

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Flucelvax Injektionssuspension in einer Fertigspritze  
Influenza-Impfstoff (Oberflächenantigen, inaktiviert, in Zellkultur hergestellt)

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Influenzavirus-Oberflächenantigen (Hämagglutinin und Neuraminidase), inaktiviert, der folgenden Stämme\*:

A/Wisconsin/67/2022 (H1N1)pdm09-ähnlicher Stamm (A/Georgia/12/2022 CVR-167) 15 Mikrogramm HA\*\*

A/Darwin/6/2021 (H3N2)-ähnlicher Stamm (A/Darwin/11/2021, Wildtyp) 15 Mikrogramm HA\*\*

B/Austria/1359417/2021-ähnlicher Stamm (B/Singapore/WUH4618/2021, Wildtyp) 15 Mikrogramm HA\*\*

pro 0,5 ml Dosis

\* vermehrt in MDCK-Zellen (Madin Darby Canine Kidney)

\*\* Hämagglutinin

Der Impfstoff entspricht der Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für die nördliche Halbkugel und dem EU-Beschluss für die SAISON XXXX/XXXX.

Flucelvax kann Spuren von Beta-Propiolacton, Cetyltrimethylammoniumbromid und Polysorbat 80 enthalten (siehe Abschnitt 4.3).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionssuspension (Injektion).  
Farblose bis leicht opaleszente Flüssigkeit.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Influenzaprophylaxe für Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren.

Flucelvax sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen eingesetzt werden.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung

*Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren*  
Siehe Tabelle oben

*Kinder unter 2 Jahren*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Flucelvax bei Kindern ab der Geburt bis unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur intramuskulären Injektion.  
Die bevorzugte Stelle für die Injektion ist der Deltamuskel im Oberarm. Bei kleinen Kindern mit unzureichender Muskelmasse des Deltamuskels sollte die Impfung in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels erfolgen.

Der Impfstoff darf nicht intravenös, subkutan oder intradermal verabreicht werden und darf nicht mit anderen Impfstoffen in derselben Spritze gemischt werden.

Altersgruppe	Dosierung	Impfabstand
2 bis < 9 Jahre	Eine oder zwei <sup>a</sup> 0,5-ml-Dosen	Bei 2 Dosen ist ein Abstand von mindestens 4 Wochen einzuhalten
9 Jahre und älter	Eine 0,5-ml-Dosis	Nicht zutreffend

<sup>a</sup> Kinder unter 9 Jahren, die noch nie gegen Influenza geimpft wurden, sollten eine zweite Dosis erhalten.

Hinweise zur Handhabung des Impfstoffs vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen mögliche Rückstandspuren wie zum Beispiel von Beta-Propiolacton, Cetyltrimethylammoniumbromid und Polysorbat 80.

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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit und anaphylaktische Reaktion

Für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffs sind stets angemessene ärztliche Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten bereitzuhalten.

Begleiterkrankungen

Bei Patienten mit einer akuten fiebrigen Erkrankung ist die Impfung zu verschieben, bis das Fieber zurückgegangen ist.

Thrombozytopenie und Blutgerinnungsstörungen

Wie alle Impfstoffe zur Injektion darf Flucelvax Personen, die an Thrombozytopenie oder Blutgerinnungsstörungen leiden, nur unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen verabreicht werden, da nach intramuskulärer Verabreichung Blutungen auftreten können.

Angstbedingte Reaktionen

Synkopen (Ohnmachtsanfälle) können nach oder sogar vor einer Impfung als psychogene Reaktion auf den Einstich mit der Injektionsnadel auftreten. Diese können während der Erholungsphase von neurologischen Symptomen wie vorübergehende Sehstörung, Parästhesie und tonisch-klonischen Bewegungen der Gliedmaßen begleitet sein. Es ist wichtig, dass im Vorfeld Maßnahmen ergriffen werden, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern.

Immungeschwächte Personen

Bei Personen mit endogener oder iatrogener Immunsuppression ist die Antikörperreaktion möglicherweise nicht ausreichend, um ein Auftreten von Influenza zu verhindern.

