

## **ANHANG I**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

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

Ganzvirus-Grippe-Impfstoff, inaktiviert, der ein Antigen eines pandemischen 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.

Dieser Impfstoff entspricht den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und dem EU-Beschluss im Falle einer Pandemie.

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 weißliche, opaleszente, durchsichtige Suspension.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Influenza-Prophylaxe im Falle einer offiziell ausgerufenen pandemischen Situation (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Ein pandemischer Grippe-Impfstoff sollte gemäß Offiziellen Richtlinien angewendet werden.

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

Dieser pandemische Grippeimpfstoff (H1N1) wurde auf der Basis von Daten zugelassen, die mit einer H5N1-Antigen enthaltenden Impfstoffvariante erhoben wurden. Diese wurden ergänzt mit Daten eines H1N1-Antigen enthaltenden Impfstoffs. Der Abschnitt „Klinische Eigenschaften“ wird in Übereinstimmung mit neu erscheinenden, zusätzlichen Daten aktualisiert werden.

Es gibt bislang keine klinische Erfahrung mit Celvapan (H1N1) bei Erwachsenen, Älteren, Kindern oder Jugendlichen.

Die Entscheidung Celvapan (H1N1) in jeder der unten definierten Altersgruppen einzusetzen, sollte das Ausmaß der verfügbaren klinischen Daten mit einer H5N1-Antigen enthaltenden Impfstoffversion und die Krankheitscharakteristika der momentanen Influenza-Pandemie in Betracht ziehen.

Die Dosierungsempfehlungen basieren auf den verfügbaren Sicherheits- und Immunogenitätsdaten der Verabreichung eines Impfstoffs mit 7,5 µg HA vom Stamm A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) an den Tagen 0 und 21 bei Erwachsenen einschließlich der Älteren.

Siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1.

#### Dosierung

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 von 6 Monaten bis 17 Jahre:

Es liegen keine Daten an Kindern oder Jugendlichen vor. Sollte die Impfung jedoch als notwendig erachtet werden, lässt die Erfahrung mit ähnlich aufgebauten Impfstoffen vermuten, dass eine der Erwachsenenosis entsprechende Dosierung angebracht sein kann.

Die gewählte Dosierung sollte das Ausmaß der Daten und die Krankheitscharakteristika der momentanen Grippe-Pandemie in Betracht ziehen,

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, Sucrose). Wenn eine Impfung als notwendig erachtet wird, sollten bei Bedarf sofort Notfalleinrichtungen verfügbar sein.

Siehe Abschnitt 4.4 "Besondere Warnhinweise und Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung".

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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 Sucrose sollte dieser Impfstoff nur mit Vorsicht angewendet werden.

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

Falls es die pandemische Situation zulässt, sollte die Impfung von Patienten mit einer fiebrigen Erkrankung oder einer akuten Infektion 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 Impfstoffs 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 iatrogener 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 pandemischen H1N1-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 Gripeschutzimpfung 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 Nebenwirkungen**

##### Klinische Prüfungen

Im Rahmen der klinischen Studien mit dem Modell-Impfstoff auf Basis eines H5N1-Impfstamms (siehe Abschnitt 5.1) wurden bei 606 Probanden (326 zwischen 18 und 59 Jahren und 280 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 waren 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

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel

Gelegentlich: Benommenheit, Dysästhesie

#### Augenerkrankungen

Gelegentlich: Konjunktivitis

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Vertigo

Gelegentlich: Hörsturz

#### Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypotonie

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufig: Schmerzen im Hals- und Rachenraum

Gelegentlich: Atemnot, Husten, Rhinorrhö, Verstopfung der Nase

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: übermäßiges Schwitzen

Gelegentlich: Ausschlag, Pruritus

#### Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen

Häufig: Arthralgie, Myalgie

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle

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

Gelegentlich: Reizung an der Injektionsstelle

### Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung

Für zellbasierte Grippe-Impfstoffe liegen bislang keine Daten über die Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung vor. Nach der Markteinführung wurde in Anwendungsbeobachtungen mit aus Eiern gewonnenen inter pandemischen trivalenten Impfstoffen über folgende Nebenwirkungen berichtet:

#### Gelegentlich:

Allgemeine Hautreaktionen wie Pruritus, Urtikaria und unspezifischer Ausschlag.

#### Selten:

Neuralgie, Parästhesien, Krämpfe und 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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird regelmäßig jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, bewerten, und die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wird, falls erforderlich aktualisiert werden.

Dieser Abschnitt beschreibt die klinischen Erfahrungen mit dem Modell-Impfstoff auf Basis eines H5N1-Stamms, der nach einem 2-Dosen-Schema verabreicht wird.

Modell-Impfstoffe enthalten Influenza-Antigene, die sich von denen der gegenwärtig zirkulierenden Influenzaviren unterscheiden. Diese Antigene können als „neuartige“ Antigene betrachtet werden und simulieren eine Situation, in der die Zielpopulation für die Impfung immunologisch naiv ist. Die mit dem Modell-Impfstoff erhaltenen Daten unterstützen eine Impfstrategie, die wahrscheinlich für einen Pandemie-Impfstoff verwendet wird: Die Daten zur Immunogenität, Unbedenklichkeit und Reaktogenität sind für Pandemie-Impfstoffe relevant.

#### Immunantwort gegen A/Vietnam/1203/2004

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.

