

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CELTURA Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Pandemischer H1N1 Influenza-Impfstoff (Oberflächenantigen, inaktiviert, in Zellkultur hergestellt, adjuvantiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Influenzavirus-Oberflächenantigen (Hämagglutinin und Neuroaminidase)* vom Stamm: A/California/7/2009 (H1N1)v-ähnlicher Stamm (X-179A) 3,75 Mikrogramm** pro 0,25 ml-Dosis

* vermehrt in MDCK-Zellen (*Madin Darby Canine Kidney*)
** in Mikrogramm Hämagglutinin ausgedrückt

MF59C.1 als Adjuvans, bestehend aus:
Squalen 4,875 Milligramm
Polysorbat 80 0,588 Milligramm
Sorbitan-Trioleat 0,588 Milligramm

Dieser Impfstoff entspricht den WHO-Empfehlungen und der EU-Entscheidung für den Pandemiefall.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension in einer Fertigspritze.

Milchigweiße Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Influenza-Prophylaxe bei einer offiziell ausgerufenen Pandemie (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1). Der pandemische Influenzaimpfstoff sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen eingesetzt werden.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Der Abschnitt „Klinische Angaben“ wird gemäß den Entwicklungsfortschritten aktualisiert.

Derzeit liegen begrenzte klinische Erfahrungen mit CELTURA (H1N1) bei gesunden Erwachsenen, älteren Menschen, Kindern oder bei Jugendlichen vor (siehe Abschnitt 5.1). Bei der Entscheidung über die Anwendung von CELTURA (H1N1) in den unten festgelegten Altersgruppen sollte jeweils der Umfang der verfügbaren klinischen Daten sowie der Krankheitsverlauf der aktuellen Influenzapandemie berücksichtigt werden.

Den Dosierungsempfehlungen liegen zu grunde:

- Aktuell vorliegende Immunogenitäts- und Sicherheitsdaten, die drei Wochen nach Verabreichung von zwei Dosen CELTURA (H1N1) bei einer begrenzten Zahl von gesunden Kindern und Jugendlichen zwischen 3 und 17 Jahren und Erwachsenen (inklusive älteren Personen) erfasst wurden.
- Aktuell vorliegende Immunogenitäts- und Sicherheitsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung von zwei Dosen CEL-

TURA (H1N1) bei einer begrenzten Zahl von gesunden Kindern zwischen 6 und 35 Monaten erfasst wurden.

Siehe Abschnitt 4.8 und 5.1.

Dosierung:

Erwachsene (18–50 Jahre):

Eine Dosis von 0,25 ml zu einem beliebigen Zeitpunkt.

Die aktuell vorliegenden Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung von CELTURA (H1N1) bei einer begrenzten Zahl von gesunden Erwachsenen zwischen 18 und 50 Jahren erfasst wurden, lassen jedoch vermuten, dass in dieser Altersgruppe eine Einzeldosis ausreichen könnte. Wenn eine zweite Dosis verabreicht wird, sollten zwischen der ersten und zweiten Dosis mindestens drei Wochen verstreichen.

Ältere Personen (> 50 Jahre):

Eine Dosis von 0,25 ml zu einem beliebigen Zeitpunkt.

Eine zweite Impfstoffdosis sollte frühestens nach drei Wochen verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche zwischen 3–17 Jahren:

Eine Dosis von 0,25 ml zu einem beliebigen Zeitpunkt.

Die aktuell vorliegenden Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung von CELTURA (H1N1) bei einer begrenzten Zahl von gesunden Kindern und Jugendlichen zwischen 3–17 Jahren erfasst wurden, lassen jedoch vermuten, dass in dieser Altersgruppe eine Einzeldosis ausreichen könnte. Wenn eine zweite Dosis verabreicht wird, sollten zwischen der ersten und zweiten Dosis mindestens drei Wochen verstreichen.

Kinder zwischen 6–35 Monaten:

Eine Dosis von 0,25 ml zu einem beliebigen Zeitpunkt.

