

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 im Abschnitt 6.5 angegeben.

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 Offizieller Richtlinien angewendet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Dosierungsempfehlungen 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 Patienten:

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
Eine Dosis von 0,5 ml zu einem gewählten Zeitpunkt.
Eine zweite Impfdosis sollte im Abstand von mindestens drei Wochen verabreicht werden.

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 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 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 (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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Sicherheit von Celvapan bei schwangeren und stillenden Frauen stehen nur begrenzt Daten zur Verfügung.

Daten von Schwangeren, die mit verschiedenen, nicht-adjuvantierten, saisonalen Impfstoffen geimpft wurden, lassen keine Missbildungen bei Föten und keine neonatale Toxizität vermuten.

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktion und Entwicklungstoxizität mit H5N1-Impfstamm (A/Vietnam/1203/2004 und A/Indonesia/05/2005) zeigen keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die weibliche Fertilität, Schwangerschaft, embryonale oder fötale Entwicklung, Entwicklung bei oder nach Geburt (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 Celvapan (H1N1)v

Erwachsene und ältere Menschen

In einer klinischen Studie wurde die 7,5 µg Dosis Celvapan (H1N1)v Erwachsenen im Alter von 18 bis 59 Jahren (N = 101) und älteren Menschen im Alter von über 60 Jahren (N = 101) verabreicht. Daten zur Sicherheit nach der ersten und zweiten Impfung lassen ein Sicherheitsprofil ähnlich dem vermuten, das für die Grippe-Impfstoffe ermittelt wurde, die einen H5N1-Impfstamm enthalten.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Celvapan (H1N1)v an einer gesunden Population von Erwachsenen und älteren Menschen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Klinische Nebenwirkungsstudie zu (H1N1)v		
System Organ Class (SOC)	Bevorzugte MedDRA Bezeichnung	Häufigkeit des Auftretens ¹
INFEKTIONEN UND PARASITÄRE ERKRANKUNGEN	Nasopharyngitis	Häufig
PSYCHIATRISCHE ERKRANKUNGEN	Schlaflosigkeit	Häufig
ERKRANKUNGEN DES NERVENSYSTEMS	Kopfschmerz Schwindelgefühl	Sehr häufig Häufig
AUGENERKRANKUNGEN	Augenreizung	Häufig
ERKRANKUNGEN DER ATEMWEGE, DES BRUSTRRAUMS UND MEDIASTINUMS	Pharyngolaryngealschmerzen	Häufig
ERKRANKUNGEN DES GASTROINTESTINALTRAKTS	Abdominalschmerz	Häufig
ERKRANKUNGEN DER HAUT UND DES UNTERHAUTZELLGEWEBES	Hyperhidrosis Hautausschlag Urtikaria	Häufig Häufig Häufig
SKLELETTMUSKULATUR-, BINDEGEWEBS- UND KNOCHENERKRANKUNGEN	Arthralgie Myalgie	Häufig Häufig
ALLGEMEINE ERKRANKUNGEN UND BESCHWERDEN AM VERABREICHUNGORT	Ermüdung Fieber Schüttelfrost Unwohlsein Reaktionen an der Injektionsstelle <ul style="list-style-type: none"> • Schmerz an der Injektionsstelle • Verhärtung an der Injektionsstelle • Erythem an der Injektionsstelle • Schwellung an der Injektionsstelle • Beweglichkeitsbeeinträchtigung an der Injektionsstelle 	Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig

Häufigkeit des Auftretens der Nebenwirkungen nach folgender Skala: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100 - < 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000 - < 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$)

Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 3 und 17 Jahren

Im Rahmen einer 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.

Kinder im Alter zwischen 6 und 35 Monaten

Im Rahmen einer Studie wurde 69 Kindern im Alter zwischen 6 und 35 Monaten eine Dosis 7,5 µg Celvapan (H1N1)v verabreicht.

