

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

A/xxxxx (H1N1) – ähnlicher Stamm
(verwendetes Reassortment)
15 Mikrogramm HA**

A/xxxxx (H3N2) – ähnlicher Stamm
(verwendetes Reassortment)
15 Mikrogramm HA**

B/xxxxx – ähnlicher Stamm
(verwendetes Reassortment)
15 Mikrogramm HA**

B/xxxxx – ähnlicher Stamm
(verwendetes Reassortment)
15 Mikrogramm HA**

pro 0,5 ml Dosis

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

** Hämaggglutinin

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

Flucelvax Tetra kann Spuren von Beta-Propiolacton, Cetyltrimethylammoniumbromid und Polysorbat 80 enthalten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension in einer Fertigspritze (Injektion).
Farblose bis leicht opaleszente Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Influenzaphylaxe für Erwachsene und Kinder ab 9 Jahren.

Flucelvax Tetra sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen eingesetzt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche ab 9 Jahren:

Eine einzelne 0,5 ml Dosis.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Flucelvax Tetra bei Kindern ab der Geburt bis unter 9 Jahren ist bisher noch nicht erwie-

sen. Die aktuell verfügbaren Daten zur Sicherheit und Immunogenität werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben, eine Empfehlung für die Dosierung ist jedoch nicht möglich.

Art der Anwendung

Nur zur intramuskulären Injektion.

Die bevorzugte Stelle für die Injektion ist der Deltamuskel im Oberarm.

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 Rückstandspuren wie zum Beispiel von Beta-Propiolacton, Cetyltrimethylammoniumbromid und Polysorbat 80.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Für eine bessere Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel müssen der Name und die Chargenbezeichnung des verabreichten Präparats übersichtlich protokolliert werden.

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

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

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.

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 iatrogenen 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.

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

Es liegen begrenzte Daten über den Einsatz von Flucelvax Tetra bei Schwangeren vor. Allerdings können inaktivierte Influenza-Impfstoffe in jeder Phase einer Schwangerschaft verabreicht werden. Für Influenza-Wirkstoffe auf Eibasis sind umfassendere Datensätze für das zweite und dritte Trimester im Vergleich zum ersten Trimester verfügbar. Die Daten aus dem weltweiten Einsatz des Influenza-Impfstoffs deuten jedoch auf keine unerwünschten Wirkungen auf Föten und Mütter hin, die auf den Impfstoff zurückzuführen sind.

Es gibt keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie von Flucelvax Tetra. Daten zur Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie eines zellbasierten trivalenten Influenza-Impfstoffs (TIVc) lassen 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 verabreicht 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, vergleich-

Flucelvax Tetra, Injektionssuspension in einer Fertigspritze

bare Werte für die bei Befragung angegebenen lokalen und systemischen Nebenwirkungen berichtet.

Die am häufigsten berichteten ($\geq 10\%$) Reaktionen bei Probanden, die Flucelvax Tetra erhielten, waren Schmerzen an der Injektionsstelle (34%), Kopfschmerzen (14%), Müdigkeit (14%), Myalgie (14%), Erythem (13%) und Verhärtung (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 ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$). Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Kinder und Jugendliche (9 bis unter 18 Jahre)

Die Sicherheit von Flucelvax Tetra bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis unter 18 Jahren wurde in einer randomisierten, kontrollierten Studie untersucht (V130_03). In dieser Studie wurde 1.159 pädiatrischen Probanden Flucelvax Tetra verabreicht (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 die Probanden in der Vergangenheit bereits gegen Grippe geimpft wurden 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 erhielten, und Probanden, die einen zellbasierten trivalenten Influenza-Impfstoff als Vergleichspräparat erhielten, vergleichbare Raten an lokalen und systemischen Nebenwirkungen berichtet.

Die für pädiatrische Probanden im Alter von 9 bis < 18 Jahren nach der Verabreichung von Flucelvax Tetra am häufigsten berichteten ($\geq 10\%$) Nebenwirkungen waren Schmerzen an der Injektionsstelle (58%), Kopfschmerzen (22%), Erythem (19%), Müdigkeit (18%), Myalgie (16%) und Verhärtung (15%). Für die Gesamtpopulation von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis < 18 Jahren wurden vergleichbare Raten für lokale und systemische Nebenwirkungen berichtet. Im Vergleich zu Erwachsenen ab 18 Jahren wurden für pädiatrische Probanden allgemein höhere Raten für lokale und systemische Nebenwirkungen berichtet.

