

▼ 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.

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluarix Tetra  
Injektionssuspension in einer Fertigspritze  
Influenza-Spaltimpfstoff (inaktiviert)

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Inaktivierte Influenza-Virus Spaltantigene der folgenden Stämme\*:

<b>A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09 - ähnlicher Stamm (A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180)</b>	15 Mikrogramm HA**
<b>A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) - ähnlicher Stamm (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, NIB-104)</b>	15 Mikrogramm HA**
<b>B/Colorado/06/2017 - ähnlicher Stamm (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A)</b>	15 Mikrogramm HA**
<b>B/Phuket/3073/2013 – ähnlicher Stamm (B/Phuket/3073/2013, Wildtyp)</b>	15 Mikrogramm HA**

pro 0,5 ml Dosis

.....  
\* vermehrt in befruchteten Hühnereiern gesunder Hühnerherden  
\*\* Hämagglutinin

Dieser Impfstoff entspricht den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für die nördliche Hemisphäre und den EU- Empfehlungen für die **Saison 2018/2019**.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält ca. 3,75 mg Natriumchlorid und ca. 1,3 mg Natriummonohydrogenphosphat x 12H<sub>2</sub>O pro Dosis (siehe Abschnitt 4.4).

Dieses Arzneimittel enthält ca. 0,2 mg Kaliumdihydrogenphosphat und ca. 0,1 mg Kaliumchlorid pro Dosis (siehe Abschnitt 4.4).

Fluarix Tetra kann Spuren von Eiern (wie Ovalbumin, Hühnerproteine), Formaldehyd, Gentamicinsulfat und Natriumdesoxycholat enthalten, die im Herstellungsprozess verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension in einer Fertigspritze  
Die Suspension ist farblos bis leicht opaleszierend.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Fluarix Tetra dient der aktiven Immunisierung zur Vorbeugung der echten Virusgrippe (Influenza) bei Erwachsenen und Kindern im Alter ab 6 Monaten durch die zwei Influenza-A-Virus-Stämme und die zwei Influenza-B-Virus-Stämme, die im Impfstoff enthalten sind. (siehe Abschnitt 5.1).

Die Anwendung von Fluarix Tetra sollte auf Grundlage der offiziellen Impfeempfehlungen erfolgen.

Es wird eine jährliche Neuimpfung mit dem vorliegenden Impfstoff empfohlen, da die Immunität im Jahr nach der Impfung abnimmt und da sich die im Umlauf befindlichen Influenzavirusstämme von Jahr zu Jahr ändern können.

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

### **Dosierung**

Erwachsene: 0,5 ml

*Pädiatrische Patienten:*

Kinder ab 6 Monaten: 0,5 ml

Kinder bis zum vollendeten 9. Lebensjahr, die noch nie gegen Grippe geimpft wurden, sollten nach einem Zeitraum von mindestens 4 Wochen eine zweite Dosis bekommen.

Kinder bis zum vollendeten 6. Monat: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fluarix Tetra bei Kindern unter 6 Monaten ist nicht bewiesen.

### **Art der Anwendung**

Der Impfstoff wird intramuskulär injiziert.

Notwendige Vorsichtsmaßnahmen zur Vorbereitung der Impfung sind zu treffen.

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen sonstige in Spuren vorhandene Bestandteile vom Ei (Ovalbumin, Hühnerprotein), Formaldehyd, Gentamicinsulfat und Natriumdesoxycholat.

Bei fieberhaften Erkrankungen und akuten Infektionen sollte die Impfung auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Zur guten klinischen Praxis gehört es, vor der Impfung die medizinische Vorgeschichte (besonders hinsichtlich vorheriger Impfungen und des möglichen Auftretens unerwünschter Wirkungen) zu überprüfen und eine klinische Untersuchung durchzuführen.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Gabe des Impfstoffes angemessene Möglichkeiten der medizinischen Behandlung und Überwachung stets sofort verfügbar sein.

Die Antikörper-Antwort kann bei Patienten mit endogener oder iatrogener Immunsuppression möglicherweise eingeschränkt sein.

Fluarix Tetra schützt nicht gegen alle möglichen Stämme von Influenzaviren. Fluarix Tetra soll Schutz bieten gegen die im Impfstoff enthaltenen Stämme und diesen Stämmen ähnliche Varianten.

Wie bei allen anderen Impfstoffen auch kann es vorkommen, dass nicht alle mit Fluarix Tetra geimpften Personen vollständig geschützt sind.

Fluarix Tetra darf auf keinen Fall intravasal verabreicht werden.