Nach der Erstimpfung wurden bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 59 Jahren und bei Probanden im Alter von 60 Jahren und älter die Seroprotektionsrate, die Serokonversionsrate und der Serokonversionsfaktor für Anti-HA-Antikörper mittels Single Radial Haemolysis (SRH) bestimmt und nachstehend angegeben:

SRH-Assay	18 bis 59 Jahre		60 Jahre und älter	
	21 Tage nach			
	1. Dosis	2. Dosis	1. Dosis	2. Dosis
Seroprotektionsrate*	55,5 %	65,4 %	57,9 %	67,7 %
Serokonversionsrate**	51,3 %	62,1 %	52,4 %	62,4 %
Serokonversionsfaktor***	3,7	4,8	3,6	4,6

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

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

\*\*\* geometrischer Mittelwert der Erhöhung

Nach der Erstimpfung wurden bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 59 Jahren und bei Probanden im Alter von 60 Jahren und älter die Anzahl an Probanden mit einem Titer an neutralisierenden Antikörper  $\geq 20$ , die Serokonversionsrate und der Serokonversionsfaktor mittels Mikroneutralisations-Assay (MN) bestimmt und nachstehend angegeben:

Mikroneutralisations-Assay	18 bis 59 Jahre		60 Jahre und älter	
	21 Tage nach			
	1. Dosis	2. Dosis	1. Dosis	2. Dosis
Seroneutralisationsrate*	49,4 %	73,0 %	54,4 %	74,1 %
Serokonversionsrate**	39,1 %	61,9 %	14,3 %	26,7 %
Serokonversionsfaktor***	3,4	4,7	2,1	2,8

\* MN-Titer  $\geq 20$

\*\*  $\geq 4$ -fache Erhöhung des MN-Titers

\*\*\* geometrischer Mittelwert der Erhöhung

### Kreuzreaktive Immunantwort gegen verwandte H5N1-Stämme

In der Phase-III-Studie an Erwachsenen (N=265) und älteren Probanden (N=270) wurde nach Impfung mit dem A/Vietnam/1203/2004-Impfstoff die Anzahl an Probanden mit kreuzneutralisierenden Antikörpern mittels MN-Assay (Titer  $\geq 20$ ) bestimmt und nachstehend angegeben:

	18-59 Jahre		60 Jahre und älter	
	Tag 42 <sup>a</sup>	Tag 180	Tag 42 <sup>a</sup>	Tag 180
Getestet gegen	Stamm A/Indonesia/05/2005			
Seroneutralisationsrate*	35,1 %	14,4 %	54,8 %	28,0 %

\* MN-Titer  $\geq 20$

<sup>a</sup> 21 Tage nach der 2. Dosis

In einer Dosisfindungsstudie an Erwachsenen im Alter von 18-45 Jahren, in der verschiedene Dosierungen einer adjuvantierten und nicht-adjuvantierten Formulierung des A/Vietnam/1203/2004-Impfstoffs untersucht wurden, wurden die Anzahl an Probanden mit einem Titer an neutralisierenden Antikörpern  $\geq 20$ , die Serokonversionsrate und der Serokonversionsfaktor für kreuzneutralisierende Antikörper mittels MN-Assay bei Probanden, die die 7,5  $\mu\text{g}$  nicht-adjuvantierte Formulierung erhielten (N=42) bestimmt und nachstehend angegeben:

Getestet gegen	Stamm A/Indonesia/05/2005	
	Tag 42 <sup>a</sup>	Tag 180
Seroneutralisationsrate*	45,2 %	33,3 %
Serokonversionsrate**	31,0 %	21,4 %
Serokonversionsfaktor***	3,2	2,5

\* MN-Titer  $\geq 20$

\*\*  $\geq 4$ -fache Erhöhung des MN-Titers

\*\*\* geometrischer Mittelwert der Erhöhung

<sup>a</sup> 21 Tage nach der 2. Dosis

#### Persistenz der Antikörper und Auffrischungsimpfung mit homologen und heterologen Impfstämmen

Die Persistenz der Antikörper nach einer Impfung mit einem Impfstoff, der 7,5  $\mu\text{g}$  nicht-adjuvantiertes HA aus A/Vietnam/1203/2004) enthielt, wurde im Rahmen von zwei klinischen Studien bei Erwachsenen im Alter von 18-59 Jahren (N=285) und in einer klinischen Studie bei Älteren im Alter von 60 Jahren und älter (N=258) bis zu 6 Monate nach Beginn der Impfserie bewertet. Die Ergebnisse zeigen insgesamt eine Verringerung der Antikörperkonzentration im Verlauf der Zeit. Daten über spätere Zeitpunkte (12. und 24. Monat) liegen bislang nicht vor.

Seroprotektions-/*	18-59 Jahre		60 Jahre und älter	
	SRH-Assay	MN-Assay	SRH-Assay	MN-Assay
Seroneutralisationsrate**				
6. Monat	28,1 %	37,9 %	26,7 %	40,5 %

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

\*\* MN-Titer  $\geq 20$

Bisher erfolgte eine Auffrischungsimpfung mit homologen und heterologen Impfstämmen in der Phase-III-Studie 6 Monate nach der aus zwei Dosen des A/Vietnam/1203/2004-Impfstoffs bestehenden Erstimpfung. Für die Auffrischungsimpfung wurden zwei Dosierungen (3,75  $\mu\text{g}$  und 7,5  $\mu\text{g}$ ) der beiden A/Vietnam/1203/2004- und A/Indonesia/05/2005-Impfstoffe untersucht.

