

▼ 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

Fluad Tetra, Injektionssuspension in einer Fertigspritze  
Influenza-Impfstoff (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert)

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

	<b>Pro 0,5 ml Dosis</b>
A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-ähnlicher Stamm (A/Victoria/2570/2019 IVR-215)	15 Mikrogramm HA**
A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)-ähnlicher Stamm (A/Cambodia/e0826360/2020 IVR-224)	15 Mikrogramm HA**
B/Washington/02/2019-ähnlicher Stamm (B/Victoria/705/2018 BVR - 11)	15 Mikrogramm HA**
B/Phuket/3073/2013-ähnlicher Stamm (B/Phuket/3073/2013 BVR - 1B)	15 Mikrogramm HA**

\*vermehrt in befruchteten Hühnereiern aus gesunden Hühnerbeständen, mit MF59C.1 als Adjuvans

\*\*Hämagglutinin

Das Adjuvans MF59C.1 enthält pro 0,5 ml Dosis: Squalen (9,75 mg), Polysorbat 80 (1,175 mg), Sorbitantrioleat (1,175 mg), Natriumcitrat (0,66 mg) und Citronensäure (0,04 mg).

Der Impfstoff entspricht der Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für die nördliche Halbkugel und dem EU-Beschluss für die Saison 2021/2022.

Fluad Tetra kann Rückstände aus Eiern, wie etwa Ovalbumin oder Hühnereiweiß, enthalten sowie Kanamycin und Neomycinsulfat, Formaldehyd, Hydrocortison und Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB), die im Herstellungsverfahren verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension in einer Fertigspritze (Injektion).  
Milchig-weiße Suspension.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Influenzaphylaxe für ältere Menschen (65 Jahre oder älter).

Fluad Tetra sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen eingesetzt werden.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Eine 0,5 ml Dosis.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fluad Tetra bei Kindern ab der Geburt bis unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Die aktuell verfügbaren Daten zur Sicherheit und Immunogenität bei Kindern von 6 Monaten bis unter 6 Jahren 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 Vorbereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, einen der Bestandteile des Adjuvans, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen mögliche Rückstandsspuren wie zum Beispiel Ovalbumin, Kanamycin und Neomycinsulfat, Formaldehyd, Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) und Hydrocortison.

Schwere allergische Reaktion (z. B. Anaphylaxie) auf vorangegangene Influenza-Impfungen.

### **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.

Für den 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 Flud 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 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.

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

Es liegen keine klinischen Daten zur gleichzeitigen Verabreichung von Flud Tetra mit anderen Impfstoffen vor. Falls Flud Tetra gleichzeitig mit einem anderen Impfstoff verabreicht werden muss, sollte die Impfung an separaten Injektionsstellen und vorzugsweise an unterschiedlichen Gliedmaßen erfolgen. Bei gleichzeitiger Verabreichung können verstärkt Nebenwirkungen auftreten.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Frauen im gebärfähigen Alter

Das Arzneimittel ist nicht angezeigt für Frauen im gebärfähigen Alter (siehe Abschnitt 4.1). Es darf bei Frauen, die schwanger sind, schwanger sein könnten oder in der Stillzeit nicht angewendet werden.

##### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Flud Tetra in der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität.

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### *Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

##### Ältere Menschen

Die Sicherheit von Flud Tetra bei älteren Menschen im Alter von 65 Jahren und älter wurde in zwei klinischen Studien (V118\_20 und V118\_18) untersucht, in denen 4.269 Probanden Flud Tetra erhielten.

Erwartete lokale und systemische Nebenwirkungen wurden über 7 Tage nach der Impfung erhoben. Unerwartete berichtete Nebenwirkungen wurden über 21 Tage nach der Impfung erhoben.

