

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Celvapan Injektionssuspension
Grippe-Impfstoff (H1N1)v (Ganzvirus, in Vero-Zellen hergestellt, inaktiviert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ganzvirus-Grippe-Impfstoff, inaktiviert, der ein Antigen eines Erregerstamms* enthält:

A/California/07/2009

(H1N1)v 7,5 Mikrogramm**
pro Impfdosis (0,5 ml)

* angezüchtet in Vero-Zellen (kontinuierliche Säugetierzelllinie).

** in Mikrogramm Hämagglutinin ausgedrückt.

Dies ist ein Multidosenbehältnis. Die Anzahl der Dosen pro Durchstechflasche ist in Abschnitt 6.5 angegeben.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension.

Der Impfstoff ist eine opaleszente, durchsichtige Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Prophylaxe einer durch das Virus A(H1N1)v 2009 hervorgerufenen Influenza (siehe Abschnitt 4.4).

Celvapan sollte gemäß Offiziellen Richtlinien angewendet werden.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**Dosierung

Die Dosisempfehlungen berücksichtigen Daten aus laufenden Studien an Probanden, die zwei Dosen von Celvapan (H1N1)v erhalten haben.

Aus klinischen Studien stehen für Celvapan (H1N1)v bei gesunden Erwachsenen und älteren Studienteilnehmern sowie Kindern eingeschränkt Daten zur Immunogenität und Verträglichkeit zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.1).

Erwachsene und Ältere:

Eine Dosis von 0,5 ml zu einem gewählten Zeitpunkt.

Eine zweite Impfdosis sollte frühestens nach drei Wochen verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 3 und 17 Jahren:

Eine Dosis von 0,5 ml zu einem gewählten Zeitpunkt.

Eine zweite Impfdosis sollte im Abstand von mindestens drei Wochen verabreicht werden.

Kinder im Alter zwischen 6 und 35 Monaten: Es stehen eingeschränkt Daten über Säuglinge und Kleinkinder im Alter zwischen 6 und 35 Monaten zur Verfügung. Wenn eine Impfung als notwendig erachtet wird, sollte die Dosierung den Dosisempfehlungen für Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 3 und 17 Jahren entsprechen.

Kinder unterhalb des 6. Lebensmonats: Momentan wird eine Impfung dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.8 und 5.1.

Es wird empfohlen, dass alle Personen, die eine erste Dosis von Celvapan erhalten haben, die Immunisierung auch mit Celvapan fortsetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Immunisierung sollte durch intramuskuläre Injektion vorzugsweise in den Deltamuskel oder je nach Muskelmasse anterolateral in den Oberschenkel verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Frühere anaphylaktische (d. h. lebensbedrohliche) Reaktionen auf einen der Bestandteile des Impfstoffes oder auf in Spuren enthaltene Restbestandteile (z. B. Formaldehyd, Benzonase, Saccharose).

Siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei dem Impfstoff kann nur ein Schutz vor einer Influenza erwartet werden, die durch A/California/07/2009 (H1N1)v-ähnliche Virusstämme verursacht wurde.

Bei Personen mit einer bekannten Überempfindlichkeit (andere als anaphylaktische Reaktionen) gegen den (die) aktiven Wirkstoff(e), einen der sonstigen Bestandteile oder in Spuren enthaltene Restbestandteile von z. B. Formaldehyd, Benzonase oder Saccharose sollte dieser Impfstoff nur mit Vorsicht angewendet werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen, wie z. B. anaphylaktische Reaktionen, sind nach einer Impfung mit Celvapan aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Zu derartigen Reaktionen kam es sowohl bei Patienten mit einer Anamnese multipler Allergien als auch bei Patienten ohne bekannte Allergien.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollte für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes entsprechende medizinische Behandlung und Überwachung gewährleistet sein.

Die Impfung von Patienten mit einer fiebrigen Erkrankung oder einer akuten Infektion sollte verschoben werden.

Celvapan darf unter keinen Umständen intravaskulär verabreicht werden.

