

FACHINFORMATION

▼ 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

Efluelda Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Tetravalenter Influenza-Spaltimpfstoff (inaktiviert), 60 Mikrogramm HA/Stamm

Saison 2018/2019

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Influenza-Viren (inaktiviert, gespalten) der folgenden Stämme*:

A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 – ähnlicher Stamm (A/Michigan/45/2015, NYMC X-275).....	60 Mikrogramm HA**
A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) – ähnlicher Stamm (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 IVR-186.....	60 Mikrogramm HA**
B/Colorado/6/2017 – ähnlicher Stamm (B/Maryland/15/2016 NYMC BX-69A)	60 Mikrogramm HA**
B/Phuket/3073/2013 – ähnlicher Stamm (B/Phuket/3073/2013, Wildtyp).....	60 Mikrogramm HA**

Pro Dosis zu 0,7 ml

* gezüchtet in befruchteten Hühnereiern

** Hämagglutinin

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

Efluelda kann Spuren von Eibestandteilen, wie z. B. Ovalbumin, sowie Formaldehyd enthalten, die während des Herstellungsprozesses verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension in einer Fertigspritze.

Nach vorsichtigem Schütteln ist Efluelda eine farblose, opaleszierende Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Efluelda ist indiziert für die aktive Immunisierung von Erwachsenen ab 60 Jahren zur Prävention einer Influenza-Erkrankung.

Die Anwendung von Efluelda sollte gemäß den offiziellen Impfeempfehlungen für Influenza erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bei Erwachsenen ab 60 Jahren: eine Dosis zu 0,7 ml.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Efluelda bei Kindern unter 18 Jahren sind nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Dieser Impfstoff wird vorzugsweise intramuskulär gegeben, kann jedoch auch subkutan verabreicht werden.

Für die intramuskuläre Injektion wird der Bereich des *M. deltoideus* empfohlen. Der Impfstoff sollte nicht in die Glutealregion oder in Bereiche injiziert werden, in denen ein größerer Nervenstrang verlaufen könnte.

Hinweise zur Vorbereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen andere Komponenten, von denen möglicherweise Spuren enthalten sind, wie z. B. Eibestandteile (Ovalbumin, Hühnereiweiß) und Formaldehyd.

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.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen müssen für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Verabreichung des Impfstoffs geeignete medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten jederzeit bereitstehen.

Efluelda darf unter keinen Umständen intravasal verabreicht werden.

Bei Patienten mit einer akuten fieberhaften Erkrankung sollte die Impfung verschoben werden, bis das Fieber abgeklungen ist.

Falls innerhalb von 6 Wochen nach einer früheren Influenzaimpfung ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS) aufgetreten ist, sollte die Entscheidung über eine Anwendung von Efluelda auf einer sorgfältigen Nutzen-Risikoeinschätzung basieren.

Wie bei anderen intramuskulär anzuwendenden Impfstoffen ist bei der Verabreichung des Impfstoffs an Patienten mit einer Thrombozytopenie oder einer Blutgerinnungsstörung Vorsicht geboten, da es nach einer intramuskulären Injektion bei diesen Patienten zu Blutungen kommen kann.

Als psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion kann es nach oder sogar vor einer Impfung zu einer Synkope (Ohnmacht) kommen. Es sind entsprechende Vorkehrungen zu treffen, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern und Ohnmachtsreaktionen zu behandeln.

Bei Patienten mit endogener oder therapiebedingter Immunsuppression ist die Immunantwort möglicherweise nicht ausreichend.

Wie bei allen Impfstoffen wird möglicherweise nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort hervorgerufen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden weder Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt noch entsprechende Daten zur Beurteilung der gleichzeitigen Anwendung von Efluelda mit anderen Impfstoffen erhoben.

Falls Efluelda zeitgleich mit anderen injizierbaren Impfstoffen verabreicht werden muss, sind für die Immunisierung unterschiedliche Gliedmaßen zu verwenden.