Wie bei anderen intramuskulär verabreichten Impfstoffen sollte Fluarix Tetra bei Personen mit Thrombozytopenie oder einer Gerinnungsstörung nur vorsichtig verabreicht werden, da bei diesen Personen nach einer intramuskulären Verabreichung eine Blutung auftreten kann.

Besonders bei Jugendlichen kann es als psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion nach oder sogar vor einer Impfung zu einer Synkope (Ohnmacht) kommen. Diese kann während der Erholungsphase von verschiedenen neurologischen Symptomen wie vorübergehende Sehstörung, Parästhesie und tonisch-klonische Bewegungen der Gliedmaßen begleitet sein. Es ist wichtig, Maßnahmen zu ergreifen, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern.

Zu Interferenzen mit serologischen Tests, siehe Abschnitt 4.5.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Kalium (39 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu "kaliumfrei".

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

Fluarix Tetra kann bei Personen ab 50 Jahren gemeinsam mit Pneumokokken-Polysaccharid-Impfungen verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1)

Bei gleichzeitiger Verabreichung eines anderen injizierbaren Impfstoffes sollten verschiedene Injektionsstellen gewählt werden.

Die Häufigkeit von berichteten Schmerzen an der Injektionsstelle ist vergleichbar bei Personen, die gleichzeitig mit einem inaktivierten quadrivalent Influenza Impfstoff (D-QIV) und einem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff (PPV23) geimpft wurden, und jener, die nach PPV23 alleine beobachtet wurde, und höher im Vergleich zu D-QIV alleine.

Nach der Gripeschutzimpfung wurden falsch positive Ergebnisse bei serologischen Tests beobachtet, die mittels ELISA-Methode Antikörper gegen HIV1, Hepatitis C und insbesondere HTLV1 nachweisen. Die Western Blot-Technik widerlegt die falsch positiven ELISA Testergebnisse. Die vorübergehend falsch positiven Ergebnisse könnten auf die IgM-Immunantwort aufgrund der Impfung zurückzuführen sein.

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

##### Schwangerschaft

Inaktivierte Influenza Impfstoffe können in allen Phasen der Schwangerschaft gegeben werden. Verglichen mit dem 1. Trimester sind für das 2. und 3. Trimester mehr Daten über die Sicherheit von Grippeimpfstoffen verfügbar. Auf jeden Fall zeigen die Daten nach weltweiter Anwendung von inaktivierten Influenza Impfstoffen keine gesundheitsgefährdenden Einflüsse auf die Schwangere oder das Baby.

##### Stillen

Fluarix Tetra kann während der Stillzeit verabreicht werden.

##### Fertilität

Daten bezogen auf den Einfluss auf die Fertilität sind nicht verfügbar.

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

- **Klinische Studien**

##### **Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Bei allen Altersgruppen war die am häufigsten berichtete lokale Nebenwirkung nach der Impfung Schmerz an der Impfstelle (15,6% bis 40,9%).

Bei Erwachsenen ab 18 Jahren und älter waren die am häufigsten berichteten allgemeinen Nebenwirkungen nach der Impfung Erschöpfung (11,1%), Kopfschmerz (9,2%) und Muskelschmerzen (11,8%).

Bei den 6 bis 17 Jahre alten Personen waren die am häufigsten berichteten allgemeinen Nebenwirkungen nach der Impfung Erschöpfung (12,6%), Muskelschmerzen (10,9%) und Kopfschmerzen (8,0%).

Bei den 3 bis 5 Jahre alten Personen waren die am häufigsten berichteten allgemeinen Nebenwirkungen nach der Impfung Benommenheit (9,8%) und Reizbarkeit (11,3%).

Bei den 6 Monate bis 3 Jahre alten Personen waren die am häufigsten berichteten allgemeinen Nebenwirkungen nach der Impfung Reizbarkeit (14,9%) und Appetitverlust (12,9%).

##### **Tabellarische Liste der Nebenwirkungen**

Die für Fluarix Tetra festgestellten Nebenwirkungen werden in den verschiedenen Altersgruppen pro Impfstoffdosis gemäß den folgenden Häufigkeitskategorien aufgelistet:

Sehr häufig	( $\geq 1/10$ )
Häufig	( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )
Gelegentlich	( $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ )
Selten	( $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$ )
Sehr selten	( $< 1/10.000$ )

##### Erwachsene

In einer klinischen Studie mit Fluarix Tetra bei Erwachsenen wurde die Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Personen ab 18 Jahren, die eine Dosis Fluarix Tetra (N = 3.036) oder Fluarix (N = 1.010) erhalten hatten, beobachtet.