Die in beiden Studien (für V118\_18 und V118\_20) am häufigsten berichteten ( $\geq 10\%$ ) Nebenwirkungen waren Schmerzen an der Injektionsstelle (16,3 % bzw. 31,9 %), Müdigkeit (10,5 % bzw. 16,0 %) und Kopfschmerzen (10,8 % bzw. 12,0 %). Die meisten bei Befragung angegebenen

Nebenwirkungen wurden als leicht oder mittelschwer berichtet und klangen innerhalb der ersten 3 Tage nach der Impfung spontan ab.

### Kinder und Jugendliche

Fluad Tetra ist nicht angezeigt für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitt 4.2. Daten zur Sicherheit für Kinder und Jugendliche sind in Abschnitt 5.1 dargestellt.

### *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  $< 1/100$ ).

**Tabelle 1: Nebenwirkungen, die nach der Impfung älterer Probanden im Alter von 65 Jahren und älter in klinischen Studien berichtet wurden**

Systemorganklasse nach MedDRA	Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )	Häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitverlust	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Diarrhö	Erbrechen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie, Arthralgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit	Ekchymosen*, Schüttelfrost, Erythem, Verhärtung, Influenza-ähnliche Erkrankung	Fieber ( $\geq 38$ °C)

\*Oder blaue Flecken an der Injektionsstelle

### Nach der Markteinführung berichtete Nebenwirkungen

Derzeit liegen für Fluad Tetra keine Daten vor, die nach der Markteinführung erhoben wurden. Allerdings sind die Erfahrungen nach der Markteinführung von Fluad (trivalente Formulierung) relevant für Fluad Tetra, da beide Impfstoffe dasselbe Herstellungsverfahren durchlaufen und sich ihre Zusammensetzungen überlappen. Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung von Fluad (trivalente Formulierung) berichtet:

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Thrombozytopenie (einige sehr seltene, schwere Fälle mit einer Thrombozytenzahl von weniger als 5.000 pro  $\text{mm}^3$ ), Lymphadenopathie

### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Ausgeprägte Schwellungen an der geimpften Extremität über eine Dauer von mehr als einer Woche, Cellulitis-ähnliche Reaktion an der Injektionsstelle (in einigen Fällen Schwellung, Schmerzen und Rötung eines Hautareals von mehr als 10 cm über eine Dauer von mehr als einer Woche)

### *Erkrankungen des Immunsystems*

Allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock (in seltenen Fällen), Anaphylaxie und Angioödem

### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

Muskelschwäche

### *Erkrankungen des Nervensystems*

Enzephalomyelitis, Guillain-Barré-Syndrom, Krämpfe, Neuritis, Neuralgie, Parästhesie

### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Generalisierte Hautreaktionen einschließlich Erythema multiforme, Urtikaria, Pruritus oder unspezifischer Ausschlag

### *Gefäßkrankungen*

Vaskulitis, unter Umständen mit vorübergehender Nierenbeteiligung

### Kinder und Jugendliche

Für die Anwendung von Flud Tetra bei Kindern und Jugendlichen liegen keine nach der Markteinführung erhobenen Daten vor. Für Flud (trivalente Formulierung) liegen entsprechende begrenzte Daten vor.

### 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 ist unwahrscheinlich, dass durch eine Überdosierung unerwünschte Wirkungen auftreten.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

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

Spezifische Konzentrationen von Antikörpertitern für die Hämagglutinationsinhibition (HI) nach der Impfung mit inaktiviertem Influenza-Impfstoff korrelierten nicht mit einem Schutz vor dem Influenzavirus. Die Antikörpertiter für die HI wurden jedoch als Maß für die Wirksamkeit des Impfstoffs herangezogen.

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.

Fluad Tetra enthält das Adjuvans MF59C.1 (MF59), das die antigenspezifische Immunantwort verstärken und ausweiten sowie die Dauer der Immunantwort verlängern soll.