Grenzen der Wirksamkeit des Impfstoffs

Es besteht die Möglichkeit, dass nicht bei allen Impfungen eine schützende Immunantwort ausgelöst wird.

Rückstände von klinischer Relevanz

Polysorbat 80

Der Impfstoff kann bis zu 1,5 Milligramm Polysorbat 80 pro Dosis enthalten. Polysorbate können allergische Reaktionen auslösen (siehe Abschnitt 4.3).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium

Dieser Impfstoff enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. er ist nahezu „natriumfrei“.

Kalium

Dieser Impfstoff enthält Kalium, aber weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h. er ist nahezu „kaliumfrei“.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Basierend auf der klinischen Erfahrung kann Flucelvax gleichzeitig mit anderen Impfstoffen verabreicht werden.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Die mit dem zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoff (Flucelvax Tetra) erhobenen Daten sind auch für den trivalenten Flucelvax-Impfstoff relevant, weil beide Impfstoffe nach dem gleichen Verfahren hergestellt werden und ihre Zusammensetzungen sich überschneiden.

Schwangerschaft

Inaktivierte Influenza-Impfstoffe, wie Flucelvax, können in allen Phasen einer Schwangerschaft verabreicht werden. Umfassendere Sicherheits-Datensätze zur Anwendung des Impfstoffs im zweiten oder dritten Trimester im Vergleich zum ersten Trimester sind verfügbar. Die Daten aus dem weltweiten Einsatz von Influenza-Impfstoffen deuten jedoch auf keine unerwünschten Wirkungen auf Föten und Mütter hin, die auf den Impfstoff zurückzuführen sind.

Ein prospektives, in den Vereinigten Staaten (USA) aufgestelltes Schwangerschaftsexpositionsregister erfasste Daten von 665 Frauen, die während 3 Grippesaisons auf der nördlichen Halbkugel (2017–18 bis 2019–20) mit dem zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoff geimpft worden und von denen 28 % während ihres ersten Trimesters exponiert waren. Auf der Grundlage der Schwangerschaftsverläufe und der vorab festgelegten sicherheitsrelevanten Endpunkte für die Kinder ergaben sich keine Anhaltspunkte für dem Impfstoff zuzuschreibende unerwünschte Ergebnisse bei Föten, Neugeborenen oder bei den Schwangerschaftsverläufen in irgendeinem Stadium der Schwangerschaft.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Flucelvax in die Muttermilch übergeht. Es werden keine Auswirkungen für das Stillen von Neugeborenen/ Säuglingen erwartet. Flucelvax kann während der Stillzeit gegeben werden.

Fertilität

Es sind keine Daten zur menschlichen Fertilität verfügbar. Daten aus der Anwendung bei Tieren zeigen keine Auswirkungen auf die weibliche Fertilität. Die männliche Fertilität wurde bei Tieren nicht bewertet.

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

Flucelvax hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Die Daten für den zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoff sind auch für Flucelvax relevant, weil beide Impfstoffe nach dem gleichen Verfahren hergestellt werden und ihre Zusammensetzungen sich überschneiden.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit bei Erwachsenen ab 18 Jahren wurde in einer randomisierten, kontrollierten Studie (V130\_01) untersucht, in der 1 334 Probanden den zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoff oder eine von zwei Formulierungen eines zellbasierten trivalenten Influenza-Impfstoffs erhielten

(N = 1 346) (siehe Abschnitt 5.1). In dieser klinischen Studie wurden für Probanden, die den zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoff erhielten, und Probanden, die einen zellbasierten trivalenten Influenza-Impfstoff als Vergleichspräparat erhielten, ähnliche Werte für die bei Befragung angegebenen lokalen und systemischen Nebenwirkungen gemeldet.

Die am häufigsten berichteten (≥ 10 %) Reaktionen bei Probanden, die den zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoff oder die trivalenten Vergleichsimpfstoffe erhielten, waren Schmerzen an der Injektionsstelle (34 %), Kopfschmerzen (14 %), Ermüdung (16 %), Erythem (13 %), Myalgie (12 %) und Induration (10 %).