Seroprotektive Titer, die 21 Tage nach einer Auffrischungsimpfung mit 7,5  $\mu\text{g}$  des A/Vietnam/1203/2004-Impfstoffs mittels SRH-Assay gegen den homologen Impfstamm (A/Vietnam/1203/2004) bestimmt wurden, wurden bei 65,5 % der Probanden im Alter von 18-59 Jahren und bei 59,4 % der Probanden im Alter von 60 Jahren und älter beobachtet. Eine kreuzreaktive Antwort gegen den Stamm A/Vietnam trat bei 69,0 % der Probanden im Alter von 18-59 Jahren und bei 40,6 % der Probanden im Alter von 60 Jahren und älter 21 Tage nach einer Auffrischungsimpfung mit 7,5  $\mu\text{g}$  des A/Indonesia/05/2005-Impfstoffs auf.

Die Immunantwort, die mittels MN-Assay 21 Tage nach der Auffrischungsimpfung gemessen wurde, fiel allgemein für den A/Indonesia/05/2005-Impfstoff etwas höher aus als für den A/Vietnam/1203/2004-Impfstoff. Die Seroneutralisationsrate (MN-Titer  $\geq 20$ ) wurde 21 Tage nach der Auffrischungsimpfung mit 7,5  $\mu\text{g}$  des A/Vietnam- und A/Indonesia-Impfstoff mittels MN-Assay bestimmt und nachstehend angegeben, wobei sowohl gegen den homologen als auch den heterologen Stamm getestet wurde:

Auffrischung nach 6 Monaten	18 bis 59 Jahre		60 Jahre und älter	
	Impfung mit 7,5 $\mu\text{g}$ des A/Vietnam-Impfstamms			
Getestet gegen	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
Seroneutralisationsrate*	86,2 %	65,5 %	64,5 %	54,8 %
Impfung mit 7,5 $\mu\text{g}$ des A/Indonesia-Impfstamms				
Seroneutralisationsrate*	86,2 %	93,1 %	65,6 %	71,9 %

\* MN-Titer  $\geq 20$



In einer weiteren Studie wurde Erwachsenen im Alter von 18-45 Jahren 12-15 Monate nach einer aus 2 Dosen bestehenden Erstimpfung mit verschiedenen Dosierungen einer adjuvantierten und nicht-adjuvantierten Formulierung des A/Vietnam/1203/2004-Impfstoffs eine Auffrischungsimpfung mit 7,5 µg des heterologen Impfstamms A/Indonesia/05/2005 verabreicht. Bei Probanden, die zur Erstimpfung die 7,5 µg nicht-adjuvantierte Formulierung erhielten (N=12), betrug die Seroprotektionsrate, die 21 Tage nach der Auffrischungsimpfung mittels SRH bestimmt wurde, 66,7 % bzw. 83,3 %. Getestet gegen den homologen A/Indonesia Stamm sowie den heterologen A/Vietnam Stamm, wurde bei 100 % bzw. 91,7 % der Probanden ein Titer der neutralisierenden Antikörper  $\geq 20$  bestimmt.

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung bei Personen unter 18 Jahren vor.

#### Daten aus nicht-klinischen Studien

Baxter hat einen inaktivierten Ganzvirus-Versuchsimpfstoff für den Wildtyp von A/H1N1 auf der Grundlage des Grippevirusstamms A/California/07/2009 H1N1 mit 100 L GMP Fermentationsvolumen produziert.

Die Immunogenität dieses pandemischen A/H1N1-Versuchsimpfstoffes, entwickelt gemäß den finalen GMP-Vorgaben zur Herstellung von Großmengen, die für H5N1-Versuchsimpfstoffe eingeführt wurden, wurde in einer Dosis-Wirkungs-Studie an Mäusen bewertet. Gruppen von 10 weiblichen CD1-Mäusen wurden im Abstand von drei Wochen zweimal subkutan mit einer von sechs Dosen des pandemischen A/H1N1-Versuchsimpfstoffes (im Bereich 3,75 µg bis 0,0012 µg Hämagglutinin) immunisiert. Die Immunogenität des pandemischen A/H1N1-Versuchsimpfstoffes wurde bei Mäusen drei Wochen nach der Erstimpfung unter Verwendung des Hämagglutinations-Inhibitionstest (HI) mit induzierten Titern bis zu 160 und drei Wochen nach der zweiten Dosis mit induzierten Titern bis zu 5120 gezeigt. Eine eindeutige Dosiswirkung wurde bereits nach einmaliger Immunisierung beobachtet, der Anti-H1N1-Antikörpertiter war bei der Messung nach der zweiten Immunisierung drei Wochen nach der ersten Immunisierung noch gesteigert. Als Effektivdosis 50 (die Dosis, die bei der Hälfte der immunisierten Mäuse einen HIA-Titer von mindestens 1:40 induziert) wurde eine Dosis in Höhe von 300 ng zur einmaligen Immunisierung ermittelt und von 7 ng für Seren, die drei Wochen nach der zweiten Immunisierung gewonnen wurden.

Die schützende Wirkung des Modell-Impfstoffs auf Basis eines H5N1-Stamms gegen Morbidität und Mortalität, verursacht durch die Infektion mit tödlichen Mengen des hochpathogenen Vogelgrippevirus H5N1, wurde in einem nicht klinischen Provokationstest an einem Frettchen-Modell untersucht. Es wurden zwei Studien durchgeführt, in denen entweder der Impfstoff gegen H5N1 A/Vietnam/1203/2004 oder A/Indonesia/05/2005 untersucht wurde.

