

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flucelvax Tetra 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/Massachusetts/18/2022 (H3N2)-ähnlicher Stamm (A/Sydney/1304/2022, Wildtyp) 15 Mikrogramm HA**
- B/Austria/1359417/2021-ähnlicher Stamm (B/Singapore/WUH4618/2021, Wildtyp) 15 Mikrogramm HA**
- B/Phuket/3073/2013-ähnlicher Stamm (B/Singapore/INFTT-16-0610/2016, 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 2024/2025.

Flucelvax Tetra 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

Influenzaphylaxe für Erwachsene und Kinder ab 6 Monaten.

Flucelvax Tetra sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen eingesetzt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche ab 6 Monaten

Siehe Tabelle rechts

Kinder unter 6 Monaten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Flucelvax Tetra bei Kindern ab der Geburt bis unter 6 Monaten 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.

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 Rückstandsspuren 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 Tetra Personen, die an Thrombozytopenie oder Blutgerinnungsstörungen leiden, nur unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen verabreicht werden, da nach intramuskulärer Verabreichung Blutungen auftreten können.

Allgemeines

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.

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

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

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

Für Flucelvax Tetra wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Verabreichung von Flucelvax Tetra mit anderen Impfstoffen vor. Basierend auf der klinischen Erfahrung mit zellbasierten trivalenten Influenza-Impfstoffen (TIVc) gilt, dass Flucelvax Tetra gleichzeitig mit anderen Impfstoffen verabreicht werden kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Inaktivierte Influenza-Impfstoffe, wie Flucelvax Tetra, 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 Flucelvax Tetra 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.

Es liegen keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie von Flucelvax Tetra vor. Daten zur Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie eines zellbasierten trivalenten Influenza-Impfstoffs (TIVc) las-

Altersgruppe	Dosierung	Impfabstand
6 Monate bis < 9 Jahre	Eine oder zwei ^a 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.

^a Kinder unter 9 Jahren, die noch nie gegen Influenza geimpft wurden, sollten eine zweite Dosis erhalten.

sen kein gesteigertes Risiko für Entwicklungsstörungen erkennen.

Stillzeit

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

Fertilität

Es sind keine Daten zur menschlichen Fertilität verfügbar. Daten aus der Anwendung eines zellbasierten trivalenten Influenza-Impfstoffs (TIVc) 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 Tetra hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Flucelvax Tetra bei Erwachsenen ab 18 Jahren wurde in einer randomisierten, kontrollierten Studie (V130_01) untersucht, in der 1 334 Probanden Flucelvax Tetra erhielten. In dieser klinischen Studie wurden für Probanden, die Flucelvax Tetra erhielten, und Probanden, die einen zellbasierten trivalenten Influenza-Impfstoff als Vergleichspräparat erhielten, vergleichbare Werte für die bei Befragung angegebenen lokalen und systemischen Nebenwirkungen berichtet.

Die am häufigsten berichteten (≥ 10 %) Reaktionen bei Probanden, die Flucelvax Tetra

erhielten, waren Schmerzen an der Injektionsstelle (34 %), Kopfschmerzen (14 %), Ermüdung (14 %), Myalgie (14 %), Erythem (13 %) 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 Tabelle 1).

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 (6 Monate bis unter 18 Jahre)

Die Sicherheit von Flucelvax Tetra bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren wurde in drei klinischen Studien untersucht, V130_03, V130_12 und V130_14. In der randomisierten, kontrollierten Studie V130_03 erhielten 1 159 Kinder und Jugendliche Flucelvax Tetra (584 Probanden im Alter von 9 bis < 18 Jahren; 575 Probanden im Alter von 4 bis < 9 Jahren). Kinder und Jugendliche im Alter von 9 bis unter 18 Jahren erhielten eine einzelne Dosis Flucelvax Tetra. Kinder im Alter von 4 bis unter 9 Jahren erhielten eine Dosis bzw. zwei Dosen (im Abstand von 4 Wochen) Flucelvax Tetra, je nachdem ob sie in der Vergangenheit bereits gegen Grippe geimpft worden waren oder nicht. In dieser Altersgruppe erhielten 235 pädiatrische Probanden eine Dosis, während 340 Probanden zwei Dosen verabreicht wurden. In dieser klinischen Studie wurden für Probanden, die Flucelvax Tetra erhielt-

ten, und Probanden, die einen zellbasierten trivalenten Influenza-Impfstoff als Vergleichspräparat erhielten, vergleichbare Raten an lokalen und systemischen Nebenwirkungen berichtet.