Die Häufigkeit des Auftretens einiger Nebenwirkungen war in der Gruppe der Probanden ≥ 65 Jahre im Vergleich zu den Probanden der Altersgruppe von 18 bis < 65 Jahren erheblich geringer (siehe folgende Tabelle).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach den folgenden Häufigkeitskategorien aufgeführt: Sehr häufig (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100, < 1/10); Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100). Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Kinder und Jugendliche (2 bis unter 18 Jahre)

Die Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren wurde in zwei klinischen Studien untersucht, V130\_03 und V130\_12 (N = 4 587). In Studie V130\_03 erhielten Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis unter 18 Jahren einen zellbasierten qua-

drivalenten Influenza-Impfstoff (N = 1 159) oder eine von zwei Formulierungen eines zellbasierten trivalenten Vergleichsimpfstoffs (N = 1 173) (siehe Abschnitt 5.1). In Studie V130\_12 erhielten Kinder im Alter von 2 bis unter 18 Jahren einen zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoff (N = 2 255) oder einen Vergleichsimpfstoff, der nicht gegen Influenza war. In beiden Studien erhielten Kinder im Alter von 2 bis unter 9 Jahren eine oder zwei Dosen (im Abstand von 28 Tagen) eines zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoffs, je nachdem ob sie in der Vergangenheit bereits gegen Grippe geimpft worden waren oder nicht.

Im Folgenden sind die in den beiden Studien am häufigsten gemeldeten lokalen und systemischen Nebenwirkungen des zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoffs oder des trivalenten Vergleichsimpfstoff nach Altersgruppe angegeben.

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 9 bis < 18 Jahren waren die häufigsten (≥ 10 %) lokalen und systemischen Nebenwirkungen nach einer Impfstoffdosis Schmerzen an der Injektionsstelle (58 %), Kopfschmerzen (23 %), Erythem (19 %), Ermüdung (18 %), Myalgie (17 %) und Induration (15 %).

Bei Kindern im Alter von 6 bis unter 9 Jahren waren die häufigsten (≥ 10 %) lokalen und systemischen Nebenwirkungen nach irgendeiner Impfstoffdosis Schmerzen an der Injektionsstelle (69 %), Erythem an der Injektionsstelle (26 %), Induration an der Injektionsstelle (22 %), Ermüdung (19 %), Myalgie (18 %), Kopfschmerzen (16 %) und Ekchymose an der Injektionsstelle (11 %).

**Tabelle 1: Nebenwirkungen, die nach der Impfung von Erwachsenen ab 18 Jahren in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet wurden**

Systemorganklasse nach MedDRA	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Nicht bekannt <sup>3</sup>
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische oder unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitverlust		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen <sup>1</sup>			Parästhesie, Guillain-Barré-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Diarrhöe, Erbrechen <sup>2</sup>		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				Generalisierte Hautreaktionen, einschließlich Pruritus, Urtikaria oder unspezifisches Exanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie <sup>1</sup>	Arthralgie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle, Ermüdung, Erythem, Induration <sup>1</sup>	Ekchymosen, Schüttelfrost	Fieber (≥ 38 °C)	Ausgeprägte Schwellungen an der geimpften Extremität

<sup>1</sup> In der Population der älteren Probanden ≥ 65 Jahre als „häufig“ berichtet  
<sup>2</sup> In der Population der älteren Probanden ≥ 65 Jahre als „gelegentlich“ berichtet  
<sup>3</sup> Nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen

Bei Kindern im Alter von 2 bis unter 6 Jahren waren die häufigsten ( $\geq 10\%$ ) lokalen und systemischen Nebenwirkungen nach irgendeiner Impfstoffdosis Druckschmerz an der Injektionsstelle (54 %), Erythem an der Injektionsstelle (24 %), Induration an der Injektionsstelle (22 %), Schläfrigkeit (21 %), Reizbarkeit (19 %), Veränderung der Essgewohnheiten (14 %) und Ekchymose an der Injektionsstelle (12 %).