¹ Angegeben ist jeweils die höchste Auftretenshäufigkeit entweder der Population von gesunden Erwachsenen- oder der Population von der gesunden älteren Menschen.

Nebenwirkungen aus der kinderärztlichen Studie mit Celvapan (H1N1)v sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Klinische Nebenwirkungsstudie zu H1N1v				
System Organ Class (SOC)	Bevorzugte MedDRA Bezeichnung	Häufigkeit		
		Alter 9 – 17 Jahre	3 – 8 Jahre	6 – 35 Monate
STOFFWECHSEL- UND ERNÄHRUNGSSTÖRUNGEN	Verminderter Appetit	-	-	Häufig
PSYCHIATRISCHE ERKRANKUNGEN	Schlafstörung Unruhe	- -	- -	Sehr häufig Häufig
ERKRANKUNGEN DES NERVENSYSTEMS	Kopfschmerz Weinen Somnolenz	Häufig - -	Häufig - -	Häufig Häufig Häufig
ERKRANKUNGEN DES OHRS UND DES LABYRINTHS	Gleichgewichtsstörungen	Häufig	-	-
ERKRANKUNGEN DER ATEM-WEGE, DES BRUSTRRAUMS UND MEDIASTINUMS	Husten	-	-	Häufig
ERKRANKUNGEN DES GASTROINTESTINALTRAKTS	Abdominalschmerz Übelkeit Erbrechen Durchfall	Häufig Häufig Häufig -	- - Häufig Häufig	Häufig Häufig Häufig Häufig
ERKRANKUNGEN DER HAUT UND DES UNTERHAUTZELLGEBEBES	Hyperhidrosis Hautausschlag	- -	- -	Häufig Häufig
SKLELETTMUSKULATUR-, BINDEGEWEBS- UND KNOCHENERKRANKUNGEN	Myalgie Schmerz in der Extremität	Häufig Häufig	- -	- -
ALLGEMEINE ERKRANKUNGEN UND BESCHWERDEN AM VERABREICHUNGSORT	Müdigkeit Fieber Schüttelfrost Reizbarkeit Unwohlsein Reaktionen an der Injektionsstelle <ul style="list-style-type: none"> • Schmerz an der Injektionsstelle • Verhärtung an der Injektionsstelle • Erythem an der Injektionsstelle • Schwellung an der Injektionsstelle 	- - Häufig - - - Sehr häufig Häufig Häufig Häufig	Häufig Häufig Häufig - - Häufig Häufig Häufig Häufig	- Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig

Häufigkeit des Auftretens der Nebenwirkungen nach folgender Skala: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100 - < 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000 - < 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$)

- Klinische Prüfungen mit einer Variante von Celvapan, die einen H5N1-Impfstamm enthält

Klinische Studien mit circa 3700 Versuchspersonen (zwischen 18 und 59 Jahren) und mit speziellen Risikogruppen von jeweils circa 300 Versuchspersonen, zusammengesetzt aus immungeschwächten Versuchspersonen und Patienten mit chronischen Krankheiten, wurden mit einer Variante von Celvapan durchgeführt, die einen H5N1-Impfstamm enthält (siehe Abschnitt 5.1).

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. Das Sicherheitsprofil für gesunde Versuchspersonen im Alter von über 60 Jahren, für immungeschwächte Versuchspersonen und für Patienten mit chronischen Krankheiten ähnelt dem Sicherheitsprofil für gesunde Versuchspersonen.

- Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung

Pandemiebeobachtungsstudie zu Celvapan (H1N1)

In einer Beobachtungsstudie zur Verträglichkeit von Celvapan mit 3216 Versuchspersonen im Alter zwischen 6 Monaten und 60 Jahren und älter war die Art der Nebenwirkungen mit der vergleichbar, die in anderen klinischen Studien mit Erwachsenen und Kindern festgestellt wurde. Für folgende Nebenwirkungen ergab sich im Vergleich zu den anderen klinischen Studien eine höhere Häufigkeit:

Erwachsene im Alter von mindestens 18 Jahren:

Sehr häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung an der Injektionsstelle, Muskelschmerz
Gelegentlich: Grippeähnliche Erkrankung

Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 5 und 17 Jahren:

Sehr häufig: Ermüdung, Kopfschmerz
Gelegentlich: Husten

Kinder im Alter zwischen 6 Monaten und 5 Jahren:

Sehr häufig: Rötung an der Injektionsstelle, Verschleimtheit, Reizbarkeit, Appetitlosigkeit, Weinen

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*

Erkrankung des Nervensystems:

Fieberkrampf
Hypotonie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Angioödem

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

Skelettmuskulatur- und Bindegeweberkrankungen:

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Grippeähnliche Erkrankung

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.

Sehr selten:

Vaskulitis mit einer vorübergehenden renalen Beteiligung.
Neurologische Störungen wie Enzephalomyelitis, Neuritis und Guillain-Barre-Syndrom.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es 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 von 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
- Daten zur Verträglichkeit und Immunogenität bei speziellen Risikogruppen (immungeschwächte und chronisch kranke Personen)

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 in klinischen Studien an Erwachsenen im Alter von mindestens 18 Jahren (N = 200), an Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 3 und 17 Jahren (N = 102) und an Säuglingen und Kleinkindern im Alter zwischen 6 und 35 Monaten (N = 68) nach dem Dosisschema Tag 0 und 21 bewertet.

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:

SRH-Assay	Alle Studienteilnehmer		Seronegative Studienteilnehmer bei Baseline (< 4 mm ²)	
	21 Tage nach		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)	55,6 % (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 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 Impfung betrug die Anzahl der Studienteilnehmer mit neutralisierenden Antikörper-Titern ≥ 10, 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:

MN-Assay	Alle Studienteilnehmer		Seronegative Studienteilnehmer bei Baseline (< 1:10)	
	21 Tage nach		21 Tage nach	
	1. Dosis	2. Dosis	1. Dosis	2. Dosis
18- bis 59-Jährige	N = 100		N = 39	
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	
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

Die Persistenz von anti-HA Antikörpern 180 Tage nach der ersten Impfung, gemessen durch SRH und MN-Assay in Erwachsenen im Alter von 18 bis 59 Jahren und in älteren Versuchspersonen im Alter von 60 Jahren und älter, ist wie folgt:

Persistenz von Antikörpern	Alle Studienteilnehmer		Seronegative Studienteilnehmer bei Baseline (< 1:10)	
	Tag 181		Tag 181	
	SRH	MN	SRH	MN
18- bis 59-Jährige	N = 98	N = 98	N = 33	N = 32
Seroprotektions- /	80,6%	94,9%	78,8%	90,6%
Seroneutralisationsrate*	(71,4;87,9)	(88,5;98,3)	(61,1;91,0)	(75,0;98,0)
Serokonversionsrate **	68,4%	83,7%	78,3%	96,9%
	(58,2;77,4)	(74,8;90,4)	(61,1;91,0)	(83,8;99,9)
Serokonversionsfaktor ***	3,6	15,0	8,0	30,0
	(2,9;4,4)	(11,0;20,4)	(5,7;11,4)	(17,7;50,8)
\geq 60-Jährige	N = 101	N = 101	N = 22	N = 24
Seroprotektions- /	80,2%	79,2%	59,1%	66,7%
Seroneutralisationsrate*	(71,1;87,5)	(68,9;85,8)	(36,4;79,3)	(44,7;84,4)
Serokonversionsrate**	30,7%	54,5%	59,1%	83,3%
	(21,9;40,7)	(44,3;64,4)	(36,4;79,3)	(62,6;95,3)
Serokonversionsfaktor***	1,8	4,6	4,6	8,9
	(1,5;2,1)	(3,7;5,7)	(2,9;7,3)	(5,6;14,0)