Folgende Nebenwirkungen per Dosis wurden berichtet:

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Schwindel <sup>1</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Magen-Darm-Symptome (einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und/oder Unterleibsschmerz)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Schweißausbruch <sup>2</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Muskelschmerzen
	Häufig	Gelenkschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schmerz an der Injektionsstelle, Erschöpfung
	Häufig	Rötung an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Fieber, Verhärtung an der Injektionsstelle <sup>2</sup>
	Gelegentlich	Hämatom an der Injektionsstelle <sup>1</sup> , Juckreiz an der Injektionsstelle <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Spontan berichtete Nebenwirkungen

<sup>2</sup>Berichtet in bisherigen Fluarix-Studien

#### Kinder ab 6 Monate bis zu 18 Jahren

In zwei klinischen Studien wurden die Reaktogenität und Sicherheit von Fluarix Tetra bei Kindern, die mindestens eine Dosis von Fluarix Tetra oder eines Kontroll-Impfstoffes erhalten hatten, evaluiert. In einer Studie wurden Kinder im Alter von 3 bis 18 Jahren, die Fluarix Tetra (N = 915) oder Fluarix (N = 912) erhielten, inkludiert. In der zweiten Studie wurden Kinder im Alter von 6 bis 26 Monaten, die Fluarix Tetra (N = 6.006) oder einen anderen Nicht-Influenza-Impfstoff (N = 6.012) erhielten, inkludiert. (siehe Abschnitt *Pharmakodynamische Eigenschaften*)

Folgende Nebenwirkungen wurden berichtet:

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Häufigkeit</b>		
		<b>6 bis &lt;36 Monate</b>	<b>3 bis &lt;6 Jahre</b>	<b>6 bis &lt;18 Jahre</b>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitverlust	Sehr häufig	Häufig	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	Reizbarkeit	Sehr häufig	Sehr häufig	n.a.

Erkrankungen des Nervensystems	Benommenheit	Sehr häufig	Häufig	n.a.
	Kopfschmerzen	n.a.	n.a.	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Magen-Darm-Symptome (einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und/oder Unterleibsschmerz)	n.a.	n.a.	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag <sup>1</sup>	n.r.	Gelegentlich	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelschmerzen	n.a.	n.a.	Sehr häufig
	Gelenkschmerzen	n.a.	n.a.	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber ( $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ )	Häufig	Häufig	Häufig
	Erschöpfung	n.a.	n.a.	Sehr häufig
	Schmerzen an der Injektionsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
	Rötung an der Injektionsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
	Schwellung an der Injektionsstelle	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
	Schüttelfrost	n.a.	n.a.	Häufig
	Juckreiz an der Injektionsstelle <sup>1</sup>	n.r.	Gelegentlich	Gelegentlich
	Verhärtung an der Injektionsstelle <sup>2</sup>	n.a.	Häufig	Häufig

n.a. = nicht abgefragt in dieser Altersgruppe

n.r. = nicht berichtet

<sup>1</sup> Spontan-berichtete Nebenwirkungen

<sup>2</sup> Berichtet in bisherigen Fluarix-Studien

#### • Daten nach der Markteinführung

Folgende unerwünschte Ereignisse wurden bei Fluarix und/oder Fluarix Tetra nach Markteinführung beobachtet<sup>1</sup>.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	selten	vorübergehende Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	selten	allergische Reaktionen (einschließlich anaphylaktische Reaktionen)
Erkrankungen des Nervensystems	selten	Neuritis, akute disseminierte Enzephalomyelitis, Guillain-Barré-Syndrom*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	selten	Nesselsucht, Juckreiz, Erythem, Angioödem

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	selten	grippeähnliche Erkrankung, Unwohlsein
--	--------	---------------------------------------

<sup>1</sup> Drei der Influenza-Stämme von Fluarix sind in Fluarix Tetra enthalten

<sup>2</sup> Nach der Impfung mit Fluarix und Fluarix Tetra gingen spontane Berichte über das Guillain-Barré-Syndrom ein; ein kausaler Zusammenhang zwischen der Impfung und dem Guillain-Barré-Syndrom ist jedoch nicht nachgewiesen worden.

#### 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

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**

Eine unerwünschte Wirkung durch Überdosierung ist unwahrscheinlich.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### **Wirkungsmechanismus**

Fluarix Tetra bietet aktiven Impfschutz gegen vier Influenzavirusstämme (zwei A-Subtypen und zwei B-Typen), die im Impfstoff enthalten sind.

Fluarix Tetra induziert humorale Antikörper gegen Hämagglutinine. Diese Antikörper neutralisieren die Grippeviren.