Probanden, die im Rahmen dieser klinischen Studie den zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoff und den zellbasierten trivalenten Vergleichsimpfstoff gegen Influenza erhalten hatten, meldeten vergleichbare Raten für die bei Befragung angegebenen lokalen und systemischen Nebenwirkungen.

Im Vergleich zu Erwachsenen ab 18 Jahren wurden für pädiatrische Probanden allgemein höhere Raten für lokale und systemische Nebenwirkungen berichtet.

Bei Kindern, die eine zweite Dosis des zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoffs oder des trivalenten Vergleichsimpfstoffs erhielten, war die Häufigkeit der Nebenwirkungen nach der zweiten Dosis des Impfstoffs mit der nach der ersten Dosis beobachteten Häufigkeit vergleichbar oder etwas niedriger.

In Tabelle 2 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die in diesen klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren gemeldet wurden.

Siehe Tabelle 2

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 anzuzeigen:

**Deutschland**

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel  
Paul-Ehrlich-Institut  
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59  
63225 Langen  
Tel: +49 6103 77 0  
Fax: +49 6103 77 1234  
Website: [www.pei.de](http://www.pei.de)

**Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

**4.9 Überdosierung**

Es liegen keine Daten zu Überdosierungen mit Flucelvax vor. Im Falle einer Überdosierung wird eine Überwachung der Vitalfunktionen und gegebenenfalls eine symptomatische Behandlung empfohlen.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, Influenza-Impfstoff. ATC-Code: J07BB02

Wirkmechanismus

Flucelvax bietet eine aktive Immunisierung gegen die Influenza-Virusstämme, die in dem Impfstoff enthalten sind. Flucelvax induziert humorale Antikörper gegen die Hämagglu-

tinine. Diese Antikörper neutralisieren Influenzaviren.

Spezifische Konzentrationen von Antikörpern für die Hämagglutinationsinhibition (HI) nach der Impfung mit inaktiviertem Influenza-Impfstoff korrelierten nicht mit einem Schutz vor dem Influenzavirus. In einigen Humanstudien wurden Antikörpertiter von 1:40 oder höher mit einem Schutz vor einer Influenzazerkrankung bei bis zu 50 % der Probanden assoziiert.

Antikörper gegen einen bestimmten Typ oder Subtyp des Influenzavirus bieten einen begrenzten oder gar keinen Schutz gegen einen anderen Typ oder Subtyp. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass Antikörper gegen eine antigene Variante des Influenzavirus nicht vor einer neuen antigene Variante desselben Typs oder Subtyps schützen.

Jährliche Nachimpfungen mit aktuellen Influenza-Impfstoffen werden empfohlen, da die Immunität in dem Jahr nach der Impfung abnimmt und die kursierenden Stämme der Influenzaviren sich in jedem Jahr verändern können.

Pharmakodynamische Wirkungen

*Klinische Wirksamkeit von Flucelvax gegen Zellkultur-bestätigte Influenza bei Erwachsenen*

Während der Influenza-Saison 2007–2008 wurde eine internationale, randomisierte beobachterverblindete und placebokontrollierte Studie (V58P13) durchgeführt, um die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Flucelvax bei Erwachsenen im Alter von 18 bis unter 50 Jahren zu bewerten. Dabei wurden insgesamt 11.404 Teilnehmer in die Studie aufgenommen und auf eine Impfung mit Flucelvax (N = 3 828), einen trivalenten Influenza-Impfstoff auf Eibasis

**Tabelle 2: In klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren systematisch erhobene Nebenwirkungen**

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit		
		2 bis < 9 Jahre		9 bis < 18 Jahre
		2 bis < 6 <sup>1</sup>	6 bis < 9	
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	Appetitverlust	n. z.	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	n. z.	Sehr häufig	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhöe	Häufig	Häufig	Häufig
	Übelkeit	n. z.	Häufig	Häufig
	Erbrechen	Häufig	Häufig	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	n. z.	Sehr häufig	Sehr häufig
	Arthralgie	n. z.	Häufig	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Druckschmerz an der Injektionsstelle	Sehr häufig	n. z.	n. z.
	Schmerzen an der Injektionsstelle	n. z.	Sehr häufig	Sehr häufig
	Erythem an der Injektionsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
	Induration an der Injektionsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
	Ekchymose an der Injektionsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
	Schläfrigkeit	Sehr häufig	n. z.	n. z.
	Reizbarkeit	Sehr häufig	n. z.	n. z.
	Ermüdung	n. z.	Sehr häufig	Sehr häufig
	Änderung der Essgewohnheiten	Sehr häufig	n. z.	n. z.
	Schüttelfrost/Schütteln	Häufig	Häufig	Häufig
Fieber ( $\geq 38^\circ\text{C}$ )	Häufig	Häufig	Häufig	

<sup>1</sup> In Studie V130\_03 war die jüngste Altersspanne 4 bis < 6 Jahre

**Flucelvax**  
Injektionssuspension in einer Fertigspritze

(N = 3 676) oder Placebo (N = 3 900) in einem Verhältnis von 1:1:1 randomisiert.

Die Wirksamkeit von Flucelvax im Vergleich zu Placebo wurde definiert als die Verhinderung einer in Zellkultur bestätigten symptomatischen Influenza, die durch Influenzaviren ausgelöst wurde, die antigenetisch mit den Impfstoffstämmen übereinstimmen. Influenza-Fälle wurden mittels aktiver und passiver Überwachung grippeähnlicher Erkrankungen (Influenza-like illness, ILI) identifiziert. ILI wurde gemäß der Falldefinition der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) definiert, d. h. Fieber (orale Temperatur  $\geq 100,0^{\circ}\text{F} / 38^{\circ}\text{C}$ ) und Husten oder Halsschmerzen. Nach einer ILI-Episode wurden Abstriche aus Nase und Rachen zu Analysewecken entnommen. Die Impfstoffwirksamkeit gegen die mit dem Impfstoff übereinstimmenden Influenzavirus-Stämme, gegen alle Influenzavirus-Stämme sowie gegen individuelle Influenzavirus-Subtypen wurde berechnet (Tabelle 3).

Siehe Tabelle 3

Die Daten für den zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoff sind auch für Flucelvax relevant, weil beide Impfstoffe nach dem gleichen Verfahren hergestellt werden und ihre Zusammensetzungen sich überschneiden

**Immunogenität bei Erwachsenen ab 18 Jahren**

Die Immunogenität wurde bei Erwachsenen im Alter ab 18 Jahren im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie (V130\_01) untersucht. In dieser Studie erhielten die Probanden den zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoff (N = 1 334) oder eine der beiden Formulierungen eines zellbasierten trivalenten Vergleichsimpfstoffs gegen Influenza, der entweder die gleiche Zusammensetzung in Bezug auf die Impfstämme hatte, wie Flucelvax, TIV1c (N = 677) oder einen anderen B-Stamm enthielt, TIV2c (N = 669). 21 Tage nach der Impfung wurde

die Immunantwort auf jedes der Impfantigene ermittelt.

Die Endpunkte für Immunogenität waren die geometrischen Mittel der Antikörpertiter (GMTs) der HI-Antikörperreaktion und der Prozentsatz der Probanden, bei denen eine Serokonversion erreicht wurde, definiert als prävakzinaler HI-Titer  $< 1:10$  mit einem postvakzinalen Titer von  $\geq 1:40$  oder mit einem prävakzinalen HI-Titer von  $\geq 1:10$  und einem mindestens vierfachen Anstieg des Titers für HI-Antikörper im Serum.