* SRH-Bereich > 25 mm²; MN-Titer \geq 1:40

** entweder SRH Bereich > 25 mm² bei negativer Ausgangsprobe (Baseline) oder Erhöhung des SRH Bereichs um 50% falls Ausgangsprobe > 4 mm²; > 4-fache Erhöhung des MN-Titers;

*** geometrischer Mittelwert der Erhöhung

Kinder und Jugendliche (3 –17 Jahre)

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

SRH-Assay	Alle Studienteilnehmer		Seronegative Studienteilnehmer bei Baseline (\leq 4 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 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 Impfung betrug die Anzahl der Studienteilnehmer mit neutralisierenden Antikörper-Titern ≥ 40. Serokonversionsrate und Serokonversionsfaktor nach Bestimmung mittels MN-Assay bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 3 und 17 Jahren betragen:

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)	11,5 (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 (81,4; 152,8)	29,2 (17,9; 47,7)	137,5 (99,5; 189,9)

- * MN-Titer ≥ 1:40
 ** ≥ 4-fache Erhöhung des MN-Titers
 *** geometrischer Mittelwert der Erhöhung

Die Persistenz von anti-HA Antikörpern 180 Tage und 360 Tage nach der ersten Impfung, gemessen durch SHR und MN-Assay in Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren, ist wie folgt:

Persistenz von Antikörpern	Tag 181		Tag 361	
	SRH	MN	SRH	MN
9 bis 17 Jahre	N=50	N=47	N=29	N=27
Seroprotektionsrate /	98,0 %	100 %	96,6 %	88,9 %
Seroneutralisationsrate*	(89,4; 99,9)	(92,5; 100,0)	(82,2; 99,9)	(70,8; 97,6)
Serokonversionsrate**	92,0 % (80,8; 97,8)	100 % (92,5; 100,0)	93,1 % (77,2; 99,2)	96,3 % (81,0; 99,9)
Serokonversionsfaktor***	7,8 (6,2; 9,9)	66,4 (47,4; 93,1)	6,5 (4,7; 9,0)	26,7 (16,6; 43,1)
3 bis 8 Jahre	N=51	N=47	N=33	N=31
Seroprotektionsrate /	79,6 %	100 %	54,5 %	100 %
Seroneutralisationsrate*	(65,7; 89,8)	(92,5; 100,0)	(36,4; 71,9)	(88,8; 100,0)
Serokonversionsrate**	77,6 % (63,4; 88,2)	100 % (92,5; 100,0)	57,6 % (39,2; 74,5)	96,8 % (83,3; 99,9)
Serokonversionsfaktor***	5,6 (4,5; 7,1)	59,5 (45,1; 78,3)	4,5 (3,4; 6,1)	26,5 (18,5; 37,9)

- * SRH-Bereich > 25 mm²; MN-Titer ≥ 1:40;
 ** entweder SRH-Bereich > 25 mm² bei negativer Ausgangsprobe oder Erhöhung des SRH-Bereichs um 50 %, wenn Ausgangsprobe > 4 mm² ist; ≥ 4-fache Erhöhung des MN-Titers
 *** geometrischer Mittelwert der Erhöhung

Säuglinge und Kinder im Alter zwischen 6 und 35 Monaten

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

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 = 19		N = 15	
Seroprotektionsrate*	31,6 % (12,6; 56,6)	78,9 % (54,4; 93,9)	33,3 % (11,8; 61,6)	80,0 % (51,9; 95,7)
Serokonversionsrate**	31,6 % (12,6; 56,6)	84,2 % (60,4; 96,6)	33,3 % (11,8; 61,6)	80,0 % (51,9; 95,7)
Serokonversionsfaktor***	1,9 (1,2; 3,0)	7,6 (4,9; 11,7)	2,1 (1,1; 3,7)	9,0 (5,6; 14,5)
12 bis 35 Monate alte Kinder	N = 49		N = 41	
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

