

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

<u>Altersgruppe</u>	<u>Dosierung</u>	<u>Impfabstand</u>
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.

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 fieberigen 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 iatrogener 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) 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 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 ($\geq 10\%$) 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 folgende Tabelle).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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

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

Systemorgan- klasse nach MedDRA	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Nicht bekannt³
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische oder unmittelbare Überempfindlich- keitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Appetitverlust		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ¹			Parästhesie, Guillain-Barré- Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts		Übelkeit, Diarrhöe, Erbrechen ²		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				Generalisierte Hautreaktionen, einschließlich Pruritus, Urtikaria oder unspezifisches Exanthem
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankun- gen	Myalgie ¹	Arthralgie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort	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

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 erhielten, 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 ($\geq 10\%$) lokalen und systemischen Nebenwirkungen nach irgendeiner Impfstoffdosis Schmerzen an der Injektionsstelle (61 %), Erythem an der Injektionsstelle (25 %), Induration 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 ($\geq 10\%$) 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.

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 ($\geq 38^\circ \text{C}$) ²	Schüttelfrost/Schütteln
6 bis < 18 Jahre³		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitverlust	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	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 ($\geq 38^\circ \text{C}$)

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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Es 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 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 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 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 3 zusammengefasst.

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)	-
	Serokonversions- rate ^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)	-
	Serokonversions- rate ^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)	-
	Serokonversions- rate ^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)	-
	Serokonversions- rate ^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 Titors; 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 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 = Kriterium für Nichtunterlegenheit erfüllt.

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 ≥ 100,0 °F/ 38 °C) und Husten oder Halsschmerzen. Nach einer ILI-Episode wurden Abstriche aus Nase und Rachen zu Analysezwecken entnommen. Die Impfstoffwirksamkeit gegen die

mit dem Impfstoff übereinstimmenden Influenzavirus-Stämme, gegen alle Influenzavirus-Stämme sowie gegen individuelle Influenzavirus-Subtypen wurde berechnet (Tabelle 4).

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) x 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 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 \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 (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 anderen 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.

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 %.

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 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 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).

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	Befalls- rate (%)	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	-	-

¹Anzahl 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.

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 Vergleichssubstanz 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, Ohrenschmerzen oder Ausfluss aus dem Ohr. Es wurde die Impfstoffwirksamkeit gegen im Labor bestätigte Influenza berechnet (Tabelle 7).

Tabelle 7: Anzahl von Probanden mit erstem Auftreten einer mittels RT-PCR bestätigten Influenza, einer mittels Viruskultur bestätigten Influenza mit beliebigen 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 Influenza ⁵					
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-Match ²					
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.

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/1/18/1326/001

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

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

ANHANG II

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

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

Name und Anschrift des Herstellers der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Seqirus Inc.
475 Green Oaks Parkway
Holly Springs
NC 27540
USA

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **Amtliche Chargenfreigabe**

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des

Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flucelvax Tetra Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Influenza-Impfstoff (Oberflächenantigen, inaktiviert, in Zellkultur hergestellt)
SAISON 2024/2025

2. WIRKSTOFF(E)

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

A/Wisconsin/67/2022 (H1N1)pdm09-ähnlicher Stamm 15 Mikrogramm HA**

A/Massachusetts/18/2022 (H3N2)-ähnlicher Stamm 15 Mikrogramm HA**

B/Austria/1359417/2021-ähnlicher Stamm 15 Mikrogramm HA**

B/Phuket/3073/2013-ähnlicher Stamm 15 Mikrogramm HA**

pro 0,5 ml Dosis

.....

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

** Hämagglutinin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Kaliumdihydrogenphosphat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension

10 Fertigspritzen (0,5 ml) ohne Kanüle

1 Fertigspritze (0,5 ml) mit Kanüle

10 Fertigspritzen (0,5 ml) mit Kanüle

1 Fertigspritze (0,5 ml) ohne Kanüle

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskuläre Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

Vor Gebrauch schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1326/001 10 Fertigspritzen ohne Kanüle

EU/1/18/1326/002 1 Fertigspritze mit Kanüle

EU/1/18/1326/003 10 Fertigspritzen mit Kanüle

EU/1/18/1326/004 1 Fertigspritze ohne Kanüle

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Flucelvax Tetra Injektion
Influenza-Impfstoff
Saison 2024/2025

i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Intramuskuläre Anwendung

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, denn sie enthält für Sie wichtige Informationen.

