

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:**

Fluad, Injektionssuspension in einer Fertigspritze  
Influenza-Impfstoff, Oberflächenantigene, inaktiviert, mit MF59C.1 als Adjuvans.  
(Saison 2019/2020)

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Oberflächenantigene des Influenzavirus (Hämagglutinin und Neuraminidase) der Stämme\*:

A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 – ähnlicher Stamm (A/Brisbane/02/2018, IVR-190)  
15 Mikrogramm HA\*\*

A/Kansas/14/2017 (H3N2) – ähnlicher Stamm (A/Kansas/14/2017, NYMC X-327)  
15 Mikrogramm HA\*\*

B/Colorado/06/2017 – ähnlicher Stamm (B/Maryland/15/2016, Wildtyp)  
15 Mikrogramm HA\*\*

\*vermehrt in befruchteten Hühnereiern aus gesundem Hühnerbestand mit MF59C.1 als Adjuvans  
\*\*Hämagglutinin

Adjuvans: MF59C.1, das ein exklusives Adjuvans ist): 9,75 mg Squalen; 1,175 mg Polysorbat 80;  
1,175 mg Sorbitantrioleat; 0,66 mg Natriumcitrat; 0,04 mg Citronensäure und Wasser für  
Injektionszwecke.

Für eine Dosis mit 0,5 ml

Dieser Impfstoff entspricht den WHO- Empfehlungen (nördliche Hemisphäre) und der EU-  
Entscheidung für die Saison 2019/2020.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Der Impfstoff ist eine milchig-weiße Suspension.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Aktive Immunisierung gegen Influenza für ältere Menschen (65 Jahre oder älter), besonders für Personen mit einem erhöhten Risiko für damit verbundene Komplikationen. Flud sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

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

#### Dosierung

Die Einzeldosis von 0,5 ml wird intramuskulär in den Deltamuskel verabreicht. Da ein Adjuvans vorhanden ist, muss die Injektion mit einer 25mm-Kanüle vorgenommen werden.

#### Art der Anwendung

Anweisungen zur Herstellung siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen einen der arzneilich wirksamen Bestandteile, gegen Bestandteile des Adjuvans, der Hilfsstoffe oder Rückstände (z.B. Eier oder Hühnereiweiß, wie etwa Ovalbumin) sowie bei jemandem, der eine anaphylaktische Reaktion auf vorangegangene Influenza-Impfungen hatte.

Der Impfstoff kann Rückstände folgender Substanzen enthalten: Kanamycin- und Neomycinsulfat, Formaldehyd, Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB), Bariumsulfat und Hydrocortison.

Bei Patienten mit fieberhaften Erkrankungen oder akuten Infektionen soll die Impfung verschoben werden.

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

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen müssen im Falle einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffs geeignete medizinische Behandlungs- und Beobachtungsmöglichkeiten sofort verfügbar sein.

Flud sollte unter keinen Umständen intravaskulär oder subkutan verabreicht werden.

Nach und sogar vor Impfungen können angstbedingte Reaktionen wie z. B. vasovagale Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingte Reaktionen als psychogene Antwort auf die Nadelinjektion auftreten. Diese können während der Erholungsphase von neurologischen Symptomen wie vorübergehende Sehstörung, Parästhesie und tonisch-klonischen Bewegungen der Gliedmaßen begleitet sein. Es sind Vorkehrungen zu treffen, um Verletzungen durch Bewusstlosigkeit vorzubeugen.

In Patienten mit endogener oder iatrogener Immunsuppression kann die Antikörperreaktion unzureichend sein.

Möglicherweise wird nicht bei allen geimpften Personen eine schützende Immunantwort hervorgerufen.

Bei bekannter Latex-Überempfindlichkeit:

Auch wenn in der Verschlusskappe der Spritze kein Naturkautschuklatex nachweisbar ist, kann eine sichere Anwendung von Fluad bei Personen, die gegenüber Latex empfindlich sind, nicht sicher belegt werden.

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

Klinische Daten zur simultanen Gabe mit anderen Impfstoffen liegen nicht vor.

