</sup>	Sehr häufig	Sehr häufig
	Erythem an der Injektionsstelle	Häufig	Häufig
	Verhärtung an der Injektionsstelle	Häufig	Häufig
	Ermüdung/Fatigue		Sehr häufig
	Somnolenz <sup>3</sup>	Sehr häufig	
	Unwohlsein		Sehr häufig
	Reizbarkeit	Sehr häufig	
	Fieber	Sehr häufig <sup>4</sup>	Häufig

<sup>1</sup> Die Nebenwirkungen „Änderung der Essgewohnheiten“ und „Appetitlosigkeit“ wurden bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis < 6 Jahren bzw. 6 Jahren bis < 18 Jahren erfasst.

<sup>2</sup> „Druckschmerz an der Injektionsstelle“ wurde bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis < 6 Jahren erfasst.

<sup>3</sup> Die Nebenwirkung „Schläfrigkeit“ wurde bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis < 6 Jahren erfasst.

<sup>4</sup> In der Altersgruppe 6 Monate bis < 6 Jahre wurde Fieber bei 16 % der Probanden gemeldet, welche die 7,5- $\mu$ g-Dosis erhalten hatten, und bei 8 % der Probanden, welche die 3,75- $\mu$ g-Dosis erhalten hatten.

#### *Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*

Es liegen keine Daten aus der Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung von Celldemic vor. Allerdings wurden folgende Nebenwirkungen allgemein nach der Anwendung von Grippeimpfstoffen nach der Markteinführung gemeldet (Tabelle 3).



**Tabelle 3: Erfahrungen nach der Markteinführung, die nach der Anwendung von Grippeimpfstoffen allgemein gemeldet wurden**

<b>MedDRA-Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkung<sup>1</sup></b>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Allergische Reaktionen, wie Allergie vom Soforttyp, Anaphylaxie einschließlich Dyspnoe, Bronchospasmus, Kehlkopfödem, in seltenen Fällen mit daraus resultierendem anaphylaktischem Schock
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Neuralgie, Parästhesie, Neuritis, Konvulsionen, Enzephalomyelitis, Guillain-Barré-Syndrom, angstbedingte Reaktionen im Zusammenhang mit der Impfung, einschließlich Präsynkope und Synkope
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Vaskulitis, die mit einer vorübergehenden Nierenbeteiligung verbunden sein kann
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	Generalisierte Hautreaktionen wie Urtikaria, unspezifischer Ausschlag und lokale allergische Reaktionen, einschließlich Angioödem
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Massive Schwellung an der geimpften Extremität

<sup>1</sup> nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Darüber hinaus wurden im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung von aH1N1 (einem monovalenten Influenza-Impfstoff, der während der Influenzapandemie 2009 für die Impfung ab einem Alter von 6 Monaten zugelassen war und das gleiche Adjuvans MF59 wie Celldemic enthält) die folgenden unerwünschten Ereignisse gemeldet (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Erfahrungen nach der Markteinführung eines ähnlichen Impfstoffs gegen pandemische Influenza (aH1N1)**

<b>MedDRA-Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkung<sup>1</sup></b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Somnolenz
<b>Herzerkrankungen</b>	Palpitation, Tachykardie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Husten
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Abdominalschmerz
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Muskelschwäche, Schmerz in den Extremitäten
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Asthenie

<sup>1</sup> nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

#### 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 anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Überdosierung des Impfstoffs Celldemic vor. Im Falle einer Überdosierung wird eine Überwachung der Vitalfunktionen und gegebenenfalls eine symptomatische Behandlung empfohlen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Celldemic bietet eine aktive Immunisierung gegen den im Impfstoff enthaltenen Influenzavirusstamm. Celldemic 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. Celldemic enthält das Adjuvans MF59C.1 (MF59), das die antigenspezifische Immunantwort verstärken und ausweiten bzw. die Dauer der Immunantwort verlängern kann.

#### Erwachsene

Studie V89\_18 war eine randomisierte, für Beobachter verblindete, multizentrische, kontrollierte klinische Studie der Phase 3, welche in den USA an Erwachsenen ab 18 Jahren durchgeführt wurde, die entweder aH5N1c oder als Placebo eine 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) im Abstand von 21 Tagen erhielten. Insgesamt 2 988 Probanden (18 bis < 65 Jahre, N = 1 488; ≥ 65 Jahre, N = 1 500) im Per-Protocol-Kollektiv erhielten beide Dosen aH5N1c (N = 2 249) oder Placebo (N = 739). Die Antikörpertiter für die Hämagglutinationsinhibition (HI) gegen den Stamm A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) wurden in Serumproben bestimmt, die 21 Tage nach der zweiten Dosis entnommen wurden.

Die HI-Titer wurden nach vorgegebenen Kriterien für den Anteil der Probanden mit Serokonversion (definiert als ein prävakzinaler HI-Titer von < 1:10 und ein postvakzinaler HI-Titer von ≥ 1:40 oder ein prävakzinaler HI-Titer von ≥ 1:10 und ein ≥ 4-facher Anstieg des HI-Titers) und den Anteil der Probanden mit einem HI-Titer von ≥ 1:40 bewertet. Die Bewertung des Anteils der Probanden mit Serokonversion oder einem HI-Titer von ≥ 1:40 nach der Impfung erfolgte nach Altersgruppen (18 bis < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre). Die Erfolgskriterien verlangten, dass die Untergrenze des zweiseitigen 95-%-KI für den Anteil der Probanden mit Serokonversion bei Probanden im Alter von 18 bis unter 65 Jahren ≥ 40 % und bei Probanden im Alter von ≥ 65 Jahren ≥ 30 % beträgt. Für den Anteil der Probanden mit einem HI-Titer von > 1:40 musste die Untergrenze des zweiseitigen 95-%-KI bei Probanden im Alter von ≥ 18 bis unter 65 Jahren bei ≥ 70 % liegen und bei Probanden im Alter von ≥ 65 Jahren bei ≥ 60 %.