Es liegen keine Daten zur subkutanen Verabreichung von Celvapan vor. Daher sind Nutzen und potenzielle Risiken der Anwendung dieses Impfstoffes bei Personen mit Thrombozytopenie oder anderen Blutungsstörungen, bei denen eine intramuskuläre Injektion kontraindiziert wäre, durch den behandelnden Arzt abzuwägen, außer der Nutzen einer Verabreichung überwiegt gegenüber dem Risiko von Blutungen.

Bei Patienten mit endogener oder iatrogenen Immunsuppression kann die Immunantwort unzureichend sein.

Möglicherweise kann nicht durch jeden Impfstoff eine schützende Immunantwort hervorgerufen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Es gibt keine Daten zur Sicherheit, Immunogenität oder Wirksamkeit, die die Austauschbarkeit mit anderen (H1N1)v-Impfstoffen belegen würden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Impfung mit Celvapan und anderen Impfstoffen vor. Falls jedoch eine gleichzeitige Impfung mit einem anderen Impfstoff in Betracht gezogen wird, sollten die Immunisierungen an verschiedenen Körperstellen durchgeführt werden. Dabei sollte beachtet werden, dass Nebenwirkungen hierdurch verstärkt werden können.

Bei Personen unter immunsuppressiver Therapie ist die Immunantwort möglicherweise reduziert.

Nach Gripeschutzimpfungen wurden falsch positive, serologische Testergebnisse mittels ELISA zum Nachweis von Antikörpern gegen das Humane Immundefizienz-Virus-1, gegen Hepatitis C-Virus und insbesondere HTLV-1 beobachtet. In solchen Fällen ist der Western-Blot negativ. Diese vorübergehend falsch positiven Ergebnisse könnten auf die IgM-Produktion aufgrund der Immunantwort auf die Impfung zurückzuführen sein.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es sind momentan keine Daten über die Anwendung von Celvapan während der Schwangerschaft verfügbar. Daten von Schwangeren, die mit verschiedenen, nicht-adjuvantierten, saisonalen Impfstoffen geimpft wurden, lassen keine Missbildungen bei Föten und keine neonatale Toxizität vermuten.

Tierexperimentelle Studien mit Celvapan zeigen keine Hinweise auf Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Celvapan kann während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden, wenn es gemäß offiziellen Empfehlungen als notwendig erachtet wird.

Celvapan kann während der Stillzeit verabreicht werden.

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

Einige der in Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ aufgeführten Nebenwirkungen können Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 NebenwirkungenKlinische Prüfungen mit einer Variante von Celvapan, das einen H5N1-Impfstamm enthält

Im Rahmen der klinischen Studien mit einer Variante von Celvapan, das einen H5N1-Impfstamm enthält (siehe Abschnitt 5.1) wurden bei 3.576 Probanden (3.116 zwischen 18 und 59 Jahren und 460 über 60 Jahren) die folgenden Nebenwirkungen beobachtet, die laut Studienleiter

zumindest möglicherweise mit dem Modell-Impfstoff in Zusammenhang stehen könnten. Die meisten Reaktionen waren leichter Natur, von kurzer Dauer und qualitativ ähnlich den Reaktionen, die durch saisonale Grippe-Impfstoffe hervorgerufen werden. Nach der zweiten Dosis des Impfstoffs traten im Vergleich zur ersten Dosis weniger Reaktionen auf. Die am häufigsten auftretende Nebenwirkung war Schmerzen an der Injektionsstelle, die für gewöhnlich von leichter Natur waren.

Die Nebenwirkungen aus den klinischen Prüfungen mit dem Modell-Impfstoff (siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen zum Modell-Impfstoff) sind unten aufgelistet:

Die Nebenwirkungen werden gemäß folgenden Häufigkeiten angegeben.