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 sechshundsechzig 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 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 mit dem pandemischen Modell-Impfstoff auf Basis eines H5N1-Impfstamms ergaben in Toxizitätsstudien mit Ratten bei 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°C-8°C).

Nicht einfrieren.

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 einer 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**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- C. SPEZIFISCHE AUFLAGEN, DIE VOM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN ZU ERFÜLLEN SIND**

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

Name und Anschrift des Herstellers des biologischen Wirkstoffs

Baxter BioScience s.r.o.  
Jevany Bohumil 138  
CZ-281 63 Kostelec nad Cernymi lesy  
Tschechien

Baxter AG  
Uferstraße 15  
A-2304 Orth/Donau  
Österreich

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

Baxter AG  
Uferstraße 15  
A-2304 Orth/Donau  
Österreich

**B. BEDINGUNGEN FÜR DIE ZULASSUNG**

• **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Celvapan kann nur in Verkehr gebracht werden, wenn eine offizielle WHO/EU Erklärung über das Vorliegen einer Influenza-Pandemie vorliegt und unter der Bedingung, dass der Zulassungsinhaber von Celvapan den offiziell deklarierten Pandemie-Stamm berücksichtigt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN BEZÜGLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- Der Zulassungsinhaber wird mit den Mitgliedsstaaten Maßnahmen vereinbaren, die die Identifizierung und Nachverfolgung des pandemischen A/H1N1-Impfstoffes, der an den einzelnen Patienten verabreicht wird, erleichtern. Dies geschieht, um medizinische Irrtümer möglichst gering zu halten und um Patienten und medizinischem Fachpersonal zu helfen, über die Nebenwirkungsreaktionen zu berichten.  
Das kann das Aufbringen von Abziehetiketten durch den Zulassungsinhaber einschließen, die den Handelsnamen und die Chargennummer jeder Impfstoffpackung enthalten.
- Der Zulassungsinhaber wird sich mit den Mitgliedsstaaten über Maßnahmen verständigen, die Patienten und medizinischem Fachpersonal einen ständigen Zugriff auf die aktualisierten Informationen von Celvapan gestatten.
- Der Zulassungsinhaber wird mit den Mitgliedsstaaten vereinbaren, eine gezielte Kommunikation mit dem medizinischen Fachpersonal zur Verfügung zu stellen, die folgendes umfassen wird:
  - die vorschriftsmäßige Vorbereitung des Impfstoffes vor der Verabreichung

- Unerwünschte Ereignisse, welche bevorzugt gemeldet werden sollten, d. h. tödliche oder lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse, unerwartete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)
- Die minimalen Angaben, die bei den Einzelfallberichten übermittelt werden müssen, um die Bewertung und Identifizierung des verabreichten Impfstoffs für jeden Patienten zu ermöglichen, inklusive Handelsnamen, Hersteller des Impfstoffes und Chargennummer-
- Falls ein spezielles Meldesystem eingerichtet wird, wie Nebenwirkungen zu berichten sind
- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

#### *Offizielle Chargenfreigabe*

In Übereinstimmung mit Artikel 11 der Richtlinie 2001/83/EC geänderte Fassung, wird die staatliche Chargenfreigabe von einem staatlichen Labor oder einem für diesen Vorgang beauftragten Labor durchgeführt.

#### *Pharmakovigilanz-System*

Der Zulassungsinhaber muss sicherstellen, dass ein Pharmakovigilanz-System, wie es in der Version 1.16 (vom 12. August 2009) beschrieben und im Modul 1.8.1 des Antrags auf Zulassung dargestellt ist, eingerichtet wurde, bevor dieses Produkt auf den Markt kommt und dass dieses System während des gesamten Zeitraumes, in dem das Produkt auf dem Markt verbleibt, in Kraft ist.

PSUR-Einreichungen während einer Influenza-Pandemie:

Während einer Pandemie ist der normale, in Artikel 24 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 festgelegte PSUR-Zyklus nicht ausreichend für die Überwachung der Sicherheit eines pandemischen Impfstoffes, für den innerhalb kurzer Zeit ein hoher Expositionsgrad zu erwarten ist. Eine solche Situation erfordert eine schnelle Bekanntgabe sicherheitsrelevanter Informationen, die die größten Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis während einer Pandemie haben können. Eine umgehende Analyse der gesammelten sicherheitsrelevanten Informationen ist hinsichtlich des Ausmaßes der Exposition entscheidend für behördliche Entscheidungen und zum Schutz der zu impfenden Bevölkerung. Daher soll der Zulassungsinhaber monatliche, vereinfachte PSURs mit Zeitangaben, Format und Inhalt wie sie in den „CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza Vaccine“ (EMEA/359381/2009) und in allen nachfolgenden Aktualisierungen definiert sind, vorlegen.

#### *Risiko-Management Plan*

Der Zulassungsinhaber verpflichtet sich, die Studien und die weiteren Pharmakovigilanz-Aktivitäten durchzuführen, die im Pharmakovigilanz-Plan beschrieben sind, wie es in der Version RMPv2 (datiert vom 2. September 2009) des Risiko Management Plans (RMP) und im Modul 1.8.2. des Antrags auf Zulassung beschrieben wurde, und regelmäßige Aktualisierungen des RMP, wie mit dem CHMP abgestimmt, durchzuführen.