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

#### ***Ältere Probanden (65 Jahre und älter)***

##### Immunogenität

Die Immunogenität von Fluad Tetra wurde in der klinischen Studie V118\_20 untersucht, einer randomisierten, doppelblinden, klinischen Multicenter-Studie mit Vergleichskontrollen, die in der Influenza-Saison 2017 - 2018 der nördlichen Hemisphäre durchgeführt wurde. Ältere Probanden im Alter von 65 Jahren und älter erhielten randomisiert (2 : 1 : 1) entweder Fluad Tetra, den zugelassenen adjuvantierten trivalenten Influenza-Impfstoff (Fluad, aTIV-1) oder einen adjuvantierten trivalenten Influenza-Impfstoff mit dem alternativen B-Stamm (aTIV-2).

Geeignete Probanden waren Männer oder Frauen im Alter von  $\geq 65$  Jahren, die gesund waren oder an Begleiterkrankungen litten, die ihr Risiko für Influenza-Komplikationen erhöhte. Das mittlere Alter der Probanden, die Fluad Tetra erhielten, betrug bei Einschluss 72,4 Jahre. Insgesamt waren 58,2 % der Studienpopulation weiblich.

Die Endpunkte für die Immunogenität, die 3 Wochen nach der Impfung beurteilt wurden, waren das geometrische Mittel der Antikörpertiter (GMT) für die Hämagglutinationsinhibition (HI) und die HI-Serokonversionsrate (prävakzinaler HI-Titer  $< 1 : 10$  und postvakzinaler HI-Titer  $\geq 1 : 40$  oder mindestens vierfacher Anstieg des HI-Titers gegenüber einem prävakzinalen HI-Titer von  $\geq 1 : 10$ ). Fluad Tetra erfüllte für alle 4 Influenza-Virusstämme das Kriterium der Nichtunterlegenheit sowie für den alternativen B-Stamm, der in den Fluad-aTIV-Vergleichspräparaten nicht enthalten war, das Kriterium der Überlegenheit. Die Daten zur Nichtunterlegenheit sind in Tabelle 2 zusammenfassend dargestellt.

**Tabelle 2: Postvakzinales GMT und Serokonversionsraten bei älteren Probanden im Alter von 65 Jahren und älter**

Virusstamm	GMT (95 %-KI)			GMT-Verhältnis <sup>a</sup>
	Fluad Tetra N = 872	aTIV-1 (B-Victoria) N = 436	aTIV-2 (B-Yamagata) N = 433	aTIV <sup>d</sup> /Fluad Tetra (95 %-KI)
A/H1N1	65,0 (57,8; 73,1)	75,2 (66,7; 84,7)		1,2 (1,1; 1,3)
A/H3N2	294,9 (261,9; 332,1)	293,3 (259,9; 331,0)		1,0 (0,9; 1,1)
B/Yamagata	24,7 (22,7; 26,8)	n. z.	24,3 (22,0; 26,8)	1,0 (0,9; 1, 1)
B/Victoria	30,8 (28,3; 33,5)	30,1 (27,3; 33,2)	n. z.	1,0 (0,9; 1,1)
Virusstamm	Serokonversionsrate (%) <sup>c</sup> (95 %-KI)			Serokonversions- differenz <sup>b</sup>
	Fluad Tetra N = 872	aTIV-1 (B-Victoria) N = 436	aTIV-2 (B-Yamagata) N = 433	aTIV <sup>d</sup> – Fluad Tetra (95 %-KI)
A/H1N1	35,2 (32,0; 38,5)	38,4 (35,2; 41,8)		3,2 (-1,3; 7,8)
A/H3N2	39,3 (36,1; 42,7)	39,7 (36,4; 43,0)		0,4 (-4,2; 5,0)
B/Yamagata	16,4 (14,0; 19,0)	n. z.	15,5 (12,2; 19,2)	-0,9 (-5,1; 3,3)
B/Victoria	13,4 (11,2; 15,9)	12,2 (9,2; 15,6)	n. z.	-1,3 (-5,1; 2,6)