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Nasopharyngitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Lymphadenopathie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlaflosigkeit, Unruhe

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Häufig: Schwindel

Gelegentlich: Benommenheit, Dysästhesie, Parästhesie

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Konjunktivitis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Vertigo

Gelegentlich: Hörsturz

Selten: Ohrschmerzen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufig: Schmerzen im Hals- und Rachenraum

Gelegentlich: Atemnot, Husten, Rhinorrhö, Verstopfung der Nase, Halstrockenheit

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Gastrointestinale Symptome (wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Oberbauchschmerzen)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: übermäßiges Schwitzen

Gelegentlich: Ausschlag, Pruritus

Skelettmuskulatur- und Bindegewebskrankungen

Häufig: Arthralgie, Myalgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle, Ermüdung

Häufig: Fieber, Schüttelfrost, Unwohlsein, Verhärtung, Erythem, Schwellung und Blutung an der Injektionsstelle

Gelegentlich: Reizung an der Injektionsstelle
Selten: Bewegungseinschränkung an der Injektionsstelle

● Klinische Prüfungen mit Celvapan (H1N1)v

Erwachsene und ältere Menschen

Im Rahmen einer laufenden Studie wurde Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 59 Jahren (N=101) und älteren Menschen im Alter von über 60 Jahren (N=101) eine Dosis Celvapan 7,5 µg (H1N1)v verabreicht. Die Daten zur Verträglichkeit nach der ersten und zweiten Impfung deuten auf ein ähnliches Profil wie H5N1-Grippe-Impfstoffe hin, bis auf Schmerzen an der Injektionsstelle, die weniger häufig berichtet wurden (häufig).

Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 3 und 17 Jahren

Im Rahmen einer laufenden Studie wurde 51 Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 9 und 17 Jahren sowie 51 Kindern im Alter zwischen 3 und 8 Jahren eine Dosis 7,5 µg Celvapan (H1N1)v verabreicht. Inzidenz und Art der Symptome nach der ersten und zweiten Impfung ähnelten denen, die in der Population der Erwachsenen und älteren Menschen mit Celvapan beobachtet wurden.

Schmerzen an der Injektionsstelle wurden häufiger (sehr häufig) und Kopfschmerz und Ermüdung weniger häufig (häufig) als bei Erwachsenen berichtet. Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$) wurde bei Kindern im Alter zwischen 3 und 8 Jahren mit einer Häufigkeit von 7,8 % nach der ersten Impfung und 9,8 % nach der zweiten Impfung berichtet. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 9 und 17 Jahren wurde kein Fieber berichtet.

Kinder im Alter zwischen 6 und 35 Monaten

Im Rahmen einer laufenden Studie wurde 52 Kindern im Alter zwischen 6 und 35 Monaten eine Dosis 7,5 µg Celvapan (H1N1)v verabreicht. Sehr häufig wurden Schlafstörungen berichtet. Weitere häufig berichtete Symptome in dieser Altersgruppe waren Anorexie, Weinen, Reizbarkeit und Somnolenz. Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$) wurde mit einer Häufigkeit von 13,4 % nach der ersten Impfung und 11,5 % nach der zweiten Impfung berichtet.

● Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung

Celvapan (H1N1)v

Die folgenden weiteren Nebenwirkungen wurden in der Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung bei Erwachsenen und Kindern nach Erhalt des Impfstoffes Celvapan (H1N1)v festgestellt.

Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt.

Erkrankung des Immunsystems:

Anaphylaktische Reaktion*, Überempfindlichkeit*

Erkrankungen des Nervensystems:

Fieberkrampf

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Angioödem

* Derartige Reaktionen äußerten sich als Atemnot, Hypotonie, Tachykardie, Tachypnoe, Zyanose, Fieber, Hitzewallung, Angioödem und Urtikaria.

Skelettmuskulatur- und Bindegewebskrankungen:

Schmerzen in einer Extremität (in den meisten Fällen als Schmerzen im Arm mit der Injektionsstelle gemeldet)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Grippeähnliche Erkrankung

Pandemiebeobachtungsstudie

Aus den Daten zur vorläufigen Verträglichkeit auf Grundlage von 240 Kindern (im Alter von über 5 Jahren), Jugendlichen und Erwachsenen geht hervor, dass innerhalb von 7 Tagen nach der ersten Impfung 37,5 % der Studienteilnehmer systemische Reaktionen und 25,0 % Schmerzen an der Injektionsstelle berichteten. Von 53 Kindern im Alter zwischen 6 Monaten und 5 Jahren wurden in 30,2 % der Fälle systemische Reaktionen und in 20,8 % der Fälle Schmerzen an der Injektionsstelle berichtet.

Nach der zweiten Dosis traten weniger häufig Nebenwirkungen auf.