Spezifische Werte von Hämagglutinationshemmungs(HI)-Antikörpertitern nach der Impfung mit inaktivierten Influenzavirus-Impfstoffen konnten nicht mit dem Schutz gegen die Grippekrankheit korreliert werden, aber die HI-Antikörpertiter sind als Maß der Impfkaktivität verwendet worden. Bei einigen Belastungs-Untersuchungen (Challenge-Untersuchungen) mit Menschen sind bei bis zu 50 % der Personen HI-Antikörpertiter von  $\geq 1:40$  mit dem Schutz gegen Grippe-Erkrankungen in Zusammenhang gebracht worden.

#### **Pharmakodynamische Wirkungen**

##### Wirksamkeit bei Kindern im Alter von 6-35 Monate:

Die Wirksamkeit von Fluarix Tetra wurde in der klinischen Studie D-QIV-004, einer randomisierten, verblindeten, Nicht-Influenza-Impfstoff kontrollierten Studie in den Influenza Saisonen 2011-2014 durchgeführt. Gesunde Personen im Alter von 6-35 Monaten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Fluarix Tetra (N = 6.006) oder einen

Nicht-Influenza-Kontrollimpfstoff (N = 6.012), und zwar 1 Dosis (wenn sie bereits zuvor eine Influenza-Impfung erhalten hatten) oder 2 Dosen im Abstand von ca. 28 Tagen.

Die Wirksamkeit von Fluarix Tetra wurde hinsichtlich RT-PCR bestätigter Influenza (Stämme A und/oder B der jeweiligen Saison, moderate bis schwere Erkrankung) untersucht. 2 Wochen nach der Impfung bis zum Ende der Influenza Saison (ca. 6 Monate später) wurden Nasenabstriche nach Influenza-ähnlichen Symptomen entnommen und auf Influenza (Stämme A und/oder B, Testung mittels RT-PCR) getestet. Alle positiven Abstriche wurden weiters auf Viabilität in Zellkulturen getestet, außerdem wurde evaluiert, ob der getestete Stamm mit den im Impfstoff enthaltenen Stämmen übereinstimmte.

Fluarix Tetra entsprach den vordefinierten Kriterien für primäre und sekundäre Wirksamkeitsparameter (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Fluarix Tetra: Erkrankungsrate und Wirksamkeit bei Kindern im Alter von 6-35 Monaten (ATP (according to protocol) Kohorte inkludierten Personen zur Evaluierung Wirksamkeit – Zeit bis Ereignis)**

	Fluarix Tetra			Kontrollimpfstoff <sup>1</sup>			Wirksamkeit	
	N <sup>2</sup>	n <sup>3</sup>	Erkrankungsrate (n/N) (%)	N <sup>2</sup>	n <sup>3</sup>	Erkrankungsrate (n/N) (%)	%	CI
<b>Influenza jeglichen Schweregrades<sup>6</sup></b>								
RT-PCR bestätigt	5,707	344	6.03	5,697	662	11,62	49,8	41,8; 56,8 <sup>4</sup>
Zellkultur-bestätigt	5,707	303	5.31	5,697	602	10,57	51,2	44,1; 57,6 <sup>5</sup>
Zellkultur-bestätigte, dem Impfstoff entsprechende Stämme	5,707	88	1.54	5,697	216	3,79	60,1	49,1; 69,0 <sup>5</sup>
<b>Moderate bis schwere Influenza<sup>7</sup></b>								
RT-PCR bestätigt	5,707	90	1,58	5,697	242	4,25	63,2	51,8; 72,3 <sup>4</sup>
Zellkultur-bestätigt	5,707	79	1,38	5,697	216	3,79	63,8	53,4; 72,2 <sup>5</sup>
Zellkultur-bestätigte, dem Impfstoff entsprechende Stämme	5,707	20	0,35	5,697	88	1,54	77,6	64,3; 86,6 <sup>5</sup>
RT-PCR bestätigte Erkrankung des unteren Respirationstraktes	5,707	28	0.49	5,697	61	1,07	54,0	28,9; 71,0 <sup>5</sup>
Akute Otitis Media (RT PCR-bestätigt)	5,707	12	0.21	5,697	28	0,49	56,6	16,7; 78,8 <sup>5</sup>

CI: Konfidenzintervall

<sup>1</sup>Altersgerechter Nicht-Influenza-Kontrollimpfstoff für Kinder

<sup>2</sup>Anzahl der in die ATP Kohorte inkludierten Personen zur Evaluierung Wirksamkeit – Zeit bis Ereignis: Diese Kohorte beinhaltete Personen, die alle Einschlusskriterien erfüllten, hinsichtlich Wirksamkeit beobachtet wurden und mit dem Studienprotokoll konform waren.

<sup>3</sup>Anzahl der Personen, die zumindest über 1 Ereignis im Beobachtungszeitraum berichteten.