Eine zweite Impfstoffdosis sollte frühestens nach drei Wochen verabreicht werden.

Kinder unter 6 Monaten:

Die Impfung wird für diese Altersgruppe derzeit nicht empfohlen.

Weitere Informationen finden Sie in den Abschnitten 4.8 und 5.1.

Personen, die eine erste Dosis CELTURA erhalten, sollten die Immunisierung mit CELTURA vollständig abschließen (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Anwendung

Der Impfstoff sollte durch intramuskuläre Injektion vorzugsweise in den Deltamuskel oder (je nach Muskelmasse) in den anterolateralen Oberschenkelbereich verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Anamnese mit anaphylaktischen (d.h. lebensbedrohlichen) Reaktionen gegen irgendeinen Bestandteil oder Restbestandteile von Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) in diesem Impfstoff. Bei einer Pandemie kann die Verabreichung dieses Impfstoffes aber trotzdem angezeigt sein, vorausgesetzt, dass Einrichtungen zur Wiederbelebung im Bedarfsfall sofort verfügbar sind.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung siehe Abschnitt 4.4.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Verabreichung dieses Impfstoffes bei Personen mit bekannter Überempfindlichkeit (im Unterschied zu anaphylaktischen Reaktionen) gegen den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile und Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) ist besondere Vorsicht geboten.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen muss dafür gesorgt sein, dass für den Fall seltener anaphylaktischer Nebenwirkungen nach Verabreichung des Impfstoffes eine entsprechende medizinische Behandlung und Überwachung sofort verfügbar sind.

Falls die pandemische Situation dies zulässt, ist die Immunisierung bei Patienten mit schweren fieberhaften Erkrankungen oder akuten Infektionen zu vermeiden.

CELTURA darf unter keinen Umständen intravaskulär verabreicht werden.

Es liegen keine Daten zur subkutanen Verabreichung von CELTURA vor. Daher müssen vom Arzt der Nutzen und die potentiellen Risiken einer Verabreichung des Impfstoffs an Personen mit Thrombozytopenie oder anderen Blutungsstörungen eingeschätzt werden, bei denen eine intramuskuläre Injektion kontraindiziert ist, außer der potenzielle Nutzen überwiegt das Blutungsrisiko.

Die Antikörperbildung kann bei Patienten mit endogener oder iatrogener Immunsuppression unzureichend sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Daten bezüglich der gleichzeitigen Impfung von CELTURA mit anderen Impfstoffen liegen zurzeit nicht vor.

Sollte eine gleichzeitige Impfung mit einem anderen Impfstoff indiziert sein so sollte nicht das gleiche Glied benutzt werden. Es wird darauf hingewiesen das in diesem Falle mögliche Nebenwirkungen intensiver ausfallen könnten.

In Patienten mit immunsuppressiver Therapie kann die Immunantwort abgeschwächt sein.

Nach der Influenzaimpfung können bei serologischen Tests auf Basis der ELISA-Methode zum Nachweis von Antikörpern gegen HIV-1, Hepatitis C und vor allem HTLV-1 falsch positive Ergebnisse auftreten. Mit Western Blot Technik können falsch positive Resultate erkannt und wahre positive Ergebnisse bestätigt werden.

Vorübergehende falsch positive Ergebnisse können durch die IgM-Antikörper Antwort von Impfstoffen hervorgerufen werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Daten bezüglich der Impfung mit CELTURA oder anderen MF59 adjuvantierten Impfstoffen liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten).