Kinder und Jugendliche (4 bis unter 9 Jahren)

Flucelvax Tetra ist für die Anwendung bei Kindern unter 9 Jahren nicht angezeigt, siehe Abschnitt 4.2. Die für Kinder und Jugendliche vorliegenden Daten zur Sicherheit werden im Folgenden aufgeführt.

Für Kinder unter 9 Jahren wurden vergleichbare Raten für Nebenwirkungen wie für ältere Kinder berichtet. Bei Kindern der Altersgruppe von 4 bis unter 6 Jahren wurden zusätzlich die folgenden bei Befragung angegebenen Nebenwirkungen berichtet: Schläfrigkeit (21%), Reizbarkeit (19%) und Veränderung der Essgewohnheiten (14%).

Bei Kindern, die eine zweite Dosis Flucelvax Tetra oder eines zellbasierten trivalenten Influenza-Impfstoffs erhielten, war die Häufigkeit der Nebenwirkungen nach der

zweiten Dosis des Impfstoffs mit der Häufigkeit der nach der ersten Dosis beobachteten Nebenwirkungen in dieser klinischen Studie vergleichbar.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und über das folgende aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten zu Überdosierungen mit Flucelvax Tetra vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: 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.

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 ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Nicht bekannt ³
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische oder unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitverlust		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ¹			Parästhesie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Durchfall, Erbrechen ²		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				Generalisierte Hautreaktionen, einschließlich Pruritus, Urtikaria oder unspezifisches Exanthem
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Myalgie ¹	Arthralgie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit ¹ , Erythem, Verhärtung ¹	Ekchymosen, Schüttelfrost	Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$)	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

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

Spezifische Konzentrationen von Antikörpertitern 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 antigenetische Variante des Influenzavirus nicht vor einer neuen antigenetischen 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 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 $\geq 1 : 40$ oder mit einem prävakzinalen HI-Titer von $\geq 1 : 10$ und einem mindestens vierfachen Anstieg des Titers für HI-Antikörper im Serum, 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 2 zusammengefasst.

Klinische Wirksamkeit des zellbasierten trivalenten Influenza-Impfstoffs (TIVc) gegen Zellkultur-bestätigte 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 $\geq 100,0^{\circ}\text{F}/38^{\circ}\text{C}$) und Husten oder Halsschmerzen. Nach einer ILI-Episode wurden Abstriche aus Nase und Rachen zu 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 3 auf Seite 4).

Tabelle 2: 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 prävakzinalen HI-Titer < 1 : 10 und postvakzinalen HI-Titer $\geq 1 : 40$ oder mit einem prävakzinalen HI-Titer von $\geq 1 : 10$ und einem mindestens vierfachen Anstieg des postvakzinalen HI-Antikörpertiters.

Fettdruck = Kriterium für Nichtunterlegenheit erfüllt.

Flucelvax Tetra, Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Tabelle 3: 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.

Kinder und Jugendliche

Immunogenität von Flucelvax Tetra bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 9 bis unter 18 Jahren

Die Immunogenität von Flucelvax Tetra wurde bei Kindern im Alter von 9 bis unter 18 Jahren im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie (V130_03), die bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis unter 18 Jahren durchgeführt wurde, untersucht. Im Rahmen 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-

deren in dem Impfstoff enthaltenen Stämmen geführt hat.

Die bei Probanden im Alter von 9 bis unter 18 Jahren beobachteten Daten für die Immunogenität werden in Tabelle 4 auf Seite 5 zusammengefasst.

Vergleich der Immunogenität von TIVc bei Kindern und Jugendlichen sowie bei Erwachsenen

Die Immunogenitätsdaten für TIVc sind für die Anwendung von Flucelvax relevant, da beide Impfstoffe unter Einsatz derselben Fertigungsprozesse hergestellt werden und sich überlappende Zusammensetzungen aufweisen. Die Immunogenität von TIVc bei Kindern von 9 bis unter 18 Jahren wurde im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie (V58P12) untersucht, die an Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis unter 18 Jahren durchgeführt wurde. Die Immunantworten bei Kindern und Jugendlichen (9 bis < 18 Jahren) nach der Impfung mit TIVc waren mit den in der Studie V58P13 bei Erwachsenen beobachteten Immunantworten vergleichbar (siehe Tabelle 5 auf Seite 5), in der die Wirksamkeit nachgewiesen wurde (die Ergebnisse der Impfstoffwirksamkeit werden in Tabelle 3 aufgeführt). Es ist zu beachten, dass sowohl die Studie V58P12 als auch die Studie V58P13 in der Grippesaison 2007–2008 auf der nördlichen Hemisphäre durchgeführt wurden.