Die Immunogenitätsdaten sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 5

Kinder und Jugendliche

**Klinische Wirksamkeit des zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoffs bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren**

In Studie V130\_12 wurde die absolute Wirksamkeit von des zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoffs bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren untersucht. Die Studie war eine multinationale, randomisierte Wirksamkeitsstudie, in der als Kontrollimpfstoff ein Nicht-Influenza-Impfstoff verabreicht wurde. Sie wurde in 8 Ländern über die Dauer von 3 Influenza-Saisonphasen durchgeführt und schloss 4 514 Probanden ein, die im Verhältnis 1:1 entweder 0,5 ml des zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoffs oder einen Vergleichsimpfstoff, der nicht gegen Influenza war (Meningokokken-ACYW-135-Konjugat) erhielten. Die Probanden erhielten auf Grundlage ihrer Influenza-Impfanamnese eine oder zwei (im Abstand von 28 Tagen) Dosen des Studien-Impfstoffs.

Die Wirksamkeit des zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoffs wurde auf Grundlage der Prävention von bestätigten Grippeerkrankungen, verursacht durch irgendeinen Influenza-A- oder Influenza-B-Stamm, beurteilt. Grippe-Fälle wurden durch aktive Über-

wachung auf grippeähnliche Erkrankungen (Influenza-like illness, ILI) identifiziert und mittels Viruskultur und/oder Real-Time-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) bestätigt. Eine ILI-Episode war definiert als Fieber (Körpertemperatur  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ) sowie mindestens eines der folgenden Symptome: Husten, Halsschmerzen, verstopfte Nase oder Rhinorrhoe. Es wurde die Impfstoffwirksamkeit in Bezug auf im Labor bestätigte Influenza berechnet (Tabelle 5).

Siehe Tabelle 5 auf Seite 5

**Immunogenität bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis unter 18 Jahren**

Die Immunogenität des zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoffs wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis unter 18 Jahren im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie (V130\_03) untersucht. In dieser Studie erhielten die Probanden den zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoff (N = 1 159) oder eine der beiden Formulierungen eines zellbasierten trivalenten Vergleichsimpfstoffs gegen Influenza, mitentweder der gleichen Zusammensetzung in Bezug auf die Impfstämme wie Flucelvax, TIV1c (N = 593) oder mit einem anderen B-Stamm, TIV2c (N = 580). 21 Tage nach der Impfung wurde die Immunantwort auf jedes der Impfantigene ermittelt.

Die Endpunkte für Immunogenität waren die GMTs der HI-Antikörperreaktion und der Prozentsatz der Probanden, bei denen eine Serokonversion (Serokonversionsrate) erreicht wurde, definiert als prävakzinaler HI-Titer  $< 1:10$  mit einem postvakzinalen Titer von  $\geq 1:40$  oder mit einem prävakzinalen HI-Titer von  $\geq 1:10$  und einem mindestens vierfachen Anstieg des Titers für HI-Antikörper im Serum.

Die Immunogenitätsdaten von Probanden im Alter von 4 bis unter 18 Jahren sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 6

**Tabelle 3: Vergleich der Wirksamkeit von Flucelvax versus Placebo gegen Zellkultur-bestätigte Influenza nach Subtyp des Influenzavirus (V58P13)**

		Flucelvax (N = 3 776)		Placebo (N = 3 843)		Impfstoffwirksamkeit*	
		Attack Rate (%)	Anzahl von Probanden mit Influenza	Attack Rate (%)	Anzahl von Probanden mit Influenza	%	Untere Grenze des einseitigen 97,5 %-KI
<b>Antigenetisch übereinstimmende Stämme</b>							
<b>Insgesamt</b>		<b>0,19</b>	<b>7</b>	<b>1,14</b>	<b>44</b>	<b>83,8</b>	<b>61,0</b>
<b>Einzelne Stämme</b>	<b>A/H3N2**</b>	0,05	2	0	0	--	--
	<b>A/H1N1</b>	0,13	5	1,12	43	88,2	67,4
	<b>B**</b>	0	0	0,03	1	--	--
<b>Alle zellkultur-bestätigten Influenza-Fälle</b>							
<b>Insgesamt</b>		<b>1,11</b>	<b>42</b>	<b>3,64</b>	<b>140</b>	<b>69,5</b>	<b>55,0</b>
<b>Einzelne Stämme</b>	<b>A/H3N2</b>	0,16	6	0,65	25	75,6	35,1
	<b>A/H1N1</b>	0,16	6	1,48	57	89,3	73,0
	<b>B</b>	0,79	30	1,59	61	49,9	18,2

\* Simultane einseitige 97,5 %-Konfidenzintervalle für die Impfstoffwirksamkeit des jeweiligen Influenza-Impfstoffs im Vergleich zu Placebo, basierend auf den nach Sidak korrigierten Score-Konfidenzintervallen für beide relative Risiken.