Sehr häufige bei Kindern im Alter über 5 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen auftretende Reaktionen waren:

Reaktionen an der Injektionsstelle, Ermüdung, Kopfschmerz, Muskelschmerz, gastrointestinale Symptome.

Sehr häufig bei Kindern im Alter zwischen 6 Monaten und 5 Jahren berichtete Reaktionen waren:

Reaktionen an der Injektionsstelle, Schläfrigkeit, Reizbarkeit, Appetitlosigkeit.

Trivalente saisonale Influenza-Impfstoffe:

Nach der Markteinführung wurde in Anwendungsbeobachtungen mit aus Eiern gewonnenen trivalenten saisonalen Influenza-Impfstoffen über folgende Nebenwirkungen berichtet:

Gelegentlich:

Allgemeine Hautreaktionen.

Selten:

Neuralgie, Parästhesien, vorübergehende Thrombozytopenie.

Über allergische Reaktionen, die in seltenen Fällen zu Schock führten, wurde berichtet.

Sehr selten:

Vaskulitis mit einer vorübergehenden renalen Beteiligung.

Neurologische Störungen wie Enzephalomyelitis, Neuritis und Guillain-Barré-Syndrom.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Influenza-Impfstoffe, ATC-Code J07BB01

Klinische Studien mit Celvapan (H1N1)v bieten derzeit:

- Daten zur Verträglichkeit und Immunogenität, die drei Wochen nach Verabreichung von zwei Dosen Celvapan (H1N1)v an gesunde Erwachsene im Alter von mindestens 18 Jahren erhoben wurden.
- Daten zur Verträglichkeit und Immunogenität, die drei Wochen nach Verabreichung von zwei Dosen Celvapan (H1N1)v an gesunde Kinder im Alter zwischen 6 Monaten und 17 Jahren erhoben wurden.

Klinische Studien, in deren Rahmen eine Variante Celvapan mit HA vom Stamm A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) an Tag 0 und Tag 21 verabreicht wurden, bieten:

- Daten zur Verträglichkeit und Immunogenität bei gesunden Erwachsenen, einschließlich älterer Menschen

Immunantwort gegen A/California/07/2009 (H1N1)v

Die Immunogenität des Impfstoffs mit dem nicht adjuvantierten 7,5 µg HA vom Stamm A/California/07/2009 (H1N1)v wurde im Rahmen zweier klinischer Studien an Erwachsenen im Alter von mindestens 18 Jahren (N=200) und an Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 3 und 17 Jahren (N=101) nach dem Dosisschema Tag 0 und 21 bewertet. Es stehen vorläufige Daten für Säuglinge und Kleinkinder im Alter zwischen 6 und 35 Monaten zur Verfügung (N=65).

Erwachsene im Alter von mindestens 18 Jahren

Nach der Impfung betragen Seroprotektionsrate, Serokonversionsrate und Serokonversionsfaktor in Bezug auf Anti-HA-Antikörper nach Bestimmung mittels SRH (Single Radial Haemolysis) bei Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 59 Jahren und älteren Studienteilnehmern im Alter von 60 Jahren und älter:

Siehe Tabelle 1

Nach der Impfung betrug die Anzahl der Studienteilnehmer mit neutralisierenden Antikörper-Titern ≥ 40 . Serokonversionsrate und Serokonversionsfaktor nach Bestimmung mittels Mikroneutralisations-Assay (MN) bei Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 59 Jahren und älteren Studienteilnehmern im Alter von 60 Jahren und älter betragen:

Siehe Tabelle 2

Kinder und Jugendliche (3–17 Jahre)

Seroprotektionsrate, Serokonversionsrate und Serokonversionsfaktor in Bezug auf Anti-HA-Antikörper nach Bestimmung mittels SRH (Single Radial Haemolysis) bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 3 und 17 Jahren betragen:

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Nach der Impfung betrug die Anzahl der Studienteilnehmer mit neutralisierenden Antikörper-Titern ≥ 40 . Serokonversionsrate und Serokonversionsfaktor nach Bestimmung mittels Mikroneutralisations-Assay