Bei einer gleichzeitigen Anwendung ist zu beachten, dass Nebenwirkungen verstärkt werden können.

Die Immunantwort kann bei gleichzeitiger immunsuppressiver Behandlung reduziert sein.

Nach der Influenzaimpfung wurden falsch positive Ergebnisse bei serologischen Tests mit dem ELISA-Verfahren zum Nachweis von Antikörpern gegen HIV-1, Hepatitis C und insbesondere HTLV-1 beobachtet. Die Ergebnisse des ELISA-Tests sollten durch einen geeigneten Western-Blot-Test bestätigt oder widerlegt werden. Die vorübergehenden falsch positiven Reaktionen könnten auf eine durch den Influenza-Impfstoff hervorgerufene unspezifische IgM-Antwort zurückzuführen sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Efluelda ist nur für die Anwendung bei Erwachsenen ab 60 Jahren indiziert.

Efluelda wurde nicht bei Schwangeren oder stillenden Frauen klinisch untersucht.

Schwangerschaft

Inaktivierte Influenza-Impfstoffe in der Standarddosierung (15 µg Hämagglutinin je Virusstamm pro Dosis) können in allen Schwangerschaftsstadien angewendet werden. Für das zweite und dritte Trimenon stehen im Vergleich zum ersten Schwangerschaftsdrittel mehr Daten zur Sicherheit zur Verfügung. Daten aus der weltweiten Anwendung von inaktivierten Influenza-Impfstoffen in der Standarddosierung weisen auf keine negativen impfstoffbedingten Auswirkungen für das ungeborene Kind oder für die Schwangere hin. Es liegen jedoch für die Anwendung von Influenza-Impfstoffen mit 60 µg Hämagglutinin je Virusstamm pro Dosis bei Schwangeren nur sehr begrenzte Daten vor.

Stillzeit

Efluelda kann während der Stillzeit angewendet werden. Basierend auf Erfahrungen mit standarddosierten Influenza-Impfstoffen werden keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene erwartet.

Fertilität

Efluelda wurde nicht hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen untersucht.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Angaben zu Nebenwirkungen beruhen auf Daten aus zwei klinischen Studien mit Efluelda sowie auf den Erfahrungen aus der klinischen Prüfung und nach Markteinführung des trivalenten hochdosierten Influenza-Spaltimpfstoffs (inaktiviert) (TIV-HD).

Die Sicherheit von Efluelda wurde im Rahmen einer gepoolten Analyse von zwei klinischen Studien (QHD00013 und QHD00011) bewertet, in denen 2.549 Erwachsene ab 60 Jahren (378 Erwachsene im Alter von 60 bis 64 Jahren und 2.171 Erwachsene ab 65 Jahren) Efluelda erhielten.

Die am häufigsten nach Anwendung von Efluelda auftretenden Reaktionen waren Schmerzen an der Injektionsstelle, die von 42,6 % der Studienteilnehmer angegeben wurden, gefolgt von Myalgie (23,8 %), Kopfschmerzen (17,3 %) und Unwohlsein (15,6 %). Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb der ersten 3 Tage nach der Impfung auf und klangen innerhalb von 3 Tagen nach Beginn ab. Die Intensität der meisten dieser Reaktionen war mild bis mäßig ausgeprägt.

Insgesamt waren Nebenwirkungen bei Studienteilnehmern ab 65 Jahren im Allgemeinen seltener als bei Studienteilnehmern im Alter von 60 bis 64 Jahren.

Im Vergleich zum standarddosierten Impfstoff war die Reaktogenität von Efluelda leicht erhöht, aber es wurde kein größerer Unterschied in der Intensität beobachtet.

b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Daten stellen eine Zusammenfassung der Häufigkeiten der Nebenwirkungen dar, die nach der Impfung mit Efluelda dokumentiert wurden, sowie Nebenwirkungen aus der klinischen Entwicklung

und den Erfahrungen nach Markteinführung des TIV-HD (in der nachstehenden Tabelle mit * gekennzeichnet).