In der multinationalen, randomisierten beobachterverblindeten Studie V130_12 umfasste die Sicherheitspopulation insgesamt 2 255 Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis unter 18 Jahren, die Flucelvax Tetra erhalten hatten (580 Probanden im Alter von 2 bis < 6 Jahren; 564 Probanden im Alter von 6 bis < 9 Jahren; 1 111 Probanden im Alter von 9 bis < 18 Jahren). Kinder und Jugendliche im Alter von 9 bis unter 18 Jahren erhielten eine einzelne Dosis Flucelvax Tetra. Kinder im Alter von 2 bis unter 9 Jahren erhielten eine Dosis bzw. zwei Dosen (im Abstand von 28 Tagen) Flucelvax Tetra, je nachdem ob sie in der Vergangenheit bereits gegen Grippe geimpft worden waren oder nicht.

In der multinationalen, randomisierten, beobachterverblindeten Studie V30_14 umfasste die Sicherheitspopulation insgesamt 5 697 Kinder im Alter von 6 Monaten bis unter 4 Jahren, von denen N = 2 856 Flucelvax Tetra erhielten. Die Kinder erhielten eine oder zwei Dosen (im Abstand von 28 Tagen) Flucelvax Tetra, je nachdem ob sie in der Vergangenheit bereits gegen Grippe geimpft worden waren oder nicht.

Im Folgenden sind die in den Studien an Kindern und Jugendlichen am häufigsten gemeldeten lokalen und systemischen Nebenwirkungen nach Subgruppe angegeben.

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 18 Jahren waren die häufigsten (≥ 10 %) lokalen und systemischen Nebenwirkungen nach irgendeiner Impfstoffdosis Schmerzen an der Injektionsstelle (61 %), Erythem an der Injektionsstelle (25 %), In-

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

¹ In der Population der älteren Probanden ≥ 65 Jahre als „häufig“ berichtet

² In der Population der älteren Probanden ≥ 65 Jahre als „gelegentlich“ berichtet

³ Nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen

duration an der Injektionsstelle (19%), Ermüdung (18%), Kopfschmerzen (22%), Myalgie (16%), Ekchymose an der Injektionsstelle (11%) und Appetitverlust (10%).

Bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis unter 6 Jahren waren die häufigsten (≥ 10%) lokalen und systemischen Nebenwirkungen nach irgendeiner Impfstoffdosis Druckschmerz an der Injektionsstelle (54%), Erythem an der Injektionsstelle (23%), Schläfrigkeit (21%), Reizbarkeit (21%), Induration an der Injektionsstelle (15%), Veränderung der Essgewohnheiten (16%), Diarrhöe (13%), Ekchymose an der Injektionsstelle (11%) und Fieber (11%).

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 Flucelvax Tetra 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 6 Monaten bis unter 18 Jahren am häufigsten gemeldet wurden.

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

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 Tetra 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 Tetra bietet eine aktive Immunisierung gegen vier Influenza-Virusstämme (zwei A-Subtypen und zwei B-Typen), die in dem Impfstoff enthalten sind. Flucelvax Tetra induziert humorale Antikörper gegen die Hämagglutinine. Diese Antikörper neutralisieren Influenzaviren.

Flucelvax Tetra wird unter Verwendung von MDCK-Zellen (Madin Darby Canine Kidney) hergestellt.