Der behandelnde Arzt muss die möglichen Vor- und Nachteile einer Impfung während der Schwangerschaft abwägen.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass CELTURA Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

● Klinische Studien

Erwachsene und ältere Menschen

In einer laufenden klinischen Studie wurden 183 Erwachsene im Alter von 18 bis 60 Jahren und 135 ältere Probanden 61 Jahre und älter mit mindestens einer Dosis (3,75 µg HA H1N1 + MF59, in 0,25 mL) und 179 Erwachsene im Alter von 18 bis 60 Jahren und 133 ältere Probanden 61 Jahre und älter mit mindestens einer Dosis von 7,5 µg HA H1N1 + MF59 (in 0,5 mL) des pandemischen Impfstoffs CELTURA geimpft. Nach erster und zweiter Impfung sind folgende Nebenwirkungen bei Erwachsenen ≥ 18 Jahren beobachtet worden: Schmerzen, Hautrötung, Verhärtung, (nur bei 7,5 µg HA H1N1 + MF59 Formulierung), Schwellung (nur bei 7,5 µg HA H1N1 + MF59 Formulierung); Müdigkeit, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Unwohlsein (nur bei 7,5 µg HA H1N1 + MF59 Formulierung), Gelenkschmerzen (nur bei 7,5 µg HA H1N1 + MF59 Formulierung), und Schwitzen. Nach der zweiten Impfung berichteten prozentual weniger Probanden von solchen Nebenwirkungen als nach der ersten. Die meisten Reaktionen waren leichter Natur und von kurzer Dauer. Bei den über 60-jährigen Probanden traten im Vergleich mit der Gruppe der 18 bis 60-jährigen im Allgemeinen weniger Nebenwirkungen auf.

Kinder und Jugendliche zwischen 6 Monaten und 17 Jahren:

Klinische Prüfungen mit CELTURA (H1N1) Begrenzte vorläufige Daten aus klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 9 bis 17 Jahren (N = 165), von 3 bis 8 Jahren (N = 168) und von 12 bis 35 Monaten (N = 102), in denen zwei unterschiedliche Dosierungen von CELTURA (H1N1) (3,75 µg mit MF59 oder 7,5 µg mit MF59) untersucht wurden, deuten auf ein vergleichbares Nebenwirkungsspektrum wie bei Erwachsenen hin.

Vorläufige Sicherheitsdaten nach der ersten und zweiten Dosis in Kindern und Jugendlichen deuten auf ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie von den Erwachsenen hin. Die am meisten berichteten abgefragten Reaktionen bei Jugendlichen von 9–17 Jahren sind Schmerzen, Verhärtung, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Muskelschmerzen, bei Kindern von 3–8 Jahren, Schmerzen, Hautrötung, Müdigkeit, Unwohlsein und bei Kindern von 12–35 Monaten Druckschmerzhaftigkeit, Hautrötung, Reizbarkeit, Schläfrigkeit, Durchfall und unübliches Weinen.

Klinische Studien mit einem CELTURA-ähnlichen Impfstoff auf Basis eines A/H5N1-Stamms

In einer anderen klinischen Studie mit einem CELTURA-ähnlichen Impfstoff, der einen A/H5N1 Stamm enthielt, zeigte sich bei Gabe von zwei Dosen von 3,75 µg H5N1 + MF59 bei 62 Erwachsenen zwischen 18–40

Jahren ein vergleichbares Sicherheitsprofil. Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen waren Schmerzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Myalgie, Arthralgie, und Schwitzen.

Klinische Prüfungen mit auf Hühnereiern produzierten Muster-Impfstoffen (H5N3, H9N2 und H5N1)

In klinischen Prüfungen mit verschiedenen Formulierungen der auf Hühnereiern produzierten Muster-Impfstoffe (H5N3, H9N2 und H5N1) wurden mehr als 3400 Probanden geimpft. Die meisten Reaktionen waren von leichter Natur, kurzer Dauer und qualitativ ähnlich den durch herkömmliche saisonale Influenzaimpfstoffe hervorgerufenen Reaktionen. Es ist weithin akzeptiert, dass es aufgrund des Adjuvans, das zur Steigerung der Immunogenität dient, etwas häufiger zu Lokalreaktionen (meist leichten Schmerzen) kommt als bei herkömmlichen Influenzaimpfstoffen ohne Adjuvans. Nach der zweiten Impfung traten im Vergleich zur ersten Applikation weniger Reaktionen auf.