Nach der Impfung betrug die Anzahl der Studienteilnehmer mit neutralisierenden Antikörper-Titern ≥ 40 . Serokonversionsrate und Serokonversionsfaktor nach Bestimmung mittels MN-Assay bei Kindern im Alter zwischen 6 und 35 Monaten betragen:

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 = 17		N = 19	
Seroneutralisationsrate*	35,3 % (14,2; 61,7)	100 % (82,4; 100,0)	35,3 % (14,2; 61,7)	100 % (82,4; 100,0)
Serokonversionsrate**	76,5 % (50,1; 93,2)	100 % (82,4; 100,0)	76,5 % (50,1; 93,2)	100 % (82,4; 100,0)
Serokonversionsfaktor***	4,5 (2,7; 7,5)	60,6 (27,9; 131,7)	4,5 (2,7; 7,5)	60,6 (27,9; 131,7)
12 bis 35 Monate alte Kinder	N = 49		N = 48	
Seroneutralisationsrate*	55,1 % (40,2; 69,3)	100 % (92,7; 100,0)	54,2 % (39,2; 68,6)	100,0 % (92,6; 100,0)
Serokonversionsrate**	75,5 % (61,1; 86,7)	100 % (92,7; 100,0)	75,0 % (60,4; 86,4)	100,0 % (92,6; 100,0)
Serokonversionsfaktor***	6,6 (4,6; 9,4)	108,0 (75,5; 154,5)	6,7 (4,7; 9,6)	112,4 (78,7; 160,5)

* MN-Titer $\geq 1:40$

** ≥ 4 -fache Erhöhung des MN-Titers

*** geometrischer Mittelwert der Erhöhung

Die Persistenz von anti-HA Antikörpern 180 Tage und 360 Tage nach der ersten Impfung, gemessen durch SRH und MN-Assay in Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 6 bis 36 Monaten, ist wie folgt:

Persistenz von Antikörpern	Tag 181		Tag 361	
	SRH	MN	SRH	MN
12 bis 35 Monate	N=47	N=47	N=31	N=31
Seroprotektionsrate /	68,1 %	100 %	48,8 %	90,3 %
Seroneutralisationsrate*	(52,9; 80,9)	(92,5; 100,0)	(30,2; 66,9)	(74,2; 98,0)
Serokonversionsrate**	63,8 %	100 %	45,2 %	93,5 %
	(48,5; 77,3)	(92,5; 100,0)	(27,3; 64,0)	(78,6; 99,2)
Serokonversionsfaktor***	5,7	40,2	4,1	18,3
	(4,7; 7,0)	(29,2; 55,4)	(3,0; 5,5)	(11,2; 29,6)
6 bis 11 Monate	N=16	N=13	N=13	N=11
Seroprotektionsrate /	37,5 %	100 %	30,8 %	81,8 %
Seroneutralisationsrate*	(15,2; 64,6)	(75,3; 100,0)	(9,1; 61,4)	(48,2; 97,7)
Serokonversionsrate**	37,5 %	100 %	30,8 %	100 %
	(15,2; 64,6)	(75,3; 100,0)	(9,1; 61,4)	(71,5; 100,0)
Serokonversionsfaktor***	2,9	19,3	2,6	17,6
	(2,0; 4,4)	(13,8; 27,0)	(1,5; 4,5)	(7,1; 43,4)

* SRH-Bereich > 25 mm²; MN-Titer ≥ 1:40;

** entweder SRH-Bereich > 25 mm² bei negativer Ausgangsprobe oder Erhöhung des SRH-Bereichs um 50 %, wenn Ausgangsprobe > 4 mm² ist; ≥ 4-fache Erhöhung des MN-Titers

*** geometrischer Mittelwert der Erhöhung

Nach einer Auffrischungsimpfung nach 12 Monaten mit einem inaktivierten trivalenten virosomalen Grippe-Impfstoff gegen den saisonalen Grippevirus der nördlichen Hemisphäre 2010/2011 waren die durch SRH und MN-Assays gemessenen Seroprotektionsraten, Serokonversionsraten und Serokonversionsfaktoren (im Vergleich mit den Raten vor der Auffrischungsimpfung) wie folgt:

21-28 Tage nach Auffrischungsimpfung	9 bis 17 Jahre		3 bis 8 Jahre	
	SRH	MN	SRH	MN
	N=29	N=27	N=33	N=31
Seroprotektionsrate /	100 %	100 %	100 %	100 %
Seroneutralisationsrate*	(88,1; 100,0)	(87,2; 100,0)	(89,4; 100,0)	(88,8; 100,0)
Serokonversionsrate**	40,0 %	93,1 %	85,3 %	100 %
	(22,7; 59,4)	(77,2; 99,2)	(68,9; 95,0)	(89,7; 100,0)
Serokonversionsfaktor***	1,5	13,7	2,7	29,8
	(1,3; 1,7)	(9,4; 20,0)	(2,2; 3,4)	(20,1; 44,1)
	12 bis 35 Monate		6 bis 11 Monate	
	N=31	N=29	N=11	N=9
Seroprotektionsrate /	100 %	100 %	100 %	100 %
Seroneutralisationsrate*	(88,8; 100,0)	(88,1; 100,0)	(71,5; 100,0)	(66,4; 100,0)
Serokonversionsrate**	87,1 %	96,6 %	90,9 %	100 %
	(70,2; 96,4)	(82,2; 99,9)	(58,7; 99,8)	(71,5; 100,0)
Serokonversionsfaktor***	3,6	38,7	4,9	29,1
	(2,8; 4,6)	(23,9; 62,7)	(2,7; 8,9)	(11,6; 73,1)

* SRH-Bereich > 25 mm²; MN-Titer ≥ 1:40;

** entweder SRH-Bereich > 25 mm² bei negativer Ausgangsprobe oder Erhöhung des SRH-Bereichs um 50 %, wenn Ausgangsprobe > 4 mm² ist; ≥ 4-fache Erhöhung des MN-Titers

*** geometrischer Mittelwert der Erhöhung

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 älteren 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 Serokonversionsfaktoren waren mit denen von Celvapan (H1N1)v vergleichbar.

Daten aus Impfstoff-Effektivitätsstudie in Jersey

Pandemische Impfstoff-Effektivität gegen die medizinisch behandelte grippeähnliche Erkrankung (ILI) mit Laborbestätigung als A(H1N1)v wurde für die Impfkampagne in Jersey 2009/2010 in einer Fall-Kontroll-Studie (Test-Negativ Design) getestet. Jüngeren Kindern im Alter von 6 Monaten bis 9 Jahren wurde Celvapan verabreicht, während andere einen Pandemie-Spaltimpfstoff mit Hilfsstoffen bekamen. Es wurde in keiner dieser kinderärztlichen Studiengruppen von einem Versagen des Impfstoffes berichtet. Die Effektivität von einer Dosis Pandemie-Impfstoff bei Kindern war 100% (95% CI: 70%)

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, fetale, pränatale und postnatale Toxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trometamol
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke
Polysorbit 20

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

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.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.

Bohumil 138

28163 Jevany

Tschechien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/506/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04/03/2009

10. STAND DER INFORMATION

TT/MM/JJJJ

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

ANHANG II

- A. **HERSTELLER DES WIRKSTOFFS ODER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. **SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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 (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Baxter AG
Uferstraße 15
A-2304 Orth/Donau
Österreich

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

• **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG in der jeweils gültigen Fassung, wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten

und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

- Der Zulassungsinhaber wird mit den Mitgliedsstaaten Maßnahmen vereinbaren, die die Identifizierung und Nachverfolgung des A/(H1N1)v-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 Anbringen von Abziehketten 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

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

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

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 NICHT SICHTBAR UND UNERREICHBAR 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

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.