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Flucelvax Tetra und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie beachten, bevor Sie Flucelvax Tetra erhalten?
3. Wie wird Flucelvax Tetra verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Flucelvax Tetra aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Flucelvax Tetra und wofür wird es angewendet?

Flucelvax Tetra ist ein Impfstoff zum Schutz vor der Grippe (Influenza). Flucelvax Tetra wird in Zellkulturen hergestellt und ist darum eifrei.

Wenn eine Person den Impfstoff erhält, entwickelt ihr Immunsystem (das natürliche Verteidigungssystem des Körpers) einen eigenen Schutz gegen das Influenzavirus. Kein Bestandteil des Impfstoffs ist in der Lage, eine Grippe zu verursachen.

Flucelvax Tetra wird bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Monaten zur Vorbeugung gegen eine Grippe angewendet.

Der Impfstoff richtet sich gegen vier Stämme des Influenzavirus gemäß den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation für die Saison 2024/2025.

2. Was müssen Sie beachten, bevor Sie Flucelvax Tetra erhalten?

Sie dürfen Flucelvax Tetra nicht erhalten, wenn

Sie allergisch sind gegen:

- die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels
- Beta-Propiolacton, Cetyltrimethylammoniumbromid oder Polysorbat 80 (herstellungsbedingte Verunreinigungen).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Flucelvax Tetra erhalten.

BEVOR Sie die Impfung erhalten,

- sorgen Ihr Arzt und seine Mitarbeiter dafür, dass medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten bereitstehen, falls nach der Impfung der seltene Fall einer anaphylaktischen Reaktion eintritt (eine sehr schwere allergische Reaktion mit Symptomen wie

- Atemnot, Schwindel, schwachem und beschleunigtem Puls sowie Hautausschlag). Eine solche Reaktion kann bei jedem Impfstoff auftreten, der gespritzt wird, so auch bei Flucelvax Tetra.
- müssen Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie an einer akuten Erkrankung mit Fieber leiden. Ihr Arzt kann dann entscheiden, mit Ihrer Impfung zu warten, bis das Fieber zurückgegangen ist.
 - informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Ihre Abwehrkräfte (Immunsystem) geschwächt sind oder Sie derzeit eine Behandlung bekommen, die das Immunsystem beeinflusst, z. B. Arzneimittel gegen Krebs (Chemotherapie) oder Kortikosteroide (siehe Abschnitt „Anwendung von Flucelvax Tetra mit anderen Arzneimitteln“).
 - müssen Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie Probleme mit Blutungen haben oder sich bei Ihnen leicht blaue Flecken bilden.
 - Bei jedem Einstich mit einer Injektionsnadel können Ohnmachtsanfälle nach oder sogar vor dem Einstich auftreten. Aus diesem Grund müssen Sie Ihrem Arzt oder seinen Mitarbeitern mitteilen, wenn Sie bei einer früheren Injektion bereits ohnmächtig geworden sind.

Wie bei allen Impfstoffen sind nach einer Impfung mit Flucelvax Tetra möglicherweise nicht alle geimpften Personen vollständig geschützt.

Kinder unter 6 Monaten

Dieser Impfstoff wird gegenwärtig nicht für die Anwendung bei Kindern unter 6 Monaten empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe noch nicht erwiesen sind.

Anwendung von Flucelvax Tetra zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, oder wenn Sie kürzlich eine andere Impfung erhalten haben.

Flucelvax Tetra kann zusammen mit anderen Impfstoffen verabreicht werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, informieren Sie Ihren Arzt bevor Sie die Impfung erhalten. Influenza-Impfungen können in jedem Trimester der Schwangerschaft gegeben werden.