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 Influenzaerkrankung 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

Immunogenität von Flucelvax Tetra bei Erwachsenen ab 18 Jahren

Die Immunogenität von Flucelvax Tetra wurde bei Erwachsenen ab 18 Jahren in einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie (V130_01) untersucht. In dieser Studie erhielten die Probanden Flucelvax Tetra (N = 1 334) oder eines der beiden Vergleichspräparate in Form eines zellbasierten trivalenten Influenza-Impfstoffs (TIVc) [TIV1c (N = 677) oder TIV2c (N = 669)]. 21 Tage nach der Impfung wurde

Tabelle 2: In klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten bis < 18 Jahren systematisch erhobene Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
6 Monate bis < 6 Jahre¹		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhöe	Erbrechen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Druckschmerz an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Induration an der Injektionsstelle, Ekchymose an der Injektionsstelle, Schläfrigkeit, Reizbarkeit, Veränderung der Essgewohnheiten, Fieber (≥ 38° C) ²	Schüttelfrost/Schütteln
6 bis < 18 Jahre³		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitverlust	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie ⁴	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Induration an der Injektionsstelle, Ekchymose an der Injektionsstelle, Ermüdung	Schüttelfrost/Schütteln, Fieber (≥ 38 °C)

¹ Die Häufigkeitskategorien basieren auf den höchsten Raten der sich überlappenden Altersgruppen in den folgenden 3 Studien: V130_14 (6 Monate bis < 4 Jahre); V130_12 (2 bis < 6 Jahre); V130_03 (4 bis < 6 Jahre).

² Fieber wurde in den Studien V130_12 und V130_03 als häufig gemeldet und in der Studie V130_14 als sehr häufig.

³ Die Häufigkeitskategorien basieren auf den höchsten Raten der folgenden 2 Studien: V130_03 (6 bis < 18 Jahre) und V130_12 (6 bis < 18 Jahre).

⁴ Myalgie wurde in Studie V130_12 als häufig gemeldet und in Studie V130_03 als sehr häufig.

die Immunantwort auf jedes der Impfantigene untersucht.

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

Flucelvax Tetra war im Vergleich zu TIVc nicht unterlegen. Drei Wochen nach der Impfung wurde für alle 4 in Flucelvax Tetra enthaltenen Influenza-Stämme mittels Untersuchung der GMT-Verhältnisse und der Unterschiede der Prozentsätze der Personen mit erreichter Serokonversion eine Nichtunterlegenheit nachgewiesen. Die Antikörperreaktion auf die in Flucelvax Tetra enthaltenen Influenza-B-Stämme war der Antikörperreaktion nach einer Impfung mit TIVc mit einem darin enthaltenen Influenza-B-Stamm aus der alternativen Linie überlegen. Es gab keinen Nachweis dafür, dass die Zugabe des zweiten Influenza-B-Stamms zu einer Immuninterferenz mit anderen im Impfstoff enthaltenen Stämmen geführt hat.

Analysen der Alterssubgruppen der Probanden im Alter zwischen 18 und unter 65 Jahren sowie der Probanden ab 65 Jahren bestätigten, dass die HI-Antikörperreaktionen (GMT und Unterschiede der Serokonversionsraten in den Impfstoffgruppen) 3 Wochen nach der Impfung für alle 4 Influenzastämme in beiden Altersgruppen die Kriterien für Nichtunterlegenheit in Bezug auf die Immunogenität erfüllten.

Die beobachteten Daten für die Nichtunterlegenheit werden in Tabelle 3 zusammengefasst.

Klinische Wirksamkeit des zellbasierten trivalenten Influenza-Impfstoffs (TIVc) gegen Zellkultur-bestaetigte Influenza bei Erwachsenen

Die für TIVc bestehenden Erfahrungen in Bezug auf die Wirksamkeit sind für Flucelvax Tetra relevant, da beide Impfstoffe unter Anwendung desselben Prozesses hergestellt werden und eine sich überlappende Zusammensetzung aufweisen.