Bei Probanden im Alter von 18 bis unter 65 Jahren und bei Probanden ≥ 65 Jahren waren die vorgegebenen Kriterien für den Anteil der Probanden mit Serokonversion und einem HI-Titer von ≥ 1:40 21 Tage nach der zweiten Impfung erfüllt (Tabelle 5). In Studie V89\_04 bei Erwachsenen im Alter von 18 bis unter 65 Jahren und in Studie V89\_13 bei Erwachsenen ab 65 Jahren wurden vergleichbare Immunogenitätsergebnisse festgestellt.

**Tabelle 5. Serokonversionsraten, prozentualer Anteil von Probanden mit HI-Titern von  $\geq 1:40$  und geometrisches Mittel der Antikörpertiter (GMT) nach aH5N1c oder Placebo (21 Tage nach 2 Impfungen) (PPS<sup>a</sup> – Studie V89\_18)**

	Erwachsene im Alter von 18 bis weniger als 65 Jahren		Erwachsene ab 65 Jahren	
	aH5N1c (N = 1 076)	Placebo (N = 349)	aH5N1c (N = 1 080)	Placebo (N = 351)
<b>Serokonversion<sup>b</sup> (95-%-KI)</b>	79,9 % (77,4; 82,3)	0,3 % (0,0; 1,6)	54,0 % (51,0; 57,0)	1,7 % (0,6; 3,7)
<b>HI-Titer <math>\geq 1:40</math> (95-%-KI)</b>	95,0 % (93,4; 96,2)	8,5 % (5,9; 12,1)	85,7 % (83,3; 87,9)	20,8 % (16,6; 25,8)
<b>GMT Tag 43/Tag 1<sup>c</sup> (95-%-KI)</b>	12,7 (11,9; 13,5)	0,8 (0,7; 0,9)	4,9 (4,6; 5,2)	0,8 (0,8; 0,9)

<sup>a</sup> PPS: Per-Protocol-Set; Probanden, die 2 Dosen aH5N1c korrekt nach Studienprotokoll erhielten.

<sup>b</sup> Serokonversion ist definiert als ein prävakzinaler HI-Titer von  $< 1:10$  und ein postvakzinaler HI-Titer von  $\geq 1:40$  oder ein prävakzinaler HI-Titer  $\geq 1:10$  und ein  $\geq 4$ -facher Anstieg des HI-Titers.

<sup>c</sup> Geometrische mittlere HI-Titer an Tag 43 im Vergleich zu Tag 1

**Fettdruck** zeigt, dass das vorgegebene Kriterium erfüllt wurde, d. h. eine Untergrenze des zweiseitigen 95-%-Konfidenzintervalls für die Serokonversion von  $\geq 40$  %, und für den Anteil von Probanden mit HI-Antikörpertitern von  $\geq 1:40$  eine Untergrenze des zweiseitigen 95-%-Konfidenzintervalls von  $\geq 70$  % bei Probanden im Alter von 18 bis unter 65 Jahren und von  $\geq 60$  % bei Probanden ab 65 Jahren.

Die immunologische Reaktion gegen den homologen Stamm wurde bei einer Untergruppe von 76 Erwachsenen im Alter von 18 bis  $< 65$  Jahren in Studie V89\_18 mithilfe des MicroNeutralisation (MN)-Tests gemessen. Mit dem MN-Test wurde bei 90 % der Probanden ein mindestens 4-facher Anstieg der Titer gegenüber dem Ausgangswert an Tag 43 und ein 24-facher Anstieg der GMTs an Tag 43 im Vergleich zu Tag 1 ermittelt.

Ein Rückgang der Antikörpertiter wurde 6 Monate nach der Impfserie zur Grundimmunisierung beobachtet, wobei GMT von 1,53 [95-%-KI: 1,44; 1,61] bei Erwachsenen im Alter von 18 bis  $< 65$  Jahren und von 0,97 [95-%-KI: 0,91; 1,02] bei Erwachsenen  $\geq 65$  Jahre festgestellt wurden. Zum Messzeitpunkt nach 12 Monaten wurden in den Phase-2-Studien V89\_04 und V89\_13 geringfügig höhere, aber insgesamt vergleichbare GMT festgestellt: GMT 1,95 (95-%-KI: 1,73; 2,19) bei Erwachsenen im Alter von 18 bis  $< 65$  Jahren bzw. GMT 1,97 (97,5-%-KI: 1,76; 2,2) bei Erwachsenen  $\geq 65$  Jahre. Über den Zeitraum von 12 Monaten hinaus sind keine Daten verfügbar.

#### Daten zur Kreuzreaktivität bei Erwachsenen

*Kreuzreaktive Immunantwort, die von A/turkey/Turkey/1/2005 (Klade 2.2.1) ausgelöst wurde*

In den Phase-2-Studien V89\_04 und V89\_13 wurden die Immunantworten gegen fünf heterologe H5N1-Stämme drei Wochen nach der zweiten Impfung evaluiert: A/Anhui/1/2005 (Klade 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (Klade 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (Klade 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (Klade 2.1.3) und A/Vietnam/1203/2004 (Klade 1). Die geometrischen Mittel der HI-Titer (GMTs) an Tag 43 stiegen bei Teilnehmern im Alter von 18 bis  $< 65$  Jahren (Studie V89\_04) um das 2- bis 7,3-Fache im Vergleich zu Tag 1, und bei Teilnehmern im Alter von  $\geq 65$  Jahren (Studie V89\_13) um das 1,5- bis 4,8-Fache. Der prozentuale Anteil von Teilnehmern mit einer Serokonversion oder einem HI-Titer von  $\geq 1:40$  an Tag 43 bewegte sich bei Teilnehmern im Alter von 18 bis  $< 65$  Jahren zwischen 28 % und 64 % und bei Teilnehmern im Alter von  $\geq 65$  Jahren zwischen 17 % und 57 %. Die Daten zur Immunantwort gegen die heterologen H5N1-Stämme sind aus Tabelle 6 ersichtlich.