Impfstoffwirksamkeit =  $(1 - \text{relatives Risiko}) \times 100\%$ ;

\*\* Die Impfstoffwirksamkeit konnte nicht angemessen beurteilt werden, da zu wenige Fälle von Influenza hervorgerufen durch übereinstimmende Influenza-Impfstämme A/H3N2 oder B vorlagen.

**Tabelle 4: GMTs und Serokonversionsraten (mit 95 %-KI) bei Erwachsenen ab 18 Jahren – Per-protocol-Auswertungskollektiv (V130\_01)**

		Zellbasierter quadrivalenter Influenza-Impfstoff N = 1250	TIV1c/TIV2c N = 635/N = 639
A/H1N1	GMT (95 %-KI)	302,8 (281,8–325,5)	298,9 (270,3–330,5)
	Serokonversionsrate <sup>a</sup> (95 %-KI)	49,2 % (46,4–52,0)	48,7 % (44,7–52,6)
A/H3N2	GMT (95 %-KI)	372,3 (349,2–396,9)	378,4 (345,1–414,8)
	Serokonversionsrate <sup>a</sup> (95 %-KI)	38,3 % (35,6–41,1)	35,6 % (31,9–39,5)
B1	GMT (95 %-KI)	133,2 (125,3–141,7)	115,6 (106,4–125,6)
	Serokonversionsrate <sup>a</sup> (95 %-KI)	36,6 % (33,9–39,3)	34,8 % (31,1–38,7)
B2	GMT (95 %-KI)	177,2 (167,6–187,5)	164,0 (151,4–177,7)
	Serokonversionsrate <sup>a</sup> (95 %-KI)	39,8 % (37,0–42,5)	35,4 % (31,7–39,2)

Abkürzungen: GMT = geometrisches Mittel des Titers; KI = Konfidenzintervall.

<sup>a</sup> Serokonversionsrate = Prozentsatz der Probanden mit entweder prävakzinalem HI-Titer < 1:10 und postvakzinalem HI-Titer ≥ 1:40 oder mit einem prävakzinalen HI-Titer von ≥ 1:10 und einem mindestens vierfachen Anstieg des postvakzinalen HI-Antikörpertiters.

**Tabelle 5: Anzahl von Probanden im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit erstem Auftreten einer mittels RT-PCR oder Viruskultur bestätigten Influenza und absolute Impfstoffwirksamkeit (95 %-KI) – FAS für Wirksamkeit<sup>1</sup> (Studie V130\_12)**

	Anzahl der Probanden per Protocol <sup>1</sup>	Anzahl der Influenza- Fälle	Befalls- rate (%)	Impfstoffwirksamkeit (VE)	
				%	95 %-KI der VE
<b>Mittels RT-PCR oder Kultur bestätigte Influenza</b>					
Zellbasierter quadrivalenter Influenza-Impfstoff	2 257	175	7,8	54,63	45,67; 62,12
Nicht-Influenza-Vergleichsimpfstoff	2 252	364	16,2	-	-
<b>Mittels Kultur bestätigte Influenza</b>					
Zellbasierter quadrivalenter Influenza-Impfstoff	2 257	115	5,1	60,81	51,30; 68,46
Nicht-Influenza-Vergleichsimpfstoff	2 252	279	12,4	-	-
<b>Mittels Kultur bestätigte Influenza mit Antigen-Match</b>					
Zellbasierter quadrivalenter Influenza-Impfstoff	2 257	90	4,0	63,64	53,64; 71,48
Nicht-Influenza-Vergleichsimpfstoff	2 252	236	10,5	-	-

<sup>1</sup> Anzahl der Probanden im Full-Analysis-Set (FAS) für Wirksamkeit, das alle randomisierten Probanden einschloss, die eine Studien-Impfung erhalten hatten und für die Wirksamkeitsdaten vorlagen.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nicht zutreffend.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
Kaliumchlorid  
Magnesiumchlorid-Hexahydrat  
Dinatriumphosphat-Dihydrat  
Kaliumdihydrogenphosphat  
Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

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

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

1 Jahr

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit einem Kolbenstopfen aus Brombutylgummi mit oder ohne Kanüle.

Packungsgröße: 1 Fertigspritze mit oder ohne Kanüle.  
Packungsgröße: 10 Fertigspritzen mit oder ohne Kanülen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Der Impfstoff ist gebrauchsfertig. Vor Gebrauch schütteln. Nach dem Schütteln ist das normale Erscheinungsbild des Impfstoffs eine farblose bis leicht opaleszent schimmernde Suspension.

Der Impfstoff muss vor der Verabreichung visuell auf Partikel und/oder Verfärbungen geprüft werden. Sollten Fremdpartikel und/oder Abweichungen der physischen Konsistenz beobachtet werden, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Seqirus Netherlands B.V.  
Paasheuvelweg 28  
1105BJ Amsterdam  
Niederlande

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/24/1879/001  
EU/1/24/1879/002  
EU/1/24/1879/003  
EU/1/24/1879/004

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
15. November 2024

**10. STAND DER INFORMATION**

11/2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Tabelle 6: GMTs und Serokonversionsraten (mit 95 %-KI) bei Probanden im Alter von 4 bis < 18 Jahren, 3 Wochen nach Impfung mit dem zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoff oder TIV1c/TIV2c — Per-protocol-Auswertungskollektiv (V130\_03)

		Zellbasierter quadrivalenter Influenza-Impfstoff	TIV1c/TIV2c <sup>a</sup>
A/H1N1		N = 1 014	N = 510
	<b>GMT (95 %-KI)</b>	1 090 (1 027–1 157))	1 125 (1 034–1 224)
	<b>Serokonversionsrate<sup>b</sup></b>	<b>72 %</b> (69–75)	<b>75 %</b> (70–78)
A/H3N2		N = 1 013	N = 510
	<b>GMT (95 %-KI)</b>	738 (703–774)	776 (725–831)
	<b>Serokonversionsrate<sup>b</sup></b>	<b>47 %</b> (44–50)	<b>51 %</b> (46–55)
B1		N = 1 013	N = 510
	<b>GMT (95 %-KI)</b>	155 (146–165)	154 (141–168)
	<b>Serokonversionsrate<sup>b</sup></b>	<b>66 %</b> (63–69)	<b>66 %</b> (62–70)
B2		N = 1 009	N = 501
	<b>GMT (95 %-KI)</b>	185 (171–200)	185 (166–207)
	<b>Serokonversionsrate<sup>b</sup></b>	<b>73 %</b> (70–76)	<b>71 %</b> (67–75)

<sup>a</sup> Für H1N1-, H3N2- und B1-Influenzastämme werden TIV1c-Daten präsentiert, während für den B2-Influenzastamm TIV2c-Daten präsentiert werden.

<sup>b</sup> Serokonversionsrate = Prozentsatz der Probanden mit entweder prävakzinalem HI-Titer < 1:10 und postvakzinalem HI-Titer ≥ 1:40 oder mit einem prävakzinalen HI-Titer von ≥ 1:10 und einem mindestens vierfachen Anstieg des postvakzinalen HI-Antikörpertiters.

**Fettdruck** – CHMP-Immunogenitätskriterien erfüllt. Der Prozentsatz der Probanden mit Serokonversion oder signifikantem Anstieg der Antikörpertiter liegt bei > 40%; der Prozentsatz der Probanden, die einen HI-Titer > 1:40 erreichten, beträgt > 70%.

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