Der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitskriterien zugrunde gelegt:

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 ($< 1/10.000$);

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

NEBENWIRKUNGEN	HÄUFIGKEIT
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Schmerzen an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Unwohlsein	Sehr häufig
Schwellung an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, blauer Fleck an der Injektionsstelle, Fieber ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), Schüttelfrost	Häufig
Juckreiz an der Injektionsstelle, Müdigkeit	Gelegentlich
Asthenie	Selten
Brustkorbschmerz	Nicht bekannt*
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Myalgie	Sehr häufig
Muskelschwäche ^a	Gelegentlich
Arthralgie, Schmerz in den Extremitäten	Selten
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Kopfschmerzen	Sehr häufig
Lethargie ^a	Gelegentlich
Schwindelgefühl, Parästhesie	Selten
Guillain-Barré-Syndrom (GBS), Konvulsion, Fieberkrämpfe, Myelitis (einschließlich Enzephalomyelitis und Myelitis transversa), Fazialislähmung (Bell-Parese), Optikusneuritis/Neuropathie des Nervus opticus, Brachial-Neuritis, Synkope (unmittelbar nach der Impfung)	Nicht bekannt*
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Thrombozytopenie, Lymphadenopathie	Nicht bekannt*
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Husten, Schmerzen im Oropharynx	Gelegentlich

NEBENWIRKUNGEN	HÄUFIGKEIT
Rhinorrhö	Selten
Atemnot, Giemen, Engegefühl im Hals	Nicht bekannt*
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Dyspepsie ^a	Gelegentlich
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Pruritus, Urtikaria, Nachtschweiß, Ausschlag	Selten
Anaphylaxie, andere allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Angioödem)	Nicht bekannt*
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Flush	Selten
Vaskulitis, Vasodilatation	Nicht bekannt*
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	
Vertigo	Selten
<i>Augenerkrankungen</i>	
Augenhyperämie	Selten

^a Dyspepsie, Lethargie und Muskelschwäche wurden mit TIV-HD in der QHD00013-Studie beobachtet.

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:

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
 Fax: +43 (0) 50 555 36207

Website: www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

Bei der Anwendung des TIV-HD wurden Fälle mit einer Verabreichung von mehr als der empfohlenen Dosis bei Personen unter 60 Jahren aufgrund eines Medikationsfehlers berichtet. Wenn Nebenwirkungen gemeldet wurden, stimmten die Angaben mit dem bekannten Sicherheitsprofil des TIV-HD überein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Influenzaimpfstoff, ATC-Code: J07BB02.

Es wird eine jährliche Influenzaimpfung empfohlen, da die Immunität im Jahr nach der Impfung zurückgeht und sich die zirkulierenden Influenza-Virusstämme von Jahr zu Jahr verändern.

Pharmakodynamische Wirkungen

Immunogenität - QHD00013

Eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, modifiziert doppelblinde klinische Phase-III-Studie wurde in den USA bei Erwachsenen ab 65 Jahren durchgeführt.

Ziel war es, die Nichtunterlegenheit von Efluelda gegenüber TIV-HD nachzuweisen, durch die Beurteilung der geometrischen Mittelwerte der Titer (GMT) von Hämagglutinin-inhibierenden (HAI-)Antikörpern an Tag 28 sowie der Serokonversionsraten.

Insgesamt 2.670 Erwachsene ab 65 Jahren wurden randomisiert und erhielten entweder eine Dosis Efluelda oder eine Dosis TIV-HD (eine von zwei Formulierungen des Vergleichsimpfstoffs [TIV-HD1 oder TIV-HD2]). Jede TIV-HD-Formulierung enthielt eine B-Linie, die einem der beiden B-Linien in Efluelda entspricht (entweder einen B-Stamm der Yamagata-Linie oder einen B-Stamm der Victoria-Linie).

Die Ergebnisse zur Immunogenität sind in nachstehender **Tabelle 1** zusammengefasst.

Tabelle 1: Studie 1^a: Analysen zur Nichtunterlegenheit von Efluelda im Vergleich zu TIV-HD mittels der GMT der HAI-Antikörper nach der Impfung und der Serokonversionsraten bei Erwachsenen ab 65 Jahren, *Per-Protocol*-Analysegruppe

Influenza-Stamm	GMT			GMT-Verhältnis	Serokonversionsrate (Prozentsatz) ^b			Unterschied der Serokonversionsraten	Festgelegte Nichtunterlegenheitskriterien erfüllt? ^f
	Efluelda N ^c =1.679-1.680 (95 %-KI)	TIV-HD1 ^d (B1 Victoria) N ^c =423 (95 %-KI)	TIV-HD2 ^e (B2 Yamagata) N ^c =430 (95 %-KI)	Efluelda über TIV-HD (95 %-KI)	Efluelda N ^c =1.668 -1.669 (95 %-KI)	TIV-HD1 ^d (B1 Victoria) N ^c =420-421 (95 %-KI)	TIV-HD2 ^e (B2 Yamagata) N ^c =428 (95 %-KI)	Efluelda minus TIV-HD (95 %-KI)	
A (H1N1) ^g	312 (292; 332)	374 (341; 411)		0,83 (0,744; 0,932)	50,4 (48,0; 52,8)	53,7 (50,2; 57,1)		-3,27 (-7,37; 0,86)	Ja
A (H3N2) ^g	563 (525; 603)	594 (540; 653)		0,95 (0,842; 1,066)	49,8 (47,3; 52,2)	50,5 (47,1; 53,9)		-0,71 (-4,83; 3,42)	Ja
B1 (Victoria)	516 (488; 545)	476 (426; 532)	--	1,08 (0,958; 1,224)	36,5 (34,2; 38,9)	39,0 (34,3; 43,8)	--	-2,41 (-7,66; 2,70)	Ja
B2 (Yamagata)	578 (547; 612)	--	580 (519; 649)	1,00 (0,881; 1,129)	46,6 (44,2; 49,0)	--	48,4 (43,5; 53,2)	-1,75 (-7,04; 3,53)	Ja

^a NCT03282240

^b Serokonversionsraten: Für Studienteilnehmer mit einem Titer von < 10 (1/dil) vor der Impfung der Anteil der Teilnehmer mit einem Titer von ≥ 40 (1/dil) nach der Impfung und für Studienteilnehmer mit einem Titer von ≥ 10 (1/dil) vor der Impfung der Anteil der Teilnehmer, bei denen sich der Titer nach der Impfung im Vergleich zum Wert davor mindestens vervierfacht hat.

^c N ist die Anzahl der geimpften Teilnehmer, für die Daten zum aufgeführten immunologischen Endpunkt vorliegen.

^d TIV-HD1 enthielt A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) und B/Brisbane/60/2008 (B1, Victoria-Linie).

^e TIV-HD2 enthielt A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) und B/Phuket/3073/2013 (B2, Yamagata-Linie).

^f Festgelegtes Nichtunterlegenheitskriterium für die Serokonversionsraten: Die Untergrenze des zweiseitigen 95%-KI für den Unterschied der Serokonversionsraten (Efluelda minus TIV-HD) beträgt > -10 %. Festgelegtes Nichtunterlegenheitskriterium für das GMT-Verhältnis: Die Untergrenze des 95%-KI für das GMT-Verhältnis (Efluelda dividiert durch TIV-HD) beträgt > 0,667.

^g Für den A-Stamm-Vergleich wurden TIV-HD1 und TIV-HD2 zu einer TIV-HD-Gruppe zusammengefasst und mit Efluelda verglichen.