Die in klinischen Studien mit CELTURA auftretenden Nebenwirkungen mit verschiedenen Formulierungen der auf Hühnereiern produzierten Muster-Impfstoffe (H5N3, H9N2 und H5N1) sind nachstehend aufgeführt.

Die gemeldeten Nebenwirkungen sind nach der Häufigkeit ihres Auftretens aufgeführt.

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/100$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/10.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben:

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen
Selten: Krämpfe

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwitzen
Selten: Urtikaria und geschwollene Augen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Myalgie
Häufig: Arthralgie

Gastrointestinale Störungen

Häufig: Übelkeit

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schwellungen, Schmerzen, Verhärtungen und Rötungen an der Injektionsstelle sowie Erschöpfung
Häufig: Ekchymose an der Injektionsstelle, Fieber, Unwohlsein und Schüttelfrost
Selten: anaphylaktische Reaktionen

Die meisten Reaktionen klingen im Allgemeinen innerhalb von 1–2 Tagen ohne Behandlung wieder ab.

● Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung

Nach der Markteinführung von saisonalen trivalenten Impfstoffen für alle Altersgruppen und des MF59-adjuvantierten saisonalen trivalenten Impfstoffs (Oberflächenantigen, inaktiviert, mit MF59C.1-Adjuvans), zugelas-

sen für Personen ab 65 Jahre, wurde in Anwendungsbeobachtungen über folgende Nebenwirkungen berichtet:

Gelegentlich ($> 1/1.000$ bis $< 1/100$):
Generalisierte Hautausschläge mit Juckreiz, Urtikaria oder unspezifische Ausschläge.

Selten ($> 1/10.000$ bis $< 1/1.000$):
Neuralgie, Parästhesien, Krämpfe und vorübergehende Thrombozytopenie.
Über allergische Reaktionen, die in seltenen Fällen zu Schock führten, wurde berichtet.

Sehr selten ($< 1/10.000$):
Vaskulitis mit einer vorübergehenden renalen Beteiligung und exsudatives Erythema multiforme.
Neurologische Störungen wie Enzephalomyelitis, Neuritis und Guillain-Barré-Syndrom.

Nebenwirkung(en) aus Anwendungsbeobachtungen mit dem pandemischen Impfstoff: nicht zutreffend.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Influenzaimpfstoff, ATC-Code: J07BB02

Immunogenitätsdaten einer laufenden klinischen Studie bei Erwachsenen und älteren Menschen mit einer bzw. zwei Dosen von 3,75 µg CELTURA (H1N1) Impfstoff sind unten angegeben. Bei Erwachsenen wurden die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate* und der Serokonversionsfaktor** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper mittels HI-Test (Hämagglutinationinhibitionstest) bestimmt und sind nachstehend angegeben:
Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Eine weitere post-hoc Untergruppenanalyse der Immunogenitätsdaten zeigte, dass in der Alterskategorie der 51- bis 60-Jährigen nach einmaliger Impfung im HI-Test eine Seroprotektionsrate von 63%, eine Serokonversionsrate von 56% und ein Serokonversionsfaktor von 7,84 ermittelt wurden. Nach der zweiten Dosis betrug die Seroprotektionsrate 100%, die Serokonversionsrate 97% und der Serokonversionsfaktor 19.

Immunogenitätsergebnisse, die durch den Mikroneutralisationstest gewonnen wurden, bestätigen das Immunogenitätsprofil, welches bei dem H1N1 Test beobachtet wird.

Immunogenitätsergebnisse für ein oder zwei Dosen von dem 3,75 µg CELTURA (H1N1) pandemischem Impfstoff werden für die laufenden klinischen Studien für Kinder 3–8 Jahren und Jugendlichen 9–17 Jahren unten angezeigt.