Stillzeit:

Der Einsatz von Flucelvax Tetra während der Stillzeit wurde nicht untersucht. Es werden keine Wirkungen auf gestillte Kinder erwartet. Flucelvax Tetra kann während der Stillzeit gegeben werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Flucelvax Tetra enthält Natrium und Kalium

Dieser Impfstoff enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., er ist nahezu „natriumfrei“. Dieser Impfstoff enthält Kalium, aber weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h., er ist nahezu „kaliumfrei“.

3. Wie wird Flucelvax Tetra verabreicht?

Flucelvax Tetra wird Ihnen von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal als Injektion in den Muskel im oberen Bereich des Oberarms (Deltamuskel) verabreicht. Bei kleinen Kindern wird der Impfstoff je nach Muskelgröße in den äußeren oberen Teil des Oberschenkels verabreicht.

Erwachsene und Kinder ab 6 Monaten:

Eine 0,5 ml-Dosis

Wenn Ihr Kind jünger als 9 Jahre ist und bisher noch keine Impfung gegen Grippe erhalten hat, sollte nach mindestens 4 Wochen eine zweite Dosis gegeben werden.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien und im Rahmen der allgemeinen Anwendung berichtet:

Sehr schwere Nebenwirkungen

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder gehen Sie zur Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses, wenn folgende Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten – Sie müssen möglicherweise dringend ärztlich behandelt bzw. ins Krankenhaus aufgenommen werden:

- Atemnot, Schwindel, schwacher und beschleunigter Puls sowie Hautausschlag: Anzeichen einer anaphylaktischen Reaktion (einer sehr schweren allergischen Reaktion)

Schwere Nebenwirkungen

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt – Sie müssen möglicherweise ärztlich behandelt werden:

- Sie fühlen sich schwach, haben Probleme beim Gehen oder verspüren Taubheit oder Kribbeln in den Gliedmaßen. Dies können Symptome des Guillain-Barré-Syndroms (GBS) sein, einer Autoimmunerkrankung, die von Ihrem körpereigenen Immunsystem ausgeht.
- Ausgeprägte Schwellung an der geimpften Extremität

Sonstige Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schmerzen oder Druckschmerz an der Injektionsstelle, blaue Flecken, Rötung und Verhärtung oder Schwellung an der Injektionsstelle
- Kopfschmerzen
- Muskelschmerzen
- Müdigkeit
- Appetitverlust
- Reizbarkeit (nur bei Kindern im Alter ab 6 Monaten bis < 6 Jahren gemeldet)
- Schläfrigkeit (nur bei Kindern im Alter im Alter von 6 Monaten bis < 6 Jahren gemeldet)
- Veränderung des Essgewohnheiten (nur bei Kindern ab 6 Monaten bis < 6 Jahren gemeldet)
- Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
- Durchfall

Verhärtung oder Schwellung an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und Ermüdung traten bei älteren Personen häufig auf.

Blaue Flecken an der Injektionsstelle traten bei Erwachsenen, älteren Personen und Kindern/Jugendlichen im Alter von 9 bis < 18 Jahren häufig auf.

Kopfschmerzen traten bei älteren Personen häufig auf.

Appetitverlust trat bei Erwachsenen, älteren Personen und Kindern/Jugendlichen im Alter von 9 bis < 18 Jahren häufig auf.

Fieber trat bei Erwachsenen und älteren Personen gelegentlich auf, bei Kindern und Jugendlichen von 4 bis < 18 Jahren häufig.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Übelkeit, Erbrechen

- Gelenkschmerzen
- Schüttelfrost

Erbrechen trat bei älteren Personen gelegentlich auf.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Taubes Gefühl und Kribbeln (Parästhesie)
- Allgemeine Hautreaktionen, einschließlich Juckreiz, Quaddeln (Pruritus, Urtikaria) oder unspezifischer Ausschlag

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Flucelvax Tetra aufzubewahren?