Bohumil 138

28163 Jevany

Tschechien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/506/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSBEZEICHNUNG

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
Grippe-Impfstoff (H1N1)v (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.

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.
Bohumil 138
28163 Jevany
Tschechien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

PACKUNGSBEILAGE: INFORMATIONEN FÜR DEN ANWENDER

Celvapan Injektionssuspension

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Ihr Krankenpflegepersonal. Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Celvapan und wofür wird es angewendet?
2. Was Sie vor der Anwendung von Celvapan wissen sollten?
3. Wie ist Celvapan anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Celvapan aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Celvapan und wofür wird es angewendet?

Celvapan ist ein Impfstoff, um einer Grippe (Grippe) vorzubeugen, die durch das Virus A(H1N1)v 2009 hervorgerufen wird.

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 Sie vor der Anwendung von Celvapan wissen sollten?

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, Saccharose.
 - Eine allergische Reaktion kann sich durch juckende Hautausschläge, Atemnot und Anschwellen des Gesichtes oder der Zunge äußern.

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:

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem Krankenpflegepersonal, wenn

- Sie irgendeine allergische Reaktion oder eine lebensbedrohliche, allergische Reaktion auf einen in diesem Impfstoff enthaltenen Inhaltsstoff, auf Formaldehyd, auf Benzonase oder auf Saccharose hatten (siehe Abschnitt 6 für weitere Informationen).
- 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.
- Sie Probleme mit dem Immunsystem haben, da in diesem Fall die Immunantwort auf den Impfstoff möglicherweise nicht vollständig ist.
 - 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 Celvapan erhalten haben.
 - Sie an Blutungsstörungen oder einer Blutgerinnungsstörung leiden oder zur Hämatombildung neigen.

Sollten einer oder mehrere der obigen Punkte bei Ihnen zutreffen (oder Sie diesbezüglich unsicher sind), informieren Sie Ihren Arzt oder das Krankenpflegepersonal, bevor Sie Celvapan erhalten). Eine Impfung wird in diesem Fall möglicherweise nicht empfohlen oder muss zu einem späteren Zeitpunkt vorgenommen werden.

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 von 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, wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, ob Sie Celvapan erhalten können.

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. Der Impfstoff darf niemals in eine Vene verabreicht werden.

Erwachsene und ältere Patienten:

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

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:

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

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

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 (H1N1)v 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.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Erwachsenen und älteren Menschen

Die Nebenwirkungen in der Auflistung unten traten auf in klinischen Studien an Erwachsenen inklusive den älteren Menschen. In den klinischen Studien waren die meisten dieser Nebenwirkungen schwacher Natur und von kurzer Dauer.

Sehr häufig:

- Kopfschmerz
- Müdigkeitsgefühl

Häufig:

- Tropfende Nase und Halsschmerzen
- Schlaflosigkeit (Schlafschwierigkeiten)
- Schwindel
- Augenirritationen
- Bauchschmerz
- Erhöhte Schweißbildung
- Hautausschlag, Nesselausschlag
- Gelenk- und Muskelschmerz
- Fieber, Schüttelfrost, allgemeines Unwohlsein
- Schmerz, Rötung, Schwellung oder ein Knoten an der Stelle, an der die Injektion vorgenommen wurde, eingeschränkte Bewegungsfähigkeit des Arms mit der Injektionsstelle

Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Kindern

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren

In einer klinischen Studie waren die Häufigkeit des Auftretens und der Typ der Nebenwirkungen nach der ersten und der zweiten Impfung grundsätzlich vergleichbar mit denen, die in Erwachsenen und älteren Menschen auftraten, die Celvapan bekamen. Dennoch wurden einige Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens und des Typs der Nebenwirkungen beobachtet. Insbesondere Kopfschmerz, Gleichgewichtsstörungen (Schwindel), Husten, Krankheitsgefühl, Erbrechen, Durchfall, Schmerzen in den Armen oder Beinen wurden bei Kindern und Jugendlichen häufig beobachtet.

