

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.

Aus klinischen Studien liegen begrenzte Sicherheitsdaten für Celvapan (H1N1), die bei Untersuchungen von gesunden Erwachsenen und älteren Studienteilnehmern erfasst wurden, sowie sehr begrenzte Sicherheitsdaten für Kinder vor (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

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.

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.

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 mit dem H5N1 Modell-Impfstoff

Im Rahmen der klinischen Studien mit dem Modell-Impfstoff auf Basis eines H5N1-Impfstamms (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 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, 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

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

Selten: Bewegung des geimpften Arms fällt schwer

- Klinische Prüfungen mit Celvapan (H1N1)

Begrenzte vorläufige Sicherheitsdaten nach der ersten und zweiten Dosis aus klinischen Prüfungen mit Erwachsenen älter als 18 Jahre (N=408) und Kindern im Alter von 9 bis 17 Jahren nach der ersten Dosierung (N=101), 3 bis 8 Jahren (N=24) und 6 bis 35 Monaten (N=21), in denen zwei unterschiedliche Dosierungen von Celvapan H1N1v (3,75 µg oder 7,5 µg) untersucht wurden, deuten auf ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie für Grippeimpfstoffe hin, die einen H5N1-Stamm verwenden.

- Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung

Celvapan H1N1

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

Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt.

Erkrankung des Immunsystems:

Anaphylaktische Reaktion*, Überempfindlichkeit*

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Angioödem

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

Interpandemische trivalente Impfstoffe:

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

Gelegentlich:

Allgemeine Hautreaktionen

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		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 ≥ 25 mm²

** Entweder SRH-Bereich ≥ 25 mm² bei negativer Ausgangsprobe oder Erhöhung des SRH-Bereichs um 50 %, wenn Ausgangsprobe >4 mm² 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 ≥ 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		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 ≥ 20

** ≥ 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 ≥ 20) bestimmt und nachstehend angegeben:

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

* MN-Titer ≥ 20

^a 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 ≥ 20 , die Serokonversionsrate und der Serokonversionsfaktor für kreuzneutralisierende Antikörper mittels MN-Assay bei Probanden, die die 7,5 μg nicht-adjuvantierte Formulierung erhielten (N=42) bestimmt und nachstehend angegeben.

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

* MN-Titer ≥ 20

** ≥ 4 -fache Erhöhung des MN-Titers

*** geometrischer Mittelwert der Erhöhung

^a 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 µg 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 ≥ 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 µg und 7,5 µg) der beiden A/Vietnam/1203/2004- und A/Indonesia/05/2005-Impfstoffe untersucht.

Seroprotektive Titer, die 21 Tage nach einer Auffrischungsimpfung mit 7,5 µg 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 µg 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 ≥ 20) wurde 21 Tage nach der Auffrischungsimpfung mit 7,5 µg 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 µg 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 µg des A/Indonesia-Impfstamms				
Seroneutralisationsrate*	86,2 %	93,1 %	65,6 %	71,9 %

* MN-Titer ≥ 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-adjuvantierter 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 ≥ 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/Indonesien/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 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 Indonesien-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/Indonesien/05/2005, oder Stamm 1, dem H5N1-Virus A/Vietnam/1203/2004, unterzogen und 14 Tage lang beobachtet. Der A/Indonesien/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/Indonesien/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.