Tabelle 1

SRH-Assay	Alle Studienteilnehmer		Seronegative Studienteilnehmer bei Baseline ($\leq 4 \text{ mm}^2$)	
	21 Tage nach			
	1. Dosis	2. Dosis	1. Dosis	2. Dosis
18- bis 59-Jährige	N = 99		N = 33	
Seroprotektionsrate*	75,8 % (66,1; 83,8)	80,8 % (71,7; 88,0)	69,7 % (51,3; 84,4)	78,8 % (61,1; 91,0)
Serokonversionsrate**	64,6 % (54,4; 74,0)	70,7 % (60,7; 79,4)	69,7 % (51,3; 84,4)	78,8 % (61,1; 91,0)
Serokonversionsfaktor***	3,4 (2,8; 4,3)	4,1 (3,3; 5,1)	7,1 (4,5; 11,0)	9,5 (6,5; 13,8)
≥ 60 -Jährige	N = 101		N = 22	
Seroprotektionsrate*	76,2 % (66,7; 84,1)	82,2 % (73,3; 89,1)	50,0 % (28,2; 71,8)	63,6 % (40,7; 82,8)
Serokonversionsrate**	28,7 % (20,1; 38,6)	35,6 % (26,4; 45,8)	50,0 % (28,2; 71,8)	63,6 % (40,7; 82,8)
Serokonversionsfaktor***	1,8 (1,5; 2,1)	2,0 (1,7; 2,4)	3,9 (2,3; 6,7)	5,6 (3,4; 9,2)

* SRH-Bereich $> 25 \text{ mm}^2$

** entweder SRH-Bereich $> 25 \text{ mm}^2$ bei negativer Ausgangsprobe oder Erhöhung des SRH-Bereichs um 50 %, wenn Ausgangsprobe $> 4 \text{ mm}^2$ ist

*** geometrischer Mittelwert der Erhöhung

Tabelle 2

MN-Assay	Alle Studienteilnehmer		Seronegative Studienteilnehmer bei Baseline ($< 1 : 10$)	
	21 Tage nach			
	1. Dosis	2. Dosis	1. Dosis	2. Dosis
18- bis 59-Jährige	N = 100	N = 99	N = 39	N = 38
Seroneutralisationsrate*	87,0 % (78,8; 92,9)	98,0 % (92,9; 99,8)	74,4 % (57,9; 87,0)	97,4 % (86,2; 99,9)
Serokonversionsrate**	80,0 % (70,8; 87,3)	86,9 % (78,6; 92,8)	84,6 % (69,5; 94,1)	97,4 % (86,2; 99,9)
Serokonversionsfaktor***	21,3 (14,6; 31,2)	29,0 (20,5; 41,0)	28,8 (15,2; 54,5)	55,3 (32,0; 95,6)
≥ 60 -Jährige	N = 101		N = 34	N = 38
Seroneutralisationsrate*	70,3 % (60,4; 79,0)	82,2 % (73,3; 89,1)	55,9 % (37,9; 72,8)	76,3 % (59,8; 88,6)
Serokonversionsrate**	55,4 % (45,2; 65,3)	71,3 % (61,4; 79,9)	73,5 % (55,6; 87,1)	94,7 % (82,3; 99,4)
Serokonversionsfaktor***	5,0 (3,8; 6,6)	7,6 (5,9; 9,9)	7,1 (4,4; 11,3)	15,0 (10,1; 22,2)

* MN-Titer $\geq 1 : 40$

** > 4 -fache Erhöhung des MN-Titers

*** geometrischer Mittelwert der Erhöhung

(MN) bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 3 und 17 Jahren betragen:

Siehe Tabelle 4 auf Seite 4

Säuglinge und Kinder im Alter zwischen 6 und 35 Monaten

Seroprotektionsrate, Serokonversionsrate und Serokonversionsfaktor in Bezug auf Anti-HA-Antikörper nach Bestimmung mittels SRH (Single Radial Haemolysis) bei Kindern im Alter zwischen 6 und 35 Monaten betragen:

Siehe Tabelle 5 auf Seite 5

Nach der Impfung betrug die Anzahl der Studienteilnehmer mit neutralisierenden Antikörper-Titern ≥ 40 . Serokonversionsrate und Serokonversionsfaktor nach Bestimmung mittels Mikroneutralisations-Assay

(MN) bei Kindern im Alter zwischen 6 und 35 Monaten betragen:

Siehe Tabelle 6 auf Seite 5

Immunantwort gegen eine Variante von Celvapan mit den Impfstämmen A/H5N1

Die Immunogenität des Impfstoffs mit 7,5 µg HA aus einer nicht-adjuvantierten Formulierung des Stammes A/Vietnam/1203/2004 wurde im Rahmen von zwei klinischen Studien bei Erwachsenen im Alter von 18–59 Jahren (N=312) und bei Probanden im Alter von 60 Jahren und älter (N=272) nach einem 0–21-Tage-Impfschema bewertet.