Falls Fluad gleichzeitig mit anderen Impfstoffen verabreicht werden muss, sollte die Impfung an unterschiedlichen Gliedmaßen erfolgen. Bei simultaner Gabe können verstärkt Nebenwirkungen auftreten.

Bei Personen, die gleichzeitig mit trivalentem, inaktiviertem Influenza-Impfstoff und Pneumokokken-Impfstoff geimpft wurden, wurden mehr erfragte systemische Impfreaktionen beobachtet, als nach der Gabe von trivalentem, inaktiviertem Influenza-Impfstoff alleine.

Der Impferfolg kann während einer immunsuppressiven Therapie des Patienten eingeschränkt sein.

Nach einer Impfung gegen Influenza wurden falsch positive Ergebnisse bei serologischen Tests unter Verwendung der ELISA-Methode zum Nachweis von Antikörpern gegen HIV1, Hepatitis C und insbesondere zum Nachweis von Antikörpern gegen HTLV1 beobachtet. Mit der Western Blot Technik können die ELISA falsch positiven Resultate widerlegt werden. Die vorübergehend falsch positiven Reaktionen können durch die Impfung hervorgerufene IgM-Antwort bedingt sein.

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

Nicht zutreffend.

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Im Vergleich zu nicht-adjuvantierten Grippeimpfstoffen wurden leichte Impfreaktionen bei Fluad häufiger beobachtet.

##### Bei klinischen Studien festgestellte Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Fluad bei älteren Patienten wurde in sechsunddreißig (36) klinischen Studien bei Patienten  $\geq 65$  Jahre alt, wovon 19 randomisierte kontrollierte Studien und 17 unkontrollierte saisonale Studien waren, untersucht. Diese Datenbank enthält Sicherheitsdaten von 12.730 Probanden; 7532 Probanden, die Fluad erhielten und 5198 Probanden, die konventionelle trivalente Influenza-Impfstoffe (TIV) erhielten.

In dieser zusammenfassenden Analyse berichtete ein höherer Prozentsatz der Patienten, die Flud erhielten sowohl lokale als auch systemische Reaktionen nach der Immunisierung im Vergleich zu denen, die konventionelle TIV erhalten hatten. Dazu gehörten Schmerzen an der Injektionsstelle (26,1 vs 13,7%), lokale Empfindlichkeit (22,2 vs 12,2%), Erythem (3,2 vs 1,7%), Verhärtung (2,5 vs 1,2%) und Schwellung (1,6 vs 0,6%) zusätzlich zu Muskelschmerzen (11,0 vs 7,9%), Schüttelfrost (5,0 vs 4,0%), Müdigkeit (11,3% vs. 10,5%) und Unwohlsein (6,3% vs. 5,8%).

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden in klinischen Studien mit den folgenden Häufigkeiten beobachtet:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), einschließlich einzelner Berichte.

#### Erkrankungen des Nervensystems

*Sehr Häufig* ( $\geq 1/10$ ): Kopfschmerzen

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Häufig* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

*Häufig* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Schwitzen

*Gelegentlich* ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): Ausschlag

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

*Sehr Häufig* ( $\geq 1/10$ ): Muskelschmerzen

*Häufig* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Gelenkschmerzen

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

*Sehr Häufig* ( $\geq 1/10$ ): Empfindlichkeit, Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit

*Häufig* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Fieber, Unwohlsein, Schüttelfrost.

Lokalreaktionen: Rötung, Schwellung, Ekchymosen, Verhärtung.

Die meisten Reaktionen sind leicht oder mittelschwer und klingen innerhalb von 1 bis 2 Tagen spontan ab.

#### Nebenwirkungen nach der Vermarktung des Impfstoffes

Zu den Nebenwirkungen nach der Vermarktung des Impfstoffes, außer den Reaktionen, die auch in klinischen Studien beobachtet wurden, gehören:

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Asthenie, grippeartige Erkrankung.