<sup>4</sup>2-seitiges 97,5% Konfidenzintervall

<sup>5</sup>2-seitiges 95% Konfidenzintervall

<sup>6</sup> Influenza jeglichen Schweregrades war definiert als Episode mit Influenza-ähnlicher Erkrankung (ILI =influenza-like illness, Fieber  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  mit einem oder mehreren der folgenden Symptome: Husten,

rinnende Nase, verstopfte Nase, Atemschwierigkeiten) oder als Folge einer Infektion mit dem Influenza-Virus) Akute Otitis Media oder Erkrankung des unteren Respirationstraktes.

<sup>7</sup> Moderate bis schwere Influenza war definiert als Gesamtheit jeglicher Influenza-Erkrankung mit einem oder mehr der folgenden Symptome: Fieber >39°C, durch einen Arzt diagnostizierte Akute Otitis Media, durch einen Arzt diagnostizierte Infektion des unteren Respirationstraktes, durch einen Arzt bestätigte schwere extra-pulmonale Komplikationen, Hospitalisierung auf Intensivstation, oder Sauerstoffzufuhr für mehr als 8 Stunden.

Weitere Analysen wurden an der gesamten geimpften Kohorte (12018 Personen: N = 6006 Fluarix Tetra, N = 6012 Kontrollimpfstoff) durchgeführt. Fluarix Tetra erwies sich als wirksam in der Prävention moderater bis schwerer Influenza verursacht durch alle 4 Stämme (Tabelle 2), auch wenn die Stämme mit 2 im Impfstoff enthaltenen Stämmen nicht übereinstimmten (A/H3N2 und B/Victoria).

**Tabelle 2: Fluarix Tetra: Erkrankungsrate und Wirksamkeit für RT-PCR bestätigte moderate bis schwere Influenza verursacht durch Subtyp A und Influenza B Stämme bei Kindern von 6-35 Monaten (gesamte geimpfte Kohorte)**

Stamm	Fluarix Tetra			Kontrollimpfstoff <sup>1</sup>			Wirksamkeit	
	N <sup>2</sup>	n <sup>3</sup>	Erkrankungsrate (n/N) (%)	N <sup>2</sup>	n <sup>3</sup>	Erkrankungsrate (n/N) (%)	%	95% CI
<b>A</b>								
H1N1 <sup>4</sup>	6,006	13	0,22	6,012	46	0,77	72.1	49,9; 85,5
H3N2 <sup>5</sup>	6,006	53	0,88	6,012	112	1,86	52.7	34,8; 66,1
<b>B</b>								
Victoria <sup>6</sup>	6,006	3	0,05	6,012	15	0,25	80.1	39,7; 95,4
Yamagata <sup>7</sup>	6,006	22	0,37	6,012	73	1,21	70.1	52,7; 81,9

<sup>1</sup>Altersgerechter Nicht-Influenza-Kontrollimpfstoff für Kinder

<sup>2</sup>Anzahl der Personen in der gesamten geimpften Kohorte

<sup>3</sup>Anzahl der Personen, die zumindest über ein Ereignis im Beobachtungszeitraum berichteten

<sup>4 bis 7</sup>Das Verhältnis der übereinstimmenden Stämme war 84.8%, 2.6%, 14.3% und 66.6%, für A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria, und B/Yamagata.

Bei RT-PCR bestätigten Fällen jeglichen Schweregrades minderte Fluarix Tetra das Risiko für die Notwendigkeit eines Besuchs beim Allgemeinmediziner um 47% (Relatives Risiko (RR): 0,53 [95% CI: 0,46; 0,61], i.e., 310 vs. 583 Besuche) und in Notfalleinrichtungen um 79% (RR: 0,21 [95% CI: 0,09; 0,47], i.e., 7 vs. 33 Besuche). Der Einsatz von Antibiotika war um 50% reduziert (RR: 0.50 [95% CI: 0,42; 0,60], i.e., 172 vs. 341 Personen).

#### Wirksamkeit bei Erwachsenen im Alter von 18-64 Jahren

Bei einer klinischen Studie mit mehr als 7600 Probanden in Tschechien und Finnland wurde die Wirksamkeit von Fluarix bewertet, um kulturbestätigte Influenza A und/oder B Fälle bei antigenetisch übereinstimmenden Influenzavirusstämmen zu vermeiden.

Die Probanden wurden hinsichtlich grippeähnlicher Erkrankungen, die mittels Kultur bestätigt wurden, überwacht (siehe Tabelle 3). Die grippeähnliche Erkrankung wurde definiert als mindestens ein allgemeines Symptom (Fieber  $\geq 37,8$  C° und/oder Muskelschmerzen) und mindestens ein Symptom der Atemwege (Husten und/oder Halsschmerzen).

**Tabelle 1: Erkrankungsrate und Wirksamkeit des Impfstoffs gegen die Erkrankung verbunden mit dem Beweis einer Influenza A oder B Infektion bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 64 Jahren (gesamte geimpfte Kohorte)**

			Erkrankungsrate (n/N) <sup>1</sup>	Wirksamkeit (95% KI <sup>2</sup> )		
	N	n	%	%	UG <sup>3</sup>	OG
<b>Antigenetisch übereinstimmende, kulturbestätigte Influenza<sup>4</sup></b>						
Fluarix	5103	49	1,0	66,9	51,9	77,4
Placebo	2549	74	2,9	-	-	-
<b>Alle kulturbestätigten Influenzafälle (übereinstimmend, nicht übereinstimmend und untypisiert)<sup>5</sup></b>						
Fluarix	5103	63	1,2	61,6	46,0	72,8
Placebo	2549	82	3,2	-	-	-

<sup>1</sup> n/N: Anzahl der Fälle/Zahl der Probanden gesamt

<sup>2</sup> KI: Konfidenzintervall

<sup>3</sup> UG: Untere Grenze

<sup>4</sup> Es gab keine mit dem Impfstoff übereinstimmenden, kulturbestätigten Fälle der Influenzastämme A/New Caledonia/20/1999 (H1N1) oder B/Malaysia/2506/2004 in der Fluarix oder Placebo Gruppe

<sup>5</sup> Von den 22 zusätzlichen Fällen waren 18 nicht übereinstimmend und 4 untypisiert; 15 der 22 Fälle waren A (H3N2) (11 Fälle mit Fluarix und 4 Fälle mit Placebo).

In dieser Studie wurde auch die Immunogenität ausgewertet.

**Tabelle 2: Postvakzinaler GMT und Serokonversionsraten**

Erwachsene 18 - 64 Jahre	Fluarix <sup>1</sup> N=291
	<b>GMT (95% Konfidenzintervall)</b>
<b>A/H1N1</b>	541,0 (451,0;649,0)
<b>A/H3N2</b>	133,2 (114,6;154,7)
<b>B (Victoria)</b>	242,8 (210,7;279,7)
	<b>Serokonversionsrate (95% Konfidenzintervall)</b>
<b>A/H1N1</b>	76,3% (71,0;81,1)
<b>A/H3N2</b>	73,9% (68,4;78,8)
<b>B (Victoria)</b>	85,2% (80,6;89,1)

<sup>1</sup> enthält A/H1N1, A/H3N2 und B (Victoria-Linie)

Die postvakzinalen Seroprotektionsraten betragen 97,6% gegenüber A/H1N1, 86,9% gegenüber A/H3N2 und 96,2% gegenüber B (Victoria).

Immunogenität bei Kindern und Erwachsenen:

Die Immunogenität von Fluarix Tetra hinsichtlich HI Geometrischer Mittlerer Antikörper Titer (GMT) 28 Tage nach der letzten Dosis (Kinder) oder Tag 21 (Erwachsene) und HI Serokonversionsrate (4-facher Anstieg im reziproken Titer oder von nicht nachweisbar [ $< 10$ ] zu einem reziproken Titer von  $\geq 40$ ).

In der Studie D-QIV-004 (Kinder von 6-35 Monate) wurde die Auswertung in einer Subkohorte von 1.332 Kindern (753 in der Fluarix Tetra Gruppe und 579 in der Kontrollgruppe) durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

Die Wirksamkeit einer Grundimmunisierung mit 2 Teilimpfungen in D-QIV-004 wurde mittels Messung der Immunantwort nach Auffrischungsimpfung 1 Jahr später mit 1 Dosis Fluarix Tetra in Studie D-QIV-009 evaluiert. Diese Studie zeigte, dass 7 Tage nach der Impfung das immunologische Gedächtnis bei Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten für alle vier Impfstämme ausgelöst wurde.

Die immunogenische nicht-Unterlegenheit von Fluarix Tetra vs. Fluarix bei Kindern wurde in Studie D-QIV-003 (ca. 900 Kinder von 3 bis  $< 18$  Jahre in jeder Behandlungsgruppe, die 1 oder 2 Dosen eines der beiden Impfstoffe erhielten) untersucht, sowie bei Erwachsenen in Studie D-QIV-008 (ca. 1.800 Personen im Alter von 18 Jahren oder älter erhielten 1 Dosis

Fluarix Tetra und ca. 600 Personen erhielten 1 Dosis Fluarix). In beiden Studien löste Fluarix Tetra eine Immunantwort gegen die drei beiden Impfstoffen gemeinsamen Stämme aus, die der Immunantwort auf Fluarix nicht unterlegen war, sowie eine überlegene Immunantwort gegen den zusätzlichen in Fluarix Tetra enthaltenen B Stamm. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 aufgelistet.

**Tabelle 5: Fluarix Tetra: GMT nach Impfung und Serokonversionsraten (SCR) bei Kindern (6-35 Monate; 3 bis < 18 Jahre) und Erwachsenen im Alter von 18 Jahren oder älter (entsprechend der Protokoll-Kohorte)**

<b>Kinder 6 bis 35 Monate (D-QIV-004)</b>				
	<b>Fluarix Tetra</b>		<b>Kontrolle<sup>1</sup></b>	
	<b>N=750-753</b>	<b>N'=742-746</b>	<b>N=578-579</b>	<b>N'=566-568</b>
	<b>GMT<sup>2</sup> (95% CI)</b>	<b>Serokonversionsrate<sup>2</sup> (95% CI)</b>	<b>GMT<sup>2</sup> (95% CI)</b>	<b>Serokonversionsrate<sup>2</sup> (95% CI)</b>
<b>A/H1N1</b>	165,3 (148,6;183,8)	80,2% (77,2;83,0)	12,6 (11,1;14,3)	3,5% (2,2;5,4)
<b>A/H3N2</b>	132,1 (119,1;146,5)	68,8% (65,3;72,1)	14,7 (12,9;16,7)	4,2% (2,7;6,2)
<b>B (Victoria)</b>	92,6 (82,3;104,1)	69,3% (65,8;72,6)	9,2 (8,4;10,1)	0,9% (0,3;2,0)
<b>B (Yamagata)</b>	121,4 (110,1;133,8)	81,2% (78,2;84,0)	7,6 (7,0;8,3)	2,3% (1,2;3,9)
<b>Kinder 3 bis &lt; 18 Jahre (D-QIV-003)</b>				
	<b>Fluarix Tetra</b>		<b>Fluarix<sup>3</sup></b>	
	<b>N=791</b>	<b>N'=790</b>	<b>N=818</b>	<b>N'=818</b>
	<b>GMT (95% CI)</b>	<b>Serokonversionsrate (95% CI)</b>	<b>GMT (95% CI)</b>	<b>Serokonversionsrate (95% CI)</b>
<b>A/H1N1</b>	386,2 (357,3;417,4)	91,4% (89,2;93,3)	433,2 (401,0;468,0)	89,9% (87,6;91,8)
<b>A/H3N2</b>	228,8 (215,0;243,4)	72,3% (69,0;75,4)	227,3 (213,3;242,3)	70,7% (67,4;73,8)
<b>B (Victoria)</b>	244,2 (227,5;262,1)	70,0% (66,7;73,2)	245,6 (229,2;263,2)	68,5% (65,2;71,6)
<b>B (Yamagata)</b>	569,6 (533,6;608,1)	72,5% (69,3;75,6)	224,7 (207,9;242,9)	37,0% (33,7;40,5)
<b>Erwachsene 18 Jahre oder älter (D-QIV-008)</b>				
	<b>Fluarix Tetra</b>		<b>Fluarix<sup>3</sup></b>	
	<b>N=1,809</b>	<b>N'=1,801</b>	<b>N=608</b>	<b>N'=605</b>
	<b>GMT (95% CI)</b>	<b>Serokonversionsrate (95% CI)</b>	<b>GMT (95% CI)</b>	<b>Serokonversionsrate (95% CI)</b>
<b>A/H1N1</b>	201,1 (188,1;215,1)	77,5% (75,5;79,4)	218,4 (194,2;245,6)	77,2% (73,6;80,5)
<b>A/H3N2</b>	314,7 (296,8;333,6)	71,5% (69,3;73,5)	298,2 (268,4;331,3)	65,8% (61,9;69,6)
<b>B (Victoria)</b>	404,6 (386,6;423,4)	58,1% (55,8;60,4)	393,8 (362,7;427,6)	55,4% (51,3;59,4)
<b>B (Yamagata)</b>	601,8 (573,3;631,6)	61,7% (59,5;64,0)	386,6 (351,5;425,3)	45,6% (41,6;49,7)

N = Anzahl der Personen mit nach der Impfung verfügbaren Ergebnissen (für GMT)

N' = Anzahl der Personen mit Ergebnissen vor und nach der Impfung (für SCR)

<sup>1</sup>Nicht-Influenza-Kontrollimpfstoff

<sup>2</sup>Ergebnisse aus der Immunogenitäts-Subkohorte

<sup>3</sup> B (Yamagata) Stamm (nicht in Fluarix inkludiert)

### Gleichzeitige Verabreichung mit Pneumokokkenimpfstoffen:

In der klinischen Studie D-QIV-010 mit 356 Erwachsenen  $\geq 50$  Jahren mit einem Risiko für Influenza und Pneumokokkenerkrankungen erhielten die Personen Fluarix Tetra und einen 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff (PPV23) entweder gleichzeitig oder separat. Für alle 4 Fluarix Tetra Stämme und die 6 Pneumokokken-Serotypen (1,3,4,7F,14 und 19A), die in der vordefinierten Primäranalyse ausgewertet wurden, war die Immunantwort zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht unterlegen. Basierend auf einer deskriptiven Analyse für 6 weitere Pneumokokken-Serotypen (5,6B,9V,18C,19F und 23F) war die Immunantwort zwischen den Gruppen vergleichbar, mit 91,7% bis 100% und 90,7% bis 100% Personen, die seroprotektive Antikörper-Titer gegen diese Serotypen in beiden Gruppen erreichten.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nicht zutreffend

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Nichtklinische Daten weisen auf keine speziellen Gefahren für Menschen in konventionellen Studien hin, die in Bezug auf akute Toxizität, lokale Verträglichkeit, Toxizität bei wiederholter Gabe und reproduktive/Entwicklungstoxizität durchgeführt wurden.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Natriumchlorid, Natriummonohydrogenphosphat x  $12\text{H}_2\text{O}$ , Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid x  $6\text{H}_2\text{O}$ , RRR-  $\alpha$  - Tocopherolhydrogensuccinat, Polysorbat 80 (Tween 80), Octoxinol 10 (Triton X-100) sowie Wasser für Injektionszwecke.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Daten aus Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf der Impfstoff nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

1 Jahr.

Das Verfallsdatum des Impfstoffes ist auf dem Etikett und der Verpackung angegeben.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank bei  $+2\text{ }^{\circ}\text{C}$  bis  $+8\text{ }^{\circ}\text{C}$  lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Suspension in Fertigspritze (Glasart Typ I) mit einem Kolbenstopfen (grauer Butylkautschuk) mit ohne Nadeln in folgenden Packungsgrößen:

- mit 1 Nadel: Packungsgrößen zu 1 oder 10 Stück
- mit 2 Nadeln: Packungsgröße zu 1 Stück
- ohne Nadel: Packungsgrößen zu 1 oder 10 Stück

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht

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

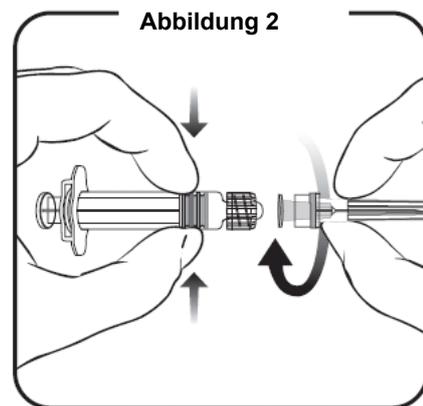
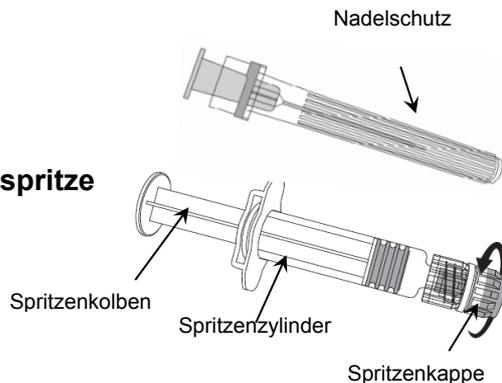
Der Impfstoff sollte bei der Verabreichung Zimmertemperatur haben. Vor Gebrauch schütteln. Überprüfen Sie den Impfstoff optisch vor der Anwendung.

### Anleitung für die Verabreichung des Impfstoffes in einer Fertigspritze

Um die Nadel auf der Spritze zu fixieren, beachten Sie die Abbildung unten.

#### Nadel

#### Fertigspritze



1. Halten Sie den Spritzenzylinder in einer Hand (vermeiden Sie, die Spritze am Kolben zu halten), drehen Sie die Spritzenkappe entgegen dem Uhrzeigersinn ab.
2. Um die Nadel an der Spritze anzubringen, drehen Sie die Nadel im Uhrzeigersinn in die Spritze bis sie fest sitzt (siehe Abbildung 2).
3. Entfernen Sie den Nadelschutz, der gelegentlich ein wenig fest sitzen kann.
4. Verabreichen Sie den Impfstoff.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Wien.

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 235552

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 25.04.2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2018

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

---

### **Zusatzinformation für Österreich:**

In Österreich erhältlich: 1 Fertigspritze. Eine oder 2 separate Nadel beiliegend.