Die bei Erwachsenen und älteren Menschen beobachteten Seroprotektionsraten, Serokonversionsraten und Serokonversionsfak-

Tabelle 3

SRH-Assay	Alle Studienteilnehmer		Seronegative Studienteilnehmer bei Baseline ($\leq 4 \text{ mm}^2$)	
	21 Tage nach		21 Tage nach	
	1. Dosis	2. Dosis	1. Dosis	2. Dosis
3- bis 8-Jährige	N=51		N=31	
Seroprotektionsrate*	51,0 % (36,6; 65,2)	88,2 % (76,1; 95,6)	58,1 % (39,1; 75,5)	93,5 % (78,6; 99,2)
Serokonversionsrate**	47,1 % (32,9; 61,5)	88,2 % (76,1; 95,6)	58,1 % (39,1; 75,5)	93,5 % (78,6; 99,2)
Serokonversionsfaktor***	3,5 (2,5; 4,9)	8,6 (6,6; 11,3)	5,8 (3,9; 8,8)	15,0 (12,4; 18,1)
9- bis 17-Jährige	N=50		N=29	
Seroprotektionsrate*	80,0 % (66,3; 90,0)	88,0 % (75,7; 95,5)	82,8 % (64,2; 94,2)	93,1 % (77,2; 99,2)
Serokonversionsrate**	74,0 % (59,7; 85,4)	84,0 % (70,9; 92,8)	82,8 % (64,2; 94,2)	93,1 % (77,2; 99,2)
Serokonversionsfaktor***	6,8 (5,0; 9,2)	8,9 (6,6; 11,9)	9,8 (6,9; 14,0)	13,8 (10,3; 18,4)

* SRH-Bereich $> 25 \text{ mm}^2$

** entweder SRH-Bereich $> 25 \text{ mm}^2$ bei negativer Ausgangsprobe oder Erhöhung des SRH-Bereichs um 50 %, wenn Ausgangsprobe $> 4 \text{ mm}^2$ ist

*** geometrischer Mittelwert der Erhöhung

Tabelle 4

MN-Assay	Alle Studienteilnehmer		Seronegative Studienteilnehmer bei Baseline ($< 1 : 10$)	
	21 Tage nach		21 Tage nach	
	1. Dosis	2. Dosis	1. Dosis	2. Dosis
3- bis 8-Jährige	N=51		N=47	
Seroneutralisationsrate*	84,3 % (71,4; 93,0)	100,0 % (93,0; 100,0)	83,0 % (69,2; 92,4)	100,0 % (92,5; 100,0)
Serokonversionsrate**	94,1 % (83,8; 98,8)	100,0 % (93,0; 100,0)	93,6 % (82,5; 98,7)	100,0 % (92,5; 100,0)
Serokonversionsfaktor***	12,9 (9,5; 17,5)	156,9 (119,4; 206,2)	13,5 (9,7; 18,8)	168,2 (131,1; 215,7)
9- bis 17-Jährige	N=51		N=34	
Seroneutralisationsrate*	94,1 % (83,8; 98,8)	100,0 % (93,0; 100,0)	91,2 % (76,3; 98,1)	100,0 % (89,7; 100,0)
Serokonversionsrate**	100,0 % (93,0; 100,0)	100,0 % (93,0; 100,0)	100,0 % (89,7; 100,0)	100,0 % (89,7; 100,0)
Serokonversionsfaktor***	33,3 (22,2; 50,0)	115,6 (87,4; 152,8)	29,2 (17,9; 47,7)	137,5 (99,5; 189,9)

* MN-Titer $\geq 1 : 40$

** ≥ 4 -fache Erhöhung des MN-Titers

*** geometrischer Mittelwert der Erhöhung

toren waren mit denen von Celvapan (H1N1)v vergleichbar.

Daten aus nicht-klinischen Studien

Die schützende Wirkung gegen Morbidität und Mortalität wurde in zwei nicht klinischen Studien an einem Frettchen-Modell unter Verwendung einer Variante von Celvapan mit den Impfstämmen A/H5N1 untersucht.

In einer Studie wurden sechzehn Frettchen in zwei Kohorten aufgeteilt und entweder am Tag 0 und 21 mit 7,5 µg des A/Vietnam/1203/2004-Impfstoffs geimpft oder sie erhielten eine Scheinimpfung. Alle Frettchen wurden an Tag 35 einem intranasalen Provokationstest mit einer hohen Dosis des hochvirulenten H5N1-Virusstamms A/Vietnam/1203/2004 unterzogen und 14 Tage lang beobachtet. Die Frettchen, die mit der

7,5-µg-Dosis des A/Vietnam/1203/2004-Impfstoffs geimpft wurden, zeigten eine hohe Serokonversionsrate. Der A/Vietnam/1203/2004-Impfstoff erzielte einen Schutz gegen die Provokation mit dem homologen Stamm, die sich bei den geimpften Kohorten im Vergleich zu den Kontrolltieren durch vollständiges Überleben, einem geringeren Gewichtsverlust, einem geringeren und kürzeren Anstieg der Körpertemperatur, einem geringeren Abfall der Lymphozytenzahl und einer geringeren Entzündungsreaktion und geringeren Nekrosen im Gehirn und im Bulbus olfactorius zeigte. Alle Kontrolltiere erlagen der Infektion.

In einer zweiten Studie wurden sechsundsechzig Frettchen in 6 Kohorten mit je 11 Frettchen aufgeteilt und entweder am

Tag 0 und 21 mit 3,75 µg oder 7,5 µg des A/Indonesia-Impfstoffs geimpft oder sie erhielten eine Scheinimpfung. Die Frettchen wurden an Tag 35 einem intranasalen Provokationstest mit einer hohen Dosis von entweder Stamm 2, dem H5N1-Virus A/Indonesia/05/2005, oder Stamm 1, dem H5N1-Virus A/Vietnam/1203/2004, unterzogen und 14 Tage lang beobachtet. Der A/Indonesia/05/2005-Impfstoff erwies sich nach der Provokation mit dem homologen Stamm bei den geimpften Kohorten als effektiv und führte zu 100%igem Überleben, reduziertem Auftreten von Fieber, reduziertem Gewichtsverlust, reduzierter Viruslast und reduzierten, hämatologischen Veränderungen (Leukopenie und Lymphopenie). Ebenso erwies sich der A/Indonesia/05/2005-Impfstoff gegen die Provokation mit dem heterologen Stamm als effektiv, wobei sich bei den geimpften Kohorten im Vergleich zur Kontrollkohorte ein dosisabhängiges Überleben zeigte. Ähnlich wie bei der Provokation mit dem homologen Stamm führte die Impfung bei einer Provokation mit dem heterologen Stamm zu einer reduzierten Viruslast und geringeren hämatologischen Veränderungen (Leukopenie), die mit einer hochpathogenen Vogelgrippe-Infektion einhergehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten von Celvapan mit einem H5N1-Impfstamm ergaben in Toxizitätsstudien mit Ratten nach wiederholter Gabe Veränderungen der Leberenzyme und Kalziumspiegel. Solche Veränderungen der Leberfunktion wurden bisher in klinischen Studien am Menschen nicht beobachtet. Veränderungen des Kalziumstoffwechsels wurden in klinischen Studien am Menschen nicht untersucht.

Toxizitätsstudien zur tierischen Reproduktion zeigen keine schädlichen Auswirkungen auf die weibliche Fertilität, die embryonale, fötale, pränatale und postnatale Toxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trometamol
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

1 Jahr
Das Produkt sollte unmittelbar nach dem ersten Öffnen verwendet werden. Die chemische und physikalische Stabilität konnte jedoch bei Raumtemperatur über 3 Stunden hinweg nachgewiesen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$).
Nicht einfrieren.