Abkürzungen: GMT = Geometrisches Mittel des Antikörpertiters; KI = Konfidenzintervall; n. z. = Nicht zutreffend.

aTIV-1: Zugelassener MF59-adjunktierter trivalenter inaktivierter Subunit-Influenza-Impfstoff auf Eibasis, FLUAD TIV, mit darin enthaltenem B-Victoria; aTIV-2: MF59-adjunktierter trivalenter inaktivierter Subunit-Influenza-Impfstoff auf Eibasis mit darin enthaltenem B-Yamagata

N = Anzahl der geimpften Probanden mit vorliegenden Daten für den aufgeführten Immunogenitätspunkt (Per-Protocol-Analysepopulation).

<sup>a</sup> Die Nichtunterlegenheit beim GMT-Verhältnis war definiert als Obergrenze des zweiseitigen 95 %-KIs für das Verhältnis der GMTs nicht über 1,5.

<sup>b</sup> Die Nichtunterlegenheit bei der Serokonversionsdifferenz war definiert als Obergrenze des zweiseitigen 95 %-KIs für die Differenz zwischen den Serokonversionen nicht über 10 %.

<sup>c</sup> Die Serokonversion war definiert als prävakzinaler HI-Titer < 1:10 und postvakzinaler HI-Titer ≥ 1:40 oder ein mindestens vierfacher Anstieg des HI-Titers gegenüber einem prävakzinalen HI-Titer von ≥ 1:10.

<sup>d</sup> Die Gruppen unter den Impfstoffen aTIV-1 und aTIV-2 wurden für die Auswertung der Stämme A/H1N1 und A/H3N2 gepoolt. Für B/Victoria aTIV = aTIV-1, für B/Yamagata aTIV = aTIV-2.

### *Immunogenität von aTIV*

Die Immunogenität von Fluad (trivalente Formulierung) ist für Fluad Tetra relevant, da beide Impfstoffe dasselbe Herstellungsverfahren durchlaufen und sich ihre Zusammensetzungen überlappen. Studie V70\_27 war eine große randomisierte, kontrollierte, beobachterverblindete Multicenter-Studie der Phase 3 zur Beurteilung der Immunogenität und Sicherheit von Fluad im Vergleich mit einem nicht-adjunktierten Impfstoff und wurde 2010 - 2011 durchgeführt. Die Probanden wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten eine Einzeldosis Fluad von 0,5 ml bzw. eine Einzeldosis eines nicht-adjunktierten Influenza-Impfstoffs. Alle Probanden wurden über etwa ein Jahr nach der Impfung beobachtet.

Insgesamt wurden 7.082 Probanden randomisiert und geimpft, jeweils 3.541 Probanden in der gepoolten Gruppe unter Fluad bzw. in der Gruppe unter dem nicht-adjunktierten Impfstoff. Insgesamt

2.573 Probanden (1.300 in der Gruppe unter Fludax und 1.273 in der Gruppe unter dem nicht-adjuvantierten Impfstoff) wurden als „Hochrisiko“-Probanden eingestuft (mit chronischen Grunderkrankungen wie u. a. Stauungsinsuffizienz, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, Asthma, Lebererkrankung, Niereninsuffizienz und/oder neurologischen/neuromuskulären oder Stoffwechselerkrankungen einschließlich Diabetes mellitus).

Das primäre Ziel einer Überlegenheit von Fludax gegenüber dem nicht-adjuvantierten Impfstoff wurde nicht für alle homologen Stämme erreicht. Die GMT-Verhältnisse lagen zwischen 1,15 und 1,61 mit der unteren Grenze des 95 %-KI von 1,08 und die Differenzen der Serokonversionsraten lagen zwischen 3,2 % und 13,9 % mit der unteren Grenze des 95 %-KI von 1,1 %.

Fludax induzierte höhere Antikörpertiter für A/H3N2, die bis zu 12 Monate nach der Impfung persistierten. Die Ergebnisse für Hochrisiko-Probanden mit vordefinierten Komorbiditäten waren vergleichbar.

### Wirksamkeit

Es wurden keine Studien zur Wirksamkeit mit Fludax Tetra durchgeführt. Die mit Fludax (trivalente Formulierung) durchgeführten Beobachtungsstudien zur Wirksamkeit sind für Fludax Tetra relevant, da beide Impfstoffe dasselbe Herstellungsverfahren durchlaufen und sich ihre Zusammensetzungen überlappen.

### ***Kinder und Jugendliche (6 Monate bis unter 6 Jahre)***

Fludax Tetra ist nicht angezeigt zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitt 4.2. Die Wirksamkeit, Immunogenität und Sicherheit von Fludax Tetra wurde in der klinischen Studie V118\_05 beurteilt. Die randomisierte, beobachterverblindete, kontrollierte Multicenter-Studie wurde in den Grippesaisons der nördlichen Halbkugel 2013 - 14 (Saison 1) und 2014 - 15 (Saison 2) bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis unter 6 Jahren durchgeführt. Kinder unter 3 Jahren erhielten 0,25 ml Impfstoff, ältere Kinder 0,5 ml Impfstoff. Kinder, die zuvor noch keine Grippeimpfung erhalten hatten, erhielten zwei Dosen des Impfstoffs im Abstand von mindestens 4 Wochen. Insgesamt wurden 10.644 Kinder in die Studie aufgenommen und erhielten randomisiert im Verhältnis 1:1 Fludax Tetra oder den nicht-adjuvantierten Vergleichsimpfstoff: 5.352 Kinder wurden der Gruppe unter Fludax Tetra zugeordnet, 5.292 Kinder der Gruppe unter dem nicht-adjuvantierten Vergleichsimpfstoff.

### Immunogenität

Bei einer Subgruppe der in die Studie aufgenommenen Kinder wurde deren Immunantwort auf Fludax Tetra und den nicht-adjuvantierten Vergleichsimpfstoff bewertet. Eine Beurteilung der Immunogenität erfolgte vor jeder Impfung sowie 3 Wochen nach der letzten Impfung. Insgesamt wurden 2.886 Kinder in die Subgruppe zur Beurteilung der Immunogenität eingeschlossen (Fludax Tetra: N = 1.481; nicht-adjuvantiertes Vergleichsimpfstoff: N = 1.405).

Fludax Tetra führte zu einer stärkeren Immunantwort als der nicht-adjuvantierte Vergleichsimpfstoff. Darüber hinaus waren die Antikörpertiter bei Kindern, die zuvor nicht gegen Grippe geimpft worden waren, vier Wochen nach der ersten Impfung sowie drei Wochen nach der zweiten Impfung höher bei Probanden unter Fludax Tetra.

Zwölf Monate nach der Impfung zeigte sich in der Gruppe unter Fludax Tetra eine höhere Persistenz der Immunantwort als in der Gruppe unter dem nicht-adjuvantierten Vergleichsimpfstoff.

### Wirksamkeit

Die Wirksamkeit des Impfstoffs wurde im Hinblick auf die Prävention einer erstmals auftretenden, im Labor nachgewiesenen Influenza einhergehend mit symptomatischer grippeähnlicher Erkrankung (*influenza-like illness*, ILI) beurteilt. Grippeähnliche Erkrankung war definiert als Fieber von 37,8 °C oder höher zusammen mit mindestens einem der folgenden Symptome: Husten, Halsschmerzen, verstopfter oder laufender Nase  $\geq$  21 Tage und  $\leq$  180 Tage nach der letzten Impfung oder bis zum Ende der Grippesaison, je nachdem, welcher Zeitraum länger war. Bei Probanden mit ILI wurden



Nasopharyngealabstriche genommen und mittels Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) auf Influenza A (A/H1N1 und A/H3N2) und B (beide Linien) getestet. Im Verlauf der Studie gab es insgesamt 508 Fälle von erstmals auftretender und mittels RT-PCR bestätigter Influenza, 10 in Saison eins und 498 in Saison zwei. Bei der Mehrheit der Influenza-Fälle handelte es sich um A/H3N2. Laut Antigenbestimmung zeigten über 90 % der A/H3N2-Stämme aus Saison zwei antigenetische Unterschiede zu in Hühnereiern vermehrtem A/Texas/50/2012, dem Stamm des H3N2-Impfstoffs.

Die Wirksamkeit des Impfstoffs wurde mit derjenigen des nicht-adjuvantierten Influenza-Vergleichsimpfstoffs verglichen. Die relative Impfstoffwirksamkeit (rVE) zwischen der Gruppe unter Flud Tetra und der Gruppe unter dem Vergleichsimpfstoff betrug bei Probanden im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 72$  Monaten -0,67 (95 %-KI: -19,81; 15,41), womit das primäre Zielkriterium der Studie nicht erfüllt wurde.

### Sicherheit

Daten zur Sicherheit wurden bis zu 12 Monate nach der letzten Impfung erhoben. Für Probanden, die Flud Tetra erhielten, wurde eine höhere Inzidenz lokaler und systemischer Nebenwirkungen berichtet als für Probanden, die den nicht-adjuvantierten Influenza-Vergleichsimpfstoff erhielten.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen ( $> 10$  %) waren Druckschmerz (43,2 %), Reizbarkeit (27,1 %), Schlaflosigkeit (26,3 %), Veränderung der Essgewohnheiten (22,5 %), Fieber (19,1 %), Diarrhoe (12,3 %) und Erbrechen (10,3 %).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Flud Tetra eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Prävention einer Influenza-Infektion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **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, lokalen Verträglichkeit und Sensibilisierung lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Adjuvans: siehe auch Abschnitt 2.

Natriumchlorid  
Kaliumchlorid  
Kaliumdihydrogenphosphat  
Dinatriumphosphat-Dihydrat  
Magnesiumchlorid-Hexahydrat  
Calciumchlorid-Dihydrat  
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. Verwerfen, falls der Impfstoff eingefroren wurde.

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

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

Packungsgröße: 1 Fertigspritze mit Nadel

Packungsgröße: 1 Fertigspritze ohne Nadel

Packungsgröße: 10 Fertigspritzen mit Nadeln

Packungsgröße: 10 Fertigspritzen ohne Nadeln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Vor Gebrauch vorsichtig schütteln.

Nach dem Schütteln ist das normale Erscheinungsbild des Impfstoffs eine milchig-weiße Suspension.

Kontrollieren Sie den Inhalt jeder Fertigspritze vor der Verabreichung visuell auf Partikel und/oder Abweichungen des Erscheinungsbildes. Falls solche Merkmale beobachtet werden, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden. Nicht verwenden, wenn der Impfstoff eingefroren wurde. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Bei Verwendung einer Fertigspritze ohne mitgelieferte Nadel: Entfernen Sie die Schutzkappe von der Spritze und setzen Sie danach eine geeignete Nadel zur Verabreichung auf. Bei Verwendung von Luer-Lock-Spritzen: Entfernen Sie die Schutzkappe, indem Sie sie gegen den Uhrzeigersinn drehen. Sobald Sie die Schutzkappe entfernt haben, bringen Sie eine Nadel an der Spritze an, indem Sie sie im Uhrzeigersinn drehen, bis sie einrastet. Sobald die Nadel eingerastet ist, entfernen Sie den Nadelschutz und verabreichen Sie den Impfstoff.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1433/001

EU/1/20/1433/002  
EU/1/20/1433/003  
EU/1/20/1433/004

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 20 Mai 2020

## **10. STAND DER INFORMATION**

MM.JJJ

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