Während der Influenza-Saison 2007–2008 wurde eine internationale, randomisierte beobachterverblindete und placebokontrollierte Studie (V58P13) durchgeführt, um die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von TIVc 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 TIVc (N = 3 828), Agrippal (N = 3 676) oder Placebo (N = 3 900) in einem Verhältnis von 1:1:1 randomisiert.

Die Wirksamkeit von TIVc 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 ≥ 100,0°F/ 38 °C) und Husten oder Halsschmerzen. Nach einer ILI-Episode wurden Abstriche aus Nase und Rachen zu Analyse Zwecken entnommen. Die Impfstoffwirksamkeit gegen die mit dem Impfstoff übereinstimmenden Influenzavirus-Stämme, gegen alle Influenzavirus-Stämme sowie gegen individuelle Influenzavirus-Subtypen wurde berechnet (Tabelle 4 auf Seite 5).

Kinder und Jugendliche

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

Die Immunogenität von Flucelvax Tetra wurde bei Kindern im Alter von 4 bis unter 18 Jahren im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie (V130_03) untersucht. In dieser Studie erhielten die Probanden Flucelvax Tetra (N = 1 159) oder eines der zwei Vergleichspräparate in Form eines zellbasierten trivalenten Influenza-Impfstoffs (TIVc) [TIV1c (N = 593) oder 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, definiert als prävakzinaler HI-Titer < 1:10 mit einem postvakzinalen Titer von ≥ 1:40 oder mit einem prävakzinalen HI-Titer von ≥ 1:10 und einem mindestens vierfachen Anstieg des Titers für HI-Antikörper im Serum, erreicht wurde (Serokonversionsrate).

Flucelvax Tetra war bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis unter 18 Jahren im Vergleich zu TIVc nicht unterlegen. Drei Wochen nach der Impfung wurde für alle 4 in Flucelvax Tetra enthaltenen Influenza-Stämme mittels Untersuchung der GMT-Verhältnisse und der Unterschiede der Prozentsätze der Personen mit erreichter Serokonversion eine Nichtunterlegenheit nachgewiesen. Die Antikörper-Immunantwort auf die in Flucelvax Tetra enthaltenen Influenza-B-Stämme war der Antikörper-Immunantwort nach einer Impfung mit TIVc mit einem darin enthaltenen Influenza-B-Stamm aus der alternativen Linie überlegen. Es gab keinen Nachweis dafür, dass die Zugabe des zweiten Influenza-B-Stamms zu einer Immuninterferenz mit an-

Tabelle 3: Nichtunterlegenheit von Flucelvax Tetra im Vergleich zu TIVc bei Erwachsenen ab 18 Jahren – Per-protocol-Auswertungskollektiv (V130 01)

		Flucelvax Tetra N = 1 250	TIV1c/TIV2c^a N = 635/N = 639	Impfstoffgruppen- Verhältnis (95 %-KI)	Impfstoffgruppen- Differenz (95 %-KI)
A/H1N1	GMT (95 %-KI)	302,8 (281,8–325,5)	298,9 (270,3–330,5)	1,0 (0,9–1,1)	–
	Serokonversionsrate ^b (95 %-KI)	49,2 % (46,4–52,0)	48,7 % (44,7–52,6)	–	–0,5 % (–5,3–4,2)
A/H3N2	GMT (95 %-KI)	372,3 (349,2–396,9)	378,4 (345,1–414,8)	1,0 (0,9–1,1)	–
	Serokonversionsrate ^b (95 %-KI)	38,3 % (35,6–41,1)	35,6 % (31,9–39,5)	–	–2,7 % (–7,2–1,9)
B1	GMT (95 %-KI)	133,2 (125,3–141,7)	115,6 (106,4–125,6)	0,9 (0,8–1,0)	–
	Serokonversionsrate ^b (95 %-KI)	36,6 % (33,9–39,3)	34,8 % (31,1–38,7)	–	–1,8 % (–6,2–2,8)
B2	GMT (95 %-KI)	177,2 (167,6–187,5)	164,0 (151,4–177,7)	0,9 (0,9–1,0)	–
	Serokonversionsrate ^b (95 %-KI)	39,8 % (37,0–42,5)	35,4 % (31,7–39,2)	–	–4,4 % (–8,9–0,2)

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

^a Der Vergleichsimpfstoff für den Nichtunterlegenheitsvergleich für A/H1N1, A/H3N2 und B1 ist TIV1c, für B2 ist es TIV2c.