Großflächiges Anschwellen der geimpften Extremität über eine Dauer von mehr als einer Woche, Cellulitis-ähnliche Reaktion an der Injektionsstelle (teilweise Schwellung, Schmerzen und Rötung eines Hautareals von mehr als 10 cm an der Injektionsstelle 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

Schmerzen in den Gliedmaßen, Muskelschwäche.

### Erkrankungen des Nervensystems

Enzephalomyelitis, Guillain-Barré-Syndrom, Krämpfe, Neuritis, Neuralgien, Parästhesien, Synkope, Präsynkope.

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

### Gefäßerkrankungen

Vaskulitis, die mit einer vorübergehenden Nierenbeteiligung einhergehen kann.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für 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](http://www.pei.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Es ist unwahrscheinlich, dass durch eine Überdosierung unerwünschte Nebenwirkungen auftreten.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Influenza-Impfstoffe, ATC Code: J07BB02

Die Immunantwort von Flud wurde in 16 randomisierten kontrollierten Studien untersucht, in denen 16 974 Patienten mit Flud (n=5 869) oder einem nicht adjuvantierten Impfstoff (n=5 236) geimpft wurden.

Die Schutzwirkung wird in der Regel innerhalb von 2-3 Wochen erreicht. Die Dauer der Immunität gegen homologe oder den Impfstämmen nahe verwandte Virusstämme ist nach der Impfung unterschiedlich, beträgt aber im Allgemeinen 6-12 Monate.

Obwohl keine vergleichenden Wirksamkeitsstudien durchgeführt wurden, wurde bei Flud eine stärkere Antikörperbildung festgestellt als bei Impfstoffen ohne Adjuvans, besonders ausgeprägt gegen Influenza-Antigene der Typen B und A/H3N2.

Diese gesteigerte Immunantwort ist vor allem bei älteren Menschen mit schwachen Abwehrkräften festzustellen und/oder bei Menschen, die unter chronischen Krankheiten leiden (Diabetes, Herz-/Kreislauf – Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege) und deswegen einem höheren Risiko den mit Influenza-assoziierten Komplikationen ausgesetzt sind. Ein vergleichbares Immunogenitätsprofil erhält man nach einer zweiten und dritten Immunisierung mit Flud.

Eine signifikante Erhöhung der Antikörper nach der Immunisierung mit Flud wurde auch in Bezug auf heterovariante Virusstämme, die sich in ihren Oberflächenantigenen von den im Impfstoff vorhandenen unterscheiden, nachgewiesen.

Die klinische Wirksamkeit von Flud wurde in zwei Beobachtungsstudien untersucht.

### **Beobachtungsstudien:**

Bei der ersten Studie (Study C70P1) handelte es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, die in der Grippezeit der Jahre 2006-07, 2007-08 und 2008-09 in 5 norditalienischen Gesundheitsbezirken durchgeführt wurde. Als Studienziel wurde das relative Risiko bewertet, welches Patienten ab 65 Jahren, die entweder mit Flud oder einem nicht adjuvantierten Impfstoff geimpft wurden, in der Grippezeit haben, aufgrund von Grippe oder Pneumonie in ein Krankenhaus eingewiesen zu werden. Mit welchem Grippeimpfstoff der jeweilige Studienpatient geimpft wurde, Flud oder einem nicht adjuvantierten Impfstoff, wurde vom jeweiligen Gesundheitsdienstleister auf Grundlage der vor Ort gültigen Impfrichtlinie für saisonale Grippe entschieden. In die mehrjährige Studie wurden 107 661 ältere (mindestens 65 Jahre alt) Patienten aufgenommen und 43 667 dieser Patienten nahmen länger als 1 Jahr teil. Insgesamt wurden 88 449 Dosen Flud und 82 539 Dosen eines nicht adjuvantierten Impfstoffs verabreicht. Zuvor definierte Zeitfenster während der Grippezeit wurden verwendet, um den primären Endpunkt eines Krankenhausaufenthaltes aufgrund von Grippe oder Pneumonie zu bestimmen. Eine Laborbestätigung der Grippe wurde nicht durchgeführt. Aufgrund der vor Ort geltenden Impfrichtlinie hatten Patienten, die mit Flud geimpft wurden, oft einen schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand als Patienten, die einen nicht adjuvantierten Impfstoff erhielten. Nach Berücksichtigung der Störvariablen (Gesundheitszustand bei Studienbeginn, sonstiges) war das Risiko eines Krankenhausaufenthaltes aufgrund von Grippe oder Pneumonie bei Flud im Vergleich zum nicht adjuvantierten Impfstoff um 25 % niedriger (relatives Risiko = 0,75, 95%-Konfidenzintervall: <0,57/0,98)