Tabelle 5

SRH-Assay	Alle Studienteilnehmer		Seronegative Studienteilnehmer bei Baseline ($\leq 4 \text{ mm}^2$)	
	21 Tage nach		21 Tage nach	
	1. Dosis	2. Dosis	1. Dosis	2. Dosis
6 bis 11 Monate alte Säuglinge	N = 16		N = 15	
Seroprotektionsrate*	31,3 % (11,0; 58,7)	81,3 % (54,4; 96,0)	33,3 % (11,8; 61,6)	80,0 % (51,9; 95,7)
Serokonversionsrate**	31,3 % (11,0; 58,7)	81,3 % (54,4; 96,0)	33,3 % (11,8; 61,6)	80,0 % (51,9; 95,7)
Serokonversionsfaktor***	2,0 (1,1; 3,4)	9,2 (5,9; 14,5)	2,1 (1,1; 3,7)	9,0 (5,6; 14,5)
12 bis 35 Monate alte Kinder	N = 49		N = 40	
Seroprotektionsrate*	24,5 % (13,3; 38,9)	95,9 % (86,0; 99,5)	20,0 % (9,1; 35,6)	95,0 % (83,1; 99,4)
Serokonversionsrate**	22,4 % (11,8; 36,6)	91,8 % (80,4; 97,7)	20,0 % (9,1; 35,6)	95,0 % (83,1; 99,4)
Serokonversionsfaktor***	1,8 (1,4; 2,5)	11,2 (9,3; 13,4)	1,8 (1,3; 2,5)	12,5 (10,7; 14,5)

* SRH-Bereich $> 25 \text{ mm}^2$

** entweder SRH-Bereich $> 25 \text{ mm}^2$ bei negativer Ausgangsprobe oder Erhöhung des SRH-Bereichs um 50 %, wenn Ausgangsprobe $> 4 \text{ mm}^2$ ist

*** geometrischer Mittelwert der Erhöhung

Tabelle 6

MN-Assay	Alle Studienteilnehmer		Seronegative Studienteilnehmer bei Baseline ($< 1 : 10$)	
	21 Tage nach		21 Tage nach	
	1. Dosis	2. Dosis	1. Dosis	2. Dosis
6 bis 11 Monate alte Säuglinge	N = 8		N = 8	
Seroneutralisationsrate*	25,0 % (3,2; 65,1)	100 % (63,1; 100,0)	25,0 % (3,2; 65,1)	100 % (63,1; 100,0)
Serokonversionsrate**	50,0 % (15,7; 84,3)	100 % (63,1; 100,0)	50,0 % (15,7; 84,3)	100 % (63,1; 100,0)
Serokonversionsfaktor***	3,0 (1,1; 7,9)	33,4 (11,4; 98,2)	3,0 (1,1; 7,9)	33,4 (11,4; 98,2)
12 bis 35 Monate alte Kinder	N = 37		N = 36	
Seroneutralisationsrate*	51,4 % (34,4; 68,1)	100 % (90,5; 100,0)	50,0 % (32,9; 67,1)	100,0 % (90,3; 100,0)
Serokonversionsrate**	70,3 % (53,0; 84,1)	100 % (90,5; 100,0)	69,4 % (51,9; 83,7)	100,0 % (90,3; 100,0)
Serokonversionsfaktor***	5,3 (3,7; 7,8)	94,8 (60,6; 148,5)	5,4 (3,6; 8,0)	99,7 (63,5; 156,3)

* MN-Titer $\geq 1 : 40$

** ≥ 4 -fache Erhöhung des MN-Titers

*** geometrischer Mittelwert der Erhöhung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält 20 Multidosen-Durchstechflaschen (Glas Typ I) mit Stopfen (Bromobutylgummi) und mit 5 ml Suspension (10 x 0,5 ml-Dosen).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Impfstoff sollte vor der Anwendung Raumtemperatur erreicht haben. Vor Gebrauch schütteln.

Jede Impfdosis von 0,5 ml wird für die Injektion in eine Spritze aufgezogen.

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter AG
Industriestraße 67
A-1221 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/506/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04/03/2009

10. STAND DER INFORMATION

August 2010

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin