

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluenz Tetra Nasenspray, Suspension
Influenza-Impfstoff (lebend-attenuiert, nasal)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Reassortanten-Influenzavirus* (lebend-attenuiert) der folgenden vier Stämme**:

A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09-ähnlicher Stamm
(A/Hawaii/66/2019, MEDI 326775) $10^{7,0\pm 0,5}$ FFU***

A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)-ähnlicher Stamm
(A/Hong Kong/2671/2019, MEDI 325078) $10^{7,0\pm 0,5}$ FFU***

B/Washington/02/2019-ähnlicher Stamm
(B/Washington/02/2019, MEDI 323797) $10^{7,0\pm 0,5}$ FFU***

B/Phuket/3073/2013-ähnlicher Stamm
(B/Phuket/3073/2013, MEDI 306444) $10^{7,0\pm 0,5}$ FFU***

.....je 0,2 ml-Dosis

- * vermehrt in befruchteten Hühnereiern aus gesunden Hühnerbeständen.
- ** produziert in VERO-Zellen mittels reverser Gentechnologie (reverse genetic technology).
Dieses Produkt enthält genetisch veränderte Organismen (GVO).
- *** fluorescent focus units.

Dieser Impfstoff entspricht der WHO-Empfehlung (nördliche Hemisphäre) sowie dem EU-Beschluss für die Saison 2020/2021.

Der Impfstoff kann Rückstände folgender Substanzen enthalten: Eiproteine (z. B. Ovalbumin) und Gentamicin. Die maximale Menge Ovalbumin beträgt weniger als 0,024 Mikrogramm pro 0,2 ml Dosis (0,12 Mikrogramm pro ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Nasenspray, Suspension

Die Suspension ist farblos bis blassgelb, klar bis opaleszent mit einem pH-Wert von ungefähr 7,2. Es können kleine weiße Partikel vorhanden sein.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Influenza-Prophylaxe bei Kindern und Jugendlichen ab einem Lebensalter von 24 Monaten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr.

Fluenz Tetra sollte in Übereinstimmung mit den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder und Jugendliche ab einem Lebensalter von 24 Monaten:
0,2 ml (verabreicht werden 0,1 ml je Nasenloch).

Kinder, die zuvor noch nicht gegen saisonale Influenza geimpft wurden, sollten frühestens nach 4 Wochen eine zweite Dosis verabreicht bekommen.

Fluenz Tetra darf bei Säuglingen und Kleinkindern unter 24 Monaten nicht angewendet werden, da bei dieser Gruppe Bedenken hinsichtlich einer erhöhten Hospitalisierungsrate und des Auftretens von Giemen bestehen (siehe Abschnitt 4.8).

Art der Anwendung

Die Immunisierung muss durch eine nasale Anwendung erfolgen.

Fluenz Tetra darf nicht injiziert werden.

Die Fluenz Tetra-Dosis wird aufgeteilt in beide Nasenlöcher verabreicht. Nach Verabreichung der halben Dosis in ein Nasenloch wird die zweite Hälfte der Dosis sofort oder kurze Zeit später in das andere Nasenloch verabreicht. Der Patient kann normal atmen, während der Impfstoff verabreicht wird – er muss nicht aktiv inhalieren oder Luft durch die Nase einziehen.

Für die Anweisungen zur Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (z. B. Gelatine) oder gegen Gentamicin (ein möglicher Rückstand).
- Schwere allergische Reaktion (z. B. Anaphylaxie) gegen Eier oder Eiproteine (z. B. Ovalbumin).
- Kinder und Jugendliche mit klinischer Immunschwäche aufgrund von Erkrankungen oder infolge einer Therapie mit Immunsuppressiva, zum Beispiel: akute und chronische Leukämie, Lymphom, symptomatische HIV-Infektion, zelluläre Immundefekte und hoch

dosierte Kortikosteroid-Behandlung. Fluenz Tetra ist nicht kontraindiziert bei Personen mit asymptomatischer HIV-Infektion sowie bei Personen, die topische/inhalative Kortikosteroide oder niedrig dosierte systemische Kortikosteroide erhalten oder die Kortikosteroide als Ersatztherapie anwenden, z. B. bei Nebenniereninsuffizienz.

- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, die eine Salicylat-Therapie erhalten, da Salicylate und eine Wildtyp-Influenza-Infektion mit dem Reye-Syndrom in Verbindung gebracht wurden.

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 den meisten Impfstoffen muss dafür gesorgt werden, dass zur Behandlung einer anaphylaktischen Reaktion oder einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion nach Verabreichung von Fluenz Tetra umgehend eine geeignete medizinische Behandlung und Überwachung zur Verfügung stehen.

Fluenz Tetra sollte nicht an Kinder und Jugendliche mit schwerem Asthma oder akutem Giemen verabreicht werden, da es über diese Patientengruppe keine ausreichenden Erkenntnisse aus klinischen Studien gibt.

Die Impflinge sollen informiert werden, dass Fluenz Tetra ein attenuierter Lebendvirus-Impfstoff ist und daher die Gefahr einer Virus-Übertragung auf immungeschwächte Personen besteht. Die Impflinge sollten sich bemühen, in den ersten 1–2 Wochen nach der Impfung soweit wie möglich jeden engen Kontakt zu stark immungeschwächten Personen (z. B. Empfängern von Knochenmarktransplantaten während der Isolation) zu vermeiden. In klinischen Studien mit Fluenz wurde 2–3 Tage nach der Impfung die maximale Impfvirus-Konzentration beobachtet. In Situationen, in denen ein Kontakt zu stark immungeschwächten Personen unvermeidbar ist, sollte das potenzielle Risiko, den Influenza-Impfvirus zu übertragen, abgewogen werden gegen das Risiko, sich mit dem Wildtyp-Influenzavirus zu infizieren und diesen zu übertragen.

Fluenz Tetra darf auf keinen Fall injiziert werden.

Es liegen keine Daten zur Sicherheit einer intranasalen Anwendung von Fluenz Tetra bei Kindern mit nicht korrigierten kraniofazialen Fehlbildungen vor.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fluenz Tetra darf Kindern und Jugendlichen nicht verabreicht werden, wenn diese eine Salicylat-Therapie erhalten (siehe Abschnitt 4.3). Salicylate dürfen bei Kindern und Jugendlichen innerhalb der ersten 4 Wochen nach der Impfung nur bei medizinischer Indikation angewendet werden, da nach der Gabe von Salicylaten während einer Wildtyp-Influenza-Infektion über das Auftreten eines Reye-Syndroms berichtet wurde.

Die gleichzeitige Anwendung von trivalentem Fluenz mit attenuierten Lebendimpfstoffen gegen Masern, Mumps, Röteln, Windpocken und oral verabreichten Polioviren wurde untersucht. Es waren keine klinisch bedeutsamen Veränderungen der Immunreaktion gegen Masern, Mumps, Windpocken, oral verabreichte Polioviren oder gegen Fluenz zu beobachten. Die Immunreaktion gegen den

Röteln-Impfstoff war jedoch deutlich verändert, was aber wegen des Zwei-Dosen-Impfschemas des Röteln-Impfstoffs keine klinische Relevanz haben dürfte. Diese Untersuchungen mit trivalentem Fluenz sind relevant für die Anwendung von Fluenz Tetra, da Fluenz Tetra (Influenza-Impfstoff, lebend-attenuiert, nasal) mit Ausnahme des zusätzlichen vierten Stammes (eines zweiten B-Stammes) identisch mit Fluenz ist.

Die gleichzeitige Anwendung von Fluenz Tetra mit inaktivierten Impfstoffen wurde nicht untersucht.

Die gleichzeitige Anwendung von Fluenz Tetra mit antiviralen Wirkstoffen, die gegen Influenza-A- und/oder Influenza-B-Viren wirksam sind, wurde nicht untersucht. In Anbetracht der potenziellen Verminderung der Wirksamkeit von Fluenz Tetra durch antivirale Influenzawirkstoffe wird jedoch empfohlen, den Impfstoff frühestens 48 Stunden nach Beendigung der antiviralen Influenzatherapie zu verabreichen. Wird in den ersten zwei Wochen nach Impfung eine antivirale Therapie gegen Influenza angewendet, kann dies das Ansprechen auf den Impfstoff beeinflussen.