Bei der zweiten Studie (Studie V70-49OBTP) handelte es sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie, in der die Impfwirksamkeit von Flud, einem nicht adjuvantierten Vergleichsimpfstoff bzw. keinem Impfstoff untersucht wurde. Mithilfe von Grippe-tests, die in British Columbia an einer von drei zentralen Gesundheitsdienstleistern versorgten Bevölkerungsgruppe durchgeführt und in einem Zentrallabor der Provinz analysiert wurden, wurden die Fall- und Kontrollpatienten bestimmt. Insgesamt wurden 84 Fallpatienten und 198 Kontrollpatienten im Alter von mindestens 65 Jahren aufgenommen (165 waren mit Flud geimpft, 62 mit einem nicht adjuvantierten Grippeimpfstoff und 55 Patienten waren nicht geimpft). Bei der Mehrheit der Teilnehmer lag mindestens eine chronische Erkrankung (89 %) vor. Zu den häufigsten vorliegenden chronischen Erkrankungen gehörten Herzerkrankungen (72 %) gefolgt von neurologischen Beschwerden (39 %) und Erkrankungen der Luftwege (30 %). Grippefälle waren definiert als eine durch RT-PCR bestätigte Grippe nach Beginn einer grippeähnlichen Erkrankung (ILI). Kontrollen waren Personen mit ähnlichen Merkmalen, aber mit negativem Grippe-test. Nach Berücksichtigung der Störvariablen (Alter, Geschlecht, Aufenthalt in einer Langzeitpflegeeinrichtung, chronische Erkrankungen, Region und Testwoche)

betrug die absolute Impfwirksamkeit von Flud 58 % (KI: 5-82,  $p < 0,04$ ), der nicht adjuvantierte Grippeimpfstoff war nicht wirksam. Die relative Impfstoffwirksamkeit für Flud betrug 63 % (KI: 4-86,  $P = 0,04$ ) im Vergleich zu dem nicht adjuvantierten Grippeimpfstoff.

#### **Randomisierte kontrollierte interventionelle Studien:**

Studie V70-27-01 ist eine große randomisierte, kontrollierte, beobachterverblindete, multizentrische Phase-III-Studie, die die Immunogenität, die Sicherheit und die Konsistenz von drei aufeinanderfolgend produzierten Flud-Chargen im Vergleich zu einem nicht adjuvantierten Impfstoff bewertet. Die Studie wurde in der Saison 2010 - 2011 durchgeführt. Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1:3 randomisiert und erhielten eine 0,5-ml-Einzeldosis der 3 fortlaufenden Flud-Chargen oder einer einzelnen Charge eines nicht adjuvantierten Grippeimpfstoffs. Alle Patienten wurden nach der Impfung circa ein Jahr lang beobachtet.

Insgesamt wurden 7 082 Patienten randomisiert und geimpft, dabei gehörten jeweils 3 541 Patienten zur gepoolten Flud-Gruppe und zur Gruppe des nicht adjuvantierten Impfstoffs. Insgesamt wurden 2 573 Patienten (1 300 in der Flud-Gruppe und 1 273 in der Gruppe des nicht adjuvantierten Impfstoffs) als „Hochrisiko“-Patienten eingestuft (chronische Grunderkrankungen wie kongestive Herzinsuffizienz, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Asthma, hepatische Erkrankung, Niereninsuffizienz und/oder neurologische/neuromuskuläre oder Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus).

Das primäre Ziel einer Überlegenheit von Flud im Vergleich zum nicht adjuvantierten Impfstoff wurde nicht für alle homologen Stämme erreicht. Das ebenfalls primäre Ziel einer Nichtunterlegenheit von Flud im Vergleich zum nicht adjuvantierten Impfstoff wurde für alle homologen Stämme erreicht. Am Tag 22 nach der Impfung wurden jedoch bei allen drei homologen Grippestämmen signifikant höhere HI-Titerwerte bei Patienten beobachtet, die Flud anstelle des nicht adjuvantierten Grippeimpfstoff erhalten hatten (Tabelle 1). Für Hochrisikopatienten mit vordefinierten Komorbiditäten waren die Ergebnisse ähnlich. Immunogenitätsdaten belegten ähnliche Antikörperantworten für die Flud-Chargen. CHMP-Kriterien wurden für Flud eingehalten.

Zusätzlich wurde Flud in einer Teilgruppe von Patienten ( $n = 1\ 649$  Patienten) mit dem nicht adjuvantierten Grippeimpfstoff in Bezug auf heterologe Stämme verglichen, d. h. Grippevarianten desselben Typs/Untertyps, die nicht in der Impfstoffzusammensetzung enthalten waren (sekundäres Ziel). Am Tag 22 wurde eine Überlegenheit von Flud im Vergleich zum nicht adjuvantierten Grippeimpfstoff nicht für alle 3 heterologen Stämme erreicht, die Nichtunterlegenheit wurde jedoch am Tag 22 für alle 3 heterologen Stämme nachgewiesen. Für Hochrisikopatienten waren die Ergebnisse ähnlich (609 Patienten).

**Tabelle 1: GMTs und Impfstoffgruppenrelationen nach der Impfung – HI-Assay**

Studie	Antigen	Fluad		Nicht adjuvantierter Impfstoff		Impfstoffgruppenrelation (95-%-KI)
		N	GMT (95-%- KI)	N	GMT (95-%- KI)	
<b>Alle Patienten<sup>a</sup></b>	H3N2	3225	544 (513- 575)	3256	337 (319- 357)	1,61 (1,52-1,7) <sup>§</sup>
	H1N1	3225	198 (185- 211)	3257	141 (132- 150)	1,4 (1,32-1,49) <sup>§</sup>
	B	3227	55 (52- 58)	3259	48 (46-51)	1,15 (1,08-1,21) <sup>§</sup>
<b>Hochrisikopatienten<sup>a</sup></b>	H3N2	1194	519 (477- 565)	1190	331 (304- 360)	1,57 (1,44-1,72) <sup>§</sup>
	H1N1	1194	221 (201- 243)	1190	161 (146- 177)	1,38 (1,25-1,52) <sup>§</sup>
	B	1195	61 (56- 66)	1190	54 (50-59)	1,12 (1,03-1,21) <sup>§</sup>

HI: Hämagglutinationsinhibitionstest, GMT: Geometrisches Mittel des HI-Titers, KI: Konfidenzintervall

<sup>a</sup>GMTs und Impfstoffgruppe/GMT-Relationen (Fluad: nicht adjuvantierter Grippeimpfstoff) nach der Impfung (Tag 22) (Fluad: nicht adjuvantierter Grippeimpfstoff) nach der Impfung (Tag 22) werden unter Berücksichtigung von Ausgangstitern, Land und Altersgruppe angepasst; Per-Protokoll-Population.

<sup>§</sup> Da der untere Grenzwert des 95-%-KI der Impfstoffgruppenrelation größer als 1 ist, wird davon ausgegangen, dass die HI-Titer nach der Impfung mit Fluad höher sind als die des nicht adjuvantierten Grippeimpfstoffs.

Eine spezifische Sicherheitsanalyse für die „Hochrisiko“-Population wurde nicht durchgeführt. In der gesamten Population berichtete in der Fluad-Gruppe im Vergleich zur Gruppe des nicht adjuvantierten Impfstoffs ein höherer Prozentanteil an Patienten über lokale Reaktionen (32 % vs. 17 %) und systemischen Reaktionen (32 % vs. 26 %). Das allgemeine Sicherheitsprofil zeigte ähnliche Inzidenzen unerwünschter Ereignisse sowie schwerwiegender unerwünschter Ereignisse für Fluad und für den nicht adjuvantierten Grippeimpfstoff.

Die zweite Studie (M63P1) ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, beobachterverblindete, multizentrische Phase-II-Studie zur Bewertung der Immunogenität und Sicherheit von Fluad bei Patienten ab 65 Jahren mit chronischen Grunderkrankungen. Es wurden 350 gebrechliche ältere Patienten aufgenommen, die in einem Randomisierungsverhältnis von 1:1 Fluad (n=175) oder einen nicht adjuvantierten Grippeimpfstoff (n=175) erhielten. Alle Patienten hatten chronische Grunderkrankungen wie kongestive Herzinsuffizienz, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung

(COPD) oder Asthma, Leber- oder Niereninsuffizienz, Arteriosklerose oder Diabetes mellitus und rheumatoide Arthritis.

Der GMT gegen den A/H3N2-Grippestamm 21 Tage nach Verabreichung von Fluad erfüllte im Vergleich zum nicht adjuvantierten inaktivierten Grippe-Spaltimpfstoff nicht die Überlegenheitskriterien (primäres Ziel). Serokonversion wurde für 85 % (A/H3N2), 87 % (A/H1N1) und 88 % (B) der Patienten erreicht. CHMP-Kriterien bezüglich Wirksamkeit wurden mit Fluad erfüllt.

Bei Fluad wurden im Vergleich zum nicht adjuvantierten Grippeimpfstoff ein geringer Anstieg von hauptsächlich leichter lokaler Reaktogenität und ein geringfügig höherer Prozentsatz systemischer Reaktionen beobachtet. Das allgemeine Sicherheitsprofil zeigte ähnliche Inzidenzen unerwünschter Ereignisse sowie schwerwiegender unerwünschter Ereignisse für Fluad und für den nicht adjuvantierten Grippeimpfstoff.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nicht zutreffend.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur 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 unter 2.

Andere Hilfsstoffe: 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. Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

0,5 ml Suspension in Fertigspritze (Typ I Glas) mit oder ohne Kanüle.

Packung zu 1 mit oder ohne Kanüle.

Packung zu 10 mit oder ohne Kanüle.

Die Spritze ohne Nadel kann mit einem Luer Lock System ausgestattet sein.

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 vor der Verabreichung auf Zimmertemperatur gebracht werden. Vor Gebrauch leicht schütteln.

Nach dem Schütteln ist Fluvad eine milchig-weiße Suspension.

Kontrollieren Sie vor der Verabreichung den Inhalt jeder Fluvad Fertigspritze visuell auf Partikel oder Verfärbungen. Falls solche Merkmale beobachtet werden, darf der Inhalt nicht verabreicht werden.

Bei Verwendung einer Fertigspritze ohne mitgelieferte Kanüle entfernen Sie die Schutzkappe von der Spritze und setzen Sie danach eine passende Kanüle zur Verabreichung auf.

Bei Luer Lock Spritzen entfernen Sie die Schutzkappe, indem Sie sie gegen den Uhrzeigersinn drehen. Sobald Sie die Schutzkappe entfernt haben, befestigen Sie eine Kanüle an der Spritze, indem Sie sie im Uhrzeigersinn drehen, bis sie einrastet. Sobald die Kanüle eingerastet ist, entfernen Sie den Nadelschutz und verabreichen den Impfstoff.

Der Impfstoff darf nicht verabreicht werden, falls er zuvor eingefroren war.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Seqirus S.r.l., Via del Pozzo 3/A, S. Martino, 53035 Monteriggioni, Siena, Italien.

Mitvertrieb:

Seqirus GmbH

Emil-von-Behring-Straße 76, 35041 Marburg, Deutschland

Telefon: 0800 26201090

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

PEI.H.01444.01.1

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

05.07.2000

21.05.2010

**10. STAND DER INFORMATION**

07.2019