^b Serokonversionsrate = Prozentsatz der Probanden mit entweder prävakzinaler HI-Titer < 1:10 und postvakzinaler HI-Titer ≥ 1:40 oder mit einem prävakzinalen HI-Titer von ≥ 1:10 und einem mindestens vierfachen Anstieg des postvakzinalen HI-Antikörpertiters.

Fettdruck = Kriterium für Nichtunterlegenheit erfüllt.

Tabelle 4: Vergleich der Wirksamkeit von TIVc versus Placebo gegen Zellkultur-bestätigte Influenza nach Subtyp des Influenza-Virus (V58P13)

		TIVc (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
Antigenetisch übereinstimmende Stämme							
Insgesamt		0,19	7	1,14	44	83,8	61,0
Einzelne Stämme	A/H3N2**	0,05	2	0	0	–	–
	A/H1N1	0,13	5	1,12	43	88,2	67,4
	B**	0	0	0,03	1	–	–
Alle zellkultur-bestätigten Influenza-Fälle							
Insgesamt		1,11	42	3,64	140	69,5	55,0
Einzelne Stämme	A/H3N2	0,16	6	0,65	25	75,6	35,1
	A/H1N1	0,16	6	1,48	57	89,3	73,0
	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 – relatives Risiko) × 100 %;

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

deren in dem Impfstoff enthaltenen Stämmen geführt hat.

Die bei Probanden im Alter von 4 bis unter 18 Jahren beobachteten Daten für die Immunogenität werden in Tabelle 5 zusammengefasst.

Klinische Wirksamkeit von Flucelvax Tetra bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren

Die absolute Wirksamkeit von Flucelvax Tetra bei Kindern und Jugendlichen wurde in zwei klinischen Studien untersucht. In Studie V130_12 wurde die Wirksamkeit 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 verab-

reicht 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 Flucelvax Tetra oder als Vergleichssubstanz einen Nicht-Influenza-Impfstoff erhielten. Die Probanden erhielten auf Grundlage ihrer Influenza-Impfanamnese eine oder zwei (im Abstand von 28 Tagen) Dosen des Studien-Impfstoffs.

Die Wirksamkeit von Flucelvax Tetra wurde auf Grundlage der Prävention von bestätigten Grippeerkrankungen, verursacht durch irgendeinen Influenza-A- oder Influenza-B-Stamm, beurteilt. Grippe-Fälle wurden durch aktive Überwachung 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 ≥ 37,8 °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 6 auf Seite 6).

Die Wirksamkeit bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis unter 4 Jahren wurde in Studie V130_14 untersucht. Bei dieser Studie handelte es sich um eine multinationale, randomisierte, beobachterverblindete Wirksamkeitsstudie mit einem Nicht-Influenza-Vergleichsimpfstoff als Kontrolle, die in 15 Ländern über 5 Influenza-Saisonphasen durchgeführt wurde. Die 5 697 Probanden in der Studie erhielten im Verhältnis 1:1 entweder 0,5 ml Flucelvax Tetra oder als Ver-

Tabelle 5: GMTs und Serokonversionsraten (mit 95 %-KI) bei Probanden im Alter von 4 bis < 18 Jahren, 3 Wochen nach Impfung mit Flucelvax Tetra oder TIV1c/TIV2c – Per-protocol-Auswertungskollektiv

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

^a Für H1N1-, H3N2- und B1-Grippestämme werden TIV1c-Daten präsentiert, während für den B2-Grippestamm TIV2c-Daten präsentiert werden.

^b 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 des HI-Antikörpertiters liegt bei > 40 %.