Im Fall einer gleichzeitigen Anwendung von antiviraler Therapie gegen Influenza und Fluenz Tetra ist je nach klinischer Beurteilung eine Nachimpfung in Betracht zu ziehen.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur wenige Erfahrungen mit der Anwendung von Fluenz Tetra bei Schwangeren vor. In einer Falldatenbank von US-Krankenversicherungen gab es für 138 Schwangere, bei denen die Anwendung von trivalentem Fluenz verzeichnet war, keine Hinweise auf signifikante negative Auswirkungen bei der Mutter. Gemäß der AstraZeneca-Sicherheitsdatenbank wurden in mehr als 300 Berichten über die Impfstoffgabe an Schwangere keine ungewöhnlichen Muster von Schwangerschaftskomplikationen oder fetalen Entwicklungen beobachtet.

Obwohl tierexperimentelle Studien keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität ergaben und sich aus Studien nach der Markteinführung eine gewisse Sicherheit in Fällen unbeabsichtigter Verabreichung des Impfstoffs ableiten lässt, wird die Anwendung von Fluenz Tetra in der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fluenz Tetra in die Muttermilch übergeht. Da aber manche Viren in die Muttermilch übergehen, soll Fluenz Tetra während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Begrenzte verfügbare Daten weisen darauf hin, dass das trivalente Fluenz nicht in die Muttermilch übergeht.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den möglichen Wirkungen von Fluenz Tetra auf die männliche oder weibliche Fertilität vor.

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

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

4.8. Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Erfahrungen bezüglich Sicherheit von trivalentem Fluenz sind relevant für die Anwendung von Fluenz Tetra, da Fluenz Tetra (Influenza-Impfstoff, lebend-attenuiert, nasal) mit Ausnahme des zusätzlichen vierten Stammes (eines zweiten B-Stammes) identisch mit Fluenz ist.

Daten zur Sicherheit für die Anwendung von Fluenz Tetra basieren auf Ergebnissen aus klinischen Studien mit Fluenz Tetra mit 2.231 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren, auf klinischen Studien mit Fluenz mit mehr als 29.000 Kindern und Jugendlichen sowie auf Studien nach Zulassung von Fluenz mit über 84.000 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren. Zusätzliche Erfahrungen mit Fluenz liegen auch seit dessen Markteinführung vor.

In klinischen Studien ergab sich für Fluenz Tetra ein ähnliches Sicherheitsprofil wie für Fluenz. Die in klinischen Studien am häufigsten beobachtete Nebenwirkung war Verstopfung der Nase/Rhinorrhoe.

Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungshäufigkeiten sind wie folgt definiert:

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 ($< 1/10.000$)

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Gesichtssödem, Urtikaria und sehr selten Anaphylaxie)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Verminderter Appetit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig: Verstopfung der Nase/Rhinorrhoe

Gelegentlich: Epistaxis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Myalgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Unwohlsein

Häufig: Pyrexie

Kinder und Jugendliche

In einer aktiv-kontrollierten klinischen Studie (MI-CP111) wurde bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 6 bis 11 Monaten über einen Zeitraum von 180 Tagen nach der letzten Impfdosis eine erhöhte Rate von Hospitalisierungen (jeglicher Ursache) verzeichnet (6,1 % Fluenz *versus* 2,6 % injizierbarer Influenza-Impfstoff). Die meisten Hospitalisierungen waren auf Infektionen des Gastrointestinaltrakts und der Atemwege zurückzuführen und traten über 6 Wochen nach der Impfung auf. Bei Fluenz-Impfungen ab einem Alter von 12 Monaten war die Hospitalisierungsrate nicht erhöht. In derselben Studie war bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 6 bis 23 Monaten über einen Zeitraum von 42 Tagen eine erhöhte Häufigkeit akuten Giemens zu beobachten (5,9 % Fluenz *versus* 3,8 % injizierbarer Influenza-Impfstoff). Bei Fluenz-Impfungen ab einem Alter von 24 Monaten war die Häufigkeit des Auftretens von Giemen nicht erhöht. Fluenz Tetra ist nicht für die Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern unter 24 Monaten angezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

Im Rahmen der Überwachung von Fluenz seit Markteinführung wurde zudem in sehr seltenen Fällen über ein Guillain-Barré-Syndrom sowie über eine Exazerbation von Symptomen des Leigh-Syndroms (mitochondriale Enzephalomyopathie) berichtet.

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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen (Details siehe unten).

Österreich:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

AT-1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Eine Überdosierung mit Fluenz Tetra ist aufgrund der Gestaltung als Fertig-Zerstäuber unwahrscheinlich. Die Anwendung einer höheren als der empfohlenen Dosis von Fluenz Tetra wurde selten berichtet und das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar mit dem, das mit der empfohlenen Dosis von Fluenz Tetra beobachtet wurde.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Influenza-Impfstoffe, Influenza, lebend-attenuiert,
ATC-Code: J07BB03

Seit 1985 zirkulieren weltweit zwei verschiedene Linien von Influenza-B-Viren (Victoria und Yamagata). Fluenz Tetra ist ein tetravalenter Impfstoff, der Antigene von vier Influenza-Virusstämmen enthält, nämlich von einem A/(H1N1)-Stamm, einem A/(H3N2)-Stamm und zwei B-Stämmen (je einer von jeder Linie). Fluenz Tetra wird mit denselben Verfahren hergestellt wie Fluenz. Die Influenza-Virusstämme in Fluenz Tetra sind (a) *kälteadaptiert (cold-adapted, ca)*, (b) *temperaturempfindlich (temperature-sensitive, ts)* und (c) *attenuiert (attenuated, att)*. Infolgedessen vermehren sie sich im Nasopharynx und induzieren eine protektive Immunität.

Klinische Studien

Erfahrungen aus klinischen Studien mit Fluenz sind für Fluenz Tetra relevant, da beide Impfstoffe mit denselben Verfahren hergestellt werden und teilweise dieselbe Zusammensetzung haben.

Pädiatrische Studien

Wirksamkeit von Fluenz

Die Daten zur Wirksamkeit von Fluenz in der pädiatrischen Population stammen aus 9 kontrollierten Studien mit insgesamt mehr als 20.000 Säuglingen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen, die über einen Zeitraum von 7 Influenza-Saisons durchgeführt wurden. In vier placebokontrollierten Studien erfolgte in der zweiten Saison eine Nachimpfung. In 3 aktiv-kontrollierten Studien mit injizierbaren Influenza-Impfstoffen hat sich Fluenz als überlegen erwiesen. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit in der pädiatrischen Population sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefasst.

Tabelle 1 Wirksamkeit von Fluenz in placebokontrollierten pädiatrischen Studien

Studiennummer	Region	Altersbereich ^a	Anzahl der Studienteilnehmer ^b	Influenza-Saison	Wirksamkeit (95 %-KI) ^c Übereinstimmende Stämme	Wirksamkeit (95 %-KI) ^c Alle Stämme unabhängig von der Übereinstimmung
D153-P502	Europa	6 bis 35 M	1.616	2000–2001	85,4 % (74,3; 92,2)	85,9 % (76,3; 92,0)
				2001–2002	88,7 % (82,0; 93,2)	85,8 % (78,6; 90,9)
D153-P504	Afrika, Lateinamerika	6 bis 35 M	1.886	2001	73,5 % (63,6; 81,0) ^d	72,0 % (61,9; 79,8) ^d
				2002	73,6 % (33,3; 91,2)	46,6 % (14,9; 67,2)
D153-P513	Asien/Ozeanien	6 bis 35 M	1.041	2002	62,2 % (43,6; 75,2)	48,6 % (28,8; 63,3)
D153-P522	Europa, Asien/Ozeanien, Lateinamerika	11 bis 24 M	1.150	2002–2003	78,4 % (50,9; 91,3)	63,8 % (36,2; 79,8)

Studien- numme r	Region	Alters- bereich ^a	Anzahl der Studien- teil- nehmer ^b	Influenz a- Saison	Wirksamkeit (95 %-KI) ^c Überein- stimmende Stämme	Wirksamkeit (95 %-KI) ^c Alle Stämme unabhängig von der Überein- stimmung
D153- P501	Asien/ Ozeanien	12 bis 35 M	2.764	2000– 2001	72,9 % (62,8; 80,5)	70,1 % (60,9; 77,3)
				2001– 2002	84,3 % (70,1; 92,4) ^e	64,2 % (44,2; 77,3) ^e
AV006	USA	15 bis 71 M	1.259	1996– 1997	93,4 % (87,5; 96,5)	93,4 % (87,5; 96,5)
				1997– 1998	100 % (63,1; 100)	87,1 % (77,7; 92,6) ^f

^a M = Monate

^b Anzahl Studienteilnehmer für Analyse der Wirksamkeit im Jahr 1.

^c Reduktion der kultur-bestätigten Influenzaerkrankung im Vergleich zu Placebo.

^d Die für die klinische Studie D153-P504 präsentierten Daten beziehen sich auf Studienteilnehmer, die zwei Dosen des Studienimpfstoffs erhalten haben. Bei zuvor nicht geimpften Studienteilnehmern lag die Wirksamkeit im Jahr 1 nach einer Dosis bei 57,7 % (95 %-KI: 44,7; 67,9) bzw. 56,3 % (95 %-KI: 43,1; 66,7); damit wird die Notwendigkeit zweier Impfdosen bei zuvor nicht geimpften Kindern untermauert.

^e Bei Teilnehmern der Studie D153-P501, die 2 Dosen im Jahr 1 und Placebo im Jahr 2 erhalten haben, betrug die Wirksamkeit im 2. Jahr 56,2 % (95 %-KI: 30,5; 72,7) bzw. 44,8 % (95 %-KI: 18,2; 62,9); damit wird die Notwendigkeit einer Nachimpfung in der zweiten Saison untermauert.

^f Der ursprünglich zirkulierende Stamm war hinsichtlich der Antigenexpression verschieden von dem im Impfstoff enthaltenen H3N2-Stamm; die Wirksamkeit gegen den nicht übereinstimmenden A/H3N2-Stamm betrug 85,9 % (95 %-KI: 75,3; 91,9).

Tabelle 2 Relative Wirksamkeit von Fluenz in aktiv-kontrollierten pädiatrischen Studien mit einem injizierbaren Influenza-Impfstoff

Studien- numme r	Region	Alters- bereich ^a	Anzahl der Studien- teil- nehmer	Influenz a- Saison	Verbesserte Wirksamkeit (95 %-KI) ^b Übereinstimmend (gematchte) Stämme	Verbesserte Wirksamkeit (95 %-KI) ^b Alle Stämme unabhängig von der Überein- stimmung (Match)
MI- CP111	USA, Europa, Asien/ Ozeanien	6 bis 59 M	7.852	2004– 2005	44,5 % (22,4; 60,6) weniger Fälle als mit einem injizierbaren Impfstoff	54,9 % (45,4; 62,9) ^c weniger Fälle als mit einem injizierbaren Impfstoff
D153- P514	Europa	6 bis 71 M	2.085	2002– 2003	52,7 % (21,6; 72,2) weniger Fälle als mit einem injizierbaren Impfstoff	52,4 % (24,6; 70,5) ^d weniger Fälle als mit einem injizierbaren Impfstoff

Studien- numme- r	Region	Alters- bereich ^a	Anzahl der Studien- teil- nehmer	Influenz a- Saison	Verbesserte Wirksamkeit (95 %-KI) ^b Übereinstimmend (gematchte) Stämme	Verbesserte Wirksamkeit (95 %-KI) ^b Alle Stämme unabhängig von der Überein- stimmung (Match)
D153- P515	Europa	6 bis 17 J	2.211	2002– 2003	34,7 % (3,9; 56,0) weniger Fälle als mit einem injizierbaren Impfstoff	31,9 % (1,1; 53,5) weniger Fälle als mit einem injizierbaren Impfstoff

^a M = Monate. J = Jahre. Altersbereich wie im Studienprotokoll beschrieben.