Bewahren Sie diesen Impfstoff für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen diesen Impfstoff nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Flucelvax Tetra enthält

- Die Wirkstoffe sind Influenzavirus-Oberflächenantigene (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) (dies ist eine spezielle Zellkultur, auf der die Influenzaviren gezüchtet werden)

** Hämagglutinin

Dieser Impfstoff entspricht der Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für die nördliche Hemisphäre und dem EU-Beschluss für die Saison 2024/2025.

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Kaliumdihydrogenphosphat und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 –Flucelvax Tetra enthält Natrium und Kalium).

Wie Flucelvax Tetra aussieht und Inhalt der Packung

Flucelvax Tetra ist eine Injektionssuspension (Injektion) in einer Fertigspritze (eine schon für den Gebrauch befüllte Einwegspritze).

Flucelvax Tetra ist eine farblose bis leicht opaleszent schimmernde Suspension.

Eine einzelne Spritze enthält 0,5 ml Injektionssuspension.

Flucelvax Tetra ist in Packungen mit 1 Fertigspritze mit oder ohne Kanüle oder mit 10 Fertigspritzen mit oder ohne Kanülen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

Seqirus Netherlands B.V. Nederland/Netherlands

Tel: +31 (0) 20 204 6900

Lietuva

Seqirus Netherlands B.V. Nyderlandai

Tel: +31 (0) 20 204 6900

България

Seqirus Netherlands B.V. Нидерландия

Тел.: +31 (0) 20 204 6900

Luxembourg/Luxemburg

Seqirus Netherlands B.V. Netherlands

Tél/Tel: +31 (0) 20 204 6900

Česká republika

Seqirus Netherlands B.V. Nizozemsko

Tel: +31 (0) 20 204 6900

Magyarország

Seqirus Netherlands B.V. Hollandia

Tel.: +31 (0) 20 204 6900

Danmark

Seqirus Netherlands B.V. Holland

Tlf: +31 (0) 20 204 6900

Malta

Seqirus Netherlands B.V. In-Netherlands

Tel: +31 (0) 20 204 6900

Deutschland

Seqirus GmbH

Tel: 0800 360 10 10

Nederland

Seqirus Netherlands B.V. Amsterdam

Tel: +31 (0) 20 204 6900

Eesti

Seqirus Netherlands B.V. Holland

Tel: +31 (0) 20 204 6900

Norge

Seqirus Netherlands B.V. Nederland

Tlf: +31 (0) 20 204 6900

Ελλάδα

WIN MEDICA A.E.

Τηλ: +30 210 7488821

Österreich

Valneva Austria GmbH, Wien

Tel: +43 1 20620 2020

España

Seqirus Spain, S.L., Barcelona

Tel: 937 817 884

Polska

Seqirus Netherlands B.V. Holandia

Tel.: +31 (0) 20 204 6900

France

Seqirus Netherlands B.V. Netherlands
Tél: +31 (0) 20 204 6900

Hrvatska

Seqirus Netherlands B.V. Nizozemska
Tel: +31 (0) 20 204 6900

Ireland

Seqirus UK Limited Maidenhead
Tel: +44 1628 641 500

Ísland

Seqirus Netherlands B.V. Holland
Sími: +31 (0) 20 204 6900

Italia

Seqirus S.r.l. Siena
Tel: +39 0577 096400

Κύπρος

Seqirus Netherlands B.V. Ολλανδία
Τηλ: +31 (0) 20 204 6900

Latvija

Seqirus Netherlands B.V. Nīderlande
Tel: +31 (0) 20 204 6900

Portugal

Seqirus Netherlands B.V. Países Baixos
Tel: +31 (0) 20 204 6900

România

Seqirus Netherlands B.V. Olanda
Tel: +31 (0) 20 204 6900

Slovenija

Seqirus Netherlands B.V. Nizozemska
Tel: +31 (0) 20 204 6900

Slovenská republika

Seqirus Netherlands B.V. Holandsko
Tel: +31 (0) 20 204 6900

Suomi/Finland

Seqirus Netherlands B.V. Alankomaat
Puh/Tel: +31 (0) 20 204 6900

Sverige

Seqirus Netherlands B.V. Nederländerna
Tel: +31 (0) 20 204 6900

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

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

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.