Tabelle 6: 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 Wirksamkeit¹ (Studie V130_12)

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

¹ 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.

gleichssubstanz einen Nicht-Influenza-Impfstoff. Die Probanden erhielten auf Grundlage ihrer Influenza-Impfanamnese eine oder zwei (im Abstand von 28 Tagen) Dosen des Studien-Impfstoffs.

Die Wirksamkeit von Flucelvax Tetra wurde auf Grundlage der Prävention einer bestätigten Grippeerkrankung, verursacht durch irgendeinen Influenza-A- oder Influenza-B-Stamm, beurteilt. Grippe-Fälle wurden durch aktive Überwachung auf grippeähnliche Erkrankungen (ILI) identifiziert und mittels Real-Time-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) und Viruskultur bestätigt. Eine ILI-Episode war definiert als Fieber (Körpertemperatur $\geq 37,8$ °C) sowie mindestens eines der folgenden Symptome am selben Tag: Husten, Halsschmerzen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, Ohrenscherzen oder Ausfluss aus dem Ohr. Es wurde die Impfstoff-

stoffwirksamkeit gegen im Labor bestätigte Influenza berechnet (Tabelle 7).

Siehe Tabelle 7

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.

Tabelle 7: Anzahl von Probanden mit erstem Auftreten einer mittels RT-PCR bestätigten Influenza, einer mittels Viruskultur bestätigten Influenza mit beliebigem Virusstamm bzw. Antigen-Match und absolute Impfstoffwirksamkeit bei Probanden im Alter von 6 Monaten bis unter 4 Jahren – FAS für Wirksamkeit¹ (Studie V130_14)

	Anzahl der Probanden per Protokoll	Anzahl der Influenza-Fälle	Befallsrate (%)	Impfstoffwirksamkeit (VE)	
				%	Untergrenze des zweiseitigen KI der VE
Mittels RT-PCR bestätigte Influenza^{2,3}					
Flucelvax Tetra	2 856	104	3,64	41,26	21,55 ⁴
Nicht-Influenza-Vergleichsimpfstoff	2 835	173	6,10	-	-
Mittels Kultur bestätigte Influenza⁵					
Flucelvax Tetra	2 856	61	2,14	50,67	32,83
Nicht-Influenza-Vergleichsimpfstoff	2 835	121	4,27	-	-
Mittels Kultur bestätigte Influenza mit Antigen-Match²					
Flucelvax Tetra	2 856	44	1,54	46,90	19,19 ⁶
Nicht-Influenza-Vergleichsimpfstoff	2 835	82	2,89	-	-

¹ Anzahl Probanden im Full-Analysis Set (FAS) – Wirksamkeit, das alle randomisierten Probanden einschloss, die in der Studie eine Impfung erhielten und Wirksamkeitsdaten bereitstellten.

² Primärer Endpunkt der Studie

³ Die Anzahl der Probanden mit dem ersten Auftreten einer mittelschweren bis schweren, mittels RT-PCR bestätigten Influenza lag in der Gruppe mit dem Vergleichsimpfstoff bei 9 und in der Gruppe mit Flucelvax Tetra bei 0.

⁴ Das vordefinierte Erfolgskriterium war definiert als die Untergrenze des zweiseitigen 97,98 %-KI der absoluten Impfstoffwirksamkeit, die über 0 % lag.

⁵ Mittels Kultur bestätigte Influenza durch einen beliebigen Influenza-Virusstamm des Typs A und/oder B unabhängig vom Antigen-Match für die im Impfstoff enthaltenen Influenza-Virusstämme (zweiseitiges 95 %-KI)

⁶ Das vordefinierte Erfolgskriterium war definiert als die Untergrenze des zweiseitigen 97,5 %-KI der absoluten Impfstoffwirksamkeit, die über 0 % lag.

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/1/18/1326/001
EU/1/18/1326/002
EU/1/18/1326/003
EU/1/18/1326/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

12. Dezember 2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

01/2025

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

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

12. Hinweise

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:
Seqirus GmbH München
Tel.: 0800 3601010

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