^b Reduktion der kultur-bestätigten Influenzaerkrankung im Vergleich zu einem injizierbaren Influenza-Impfstoff.

^c Mit Fluenz traten bei 3.686 Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 6–23 Monaten 55,7 % (39,9; 67,6) weniger Fälle auf und bei 4.166 Kindern im Alter von 24–59 Monaten 54,4 % (41,8; 64,5) weniger Fälle auf als mit dem injizierbaren Influenza-Impfstoff.

^d Mit Fluenz traten bei 476 Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 6–23 Monaten 64,4 % (1,4; 88,8) weniger Fälle auf und bei 1.609 Kindern im Alter von 24–71 Monaten 48,2 % (12,7; 70,0) weniger Fälle auf als mit dem injizierbaren Influenza-Impfstoff.

Sicherheit von Fluenz

Chronische Erkrankungen

Obwohl die Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen mit leichtem bis mittelschwerem Asthma belegt ist, gibt es nur begrenzte Daten von Kindern mit anderen Lungenerkrankungen oder chronischen Herz-Kreislauf-, Stoffwechsel- oder Nierenerkrankungen.

Aus einer Studie (D153-P515) mit Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren mit Asthma (trivalentes Fluenz: n=1.114, trivalenter injizierbarer Influenza-Impfstoff: n=1.115) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich Inzidenz von Asthmaverschlimmerungen, mittlerem expiratorischen Spitzenfluss (PEF), Asthma-Symptomauswertung oder Häufigkeit des nächtlichen Erwachens. Die Inzidenz von Giemen innerhalb von 15 Tagen nach Impfung war bei Fluenz-Impfungen geringer als bei Impfungen, die inaktivierten Impfstoff erhalten hatten (19,5 % vs. 23,8 %, P=0,02).

Bei einer Studie mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 9 bis 17 Jahren mit mittlerem bis schwerem Asthma (trivalentes Fluenz: n=24, Placebo: n=24) ergab sich zwischen den beiden Behandlungsarmen kein Unterschied beim primären Sicherheitskriterium, der Veränderung im forcierten expiratorischen Volumen in 1 Sekunde (FEV₁) in Prozent vom Sollwert nach der Impfung im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Impfung.

Bei Studien mit Erwachsenen, von denen ein hoher Anteil chronische Grunderkrankungen aufwies, war das Sicherheitsprofil von trivalentem Fluenz vergleichbar mit dem bei Personen ohne diese Erkrankungen.

Immungeschwächte Patienten

Bei 24 HIV-infizierten Kindern und 25 HIV-negativen Kindern im Alter von 1 bis 7 Jahren sowie bei 243 HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren unter stabiler antiretroviraler Therapie war die Häufigkeit und Dauer der Impfvirusausscheidung vergleichbar mit der bei gesunden Personen. Es wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die HIV-Viruslast oder CD4-Werte nach der Verabreichung von trivalentem Fluenz beobachtet. Zwanzig leicht bis mäßig immungeschwächte Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 17 Jahren (die Chemotherapie und/oder Strahlentherapie erhielten oder kürzlich Chemotherapie erhalten hatten) wurden 1:1 auf trivalentes Fluenz oder Placebo randomisiert. Die Häufigkeit und Dauer der Impfvirusausscheidung

bei diesen immungeschwächten Kindern und Jugendlichen waren vergleichbar zu der bei gesunden Kindern und Jugendlichen. Die Wirksamkeit von Fluenz und Fluenz Tetra zur Verhinderung einer Influenza-Erkrankung von immungeschwächten Personen wurde nicht untersucht.

Immunogenität von Fluenz Tetra

Es wurde eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie zur Beurteilung der Immunogenität von Fluenz Tetra im Vergleich zu Fluenz (aktive Kontrollgruppe) mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren durchgeführt. Insgesamt wurden 2.312 Kinder und Jugendliche nach Prüfzentren getrennt im Verhältnis 3:1:1 in Gruppen randomisiert, die entweder Fluenz Tetra oder eine von zwei Fluenz-Vergleichsimpfstoffen erhielten, welche jeweils einen B-Stamm enthielten, der einem der beiden B-Stämme in Fluenz Tetra entsprach (ein B-Stamm der Yamagata-Linie und ein B-Stamm der Victoria-Linie).