### **C. BESONDERE VERPFLICHTUNGEN, DIE DER ZULASSUNGSINHABER ERFÜLLEN MUSS**

Der Zulassungsinhaber hat innerhalb der vorgegebenen Zeit das folgende Studienprogramm abzuschließen, dessen Ergebnisse die Grundlage für die fortlaufende Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bilden.

Klinisch	<p>Der Zulassungsinhaber verpflichtet sich Kurzberichte über die folgenden Studien an Erwachsenen vorzulegen:</p> <p>Studie 820902 (Klinische Prüfung mit H1N1)  -Daten zur Sicherheit nach der 1. Dosis  -Daten zur Immunogenität nach der 1. Dosis</p> <p>-Daten zur Sicherheit &amp; Immunogenität nach der 2. Dosis</p>	<p>29. September 2009  20. Oktober 2009</p> <p>30. November 2009</p>
Klinisch	<p>Der Zulassungsinhaber verpflichtet sich Kurzberichte über die folgenden Studien an Kindern vorzulegen:</p> <p>Studie 820903 (Klinische Prüfung mit H1N1)  -Daten zur Sicherheit nach der 1. Dosis</p> <p>-Daten zur Immunogenität nach der 1. Dosis</p> <p>-Daten zur Sicherheit &amp; Immunogenität nach der 2. Dosis</p>	<p>Kohorte 1: 5 Oktober 2009  Kohorte 2: 5 November 2009</p> <p>Kinder im Alter von 9-17 Jahren: 2 November 2009  Kinder im Alter von 3 -8 Jahren : 11 Dezember 2009</p> <p>12 Februar 2010</p>
Klinisch	<p>Der Zulassungsinhaber verpflichtet sich den Studienplan von Wirksamkeitsstudien die gemäß dem veröffentlichten Studienprotokoll der ECDC durchgeführt werden sollen, einzureichen und die Ergebnisse vorzulegen</p>	<p>Der Studienplan wird am 15. Oktober 2009 eingereicht werden. Die Studienergebnisse werden innerhalb von 2 Wochen nach der Verfügbarkeit zur Verfügung gestellt werden.</p>
Pharmakovigilanz	<p>Der Zulassungsinhaber wird eine prospektive Kohortenstudie zur Arzneimittelsicherheit an mindestens 9.000 Patienten verschiedener Altersgruppen durchführen, einschließlich immunsupprimierten Patienten, und zwar in Übereinstimmung mit dem Risiko-Management-Plan. Es werden Observed-to-Expected-Analysen durchgeführt.</p>	<p>Zwischen-und Endergebnisse werden gemäß dem Studienplan vorgelegt.</p>
Pharmakovigilanz	<p>Der Zulassungsinhaber verpflichtet sich, Einzelheiten des Studiendesigns und die Ergebnisse einer Studie an Schwangeren zur Verfügung zu stellen.</p>	<p>Einzelheiten werden innerhalb eines Monats nach der Kommissionsentscheidung über die Änderungsanzeige eingereicht. Die Ergebnisse werden im vereinfachten PSUR übermittelt.</p>

Pharmakovigilanz	Der Zulassungsinhaber verpflichtet sich, Maßnahmen einzurichten, die eine schnelle Untersuchung von auftretenden Sicherheits- und Wirksamkeitsproblemen, die die Nutzen-Risiko-Bewertung des Impfstoffs beeinflussen, erlauben.	Abstimmung mit der EMEA über das Design zusätzlicher Studien zur Nutzen-Risiko-Bewertung innerhalb von einem Monat nach der Kommissionsentscheidung über die Änderungsanzeige
------------------	---	---



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

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

#### 2. WIRKSTOFF(E)

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

A/California/07/2009 (H1N1)                      7,5 Mikrogramm\*\*

pro Impfdosis (0,5 ml)

\* angezüchtet in Vero-Zellen (kontinuierliche Säugetierzelllinie)

\*\* in Mikrogramm Hämagglutinin ausgedrückt

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Trometamol,  
Natriumchlorid,  
Wasser für Injektionszwecke,  
Polysorbat 80

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension.  
20 Multidosen-Durchstechflaschen (10 Dosen pro Flasche - 0,5 ml pro Dosis)

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

Vor der Anwendung Packungsbeilage beachten.  
Intramuskuläre Anwendung.  
Der Impfstoff sollte vor der Anwendung Raumtemperatur erreicht haben.  
Vor Gebrauch schütteln.  
Nach dem ersten Öffnen muss die Durchstechflasche innerhalb von 3 Stunden verwendet werden.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Nicht intravaskulär injizieren.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

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

Entsorgung entsprechend den lokalen Anforderungen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxter AG  
Industriestraße 67  
A-1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/506/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT FÜR 10-DOSEN-DURCHSTECHFLASCHE**

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

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

Intramuskuläre Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Vor Gebrauch schütteln

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

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

Multidosen-Durchstechflasche (10 Dosen pro Flasche - 0,5 ml pro Dosis)

**6. WEITERE ANGABEN**

Nach dem ersten Öffnen muss die Durchstechflasche innerhalb von 3 Stunden verwendet werden.

BAXTER AG  
A-1221 Wien  
Österreich

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## PACKUNGSBEILAGE: INFORMATIONEN FÜR DEN ANWENDER

### **Celvapan Injektionssuspension**

Pandemischer Grippe-Impfstoff (H1N1) (Ganzvirus, in Vero-Zellen hergestellt, inaktiviert)

**Für die aktuellsten Informationen beachten Sie bitte die Website der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Ihr Krankenpflegepersonal.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

#### **Diese Packungsbeilage beinhaltet**

1. Was ist Celvapan und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Celvapan beachten?
3. Wie ist Celvapan anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Celvapan aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

### **1. WAS IST CELVAPAN UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Celvapan ist ein Impfstoff, um einer pandemischen Influenza (Grippe) vorzubeugen.

Eine pandemische Grippe ist eine Art der Influenza, die alle paar Jahrzehnte auftritt. Die pandemische Grippe breitet sich schnell über die Welt aus. Die Symptome einer pandemischen Grippe sind denen einer normalen Grippe ähnlich, sind aber möglicherweise schwerwiegender.

Wenn eine Person den Impfstoff erhält, wird das Immunsystem (das körpereigene Abwehrsystem) angeregt, einen eigenen Schutz (Antikörper) gegen die Krankheit aufzubauen. Keiner der im Impfstoff enthaltenen Bestandteile kann zu einer Grippeerkrankung führen.

### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON CELVAPAN BEACHTEN?**

#### **Sie sollten Celvapan nicht erhalten**

- wenn bei einer früheren Verabreichung eine plötzliche, lebensbedrohliche, allergische Reaktion gegen Celvapan oder einen der möglicherweise in Spuren enthaltenen Inhaltsstoffe wie folgt, aufgetreten ist: Formaldehyd, Benzonase, Sucrose.  
Eine allergische Reaktion kann sich durch juckende Hautausschläge, Atemnot und Anschwellen des Gesichtes oder der Zunge äußern. In einer pandemischen Situation kann es jedoch angebracht sein, dass Sie den Impfstoff auch im Falle einer allergischen Reaktion erhalten, sofern unverzüglich entsprechende Notfallmaßnahmen verfügbar sind.

Wenn Sie unsicher sind, befragen Sie Ihren Arzt oder das Krankenpflegepersonal, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten

#### **Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Celvapan ist erforderlich**

- Wenn Sie irgendeine allergische Reaktion oder eine lebensbedrohliche, allergische Reaktion auf einen in diesem Impfstoff enthaltenen Inhaltsstoffe, auf Formaldehyd, auf Benzonase oder auf Sucrose hatten (siehe Abschnitt 6 für weitere Informationen).

- Wenn Sie eine schwerwiegende Infektion mit Fieber (über 38°C) haben. Trifft dies zu, so wird Ihre Impfung normalerweise verschoben, bis Sie sich besser fühlen. Leichtere Infektionen, wie etwa eine Erkältung, stellen für gewöhnlich kein Problem dar, besprechen Sie jedoch mit Ihrem Arzt oder dem Krankenpflegepersonal, ob dennoch eine Impfung mit Celvapan für Sie in Frage kommt.
- Wenn bei Ihnen ein Bluttest zum Nachweis einer Infektion mit bestimmten Viren durchgeführt wird. In den ersten Wochen nach einer Impfung mit Celvapan werden unter Umständen diese Testergebnisse nicht korrekt sein. Informieren Sie den Arzt, der diese Tests vornehmen möchte, darüber, dass Sie kürzlich mit Celvapan erhalten haben.

Sollten einer oder mehrere der obigen Punkte bei Ihnen zutreffen, INFORMIEREN SIE IHREN ARZT ODER DAS KRANKENPFLEGEPERSONAL, da eine Impfung möglicherweise nicht empfohlen wird oder zu einem späteren Zeitpunkt vorgenommen werden muss.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das Krankenpflegepersonal, wenn Sie an einer Blutgerinnungsstörung leiden oder schnell zur Hämatombildung neigen.

### **Bei Anwendung von Celvapan mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder das Krankenpflegepersonal wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, oder wenn sie kürzlich andere Impfungen erhalten haben.

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Impfung mit Celvapan und anderen Impfstoffen vor. Falls dies jedoch nicht vermieden werden kann, sollten die Impfstoffe an verschiedenen Körperstellen injiziert werden. In diesen Fällen ist zu beachten, dass die Nebenwirkungen verstärkt sein können.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob Sie schwanger sind, annehmen, dass Sie vielleicht schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen. Sie sollten mit Ihrem Arzt besprechen, ob Celvapan bei Ihnen angewendet werden kann.

Der Impfstoff kann während der Stillzeit verabreicht werden.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Einige der im Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich“ angegebenen Nebenwirkungen können Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

## **3. WIE IST CELVAPAN ANZUWENDEN?**

Ihr Arzt oder das Krankenpflegepersonal wird die Impfung in Übereinstimmung mit den offiziellen Empfehlungen vornehmen.

Der Impfstoff wird in einen Muskel (normalerweise in den Oberarm) injiziert.

Erwachsene und Ältere

Es wird eine Dosis (0,5 ml) des Impfstoffs verabreicht.

Er darf niemals in eine Vene (intravaskulär) verabreicht werden.

Eine zweite Dosis des Impfstoffes sollte nach einem Zeitraum von mindestens drei Wochen verabreicht werden.



Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 6 Monaten und 17 Jahren

Wenn es für notwendig gehalten wird, dass Sie oder Ihre Kinder geimpft werden, sollten er/sie eine Impfstoff-Dosis von 0,5 ml erhalten und eine zweite Dosis von 0,5 ml frühestens drei Wochen später.

Kinder mit einem Alter unterhalb von 6 Monaten

Momentan wird die Impfung dieser Altersgruppe nicht empfohlen

Wenn die erste Dosis mit Celvapan verabreicht wurde, wird empfohlen Celvapan (und keinen anderen Impfstoff) für den vollständigen Impfzyklus zu verwenden.

#### **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

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

In Folge der Impfung können allergische Reaktionen auftreten, die in seltenen Fällen zu einem Schock führen. Ihr Arzt weiß um dieses Risiko und kann in einem solchen Fall Notfallmaßnahmen einleiten.

In den klinischen Studien mit einem ähnlichen Impfstoff waren die meisten Nebenwirkungen leichter Natur und von kurzer Dauer. Die Reaktionen ähneln im Allgemeinen denen, die durch saisonale Grippe-Impfstoffe hervorgerufen werden. Nach der zweiten Impfung traten im Vergleich zur ersten Applikation weniger Nebenwirkungen auf. Die am häufigsten auftretende Nebenwirkung waren Schmerzen an der Injektionsstelle, die für gewöhnlich von leichter Natur waren.

Die Häufigkeit der unten aufgeführten Nebenwirkungen ist nach folgendem Schema aufgeführt:

Sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 Anwendern)

Häufig (bei 1 bis 10 von 100 Anwendern)

Gelegentlich (bei 1 bis 10 von 1.000 Anwendern)

Selten (bei 1 bis 10 von 10.000 Anwendern)

Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 Anwendern)

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen traten in Klinischen Studien mit Celvapan (H5N1) an Erwachsenen, einschließlich der Älteren, auf

##### Sehr häufig:

- Schmerzen an der Injektionsstelle

##### Häufig:

- laufende Nase und Halsschmerzen,
- Kopfschmerzen, Schwindel, Drehschwindel (Bewegungskrankheit),
- übermäßiges Schwitzen,
- Gelenk- oder Muskelschmerz,
- Schüttelfrost, Ermüdung (Müdigkeitsgefühl), Unwohlsein (allgemeines Krankheitsgefühl), Fieber,
- Gewebeverhärtung, Rötung, Schwellung oder Bluterguss an der Injektionsstelle.

Gelegentlich:

- geschwollene Drüsen,
- Schlaflosigkeit (Schlafschwierigkeiten), Unruhe,
- eingeschränkte Wahrnehmung von Berührung, Schmerz, Wärme und Kälte, Schläfrigkeit,
- Bindehautentzündung (Konjunktivitis),
- Hörsturz,
- verringerter Blutdruck,
- Kurzatmigkeit, Husten, Verstopfung der Nase,
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen,
- Ausschlag, Juckreiz,
- Reizung an der Injektionsstelle.

Diese Nebenwirkungen verschwinden normalerweise ohne Behandlung innerhalb von 1-2 Tagen. Sollten sie andauern, INFORMIEREN SIE IHREN ARZT.

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen traten innerhalb von Tagen oder Wochen nach der Impfung auf, die routinemäßig mit saisonalem Grippe-Impfstoff durchgeführt wurde. Diese Nebenwirkungen können auch bei Celvapan auftreten:

Gelegentlich:

- allgemeine Hautreaktionen einschließlich Urtikaria (Nesselsucht )

Selten:

- Allergische Reaktionen, die zu einem dramatischen Blutdruckabfall führen können, der unbehandelt zum Schock führen kann. Die Ärzte sind sich dieser Gefahr bewusst und halten für solche Fälle Notfallmaßnahmen bereit.
- Krampfanfälle
- Stechende oder hämmernde Schmerzen entlang einer oder mehrerer Nervenbahnen,
- Niedrige Anzahl an Blutplättchen, was zu Blutungen oder Blutergüssen führen kann.

Sehr selten:

- Vaskulitis (Entzündung von Blutgefäßen die Hautrötungen, Gelenkschmerzen oder Nierenprobleme verursachen kann)
- Neurologische Störungen wie Enzephalomyelitis (Entzündung von Gehirn und Rückenmark) , Neuritis (Nervenentzündungen) und eine Art von Lähmung, bekannt als Guillain-Barré-Syndrom.

Wenn eine dieser Nebenwirkungen auftritt, informieren Sie Ihren Arzt oder Ihr Krankenpflegepersonal.

Wenn eine dieser Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind informieren Sie Ihren Arzt.

## **5. WIE IST CELVAPAN AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Celvapan nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

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

Nicht einfrieren.

Nach dem ersten Öffnen muss die Durchstechflasche innerhalb von 3 Stunden verwendet werden.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### Was Celvapan enthält

#### Wirkstoff:

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

A/California/07/2009 (H1N1) 7,5 Mikrogramm\*\*  
pro Impfdosis (0,5 ml)

\* angezüchtet in Vero-Zellen (kontinuierliche Säugetierzelllinie)

\*\* Hämagglutinin

Dieser Impfstoff entspricht den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und dem EU-Beschluss im Falle einer Pandemie.

#### Sonstige Bestandteile:

Die sonstigen Bestandteile sind: Trometamol, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Polysorbat 80.

### Wie Celvapan aussieht und Inhalt der Packung

Celvapan ist eine weißliche, opaleszente, durchsichtige Flüssigkeit.  
Eine Packung Celvapan enthält 20 Multidosen-Durchstechflaschen. Eine Flasche enthält 5 ml Injektionssuspension für je 10 Dosen.