**Tabelle 6. Serokonversionsraten, prozentualer Anteil von Teilnehmern mit HI-Titern von  $\geq 1:40$  und geometrische Mittel der HI-Titer (GMT) nach aH5N1c (21 Tage nach 2 Impfungen) gegen heterologe H5N1-Stämme bei Probanden im Alter von 18 bis  $< 65$  Jahren und  $\geq 65$  Jahren (FAS<sup>a</sup> – Studie V89\_04 und V89\_13)**

	<b>Erwachsene im Alter von 18 bis unter 65 Jahren (V89_04)</b>				
	<b>N = 69</b>				
	<b>A/Anhui/ 1/2005</b>	<b>A/Egypt/ N03072/2010</b>	<b>A/Hubei/ 1/2010</b>	<b>A/Indonesia/ 5/2005</b>	<b>A/Vietnam/ 1203/2004</b>
<b>Serokonversion<sup>b</sup> (97,5-%-KI)</b>	28 % (16, 41)	55 % (41, 69)	55 % (41, 69)	35 % (22; 49)	52 % (38, 66)
<b>HI-Titer <math>\geq 1:40</math> (97,5-%-KI)</b>	28 % (16, 41)	58 % (44, 71)	64 % (50, 76)	35 % (22, 49)	54 % (40, 67)
<b>GMT Tag 43/Tag 1<sup>c</sup> (95-%-KI)</b>	2,1 (1,3; 3,4)	6,5 (3,6; 12)	7,3 (4,0; 13)	3,1 (1,8; 5,4)	7,0 (3,8; 13)
	<b>Erwachsene im Alter <math>\geq 65</math> Jahre (V89_13)</b>				
	<b>N = 35</b>				
<b>Serokonversion<sup>b</sup> (95-%-KI)</b>	17 % (6, 36)	43 % (24, 63)	46 % (27, 66)	26 % (11, 46)	43 % (24, 63)
<b>HI-Titer <math>\geq 1:40</math> (95-%-KI)</b>	17 % (6, 36)	49 % (29, 68)	57 % (37, 76)	26 % (11, 46)	51 % (32, 71)
<b>GMT Tag 43/Tag 1<sup>c</sup> (95-%-KI)</b>	1,5 (0,9; 2,6)	3,6 (1,6; 8,2)	4,8 (2,3; 10)	2,1 (1,1; 3,8)	4,3 (2,0; 9,2)

<sup>a</sup> FAS: *Full Analysis Set*; Probanden, die mindestens eine Impfung im Rahmen der Studie erhielten und für die Immunogenitätsdaten an Tag 1 und an Tag 43 vorlagen.

<sup>b</sup> Serokonversion ist definiert als ein prävakzinaler HI-Titer von  $< 1:10$  und ein postvakzinaler HI-Titer von  $\geq 1:40$  oder ein prävakzinaler HI-Titer von  $\geq 1:10$  und ein  $\geq 4$ -facher Anstieg des HI-Titers.

<sup>c</sup> Geometrisches Mittel der HI-Titer an Tag 43 im Vergleich zu Tag 1

Der MN-Test gegen die 5 heterologen Stämme zeigte einen mindestens 4-fachen Anstieg der Titer gegenüber dem Ausgangswert an Tag 43 bei 32 % bis 88 % der Probanden im Alter von 18 bis  $< 65$  Jahren und bei 26 % bis 74 % der Probanden im Alter von  $\geq 65$  Jahren. Die mittels MN-Test gemessenen GMTs an Tag 43 im Vergleich zu Tag 1 stiegen bei Probanden im Alter von 18 bis  $< 65$  Jahren um das 4,8- und 34-Fache (Studie V89\_04) und bei Probanden im Alter von  $\geq 65$  Jahren um das 3,7- bis 12-Fache (Studie V89\_13).

#### *Immunantwort nach einer heterologen Auffrischungsimpfung mit aH5N6c*

Die Immunogenität einer heterologen Auffrischungsimpfung mit aH5N6c bei Erwachsenen ab 18 Jahren wurde in Studie V89\_18E1 untersucht. Bei dieser Studie handelte es sich um eine randomisierte, für Beobachter verblindete multizentrische Studie, in der Probanden, die in Studie V89\_18 etwa 6 Jahre zuvor 2 Dosen Celldemic erhalten hatten (grundimmunisierte Probanden), im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Impfung mit entweder zwei Dosen aH5N6c-Impfstoff mit 7,5  $\mu$ g HA von A/Guangdong/18SF020/2018 (H5N6, Klade 2.3.4.4h) mit Adjuvans MF59 im Abstand von 3 Wochen oder einer Dosis aH5N6c-Impfstoff an Tag 1 und Placebo mit Kochsalzlösung an Tag 22 zugewiesen wurden. Probanden, die kein Celldemic erhalten hatten, wurden als Probanden ohne Grundimmunisierung betrachtet. Die Antikörpertiter für die Hämagglutinationsinhibition (HI) gegen den Stamm A/turkey/Turkey/1/2005 (Klade 2.2.1) wurden in Serumproben bestimmt, die 21 Tage nach der zweiten Dosis entnommen wurden. Die HI-Titer an Tag 43 zeigten bei grundimmunisierten Probanden, die zwei Dosen aH5N6c (Gruppe 1) oder eine Dosis aH5N6c und eine Dosis Placebo mit Kochsalzlösung (Gruppe 2) erhalten hatten, einen 30,8- bis 31,7-fachen Anstieg gegenüber dem Titer von Tag 1. Bei nicht grundimmunisierten Probanden betrug der Anstieg das 2,1-Fache. Der prozentuale Anteil von Probanden mit Serokonversion oder einem HI-Titer  $\geq 1:40$  an Tag 43 reichte von 89,6 % bis 93,1 % bei grundimmunisierten Probanden (Gruppe 1 und 2) und von 13,4 % bis 20,0 % bei nicht grundimmunisierten Probanden. Tabelle 7 zeigt die Daten für Immunantworten gegen den heterologen Stamm H5N1 nach Gruppen.

**Tabelle 7. Serokonversionsraten, prozentualer Anteil von Probanden mit HI-Titern  $\geq 1:40$  und geometrische Mittelwerte der Erhöhung (GMFI, Geometric Mean Fold Increases) gegen**

**heterologe H5N1 nach Auffrischungsimpfung mit aH5N6c (21 Tage nach der zweiten Impfung) bei Erwachsenen ab 18 Jahren (PPS<sup>a</sup> – Studie V89\_18E1)**

	<b>Gruppe 1 (H5N1 Grundimmunisierung: aH5N6c – aH5N6c) (N=74)</b>	<b>Gruppe 2 (H5N1 Grundimmunisierung: aH5N6c – Placebo) (N=69)</b>	<b>Gruppe 3 (Ohne Grundimmunisierung aH5N6c – aH5N6c) (N=95)</b>
<b>Serokonversion<sup>b</sup> (95-%-KI)</b>	89,6 % (79,7; 95,7)	90,2 % (79,8; 96,3)	13,4 % (6,9; 22,7)
<b>HI-Titer <math>\geq 1:40</math> (95-%-KI)</b>	93,1 % (84,5; 97,7)	90,9 % (81,3; 96,6)	20,0 % (12,1; 30,1)
<b>GMFI Tag 43/Tag 1<sup>c</sup> (95-%-KI)</b>	30,8 (23,1; 41,0)	31,7 (23,4; 43,0)	2,1 (1,6; 2,8)

<sup>a</sup> PPS: Per-Protocol-Set, Probanden, die 2 Dosen aH5N1c korrekt nach Studienprotokoll erhielten.

<sup>b</sup> Serokonversion ist definiert als ein prävakzinaler HI-Titer von  $< 1:10$  und ein postvakzinaler HI-Titer von  $\geq 1:40$  oder ein prävakzinaler HI-Titer  $\geq 1:10$  und ein  $\geq 4$ -facher Anstieg des HI-Titers.

<sup>c</sup> Geometrischer Mittelwert der Erhöhung (GMFI): Verhältnis der geometrischen mittleren HI-Titer an Tag 43 im Vergleich zu Tag 1.

Mit dem MicroNeutralisation (MN)-Test erreichten 98,6 % der Probanden in Gruppe 1, 95,7 % der Probanden in Gruppe 2 und 11,8 % der Probanden in Gruppe 3 an Tag 43 eine Serokonversion gegen den heterologen H5N1-Stamm. Der geometrische Mittelwert der Erhöhung (GMFI) betrug 51,7 in Gruppe 1, 50,5 in Gruppe 2 und 1,7 in Gruppe 3.

**Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren**

Die Immunogenitätsdaten für aH5N1c bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis  $< 18$  Jahren wurden in Studie V89\_11 evaluiert. Diese randomisierte, kontrollierte, für Beobachter verblindete, multizentrische Studie wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren durchgeführt. Die Probanden erhielten zwei Dosen mit 7,5  $\mu$ g HA von H5N1 mit MF59 pro 0,5 ml oder 3,75  $\mu$ g HA von H5N1 mit MF59 pro 0,25 ml im Abstand von 21 Tagen.

Insgesamt erhielten 577 Probanden in der vollständigen Analysepopulation die 7,5- $\mu$ g-Dosis (N = 329) oder die 3,75- $\mu$ g-Dosis (N = 329). Die Probanden wurden in drei Alterskohorten eingeteilt: 6 bis  $< 36$  Monate (N = 177), 3 bis  $< 9$  Jahre (N = 193) und 9 bis  $< 18$  Jahre (N = 207); 53 % der Probanden waren männlich, 73 % der Teilnehmer waren Asiaten, 22 % waren weiß, 3 % waren dunkelhäutig oder Afroamerikaner. Die HI-Antikörpertiter gegen den Stamm A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) wurden in Serumproben untersucht, die in drei Alterskohorten (6 bis  $< 36$  Monate, 3 bis  $< 9$  Jahre und 9 bis  $< 18$  Jahre) 21 Tage nach der zweiten Dosis entnommen wurden.

Der Anteil von Probanden mit Serokonversion und einem HI-Titer von  $\geq 1:40$  nach der Impfung wurde nach vorgegebenen Kriterien bewertet. Die Erfolgskriterien für den Anteil von Probanden mit Serokonversion waren eine Untergrenze des zweiseitigen 97,5-%-KI von  $\geq 40$  %, und für den Anteil der Probanden mit einem HI-Titer  $> 1:40$  sollte die Untergrenze des zweiseitigen 97,5-%-KI für alle drei Alterskohorten bei  $\geq 70$  % liegen.

In allen drei Alterskohorten (6 bis  $< 36$  Monate, 3 bis  $< 9$  Jahre und 9 bis  $< 18$  Jahre) waren die vorgegebenen Kriterien für den Anteil von Probanden mit Serokonversion und einem HI-Titer von  $\geq 1:40$  21 Tage nach der zweiten Impfung mit der 7,5- $\mu$ g- oder 3,75- $\mu$ g-Dosis erfüllt. Die Daten zur empfohlenen Dosis sind aus Tabelle 8 ersichtlich.