Immunogenität von Flucelvax Tetra bei Kindern von 4 bis unter 9 Jahren

Flucelvax Tetra ist für die Anwendung bei Kindern unter 9 Jahren nicht angezeigt, siehe Abschnitt 4.2. Die für Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis unter 9 Jahren vorliegenden Daten zur Immunogenität wurden in der Studie V130_03 gesammelt. Insgesamt stimmten die Ergebnisse für die Immunogenität mit den bei Probanden in der Altersgruppe über 9 Jahren gewonnenen Ergebnissen überein und zeigten bei Probanden, die Flucelvax Tetra erhielten,

eine vergleichbare Immunantwort wie bei Probanden, die ein TIVc-Vergleichspräparat erhielten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Flucelvax Tetra eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis zu 4 Jahren bei der Prävention von Influenza gewährt.

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

12 Monate

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 4: GMTs und Serokonversionsraten (mit 95 %-KI) bei Probanden im Alter von 9 bis < 18 Jahren, 3 Wochen nach Impfung mit Flucelvax Tetra oder TIV1c/TIV2c – Per-protocol-Auswertungskollektiv

		Flucelvax Tetra	TIV1c/TIV2c ^a
A/H1N1		N = 547	N = 272
	GMT (95 %-KI)	1.139 (1.045–1.242)	1.138 (1.007–1.286)
	Serokonversionsrate ^b	70 % (66 %–74 %)	72 % (67 %–78 %)
A/H3N2		N = 546	N = 272
	GMT (95 %-KI)	719 (673–767)	762 (694–836)
	Serokonversionsrate ^b	42 % (38 %–47 %)	53 % (46 %–59 %)
B1		N = 546	N = 272
	GMT (95 %-KI)	200 (185–218)	200 (178–224)
	Serokonversionsrate ^b	63 % (58 %–67 %)	63 % (57 %–69 %)
B2		N = 545	N = 265
	GMT (95 %-KI)	212 (192–235)	203 (175–234)
	Serokonversionsrate ^b	72 % (68 %–75 %)	68 % (62 %–74 %)

^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 prävakzinalen HI-Titer < 1 : 10 und postvakzinalen 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 %.

Tabelle 5: GMTs und Serokonversionsraten bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen, die mit TIVc geimpft wurden (V58P12 und V58P13)

		V58P12 (Probanden von 9 bis < 18 Jahren)		V58P13 (Probanden von 18 bis < 50 Jahren)	
		TIVc	TIVeF	TIVc	TIVeA
		N = 142	N = 144	N = 228	N = 695
A/H1N1	GMT (95 %-KI)	879 (728–1.062)	1.107 (918–1.334)	566 (483–663)	499 (455–546)
	Serokonversionsrate ^a	77 % (70 %–84 %)	77 % (69–84)	78 % (72 %–83 %)	75 % (71 %–78 %)
A/H3N2	GMT (95 %-KI)	706 (607–821)	1.857 (1.598–2.157)	332 (289–383)	357 (330–387)
	Serokonversionsrate ^a	56 % (48 %–65 %)	77 % (69–84)	59 % (53 %–66 %)	68 % (64 %–71 %)
B	GMT (95 %-KI)	58 (48–71)	105 (86–129)	72 (63–84)	120 (111–131)
	Serokonversionsrate ^a	56 % (48 %–65 %)	71 % (63–78)	51 % (45 %–58 %)	68 % (65 %–73 %)

HI-Daten, Assay auf Eibasis

TIVc = zellbasierter trivalenter Influenza-Impfstoff; TIVeA = trivalenter Influenza-Impfstoff auf Eibasis (Agrippal); TIVeF = trivalenter Influenza-Impfstoff auf Eibasis (Fluvirin)

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgröße: 10 Fertigspritzen ohne Nadel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor Gebrauch schütteln. Nach dem Schütteln ist das normale Erscheinungsbild des Impfstoffs eine farblose bis leicht opaleszente schimmernde Suspension.

Der Impfstoff muss vor der Verabreichung visuell auf Partikel und/oder Verfärbungen geprüft werden. Sollten Fremdpartikel und/oder Abweichungen der physischen Kon-

sistenz 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.
Hullenbergweg 89
1101CL Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1326/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung ist 12.12.2018

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2018

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt