

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

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

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

pro 0,5 ml Dosis

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

** Hämagglutinin

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension (Injektion).
Farblose bis leicht opaleszente Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Influenzaphylaxe für Erwachsene und Kinder ab 6 Monaten.

Flucelvax sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen eingesetzt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche ab 6 Monaten
Siehe Tabelle oben

Kinder unter 6 Monaten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Flucelvax 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.

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Überempfindlichkeit und anaphylaktische Reaktion

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

Begleiterkrankungen

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

Thrombozytopenie und Blutgerinnungsstörungen

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

Angstbedingte Reaktionen

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

Immungeschwächte Personen

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

Grenzen der Wirksamkeit des Impfstoffs

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium

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

Kalium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wenn Flucelvax gleichzeitig mit einem anderen Impfstoff verabreicht werden soll, ist es an verschiedenen Injektionsstellen und vorzugsweise an verschiedenen Gliedmaßen zu verabreichen. Es ist zu beachten, dass die Nebenwirkungen durch eine gleichzeitige Verabreichung verstärkt werden können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit bei Erwachsenen ab 18 Jahren wurde in einer randomisierten, kontrollierten Studie (V130_01) untersucht, in der 1 334 Probanden den zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoff oder eine von zwei Formulierungen eines zellbasierten

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

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

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

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle 1

Kinder und Jugendliche (6 Monate bis unter 18 Jahre)

Die Sicherheit 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 (N = 7 443). In Studie V130_03 erhielten Kinder und Ju-

gendliche im Alter von 4 bis unter 18 Jahren einen zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoff (N = 1 159) oder eine von zwei Formulierungen eines zellbasierten trivalenten Vergleichsimpfstoffs (N = 1 173) (siehe Abschnitt 5.1). In Studie V130_12 erhielten Kinder im Alter von 2 bis unter 18 Jahren einen zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoff (N = 2 255) oder einen Vergleichsimpfstoff, der nicht gegen Influenza gerichtet war. In Studie V130_14 erhielten Kinder im Alter von 6 Monaten bis unter 4 Jahren einen zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoff oder einen Vergleichsimpfstoff, der nicht gegen Influenza gerichtet war (N = 2 856). In diesen Studien erhielten Kinder im Alter von 6 Monaten bis unter 9 Jahren eine oder zwei Dosen (im Abstand von 28 Tagen) eines zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoffs, je nachdem ob sie in der Vergangenheit bereits gegen Grippe geimpft worden waren oder nicht.

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

Bei Kindern 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 (11 %).

Bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis unter 6 Jahren waren die häufigsten ($\geq 10\%$)

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, Guillain-Barré-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Diarrhöe, Erbrechen ²		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				Generalisierte Hautreaktionen, einschließlich Pruritus, Urtikaria oder unspezifisches Exanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie ¹	Arthralgie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle, Ermüdung, Erythem, Induration ¹	Ekchymosen, Schüttelfrost	Fieber ($\geq 38\text{ °C}$)	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

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 %).

Probanden, die den zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoff und den zellbasierten trivalenten Vergleichsimpfstoff gegen Influenza erhalten hatten, meldeten vergleichbare Raten für die bei Befragung angegebenen lokalen und systemischen Nebenwirkungen (Studie V130_03).

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

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

In Tabelle 2 sind die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen aufgeführt, die in diesen klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren gemeldet wurden.

Siehe Tabelle 2

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen:

Deutschland

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

Österreich

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

4.9 Überdosierung

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

Tabelle 2: In klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 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, Änderung der Essgewohnheiten, Fieber (≥ 38 °C) ²	Schüttelfrost/Schütteln
6 bis < 18 Jahre³		
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	Appetitverlust	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie ⁴	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Induration an der Injektionsstelle, Ekchymose an der Injektionsstelle, Ermüdung	Schüttelfrost/Schütteln, Fieber (≥ 38 °C)

- 1 Häufigkeitskategorien basierend auf den höchsten Raten aus den sich überschneidenden Altersgruppen in den folgenden drei Studien: V130_14 (6 Monate bis < 4 Jahre); V130_12 (2 bis < 6 Jahre); V130_03 (4 bis < 6 Jahre)
- 2 Fieber wurde in V130_12 und V130_03 als häufig und in V130_14 als sehr häufig gemeldet.
- 3 Häufigkeitskategorien basierend auf den höchsten Raten aus den folgenden zwei Studien: V130_03 (6 bis < 18 Jahre) und V130_12 (6 bis < 18 Jahre)
- 4 Myalgie wurde in V130_12 als häufig und in V130_03 als sehr häufig gemeldet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Flucelvax bietet eine aktive Immunisierung gegen die Influenza-Virusstämme, die in dem Impfstoff enthalten sind. Flucelvax induziert humorale Antikörper gegen die 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. In einigen Humanstudien wurden Antikörpertiter von 1:40 oder höher mit einem Schutz vor einer Influenzakerkrankung 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 Influenza-

virus nicht vor einer neuen antigene Variante desselben Typs oder Subtyps schützen.

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirksamkeit von Flucelvax gegen Zellkultur-bestätigte Influenza bei Erwachsenen

Während der Influenza-Saison 2007–2008 wurde eine internationale, randomisierte beobachterverblindete und placebokontrollierte Studie (V58P13) durchgeführt, um die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Flucelvax bei Erwachsenen im Alter von 18 bis unter 50 Jahren zu bewerten. Dabei wurden insgesamt 11 404 Teilnehmer in die Studie aufgenommen und auf eine Impfung mit Flucelvax (N = 3 828), einen trivalenten Influenza-Impfstoff auf Eibasis (N = 3 676) oder Placebo (N = 3 900) in einem Verhältnis von 1:1:1 randomisiert.

Die Wirksamkeit von Flucelvax im Vergleich zu Placebo wurde definiert als die Verhinderung einer in Zellkultur bestätigten symptomatischen Influenza, die durch Influenzaviren ausgelöst wurde, die antigenetisch mit

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

Siehe Tabelle 3

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

Immunogenität bei Erwachsenen ab 18 Jahren

Die Immunogenität wurde bei Erwachsenen im Alter ab 18 Jahren im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie (V130_01) untersucht. In dieser Studie erhielten die Probanden den zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoff (N = 1 334) oder eine der beiden Formulierungen eines zellbasierten trivalenten Vergleichsimpfstoffs gegen Influenza, der entweder die gleiche Zusammensetzung in Bezug auf die Impfstämme hatte, wie Flucelvax, TIV1c (N = 677) oder einen anderen B-Stamm enthielt, TIV2c (N = 669). 21 Tage nach der Impfung wurde die Immunantwort auf jedes der Impfantigene ermittelt.

Die Endpunkte für Immunogenität waren die geometrischen Mittel der Antikörpertiter (GMTs) der HI-Antikörperreaktion und der Prozentsatz der Probanden, bei denen eine Serokonversion erreicht wurde, definiert als prävakzinaler HI-Titer $< 1:10$ mit einem post-

vakzinalen Titer von $\geq 1:40$ oder mit einem prävakzinalen HI-Titer von $\geq 1:10$ und einem mindestens vierfachen Anstieg des Titers für HI-Antikörper im Serum.

Die Immunogenitätsdaten sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 5

Kinder und Jugendliche

Klinische Wirksamkeit des zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoffs bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren

Die absolute Wirksamkeit des zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoffs wurde in Studie V130_12 bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren und in Studie V130_14 bei Kindern im Alter von 6 bis unter 48 Monaten untersucht.

Die Studie V130_12 war eine multinationale, randomisierte Wirksamkeitsstudie, in der als Kontrollimpfstoff ein Nicht-Influenza-Impfstoff verabreicht wurde. Sie wurde in 8 Ländern über die Dauer von 3 Influenza-Saisonphasen durchgeführt und schloss 4 514 Probanden ein, die im Verhältnis 1:1 entweder 0,5 ml des zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoffs oder einen Vergleichsimpfstoff, der nicht gegen Influenza gerichtet war (Meningokokken-ACYW-135-Konjugat) erhielten. Die Probanden erhielten auf Grundlage ihrer Influenza-Impfanamnese eine oder zwei (im Abstand von 28 Tagen) Dosen des Studien-Impfstoffs.

Die Wirksamkeit des zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoffs wurde auf Grundlage der Prävention von bestätigten Grippeerkrankungen, verursacht durch irgendeinen Influenza-A- oder Influenza-B-Stamm, beurteilt. Grippe-Fälle wurden durch aktive 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 $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) sowie mindes-

tens eines der folgenden Symptome: Husten, Halsschmerzen, verstopfte Nase oder Rhinorrhoe. Es wurde die Impfstoffwirksamkeit in Bezug auf im Labor bestätigte Influenza berechnet (Tabelle 5).

Siehe Tabelle 5 auf Seite 5

In Studie V130_14 wurde die Wirksamkeit bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis unter 4 Jahren untersucht. Es handelte sich um eine multinationale, randomisierte, beobachterblinde Wirksamkeitsstudie, in der als Kontrollimpfstoff ein Nicht-Influenza-Impfstoff verabreicht wurde. Die Studie wurde in 15 Ländern über fünf Grippesaisons durchgeführt. 5 697 Probanden erhielten im Verhältnis 1:1 entweder 0,5 ml eines zellbasierten quadrivalenten Grippeimpfstoffs oder einen Vergleichsimpfstoff, der nicht gegen Influenza gerichtet war. Die Probanden erhielten auf Grundlage ihrer Influenza-Impfanamnese eine oder zwei (im Abstand von 28 Tagen) Dosen des Studien-Impfstoffs.

Die Wirksamkeit des zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoffs wurde auf Grundlage der Prävention von bestätigten Grippeerkrankungen, verursacht durch irgendeinen Influenza-A- oder Influenza-B-Stamm, beurteilt. Grippe-Fälle wurden durch aktive Überwachung auf grippeähnliche Erkrankungen (Influenza-like illness, ILI) identifiziert und mittels Real-Time-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) und/oder Viruskultur bestätigt. Eine ILI-Episode war definiert als Fieber (Körpertemperatur $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) sowie mindestens eines der folgenden Symptome am gleichen Tag: Husten, Halsschmerzen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, Ohrenscherzen oder Ausfluss aus dem Ohr. Es wurde die Impfstoffwirksamkeit in Bezug auf im Labor bestätigte Influenza berechnet (Tabelle 6).

Siehe Tabelle 6 auf Seite 6

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

Die Immunogenität des zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoffs wurde bei

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

		Flucelvax (N = 3 776)		Placebo (N = 3 843)		Impfstoffwirksamkeit*	
		Befallsrate (%)	Anzahl von Probanden mit Influenza	Befallsrate (%)	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 = $(1 - \text{relatives Risiko}) \times 100\%$;

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

Tabelle 4: GMTs und Serokonversionsraten (mit 95 %-KI) bei Erwachsenen ab 18 Jahren – Per-protocol-Auswertungskollektiv (V130_01)

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

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

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

Tabelle 5: Anzahl von Probanden im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit erstem Auftreten einer mittels RT-PCR oder Viruskultur bestätigten Influenza und absolute Impfstoffwirksamkeit (95 %-KI) – FAS für Wirksamkeit¹ (Studie V130_12)

	Anzahl der Probanden per Protocol ¹	Anzahl der Influenza- Fälle	Befalls- rate (%)	Impfstoffwirksamkeit (VE)	
				%	95 %-KI der VE
Mittels RT-PCR oder Kultur bestätigte Influenza					
Zellbasierter quadrivalenter Influenza-Impfstoff	2 257	175	7,8	54,63	45,67; 62,12
Nicht-Influenza-Vergleichsimpfstoff	2 252	364	16,2	-	-
Mittels Kultur bestätigte Influenza					
Zellbasierter quadrivalenter Influenza-Impfstoff	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					
Zellbasierter quadrivalenter Influenza-Impfstoff	2 257	90	4,0	63,64	53,64; 71,48
Nicht-Influenza-Vergleichsimpfstoff	2 252	236	10,5	-	-

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

Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis unter 18 Jahren im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie (V130_03) untersucht. In dieser Studie erhielten die Probanden den zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoff (N = 1 159) oder eine der beiden Formulierungen eines zellbasierten trivalenten Vergleichsimpfstoffs gegen Influenza, mit entweder der gleichen Zusammensetzung in Bezug auf die Impfstämme wie Flucelvax, TIV1c (N = 593) oder mit einem anderen B-Stamm, TIV2c

(N = 580). 21 Tage nach der Impfung wurde die Immunantwort auf jedes der Impfantigene ermittelt.

Die Endpunkte für Immunogenität waren die GMTs der HI-Antikörperreaktion und der Prozentsatz der Probanden, bei denen eine Serokonversion (Serokonversionsrate) erreicht wurde, definiert als prävakzinaler HI-Titer < 1:10 mit einem postvakzinalen Titer von ≥ 1:40 oder mit einem prävakzinalen HI-Titer von ≥ 1:10 und einem mindestens

vierfachen Anstieg des Titers für HI-Antikörper im Serum.

Die Immunogenitätsdaten von Probanden im Alter von 4 bis unter 18 Jahren sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 6

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 opaleszente 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.

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

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

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

² Primärer Endpunkt der Studie

³ Die Anzahl der Probanden mit erstmaligem Auftreten einer mittelschweren bis schweren, durch RT-PCR bestätigten Influenza betrug 9 in der Vergleichsgruppe und 0 in der Gruppe mit dem zellbasierten quadrivalenten Influenzaimpfstoff.

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 aufgrund eines beliebigen Influenza-Virus vom Typ A und/oder Typ B, unabhängig von der antigenetischen Übereinstimmung mit den Influenzastämmen im Impfstoff (zweiseitiges 95 %-KI).

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

Tabelle 7: GMTs und Serokonversionsraten (mit 95 %-KI) bei Probanden im Alter von 4 bis < 18 Jahren, 3 Wochen nach Impfung mit dem zellbasierten quadrivalenten Influenza-Impfstoff oder TIV1c/TIV2c — Per-protocol-Auswertungskollektiv (V130_03)

		Zellbasierter quadrivalenter Influenza-Impfstoff	TIV1c/TIV2c ^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-Influenzastämme werden TIV1c-Daten präsentiert, während für den B2-Influenzastamm 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 prävakzinalem 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 %.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. November 2024

10. STAND DER INFORMATION

April 2025

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

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