**Tabelle 8. Serokonversionsraten, prozentualer Anteil von Probanden mit HI-Titern  $\geq 1:40$  und geometrische Mittel der Antikörpertiter (GMT) nach Impfung mit aH5N1c in Studie V89\_11 (FAS<sup>a</sup>)**

<b>Formulierung: 7,5 µg HA / 100 % MF59</b>				
	<b>Gesamt- population</b>	<b>Alters-Subgruppen</b>		
	<b>6 Monate bis &lt; 18 Jahre</b>	<b>6 bis &lt; 36 Monate</b>	<b>3 bis &lt; 9 Jahre</b>	<b>9 bis &lt; 18 Jahre</b>
<b>Serokonversion<sup>b</sup> (97,5-%-KI)<sup>c</sup></b>	96 % (93-98)  N = 279	99 % (94; 100)  N = 84	98 % (92; 100)  N = 93	92 % (85; 97)  N = 102
<b>HI-Titer ≥ 1:40 (97,5-%-KI)<sup>c</sup></b>	96 % (92-98)  N = 287	98 % (92; 100)  N = 91	98 % (93; 100)  N = 94	92 % (85; 97)  N = 102
<b>GMT Tag 43/Tag 1<sup>d</sup> (97,5-%-KI)<sup>c</sup></b>	262 (190-361)  N = 279	302 (192-476)  N = 84	249 (153-404)  N = 93	186 (105-328)  N = 102
<b>Formulierung: 3,75 µg HA / 50 % MF59</b>				
<b>Serokonversion<sup>b</sup> (97,5-%-KI)<sup>c</sup></b>	86 % (81-90)  N = 288	94 % (87-98)  N = 85	86 % (77-92)  N = 98	79 % (70-86)  N = 105
<b>HI-Titer ≥ 1:40 (97,5-%-KI)<sup>c</sup></b>	86 % (81-90)  N = 288	94 % (87-98)  N = 85	86 % (77-92)  N = 98	79 % (70-86)  N = 105
<b>GMT Tag 43/Tag 1<sup>d</sup> (97,5-%-KI)<sup>c</sup></b>	84 (61-116)  N = 288	116 (74-181)  N = 85	73 (44-121)  N = 98	58 (34-101)  N = 105

<sup>a</sup> FAS: *Full Analysis Set*; Probanden, die mindestens eine Dosis 7,5 oder 3,75 µg aH5N1c erhielten und für die Immunogenitätsdaten an Tag 1 und an Tag 43 vorlagen.

<sup>b</sup> Serokonversion ist definiert als ein prävakzinaler HI-Titer von < 1:10 und ein postvakzinaler HI-Titer von ≥ 1:40 oder ein prävakzinaler HI-Titer von ≥ 1:10 und ein ≥ 4-facher Anstieg des HI-Titers.

<sup>c</sup> 95-%-KI für die Alters-Subgruppen

<sup>d</sup> Geometrisches Mittel des HI-Titers an Tag 43 im Vergleich zu Tag 1

**Fettdruck** zeigt, dass das vorgegebene Kriterium erfüllt wurde, d. h. eine Untergrenze des zweiseitigen 97,5-%-Konfidenzintervalls für die Serokonversion von ≥ 40 %, und für den Anteil von Probanden mit HI-Titern von ≥ 1:40 eine Untergrenze des zweiseitigen 97,5-%-Konfidenzintervalls von ≥ 70 %.

Die immunologische Reaktion gegen den homologen Stamm (A/turkey/Turkey/1/2005) bei Probanden im Alter von 6 Monaten bis < 18 Jahren (N = 69), die in Studie V89\_11 die 7,5 µg-Dosis erhielten, wurde mithilfe des MN-Tests ermittelt. Der MN-Test zeigte, dass 100 % der Probanden einen mindestens 4-fachen Anstieg des Titers gegenüber dem Ausgangswert an Tag 43 erreichten und dass an Tag 43 im Vergleich zu Tag 1 ein 257-facher Anstieg der GMTs erreicht wurde.

Ein Rückgang der Antikörpertiter wurde 12 Monate nach der Grundimmunisierung beobachtet (GMT nach der 7,5 µg-Dosis: 12 [97,5-%-KI: 8,76; 17]; GMT nach der 3,75 µg-Dosis: 5,62 [97,5-%-KI: 4,05; 7,81]), aber die GMT waren weiterhin höher als bei der Erwachsenenpopulation. Über den Zeitraum von 12 Monaten hinaus sind keine Daten verfügbar.

Daten zur Kreuzreaktivität in der pädiatrischen Population im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahre

*Kreuzreaktive Immunantwort, die durch A/turkey/Turkey/1/2005 (Klade 2.2.1) ausgelöst wurde*  
Bei Probanden im Alter von 6 Monaten bis <18 Jahren (Study V89\_11) wurden die Immunantworten gegen fünf heterologe H5N1-Stämme drei Wochen nach der zweiten Impfung evaluiert: A/Anhui/1/2005 (Klade 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (Klade 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (Klade 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (Klade 2.1.3) und A/Vietnam/1203/2004 (Klade 1). Die geometrischen Mittel der HI-Titer (GMTs) an Tag 43 stiegen um das 8- bis 40-Fache im Vergleich zu Tag 1. Der prozentuale Anteil von Probanden mit einer Serokonversion oder einem HI-Titer von  $\geq 1:40$  an Tag 43 bewegte sich bei Probanden im Alter von 6 Monaten bis < 18 Jahren zwischen 32 % und 72 %. Die Daten zur Immunantwort gegen die heterologen H5N1-Stämme sind aus Tabelle 9 ersichtlich.

**Table 9. Serokonversionsraten, prozentualer Anteil von Probanden mit HI-Titern  $\geq 1:40$  und geometrische Mittel der Antikörpertiter (GMT) nach aH5N1c (21 Tage nach 2 Impfungen) gegen heterologe H5N1-Stämme bei Probanden im Alter von 6 Monaten bis < 18 Jahren (FAS<sup>a</sup> – Studie V89\_11)**

	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Monaten bis < 18 Jahren (V89_11) N = 69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
<b>Serokonversion<sup>b</sup> (97,5-%-KI)</b>	32 % (20, 46)	72 % (59, 84)	54 % (40, 67)	36 % (24, 50)	54 % (40, 68)
<b>HI-Titer <math>\geq 1:40</math> (97,5-%-KI)</b>	32 % (20, 46)	72 % (59, 84)	54 % (40, 67)	36 % (24, 50)	54 % (40, 68)
<b>GMT Tag 43/Tag 1<sup>c</sup> (97,5-%-KI)</b>	8,4 (4,0; 17)	40 (15; 109)	34 (11; 105)	11 (4,9; 25)	23 (8,5; 60)

<sup>a</sup> FAS: *Full Analysis Set*; Probanden, die mindestens eine Impfung im Rahmen der Studie erhielten und für die Immunogenitätsdaten an Tag 1 und an Tag 43 vorlagen.

<sup>b</sup> Serokonversion ist definiert als ein prävakzinaler HI-Titer von < 1:10 und ein postvakzinaler HI-Titer von  $\geq 1:40$  oder ein prävakzinaler HI-Titer von  $\geq 1:10$  und ein  $\geq 4$ -facher Anstieg des HI-Titers.

<sup>c</sup> Geometrisches Mittel des HI-Titers an Tag 43 im Vergleich zu Tag 1

Die MN-Test-Ergebnisse gegen die 5 heterologen Stämme zeigten, dass ein beachtlicher prozentualer Anteil von pädiatrischen Probanden einen mindestens 4-fachen Anstieg der im MN-Test gemessenen Titer an Tag 43 erreichte, mit einer Spanne von 83 % bis 100 %. Die mittels MN-Test bestimmten GMTs an Tag 43 im Vergleich zu Tag 1 stiegen bei Probanden im Alter von 6 Monaten bis < 18 Jahren um das 13- und 160-Fache (Studie V89\_11).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid  
Kaliumchlorid  
Magnesiumchlorid-Hexahydrat  
Dinatriumphosphat-Dihydrat

Kaliumdihydrogenphosphat  
Wasser für Injektionszwecke.

Zum 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**

1 Jahr

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren. Impfstoff verwerfen, falls er eingefroren wurde.

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

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

0,5 ml Injektionssuspension in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit einem Kolbenstopfen aus Brombutylgummi, versehen mit einem Luer-Lock-System. Die Kanülen sind nicht inbegriffen. Packung mit 10 Fertigspritzen. Jede Fertigspritze enthält 1 Dosis von 0,5 ml.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Vor Gebrauch vorsichtig schütteln. Nach dem Schütteln ist das normale Erscheinungsbild des Impfstoffs eine milchig-weiße Suspension.

Der Inhalt jeder Fertigspritze muss vor der Verabreichung visuell auf Partikel und/oder Abweichungen des Erscheinungsbildes geprüft werden. Falls eines dieser Merkmale zu beobachten ist, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.

Bei Verwendung einer Fertigspritze mit einem Luer-Lock-System, entfernen Sie die Schutzkappe von der Spitze, indem Sie sie gegen den Uhrzeigersinn abschrauben. Nachdem Sie die Schutzkappe abgenommen haben, schrauben Sie eine Kanüle im Uhrzeigersinn auf die Spritze, bis sie einrastet. Verwenden Sie eine sterile Kanüle geeigneter Größe für eine intramuskuläre Injektion. Sobald die Kanüle eingerastet ist, entfernen Sie den Nadelschutz und injizieren den Impfstoff.

Nicht verwendeter Impfstoff und Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/24/1806/001



**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. April 2024

**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 Inc.  
475 Green Oaks Parkway  
Holly Springs  
NC 27540  
USA

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 bei Anwendung von Celldemic während einer Influenza-Pandemie:

Während einer Pandemie-Situation ist die sechsmonatliche Häufigkeit der Einreichung von PSURs unter Umständen nicht ausreichend für die Überwachung der Unbedenklichkeit eines pandemischen Impfstoffs, 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 (MAH) daher 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).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON FÜR FERTIGSPRITZE

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Celldemic Injektionssuspension in einer Fertigspritze  
Zoonotischer Influenza-Impfstoff (H5N1) (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert, hergestellt in Zellkulturen)

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Dosis (0,5 ml) enthält: Influenzavirus-Oberflächenantigene (Hämagglutinin und Neuraminidase), inaktiviert, vermehrt in Madin Darby Canine Kidney (MDCK) Zellen und mit MF59C.1 adjuvantiert, vom Stamm:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) 7,5 Mikrogramm Hämagglutinin

Adjuvans MF59C.1: Squalen, Polysorbat 80, Sorbitantrioleat, Natriumcitrat, Citronensäure.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Kaliumdihydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension

10 Fertigspritzen (0,5 ml) ohne Kanüle

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Vor Gebrauch vorsichtig schütteln.

Zur intramuskulären Verabreichung

#### 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 Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/24/1806/001

**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.



<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****ETIKETT DER FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Celldemic Injektion  
Zoonotischer Influenza-Impfstoff (H5N1)

i.m.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Zur intramuskulären Verabreichung

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

0,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **Celldemic Injektionssuspension in einer Fertigspritze**

Zoonotischer Influenza-Impfstoff (H5N1) (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert, hergestellt in Zellkulturen)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**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, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker 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 Celldemic und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Celldemic erhalten?
3. Wie ist Celldemic anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Celldemic aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Celldemic und wofür wird es angewendet?**

Celldemic ist ein Impfstoff zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Monaten, der im Falle zu erwartender oder bestehender Ausbrüche zoonotischer Influenzaviren (d. h. Viren, die von Tieren auf den Menschen übertragen werden können) mit pandemischem Potenzial zum Schutz vor einer Influenza (Grippe) durch H5N1-Viren („Vogelgrippe“) verabreicht werden soll.

Zoonotische Influenzaviren führen gelegentlich zu Infektionen bei Menschen und können Erkrankungen verursachen, die von leichten Infektionen der oberen Atemwege (Infektion von Nase und Rachen) bis zu einer schnell fortschreitenden grippeähnlichen Erkrankung und 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.