#### **Pharmazeutischer Unternehmer:**

Baxter AG  
Industriestraße 67  
A-1221 Wien  
Österreich

#### **Hersteller:**

Baxter AG  
Uferstraße 15  
A-2304 Orth/Donau  
Österreich

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **België/Belgique/Belgien**

Baxter Belgium SPRL  
Bd. de la Plaine/Pleinlaan 5  
B-1050 Brussel/Bruxelles/Brüssel  
Tél/Tel: + 32 2 650 1711

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Baxter Belgium SPRL  
Bd. de la Plaine/Pleinlaan 5  
B-1050 Bruxelles/Brüssel  
Tél/Tel: + 32 2 650 1711

**България**

ТП Бакстер АД  
ул. Рачо Димчев 4  
София 1000  
тел.: + 359 2 9808482

**Česká republika**

Baxter Czech spol.s r.o.  
Opletalova 55  
CZ-110 00 Praha 1  
Tel.: +420 225774111

**Danmark**

Baxter A/S  
Gydevang 43  
DK-3450 Allerød  
Tlf: + 45 48 16 64 00

**Deutschland**

Baxter Deutschland GmbH  
Edisonstraße 4  
D-85716 Unterschleißheim  
Tel: + 49 89 31701-0

**Eesti**

AS Oriola  
Kungla 2  
EE-76505 Saue  
Tel.: + 372 6 515 100

**λλάδα**

Baxter (Hellas ) E.Π.E.  
Εθνάρχου Μακαρίου 34 & Αθηνόδωρου  
Ηλιοπούλη  
GR-163 41 Αθήνα  
Τηλ.: +30-210-99 87 000

**España**

Baxter S.L.  
Pouet de Camilo, 2  
E- 46394 Ribarroja del Turia (Valencia)  
Tel: + 34 96 2722800

**France**

Baxter SAS  
6 Avenue Louis Pasteur  
F-78310 Maurepas Cedex  
Tél: + 33 1 3461 5050

**Ireland**

Baxter Healthcare Ltd  
Unit 7 Deansgrange Industrial Estate  
IRL-Blackrock, Dublin  
Tel: + 44 1635 206345

**Magyarország**

Baxter Hungary Kft  
Népfürdő u.22..  
H-1138 Budapest  
Tel.: +361 202 19 80

**Malta**

Baxter Healthcare Ltd  
Wallingford Road, Compton Newbury  
Berkshire RG20 7QW - UK  
Tel.: + 44 1635 206345

**Nederland**

Baxter B.V.  
Kobaltweg 49  
NL-3542 CE Utrecht  
Tel: + 31 30 2488911

**Norge**

Baxter AS  
Gjerdrumsvei 11  
N-0484Oslo  
Tlf: + 47 22 58 4800

**Österreich**

Baxter Vertriebs GmbH  
Landstraßer Hauptstraße 99 /Top 2A  
A-1031 Wien  
Tel.: +43 1 71120 0

**Polska**

Baxter Polska Sp. z o.o.  
ul. Kruczkowskiego 8  
PL-00-380 Warszawa  
Tel.: + 48 22 4883 777

**Portugal**

Baxter Médico Farmacêutica Lda  
Sintra Business Park  
Zona Industrial da Abrunheira, Edifício 10  
P-2710-089 Sintra  
Tel: + 351 21 925 25 00

**România**

FARMACEUTICA REMEDIA S.A.  
78 Metalurgiei Blv., 4th district  
041836 Bucharest, ROMANIA  
Tel.: + 40-21-321 1640

**Slovenija**

Baxter d.o.o.  
Železna cesta 18  
1000 Ljubljana  
Tel.: + 386 1 420 16 80

**Ísland**

Icepharma hf.  
Lynghálsi 13  
IS-110 Reykjavík  
Sími: + 354 540 80-00

**Italia**

Baxter S.p.A.  
Piazzale dell'Industria, 20  
I-00144 Roma  
Tel: + 39 06 324911

**Κόπος**

Baxter (Hellas ) E.Π.Ε.  
Εθνάρχου Μακαρίου 34 & Αθηνοδώρου  
Ηλιούπολη  
GR-163 41 Αθήνα  
Τηλ.: + 30-210-99 87 000

**Latvija**

Baxter AG Latvijas filiāle  
Dzelzavas iela 117  
LV 1021 RĪGA  
Tel.: +371 67784784

**Lietuva**

UAB TAMRO atstovybė  
S. Žukausko g. 29-1  
LT-09129 Vilnius  
Tel.: + 370 5 269 16 91

**Slovenská republika**

Baxter AG, o. z.  
Dúbravská cesta 2  
SK-841 04 Bratislava  
Tel: + 421 2 59418455

**Suomi/Finland**

Baxter Oy  
PL 270  
Valimotie 15 A  
FIN-00381 Helsinki  
Puh/Tel: + 358 9 8621111

**Sverige**

Baxter Medical AB  
Torshamnsgatan 35  
Box 63  
S-164 94 Kista  
Tel: + 46 8 6326400

**United Kingdom**

Baxter Healthcare Ltd  
Wallingford Road, Compton Newbury  
Berkshire RG20 7QW - UK  
Tel: + 44 1635 206345

Diese Gebrauchsinformation wurde genehmigt im 09/2009.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird regelmäßig jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, bewerten und falls erforderlich, wird diese Packungsbeilage aktualisiert werden.

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

-----  
**Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Der Impfstoff sollte vor Anwendung Raumtemperatur erreicht haben und die Durchstechflasche geschüttelt werden.

Nach dem ersten Öffnen muss die Durchstechflasche innerhalb von 3 Stunden verwendet werden.

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

Der Impfstoff darf nicht intravaskulär verabreicht werden.

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