Außerdem war bei den 9 bis 17-Jährigen ein Schmerz an der Injektionsstelle sehr häufig.

Bei Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten waren gestörter Schlaf und Fieber sehr häufig, und verminderter Appetit, Unruhe, Reizbarkeit, Weinen und Schläfrigkeit waren häufig.

Nebenwirkungen aus der Pandemiebeobachtungsstudie mit CELVAPAN (H1N1)v

Ergebnisse aus einer klinischen Studie nach Vermarktung des Impfstoffs bestätigten die Nebenwirkungsprofile, wie sie in den klinischen Studien beobachtet wurden. Für folgende Nebenwirkungen ergab sich im Vergleich zu den anderen klinischen Studien eine höhere Häufigkeit:

Erwachsene im Alter von mindestens 18 Jahren:

Sehr häufig: Schmerzen und Rötung an der Stelle, an der die Injektion verabreicht wurde, schmerzende Muskeln

Gelegentlich: Grippeähnliche Erkrankung

Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 5 und 17 Jahren:

Sehr häufig: Müdigkeitsgefühl, Kopfschmerz

Gelegentlich: Husten

Kinder im Alter zwischen 6 Monaten und 5 Jahren:

Sehr häufig: Rötung an der Stelle, an der die Injektion verabreicht wurde, Verschlafenheit, Reizbarkeit, Appetitlosigkeit, Weinen

- **Klinische Studien mit einem ähnlichen Impfstoff**

In einer Studie mit einem ähnlichen Impfstoff (mit einem H5N1-Impfstamm), die mit gesunden Erwachsenen und älteren Menschen, mit immungeschwächten Versuchspersonen und Patienten mit chronischen Krankheiten durchgeführt wurde, ähnelte das Nebenwirkungsprofil dem Nebenwirkungsprofil für gesunde Erwachsene.

- **Nach der Einführung in der Anwendungsbeobachtung beobachtete Nebenwirkungen**

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen traten mit Celvapan (H1N1)v bei Erwachsenen und Kindern während des Pandemie-Grippeimpfungs-Programms auf.

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischen Reaktionen mit einem gefährlichen Blutdruckabfall, welche, wenn unbehandelt, zu einem Schock führen können. Ihr zuständiger Arzt ist darüber informiert und kann jederzeit eine entsprechende Notfallbehandlung einleiten.
- Fieberschübe
- Verminderte Hautsensitivität
- Schmerz in Armen und/oder Beinen (meist am Arm der Injektionsstelle)
- Grippeähnliche Symptome
- Schwellung des Gewebes unmittelbar unter der Haut.

- **Nebenwirkungen von Grippe-Impfstoffen, die jedes Jahr routinemäßig verabreicht werden**

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

Gelegentlich:

- allgemeine Hautreaktionen einschließlich Urtikaria (Nesselsucht)

Selten:

- 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.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Celvapan aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Celvapan enthält

Wirkstoff:

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)

** Hämagglutinin

Sonstige Bestandteile:

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

Wie Celvapan aussieht und Inhalt der Packung

Celvapan ist eine opaleszente, durchsichtige Flüssigkeit.

Eine Packung Celvapan enthält 20 Multidosen-Durchstechflaschen. Eine Flasche enthält 5 ml Injektionssuspension für je 10 Dosen.

Pharmazeutischer Unternehmer:

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.

Bohumil 138

28163 Jevany

Tschechien

Hersteller:

Baxter AG

Uferstraße 15

A-2304 Orth/Donau

Österreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {M.M/JJJJ}

Weitere Informationsquellen

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.