Celldemic wird vor oder während eines Grippe-Ausbruchs durch H5N1-Viren mit pandemischem Potenzial verabreicht. Der Impfstoff enthält Bestandteile des H5N1-Virus, das zuvor inaktiviert wurde, um keine Erkrankung hervorzurufen. Wenn eine Person den Impfstoff erhält, erkennt das Immunsystem die Virusbestandteile im Impfstoff als „fremd“ und bildet Antikörper gegen sie. Wenn die Person mit dem Virus in Berührung kommt, können diese Antikörper zusammen mit anderen Bestandteilen des Immunsystems das Virus abtöten und vor der Erkrankung schützen. Keiner der Bestandteile des Impfstoffs kann eine Grippe hervorrufen.

#### **2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Celldemic erhalten?**

**Celldemic darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen
  - die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
  - Beta-Propiolacton, Polysorbat 80 oder Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) sind, die Restbestandteile des Herstellungsprozesses sind.
- wenn Sie bei einer früheren Grippeimpfung eine schwere allergische Reaktion (z. B. Anaphylaxie) hatten.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten.

#### **BEVOR Sie diesen Impfstoff erhalten**

- Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden dafür sorgen, dass angemessene medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten bereitstehen, falls nach der Impfung mit Celldemic der seltene Fall einer anaphylaktischen Reaktion eintritt (eine sehr schwere allergische Reaktion mit Symptomen wie Atemnot, Schwindel, schwachem und beschleunigtem Puls sowie Hautausschlag).
- Sie müssen Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal darüber informieren, wenn Sie Angst vor der Impfung haben oder wenn Sie bei einer früheren Injektion bereits ohnmächtig geworden sind.
- Sie müssen Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal darüber informieren, wenn Sie an einer akuten Erkrankung leiden, bei der Fieber als Symptom auftritt. Ihr Arzt kann dann entscheiden, mit Ihrer Impfung zu warten, bis das Fieber abgeklungen ist. Sie können die Impfung jedoch trotzdem erhalten, wenn Sie nur eine leicht erhöhte Temperatur oder eine Infektion der oberen Atemwege, wie beispielsweise eine Erkältung haben.
- Sie müssen Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal informieren, wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung haben, leicht blaue Flecken bekommen oder ein Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln anwenden.
- Sie müssen Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal informieren, wenn Ihr Immunsystem geschwächt ist oder wenn Sie eine Behandlung erhalten, die sich auf das Immunsystem auswirkt, wie z. B. Arzneimittel gegen Krebs (Chemotherapie) oder Kortikosteroide (siehe Abschnitt „Anwendung von Celldemic zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- Ihr Arzt muss Sie über die Möglichkeit informieren, dass Krampfanfälle auftreten können, insbesondere wenn Sie in Ihrer Vorgeschichte Epilepsie hatten.

Wie bei allen Impfstoffen besteht auch bei Celldemic die Möglichkeit, dass es nicht alle Geimpften vollständig schützt.

### **Kinder unter 6 Monaten**

Dieser Impfstoff wird gegenwärtig nicht für die Anwendung bei Kindern unter 6 Monaten empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe noch nicht erwiesen ist.

### **Anwendung von Celldemic zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, oder wenn Sie kürzlich eine andere Impfung erhalten haben

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten. Ihr Arzt muss den Nutzen und die möglichen Risiken der Verabreichung des Impfstoffs abwägen.

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Celldemic bei stillenden Frauen vor. Es ist nicht damit zu rechnen, dass Celldemic in die Muttermilch ausgeschieden wird, und es ist daher nicht mit Auswirkungen auf gestillte Säuglinge zu rechnen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Einige der in Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?) genannten Nebenwirkungen der Impfung können vorübergehend Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Warten Sie daher ab, bis diese Nebenwirkungen abgeklungen sind, bevor Sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

### **Celldemic 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 ist Celldemic anzuwenden?**

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird den Impfstoff unter Berücksichtigung amtlicher Empfehlungen verabreichen.

### Erwachsene und Kinder ab 6 Monaten:

Eine Dosis (0,5 ml) des Impfstoffes wird je nach Alter und Muskelmasse in den Oberarm (Deltamuskel) oder in den Oberschenkel injiziert.

Eine zweite Impfstoffdosis sollte frühestens nach 3 Wochen verabreicht werden.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann Celldemic Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Sehr schwerwiegende Nebenwirkungen**

Nach der Impfung kann es zu allergischen Reaktionen kommen, die schwerwiegend sein können. Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder suchen Sie sofort die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses auf, wenn folgende Anzeichen oder Symptome einer allergischen Reaktion bei Ihnen auftreten:

- Atembeschwerden,
- Schwindelgefühl,
- Schwacher und beschleunigter Puls
- Hautausschlag

Wenn diese Symptome bei Ihnen auftreten, benötigen Sie unter Umständen dringend ärztliche Hilfe oder eine stationäre Behandlung.

### **Weitere Nebenwirkungen**

Weitere Nebenwirkungen, die bei Celldemic auftreten können, sind unten aufgelistet.

### *Erwachsene ab 18 Jahren*

Die folgenden Nebenwirkungen sind in klinischen Studien mit Celldemic bei Erwachsenen, einschließlich älteren Personen, aufgetreten:

### Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schmerzen an der Injektionsstelle

- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Kopfschmerzen
- Ermüdung/Fatigue
- Allgemeines Unwohlsein

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

- Übelkeit
- Appetitlosigkeit
- Schüttelfrost
- Bluterguss an der Injektionsstelle
- Verhärtung der Haut an der Injektionsstelle
- Fieber

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Geschwollene Lymphknoten (Lymphadenopathie)
- Schwindelgefühl
- Durchfall
- Erbrechen
- Ausschlag
- Juckreiz (Pruritis)
- Rötung (Erythem) an der Injektionsstelle
- Blutung (Hämorrhagie) an der Injektionsstelle

Ältere Probanden im Alter von 65 Jahren oder älter meldeten generell weniger Nebenwirkungen als jüngere Erwachsene.

*Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren*

Die unten genannten Nebenwirkungen wurden in einer klinischen Studie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren gemeldet.

6 Monate bis unter 6 Jahre

Sehr häufig

- Verminderter Appetit
- Druckschmerz an der Injektionsstelle
- Schläfrigkeit
- Reizbarkeit
- Fieber

Häufig

- Rötung (Erythem) an der Injektionsstelle
- Verhärtung der Haut an der Injektionsstelle
- Erbrechen
- Durchfall

6 Jahre bis unter 18 Jahre

Sehr häufig

- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Verminderter Appetit
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Schmerzen an der Injektionsstelle

- Ermüdung/Fatigue
- Allgemeines Unwohlsein

#### Häufig

- Rötung (Erythem) an der Injektionsstelle
- Verhärtung der Haut an der Injektionsstelle
- Fieber
- Erbrechen
- Durchfall

Außerdem wurden folgende Nebenwirkungen nach der Impfung mit saisonalen Grippeimpfstoffen im Allgemeinen und mit einem pandemischen Impfstoff, der Celldemic ähnlich ist, gemeldet.

- Vorübergehend erniedrigte Blutplättchenzahl, was zu Blutungen oder Blutergüssen führen kann (vorübergehende Thrombozytopenie)
- Allergische Reaktionen, möglicherweise verbunden mit Kurzatmigkeit, keuchender Atmung, Anschwellen des Rachens oder mit einem gefährlichen Blutdruckabfall, die unbehandelt zu Schock führen können. Dies ist den Ärzten bekannt und sie haben für solche Fälle eine Notfallbehandlung zur Hand.
- Neurologische Störungen wie schwere stechende oder pochende Schmerzen entlang eines oder mehrerer Nerven (Neuralgie), Kribbeln (Parästhesie), Nervenentzündung (Neuritis), Krampfanfälle (Konvulsionen), Entzündung des Zentralnervensystems (Enzephalomyelitis), eine Art Lähmung (Guillain-Barré-Syndrom), Ohnmacht (Synkope) oder Gefühl einer bevorstehenden Ohnmacht (Präsynkope), Schläfrigkeit (Somnolenz)
- Unregelmäßiger oder kräftiger Herzschlag (Herzklopfen), schnellerer Herzschlag als normal (Tachykardie)
- Entzündung von Blutgefäßen, die zu Hautausschlägen, Gelenkschmerzen und Nierenproblemen führen kann (Vaskulitis)
- Generalisierte Hautreaktionen einschließlich Nesselausschlag (Urtikaria), (unspezifischer Ausschlag), abnormale Schwellung der Haut, meist im Bereich von Augen, Lippen, Zunge, Händen oder Füßen aufgrund einer allergischen Reaktion (Angioödem)
- Großflächige Schwellung an der geimpften Extremität
- Husten
- Schmerzen in den Extremitäten, Muskelschwäche
- Bauchschmerzen
- Allgemeine Schwäche (Asthenie)

#### **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 Celldemic aufzubewahren?**

Bewahren Sie diesen Impfstoff für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen Celldemic nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ 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. Verwerfen, falls der Impfstoff eingefroren wurde. Die Fertigspritze im Umkarton 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 Celldemic enthält**

- Wirkstoff:

Die arzneilich wirksamen Bestandteile des Impfstoffs sind gereinigte Virusproteine (Hämagglutinin und Neuraminidase genannt).

Eine Dosis (0,5 ml) des Impfstoffs enthält 7,5 µg Hämagglutinin des Influenzavirusstamms A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1), der in Madin Darby Canine Kidney (MDCK) Zellen (eine spezielle Zellkultur für das Wachstum des Influenzavirus) vermehrt wurde.

Adjuvans: Dieser Impfstoff enthält das Adjuvans MF59C.1. Ein Adjuvans ist eine Substanz, die bestimmten Impfstoffen hinzugefügt wird, um deren Schutzwirkungen zu beschleunigen, zu verbessern und/oder zu verlängern. Das Adjuvans MF59C.1 enthält Squalen, Polysorbat 80, Sorbitantrioläat, Natriumcitrat und Citronensäure.

- Sonstige Bestandteile:

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Kaliumdihydrogenphosphat und Wasser für Injektionszwecke, siehe Abschnitt 2, „Celldemic enthält Natrium und Kalium“.

### **Wie Celldemic aussieht und Inhalt der Packung**

Celldemic ist eine milchig-weiße Suspension.

Es ist erhältlich als gebrauchsfertige Spritze mit einer Einzeldosis (0,5 ml) zur Injektion in einem Umkarton mit 10 Fertigspritzen mit Luer-Lock-System. Die Kanülen sind nicht inbegriffen.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und 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.

-----  
Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffs sind stets angemessene ärztliche Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten bereitzuhalten.

Vor Gebrauch vorsichtig schütteln. Nach dem Schütteln ist das normale Erscheinungsbild von Celldemic eine milchig-weiße Suspension.

Der Impfstoff muss vor der Verabreichung visuell auf Partikel und/oder Verfärbungen geprüft werden. Sollten Fremdpartikel und/oder Abweichungen der physischen Konsistenz beobachtet werden, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.

Bei Verwendung einer Fertigspritze ohne mitgelieferte Kanüle, aber mit einem Luer-Lock-System, entfernen Sie die Schutzkappe von der Spitze, indem Sie sie gegen den Uhrzeigersinn abschrauben. Nachdem Sie die Schutzkappe abgenommen haben, schrauben Sie eine Kanüle im Uhrzeigersinn auf die Spritze, bis sie einrastet. Verwenden Sie eine sterile Kanüle geeigneter Größe für eine intramuskuläre Injektion. Sobald die Kanüle eingerastet ist, entfernen Sie den Nadelschutz und injizieren den Impfstoff.