Bezüglich der GMT und der Serokonversionsraten für die häufigen Influenzastämme erwies sich Efluelda als genauso immunogen wie TIV-HD. Darüber hinaus induzierte Efluelda im Vergleich zu TIV-HD, der die entsprechende B-Linie nicht enthielt, eine überlegene Immunantwort in Hinblick auf die zusätzliche B-Linie.

Angesichts des Nachweises der statistisch vergleichbaren Immunogenität zwischen TIV-HD und Efluelda können die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Effektivität des TIV-HD auf Efluelda übertragen werden.

QHD00011

Eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, modifizierte doppelblinde, klinische Phase-III-Studie wurde in Europa an Erwachsenen ab 60^oJahren zum Nachweis der Überlegenheit von Efluelda gegenüber QIV-SD für alle Stämme durchgeführt. Die Überlegenheit wurde anhand der geometrischen Mittelwerte (GMT) von Hämagglutinin-inhibierenden (HAI-)Antikörpern an Tag^o28 bei Erwachsenen im Alter von 60 bis 64^oJahren und bei Erwachsenen ab 65^oJahren beurteilt.

Insgesamt wurden 1.539^oErwachsene (760^oErwachsene im Alter von 60 bis 64^oJahren und 779^oErwachsene ab 65^oJahren) randomisiert und erhielten entweder eine Dosis Efluelda oder eine Dosis QIV-SD.

Tabelle 2: Studie 2^a: Analysen zur Überlegenheit von Efluelda im Vergleich zu QIV-SD mittels der GMT der HAI-Antikörper nach der Impfung bei Erwachsenen im Alter von 60–64° Jahren und ab 65° Jahren, vollständiger Analysesatz

Influenza-Stamm	Erwachsene im Alter von 60 bis 64° Jahren			Festgelegte Überlegenheitskriterien erfüllt? ^c	Erwachsene ab 65° Jahren			Festgelegte Überlegenheitskriterien erfüllt? ^c
	GMT		GMT-Verhältnis		GMT		GMT-Verhältnis	
	Efluelda N ^b =°376–377 (95°%-KI)	QIV-SD N ^b =°377 (95°%-KI)	Efluelda über QIV-SD (95°%-KI)		Efluelda N ^b = 392 (95°%-KI)	QIV-SD N ^b = 381 (95°%-KI)	Efluelda über QIV-SD (95°%-KI)	
A (H1N1)	471 (416; 533)	248 (217; 283)	1,90 (1,58; 2,28)	Ja	286 (250; 326)	162 (139; 190)	1,76 (1,44; 2,15)	Ja
A (H3N2)	303 (262; 350)	178 (154; 206)	1,70 (1,38; 2,08)	Ja	324 (281; 374)	151 (129; 176)	2,15 (1,74; 2,65)	Ja
B1 (Victoria)	497 (450; 548)	330 (297; 367)	1,51 (1,30; 1,74)	Ja	405 (366; 447)	262 (236; 291)	1,55 (1,34; 1,79)	Ja
B2 (Yamagata)	766 (690; 849)	433 (391; 480)	1,77 (1,53; 2,04)	Ja	536 (485; 592)	305 (274; 340)	1,76 (1,52; 2,03)	Ja

^aNCT04024228.

^bN ist die Anzahl der Teilnehmer, für die Daten für den betrachteten Endpunkt vorliegen.

^cAuf Überlegenheit wurde geschlossen, wenn die Untergrenze des zweiseitigen 95°%-KI des GMT-Verhältnisses zwischen den Gruppen (QIV-HD/QIV-SD) für jeden Stamm und in jeder Altersgruppe >°1 war.

Die Ergebnisse der Wirksamkeit und Effektivität von TIV-HD werden daher auf Efluelda übertragen, da der Nachweis einer statistisch vergleichbaren Immunogenität zwischen TIV-HD und Efluelda bei Erwachsenen ab 65° Jahren (QHD00013) und ähnliche Immunreaktionen bei Erwachsenen im Alter von 60 bis 64° Jahren und bei Erwachsenen ab 65° Jahren (QHD00011) beobachtet wurden.

Darüber hinaus induzierte Efluelda bei Erwachsenen im Alter von 60 bis 64° Jahren und bei Erwachsenen ab 65° Jahren 28° Tage nach der Impfung eine Immunantwort, die jenen durch QIV-SD induzierten Immunantworten bei allen 4° Virusstämmen überlegen war.

Zulassungsrelevante klinische Wirksamkeit (FIM12)

Bei FIM12 handelte es sich um eine multizentrische, doppelblinde Wirksamkeitsstudie, die in den USA und Kanada durchgeführt wurde. Erwachsene ab 65 Jahren wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und

erhielten entweder TIV-HD oder einen Impfstoff mit Standarddosierung. Die Studie wurde über zwei Influenzasaisons (2011/2012 und 2012/2013) durchgeführt, um das Auftreten einer laborbestätigten Influenza, die durch einen beliebigen Typ/Subtyp des Influenzavirus hervorgerufen wurde, in Verbindung mit grippeähnlicher Erkrankung als primärem Endpunkt zu beurteilen.

Die Teilnehmer wurden ab 2 Wochen nach der Impfung ungefähr 7 Monate lang sowohl aktiv als auch passiv hinsichtlich des Auftretens einer Atemwegserkrankung überwacht. War eine Atemwegserkrankung aufgetreten, wurden zur Analyse Nasopharyngealabstriche angefertigt; die Anfallsraten und die Wirksamkeit des Impfstoffs wurden berechnet. Das vorab festgelegte statistische Überlegenheitskriterium für den primären Endpunkt (Untergrenze des zweiseitigen 95%-KI der Impfstoffwirksamkeit für TIV-HD im Vergleich zur Standarddosis beträgt > 9,1 %) wurde erfüllt.

Tabelle 3: Relative Impfwirksamkeit zur Prävention von grippeähnlichen Erkrankungen^a bei Erwachsenen ≥ 65 Jahren

	Hochdosierter Impfstoff N ^b =15.892 n ^c (%)	Standarddosierter Impfstoff N ^b =15.911 n ^c (%)	Relative Wirksamkeit % (95%-KI)
Laborbestätigte Influenza ^d , hervorgerufen durch:			
- Beliebigen Typ/Subtyp^e	227 (1,43)	300 (1,89)	24,2 (9,7; 36,5)
- Ähnliche Virusstämme wie die im Impfstoff enthaltenen	73 (0,46)	113 (0,71)	35,3 (12,4; 52,5)

^a Auftreten mindestens eines der folgenden Atemwegssymptome: Halsschmerzen, Husten, Sputumproduktion, Giemen oder Atemnot; einhergehend mit mindestens einem der folgenden systemischen Anzeichen oder Symptome: Körpertemperatur > 37,2 °C, Schüttelfrost, Müdigkeit, Kopfschmerzen oder Myalgie

^b N ist die Anzahl der geimpften Teilnehmer in der *Per-Protocol*-Analysegruppe für die Wirksamkeitsbeurteilungen

^c n ist die Anzahl der Teilnehmer mit einer grippeähnlichen Erkrankung gemäß Definition im Prüfplan, die im Labor bestätigt wurde

^d Laborbestätigt: mittels Kultur oder Polymerase-Kettenreaktion bestätigt

^e Primärer Endpunkt

Wirksamkeitsstudien

Randomisierte klinische Studien

Im Rahmen einer cluster-randomisierten, kontrollierten klinischen Studie in US-amerikanischen Pflegeheimen wurde während der Influenzasaison 2013/2014 bei 53.008 Personen der relative Effekt des TIV-HD gegenüber einem Influenzaimpfstoff mit Standarddosierung bezüglich der Hospitalisierungen beurteilt.

Während der Saison 2013/2014 war die Inzidenz von Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Atemwegserkrankung (primärer Zielparameter) in Einrichtungen, wo die Bewohner TIV-HD erhielten, im

Vergleich zu den Influenzaimpfstoffen mit Standarddosierung um 12,7 % signifikant vermindert (angepasstes Risikoverhältnis [*adapted risk ratio*, ARR] 0,873, 95%-KI: 0,776–0,982, $p = 0,023$). Bezüglich der sekundären Endpunkte führte TIV-HD außerdem zu einer Verringerung der Hospitalisierungen aufgrund einer Pneumonie um 20,9 % (ARR 0,791, 95 %-KI: 0,267–0,953, $p = 0,013$) sowie der Hospitalisierungen jeglicher Ursache um 8 % (ARR 0,915, 95 %-KI: 0,863–0,970, $p = 0,0028$).

Beobachtungsstudien

In mehreren retrospektiven Studien über 8 Influenzasaisons und bei mehr als 24 Millionen Personen ab 65 Jahren wurde bestätigt, dass TIV-HD gegenüber Influenza-Impfstoffen in der Standarddosierung einen überlegenen Schutz vor Influenzainfektionen wie Pneumonie und influenzaassoziierten Hospitalisierungen (13,4 % [95 %-KI: 7,3 % bis 19,2 %, $p < 0,001$]), kardiorespiratorisch bedingten Hospitalisierungen (17,9 % [95 %-KI: 14,9 % bis 20,9 %, $p < 0,001$]) sowie Hospitalisierungen jeglicher Ursache (8,1 % [95 %-KI: 5,9 % bis 10,3 %, $p < 0,001$]) bietet. Allerdings kann der Einfluss des Impfstoffs je nach Saison variieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur lokalen Verträglichkeit und Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Efluelda wurde weder in Hinblick auf das kanzerogene oder mutagene Potential untersucht noch wurden Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natriumphosphat-gepufferte isotonische Kochsalzlösung
 - Natriumchlorid
 - Natriumhydrogenphosphat
 - Dinatriumhydrogenphosphat
 - Wasser für Injektionszwecke
- Octoxinol-9

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

12 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,7 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas Typ I) ohne Nadel, mit einem Kolbenstopfen (Brombutylgummi) und einer Spitzenkappe – Packungsgrößen: 1, 5 oder 10 Fertigspritzen.

0,7 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit separater Nadel, mit einem Kolbenstopfen (Brombutylgummi) und einer Spitzenkappe – Packungsgrößen: 1, 5 oder 10 Fertigspritzen.

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 Raumtemperatur erreicht haben.

Vor Gebrauch schütteln.

Sofern die Lösung und das Behältnis es erlauben, sollte der Impfstoff vor der Anwendung visuell auf Schwebstoffe und/oder Verfärbungen überprüft werden. Wird eine dieser Abweichungen festgestellt, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Deutschland: PEI.H.12011.01.1
Österreich: Zul. Nr.: 240088

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
Deutschland: 05.05.2020

Österreich: 07.05.2020

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2021

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Deutschland:

Verschreibungspflichtig

Österreich:

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

12. HINWEISE

Für Deutschland:

Gemäß § 22 Infektionsschutzgesetz müssen alle Schutzimpfungen vom Impfarzt mit dem Impfdatum, Handelsnamen, der Chargenbezeichnung, der Angabe der Krankheit, gegen die geimpft wurde, sowie Name, Anschrift und Unterschrift des impfenden Arztes in einen Impfausweis eingetragen werden.

Häufig unterbleiben indizierte Impfungen, weil bestimmte Umstände irrtümlicherweise als Kontraindikationen angesehen werden. Einzelheiten hierzu und weitere Informationen finden Sie in den jeweils aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut, aktuell abrufbar über www.stiko.de.

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

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 54 54 010

Telefax: 0800 54 54 011

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Leonard-Bernstein-Straße 10
A-1220 Wien

Telefon: +43 1 80 185-0