Die Immunogenität wurde durch Vergleich der geometrischen Mittelwerte der Titer (GMTs) der stammspezifischen Antikörper im Hämagglutinationshemmtest (HAH) im Serum nach der Impfung bewertet. Fluenz Tetra zeigte eine immunologische Nichtunterlegenheit gegenüber den beiden Fluenz-Varianten; die Obergrenze jedes der vier 95 %-KIs für die GMT der stammspezifischen HAH-Antikörperraten nach der Impfung war $\leq 1,5$.

Studien mit Erwachsenen

Mehrere Studien mit Placebovergleich haben gezeigt, dass Fluenz bei Erwachsenen möglicherweise eine gewisse Wirksamkeit hat. Eine Schlussfolgerung über den klinischen Nutzen dieses Impfstoffes konnte jedoch nicht gezogen werden, da die in einigen Studien beobachteten Ergebnisse im Vergleich zu injizierbaren Influenza-Impfstoffen auf eine geringere Wirksamkeit von Fluenz hindeuteten.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Kaliummonohydrogenphosphat (Ph.Eur.)
Kaliumdihydrogenphosphat
Gelatine (vom Schwein, Typ A)
Argininhydrochlorid
Mononatriumglutamat-Monohydrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2. Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieser Impfstoff nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

18 Wochen.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Den Nasenapplikator im Umkarton aufbewahren, um ihn vor Licht zu schützen.

Der Impfstoff kann vor der Verwendung aus dem Kühlschrank genommen und einmalig für bis zu 12 Stunden bei einer Temperatur von nicht über 25°C aufbewahrt werden. Stabilitätsdaten weisen darauf hin, dass die Bestandteile des Impfstoffes 12 Stunden lang stabil sind, wenn er bei Temperaturen zwischen 8 °C und 25 °C gelagert wird. Nach diesem Zeitraum muss Fluenz Tetra sofort angewendet oder weggeworfen werden.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Fluenz Tetra ist erhältlich als 0,2 ml Suspension in einem Nasenapplikator zum Einmalgebrauch (Typ 1-Glas) mit einem Sprühkopf (Polypropylen mit Polyethylen-Transferventil), einer Schutzkappe für die Sprühkopfspitze (synthetischer Gummi), einer Kolbenstange, einem Kolbenstopfen (Butylgummi) und einer Dosierungsklemme.

Packungsgrößen mit 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

Verabreichung

Fluenz Tetra IST NUR ZUR NASALEN ANWENDUNG BESTIMMT.

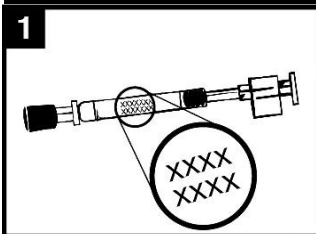
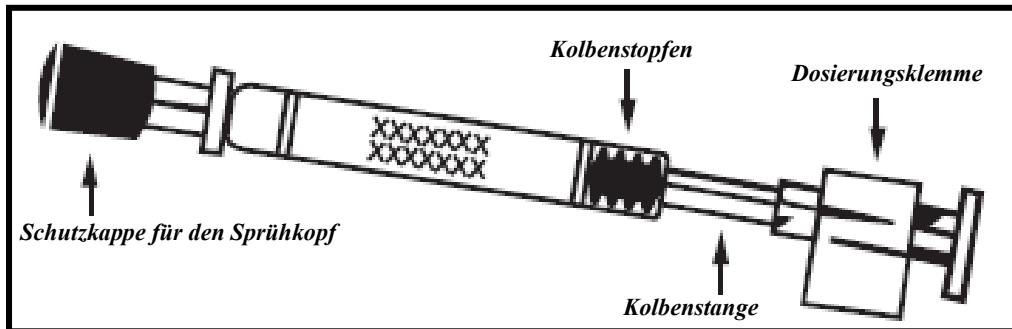
- NICHT MIT EINER NADEL ANWENDEN. Nicht injizieren.



- Verwenden Sie Fluenz Tetra nicht nach Ablauf des Verfalldatums oder wenn der Applikator beschädigt zu sein scheint, wenn beispielsweise der Kolben lose oder vom Applikator getrennt ist oder wenn Anzeichen von Undichtigkeit bestehen.
- Prüfen Sie das Aussehen des Impfstoffes vor der Anwendung. Die Suspension muss farblos bis blassgelb, klar bis opaleszent sein. Kleine weiße Partikel können vorhanden sein.
- Die Fluenz Tetra-Dosis wird aufgeteilt in beide Nasenlöcher verabreicht.

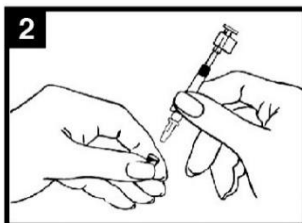
- Nach Verabreichung der halben Dosis in ein Nasenloch wird die zweite Hälfte der Dosis sofort oder kurze Zeit später in das andere Nasenloch verabreicht.
- Der Patient kann normal atmen, während der Impfstoff verabreicht wird – er muss nicht aktiv inhalieren oder Luft durch die Nase einziehen.
- Eine Schritt-für-Schritt-Anleitung zur Verabreichung von Fluenz Tetra ist dem Diagramm (Abbildung 1) zu entnehmen.

Abbildung 1 Verabreichung von Fluenz Tetra

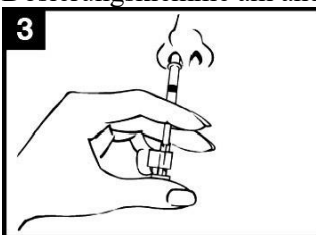


Überprüfen Sie das Verfalldatum.

Das Produkt muss vor Ablauf des auf dem Etikett des Applikators angegebenen Datums verwendet werden.

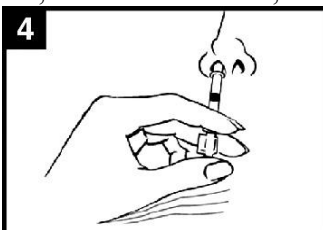


Bereiten Sie den Applikator vor. Ziehen Sie die Schutzkappe aus Gummi ab. Entfernen Sie nicht die Dosierungsklemme am anderen Ende des Applikators.



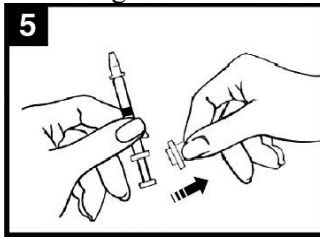
Bringen Sie den Applikator in die richtige Position.

Während sich der Patient in einer aufrechten Position befindet, führen Sie die Spitze in das Nasenloch ein, um sicherzustellen, dass Fluenz Tetra in die Nase verabreicht wird.



Drücken Sie den Kolben hinein.

Drücken Sie den Kolben mit einer einzigen Bewegung **so schnell wie möglich** hinein, bis die Dosierungsklemme ein weiteres Hineindrücken verhindert.



Entfernen Sie die Dosierungsklemme.

Damit Sie den restlichen Impfstoff in das andere Nasenloch verabreichen können, drücken Sie die Dosierungsklemme zusammen und entfernen Sie diese vom Kolben.



Sprühen Sie den Impfstoff in das andere Nasenloch.

Führen Sie die Spitze **in das andere Nasenloch ein** und drücken Sie den Kolben mit einer einzigen Bewegung **so schnell wie möglich** hinein, um den restlichen Impfstoff zu verabreichen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für medizinische Abfälle zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/887/003 Klappdeckelkarton. 1 Zerstäuber.
EU/1/13/887/004 Klappdeckelkarton. 10 Zerstäuber.

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 4. Dezember 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. November 2018

10. STAND DER INFORMATION

07/2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

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