Bei Kindern und Jugendlichen wurden die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate* und der Serokonversionsfaktor** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen HI bestimmt und sind nachstehend angegeben:
Siehe Tabelle 2

Nur 7% der Kinder und 15% der Jugendlichen, die 3,75 µg CELTURA (H1N1) pande-

Tabelle 1

Anti-HA Antikörper	Erwachsene (18–60 Jahre) N = 183	Ältere Menschen (>60 Jahre) N = 135
Immunantwort 21 Tage nach der 1. Dosis		
Seroprotektionsrate*	77% (95% KI: 70–83)	44% (95% KI: 35–53)
Serokonversionsrate*	73% (95% KI: 66–79)	35% (95% KI: 27–43)
Serokonversionsfaktor**	12 (95% KI: 9,4–15)	3,42 (95% KI: 2,78–4,4)
Immunantwort 21 Tage nach der 2. Dosis		
Seroprotektionsrate	95% (95% KI: 91–98)	76% (95% KI: 68–83)
Serokonversionsrate	93% (95% KI: 88–96)	69% (95% KI: 60–77)
Serokonversionsfaktor	23 (95% KI: 19–28)	8,97 (95% KI: 7,14–11)

* gemessen mit HI-Test, HI-Titer $\geq 1 : 40$

** geometrische Mittelwerte des HI-Titers

Tabelle 2

Anti-HA Antikörper	Kinder (3–8 Jahre) N = 85	Jugendliche (9–17 Jahre) N = 81
Immunantwort 21 nach der 1. Dosis		
Seroprotektionrate*	76% (95% CI: 66–85)	83% (95% CI: 73–90)
Serokonversionsrate*	75% (95% CI: 65–84)	79% (95% CI: 69–87)
Serokonversionsfaktor**	7,9 (95% CI: 5,65–11)	12 (95% CI: 8,7–18)
Immunantwort 21 Tage nach der 2. Dosis		
	N = 77	N = 81
Seroprotektionrate	100% (95% CI: 95–100)	100% (95% CI: 95–100)
Serokonversionsrate	100% (95% CI: 95–100)	99% (95% CI: 93–100)
Serokonversionsfaktor	78 (95% CI: 60–100)	54 (95% CI: 43–72)

* gemessen mit HI-Test, HI-Titer $\geq 1 : 40$

** geometrische Mittelwerte des HI-Titers

mischem Impfstoff erhielten, hatten einen HI-Ausgangstiters $\geq 1 : 10$

Begrenzte vorläufige Daten in Kleinkindern 6–35 Monaten (N = 11 für 6–11 Monaten und N = 44 für 12–35 Monaten) zeigen, dass nach zwei Dosen von 3,75 µg CELTURA (H1N1) pandemischem Impfstoff, gleiche Immunitätsergebnisse wie bei Kindern von 3–8 Jahren erreicht wurden in dieser jüngeren Altersgruppe.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit CELTURA wurden keine präklinischen Studien durchgeführt. In einer Toxikologie-Studie mit einem in Zellkulturen produzierten A/H5N1 mit MF59 adjuvantierten Impfstoff wurde bei Kaninchen keine lokale oder systemische Toxizität nachgewiesen.

Es liegen für CELTURA keine Daten zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität bei Tieren vor. In präklinischen Studien mit dem Adjuvans MF59 alleine (bei Ratten und Kaninchen), mit saisonalem in Zellkulturen produzierten Impfstoff (bei Kaninchen) oder mit einem auf Hühnereiern produzierten A/H5N1 Impfstoff mit dem Adjuvans MF59 (bei Kaninchen) gab es keine Auswirkungen auf die Reproduktion oder auf die Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid,
Kaliumchlorid,
Kaliumdihydrogenphosphat,
Dinatriumphosphatdihydrat,
Magnesiumchloridhexahydrat,
Kalziumchloriddihydrat,
Natriumzitat,
Zitronensäure,
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

6 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,25 ml in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit Kolbenstopfen (Bromobutylkautschuk). In Packungen von 10 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Impfstoff sollte vor der Anwendung auf Raumtemperatur erwärmt werden. Vor Gebrauch vorsichtig schütteln.

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend der nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
35041 Marburg
DEUTSCHLAND

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PEI.H.11428.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

4. November 2009

10. STAND DER INFORMATION

April 2010

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin