



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Influsplit Tetra 2020/2021

Injektionssuspension in Fertigspritze
Influenza-Spaltimpfstoff (inaktiviert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Impfdosis (0,5 ml) enthält:

Wirkstoffe:

Influenza Virus (inaktiviert, Spaltantigene) der folgenden Stämme*:

A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09 – ähnlicher Stamm (A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019, CNIC-1909)

15 Mikrogramm HA**

A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) – ähnlicher Stamm (A/Hong Kong/2671/2019, NIB-121)

15 Mikrogramm HA**

B/Washington/02/2019 – ähnlicher Stamm (B/Washington/02/2019, Wildtyp)

15 Mikrogramm HA**

B/Phuket/3073/2013 – ähnlicher Stamm (B/Phuket/3073/2013, Wildtyp)

15 Mikrogramm HA**

* vermehrt in embryonierten Hühnereiern von gesunden Hühnerherden
** Hämagglutinin

Dieser Impfstoff entspricht den Empfehlungen der WHO (Weltgesundheitsorganisation) für die nördliche Hemisphäre und der EU-Entscheidung für die Saison **2020/2021**.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieser Impfstoff enthält ca. 3,75 mg Natriumchlorid und ca. 1,3 mg Natriummonohydrogenphosphat $\times 12H_2O$ pro Dosis (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zur Injektion in Fertigspritze.
Die Suspension ist farblos bis leicht opaleszierend.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Influsplit Tetra dient der Vorbeugung der echten Virusgrippe (Influenza) bei Erwachsenen und Kindern im Alter ab 6 Monate, verursacht durch Viren der zwei Influenza-A-Subtypen und der zwei Influenza-B-Linien, die im Impfstoff enthalten sind (siehe Abschnitt 5.1).

Der Einsatz von Influsplit Tetra sollte auf Grundlage der jeweils aktuellen STIKO-Empfehlungen (STIKO = Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut) erfol-

gen. Diese sind auf den Internetseiten des Robert-Koch-Institutes einzusehen: www.rki.de.

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

Kinder:

Kinder im Alter ab 6 Monate: 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 unter 6 Monate: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Influsplit Tetra bei Kindern unter 6 Monate ist nicht bewiesen.

Art der Anwendung

Der Impfstoff wird intramuskulär verabreicht.

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

Rückverfolgbarkeit

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

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 seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Gabe des Impfstoffes entsprechende Möglichkeiten der medizinischen Behandlung und Überwachung stets sofort verfügbar sein (Adrenalin, Kortikosteroide, Antihistaminika).

Der Impferfolg kann bei Patienten mit endogener oder iatrogener Immunsuppression möglicherweise eingeschränkt sein.

Influsplit Tetra schützt nicht gegen alle möglichen Stämme von Influenzaviren. Influsplit

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 Influsplit Tetra geimpften Personen vollständig geschützt sind.

Influsplit Tetra darf auf keinen Fall intravasal verabreicht werden.

Wie bei anderen intramuskulär verabreichten Impfstoffen sollte Influsplit 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

Influsplit Tetra kann Patienten ab 50 Jahren gleichzeitig mit Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffen verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Influsplit Tetra kann gleichzeitig mit dem adjuvantierten Herpes-Zoster-Impfstoff (Shingrix) verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei gleichzeitiger Verabreichung eines anderen Impfstoffes sollten verschiedene Injektionsstellen (kontralateral) gewählt werden.

Die bei gleichzeitig mit inaktiviertem, viervalenten Grippeimpfstoff (Influsplit Tetra) und 23-valentem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff (PPSV23) geimpften Patienten erfasste Häufigkeit von Schmerzen an der Injektionsstelle ähnelt jener, die bei PPSV23 allein beobachtet wurde und ist höher im Vergleich zu Influsplit Tetra als alleinigem Impfstoff.

Die Häufigkeit von Erschöpfung, Kopfschmerz, Muskelschmerzen und Schüttelfrost bei gleichzeitig mit Influsplit Tetra und Shingrix geimpften Patienten ähnelt jener, die bei Shingrix allein beobachtet wurde und ist höher im Vergleich zur alleinigen Impfung mit Influsplit Tetra.

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-Immunität 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 den Fetus.

Stillen

Influsplit 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 keine oder unwesentliche Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Studien – Zusammenfassung der Sicherheit

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

Bei den 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/Aufregtheit (14,9%) und Appetitlosigkeit (12,9%).

Liste der Nebenwirkungen

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

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)

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

¹ Als unerwünschte Nebenwirkung berichtet

² Bei früheren Influsplit SSW-Studien berichtet

Erwachsene

Eine mit Erwachsenen durchgeführte klinische Studie zu Influsplit Tetra untersuchte die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Personen ≥ 18 Jahre, denen eine Dosis Influsplit Tetra (N = 3.036) oder Influsplit SSW (dreivalenten Grippeimpfstoff) (N = 1.010) verabreicht wurde.

Folgende Nebenwirkungen pro Impfdosis wurden berichtet:

Siehe rechts oben stehende Tabelle

Kinder von 6 Monaten bis < 18 Jahre

Zwei klinische Studien untersuchten die Reaktogenität und die Sicherheit von Influsplit Tetra bei Kindern, die entweder mindestens eine Dosis Influsplit Tetra oder eine Dosis eines Kontrollimpfstoffs erhalten hatten.

Eine Studie umfasste Kinder von 3 bis < 18 Jahren, die Influsplit Tetra (N = 915) oder Influsplit SSW (N = 912) erhielten. Die zweite Studie umfasste Kinder von 6 bis < 36 Monate, die Influsplit Tetra (N = 6.006) oder einen Kontrollimpfstoff (N = 6.012) erhielten (siehe Abschnitt 5.1).

Folgende Nebenwirkungen pro Impfdosis wurden berichtet:

Siehe Tabelle auf Seite 3 oben

Daten nach der Markteinführung

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung von Influsplit SSW und/oder Influsplit Tetra beobachtet. Drei der in Influsplit SSW enthaltenen Influenzastämme sind auch in Influsplit Tetra enthalten.

Siehe Tabelle auf Seite 3 Mitte

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-Straße 51-59, 63225 Langen, Telefon: +49 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

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

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

Influsplit Tetra löst humorale Antikörper gegen Hämagglutinine aus. 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 Impfschutzaktivität verwendet worden. Bei einigen Belastungs-Untersuchungen (Challenge-Untersuchungen) mit Menschen sind bei bis zu 50% der Personen HI-Antikörpertiter von ≥ 1:40 mit dem Schutz gegen Grippe-Erkrankungen in Zusammenhang gebracht worden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Wirksamkeit bei Kindern im Alter von 6–35 Monaten:

Die Wirksamkeit von Influsplit Tetra wurde im Rahmen der klinischen Studie D-QIV-004 ermittelt, einer randomisierten, beobachter-verbundenen, mit einem Nichtgrippeimpfstoff als Komparator kontrollierten Studie, die während der Grippesaisons 2011 bis 2014 durchgeführt wurde. Es wurden gesunde Testpersonen im Alter von 6 bis 35 Mona-



Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit		
		6 bis < 36 (Monate)	3 bis < 6 (Jahre)	6 bis < 18 (Jahre)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitlosigkeit	Sehr häufig	Häufig	N/A
Psychiatrische Erkrankungen	Reizbarkeit/Aufgeregtheit	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, Durchfall, Erbrechen und/oder Unterleibsschmerzen)	N/A	N/A	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag ¹	N/R	Gelegentlich	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	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
	Abgeschlagenheit	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 ¹	N/R	Gelegentlich	Gelegentlich
Verhärtung an der Injektionsstelle ²	N/A	Häufig	Häufig	

N/A=Nicht abgefragt in dieser Altersgruppe

N/R=Nicht berichtet

¹ Als unerwünschte Nebenwirkung berichtet

² Bei früheren Influsplit SSW-Studien berichtet

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 ¹
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Nesselsucht, Juckreiz, Erythem, Angioödem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten	Grippeähnliche Erkrankung, Unwohlsein

¹ Es sind spontane Berichte hinsichtlich des Guillain-Barré-Syndroms nach der Impfung mit Influsplit SSW und Influsplit Tetra eingegangen; es wurde allerdings kein kausaler Zusammenhang zwischen der Impfung und dem Guillain-Barré-Syndrom ermittelt.

ten (1:1) randomisiert und diese erhielten entweder Influsplit Tetra (N = 6.006) oder einen Kontrollimpfstoff (N = 6.012). Ihnen wurde entweder eine Dosis verabreicht (im Falle einer schon früher erfolgten Grippe-schutzimpfung) oder 2 Dosen, in einem Abstand von je ca. 28 Tagen.

Die Wirksamkeit von Influsplit Tetra wurde zwecks Vorbeugung einer durch Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion-(RT-PCR)-bestätigten Influenza A- und/oder B-Erkrankung (mittlerer bis schwerer Krankheitsverlauf und jeglicher Schweregrad) aufgrund des saisonalen Influenza-Stammes bewertet. Ab 2 Wochen nach der Impfung bis zum Ende der Grippe-Saison (ca. 6 Monate später), wurden nach einer grippeähnlichen Erkrankung Nasenabstriche genommen und mittels RT-PCR auf Influenza A und/oder B getestet. Alle positiven RT-PCR-Proben wurden darüber hinaus zum einen auf die Lebensfähigkeit in Zellkulturen getestet, und zum anderen wurde ermittelt, ob die Virenstämme mit denen im Impfstoff übereinstimmen.

Influsplit Tetra hat die primären und sekundären Wirksamkeitskriterien, wie in Tabelle 1 auf Seite 4 dargestellt, erfüllt.

Es wurden exploratorische Analysen an der geimpften Gesamtkohorte mit 12.018 Probanden (N = 6.006 für Influsplit Tetra, N = 6.012 für die Kontrolle) durchgeführt. Influsplit Tetra erwies sich als wirksam bei der Vorbeugung mittlerer bis schwerer Grippeerkrankungen, die jeweils von den 4 Stämmen (Tabelle 2 auf Seite 4) verursacht wurden, auch wenn eine signifikante antigene Inkongruenz bei 2 der Impfstoffstämme (A/H3N2 und B/Victoria) vorlag.

Darüber hinaus senkte Influsplit Tetra bei RT-PCR-bestätigten Fällen beliebigen Schweregrads das Risiko, einen Allgemeinmediziner aufsuchen zu müssen um 47 % (Relatives Risiko (RR): 0,53 [95 % KI: 0,46; 0,61], d. h. 310 zu 583 Besuchen) und das Risiko, eine Notaufnahme aufsuchen zu müssen, um 79 % (RR: 0,21 [95 % KI: 0,09; 0,47], d. h. 7 zu 33 Besuchen). Der Einsatz von Antibiotika wurde um 50 % reduziert

(RR: 0,50 [95 % KI: 0,42; 0,60], d. h. 172 zu 341 Probanden).

Wirksamkeit bei Erwachsenen im Alter von 18–64 Jahren

Bei einer klinischen Studie mit mehr als 7.600 Probanden in Tschechien und Finnland wurde die Wirksamkeit von Influsplit SSW 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 Ergebnisse in Tabelle 3 auf Seite 5). Die grippeähnliche Erkrankung wurde definiert als mindestens ein allgemeines Symptom (Fieber $> 37,8^{\circ}\text{C}$ und/oder Muskelschmerzen) und mindestens ein Symptom der Atemwege (Husten und/oder Halsschmerzen).

In dieser Studie wurde auch die Immunogenität ausgewertet.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 5

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

Immunogenität bei Kindern und Erwachsenen:

Die Immunogenität von Influsplit Tetra wurde hinsichtlich des geometrischen Mittelwertes beim HI-Antikörpertiter (GMT) an Tag 28 nach der letzten Dosis (Kinder) oder an Tag 21 (Erwachsene) und hinsichtlich der HI-Serokonversionsrate (4-facher Anstieg beim reziproken Titer oder Wechsel von einem nicht feststellbaren [< 10] zu einem reziproken Titer von ≥ 40) bewertet.

Bei der Studie D-QIV-004 (Kinder von 6–35 Monaten) erfolgte die Auswertung

Tabelle 1: Influsplit Tetra: Erkrankungsraten und Wirksamkeit des Impfstoffs bei Kindern im Alter von 6–35 Monaten (ATP (gemäß Protokoll) Kohorte für die Wirksamkeit – Ereigniszeitanalyse)

	Influsplit Tetra			Aktiver Vergleichsimpfstoff ¹			Wirksamkeit des Impfstoffs	
	N ²	n ³	Erkrankungsrate (n/N) (%)	N ²	n ³	Erkrankungsrate (n/N) (%)	%	KI
Grippeerkrankung beliebiger Schweregrad⁶								
RT-PCR-bestätigt	5.707	344	6,03	5.697	662	11,62	49,8	41,8; 56,8 ⁴
Kulturbestätigt	5.707	303	5,31	5.697	602	10,57	51,2	44,1; 57,6 ⁵
Stämme, die mit denen im kulturbestätigten Impfstoff übereinstimmen	5.707	88	1,54	5.697	216	3,79	60,1	49,1; 69,0 ⁵
Mittlere bis schwere Grippe⁷								
RT-PCR-bestätigt	5.707	90	1,58	5.697	242	4,25	63,2	51,8; 72,3 ⁴
Kulturbestätigt	5.707	79	1,38	5.697	216	3,79	63,8	53,4; 72,2 ⁵
Stämme, die mit denen im kulturbestätigten Impfstoff übereinstimmen	5.707	20	0,35	5.697	88	1,54	77,6	64,3; 86,6 ⁵
Erkrankung der unteren Atemwege, RT-PCR-bestätigt	5.707	28	0,49	5.697	61	1,07	54,0	28,9; 71,0 ⁵
Akute Mittelohrentzündung, RT-PCR-bestätigt	5.707	12	0,21	5.697	28	0,49	56,6	16,7; 78,8 ⁵

KI: Konfidenzintervall

¹ Die Kinder bekamen einen altersgerechten Kontrollimpfstoff ohne Gripeschutz verabreicht

² Anzahl der Probanden, die zur ATP-Kohorte für die Wirksamkeit – Ereigniszeitanalyse gehörten. Zu dieser Kohorte gehörten Probanden, die alle Anpruchskriterien erfüllt hatten, zur Ermittlung der Wirksamkeit beobachtet wurden und dem Studienprotokoll bis zum Auftreten der Erkrankung nachkamen.

³ Anzahl der Probanden, die mindestens einen Erkrankungsfall im Meldezeitraum angezeigt haben

⁴ 2-seitiges Konfidenzintervall, 97,5 %

⁵ 2-seitiges Konfidenzintervall, 95 %

⁶ Als Grippeerkrankung mit beliebigem Schweregrad wurde das Auftreten einer grippeartigen Erkrankung (ILI, z. B. Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$ und folgende Symptome: Husten, laufende Nase, verstopfte Nase oder Atembeschwerden) oder einer Folge einer Virusgrippeinfektion definiert [Akute Mittelohrentzündung (AOM) oder eine Erkrankung der unteren Atemwege (LRI)].

⁷ Die mittlere bis schwere Grippe bildete eine Untergruppe aller Grippeerkrankungen mit folgenden Symptomen: Fieber $> 39^\circ\text{C}$, ärztlich festgestellte AOM, ärztlich festgestellter Infekt der unteren Atemwege, ärztlich festgestellte schwere extrapulmonale Komplikationen, Krankenhausaufenthalt auf der Intensivstation oder die Zugabe von zusätzlichem Sauerstoff für mehr als 8 Stunden.

Tabelle 2: Influsplit Tetra: Erkrankungsraten und Wirksamkeit des Impfstoffs bei RT-PCR-bestätigten mittleren bis schweren Erkrankungen an Influenza Subtypen A und Influenza-Linien B bei Kindern im Alter von 6–35 Monaten (gesamte geimpfte Kohorte)

Stamm	Influsplit Tetra			Aktiver Vergleichsimpfstoff ¹			Wirksamkeit des Impfstoffs	
	N ²	n ³	Erkrankungsrate (n/N) (%)	N ²	n ³	Erkrankungsrate (n/N) (%)	%	95 % KI
A								
H1N1 ⁴	6.006	13	0,22	6.012	46	0,77	72,1	49,9; 85,5
H3N2 ⁵	6.006	53	0,88	6.012	112	1,86	52,7	34,8; 66,1
B								
Victoria ⁶	6.006	3	0,05	6.012	15	0,25	80,1	39,7; 95,4
Yamagata ⁷	6.006	22	0,37	6.012	73	1,21	70,1	52,7; 81,9

¹ Kleinkinder bekamen einen altersgerechten Kontrollimpfstoff ohne Gripeschutz verabreicht

² Anzahl aller Probanden in der geimpften Gesamtkohorte

³ Anzahl der Probanden, die mindestens einen Erkrankungsfall im Meldezeitraum angezeigt haben

^{4 bis 7} Der Anteil antigenetisch übereinstimmender Stämme lag bei 84,8 %, 2,6 %, 14,3 % bzw. 66,6 %, für A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria, und B/Yamagata.

innerhalb einer Teilkohorte von 1.332 Kindern (753 in der Influsplit Tetra-Gruppe und 579 in der Kontrollgruppe). Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 auf Seite 5 aufgeführt.

Die Wirkung einer 2-fachen-Dosis in der Studie D-QIV-004 wurde durch die Auswertung der Immunantwort nach erneuter Impfung ein Jahr später mit 1 Dosis Influsplit Tetra in der Studie D-QIV-009 untersucht. Diese Studie zeigte, dass 7 Tage nach der Impfung das Immungedächtnis bei Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten für alle vier Impfstämme hervorgerufen worden war.

Die immunogene Nichtunterlegenheit von Influsplit Tetra wurde im Vergleich zu Influsplit SSW bei Kindern in der Studie D-QIV-003 bewertet (ca. 900 Kinder 3 bis < 18 Jahre je Behandlungsgruppe, die eine oder zwei Dosen des jeweiligen Impfstoffs erhielten) und bei Erwachsenen in der Studie D-QIV-008 (ca. 1.800 Probanden ab 18 Jahren, die eine Dosis Influsplit Tetra erhielten und ca. 600 Probanden, die 1 Dosis Influsplit SSW erhielten). In beiden Studien löste Influsplit Tetra eine Immunantwort gegen die drei gemeinsamen Stämme aus, die Influsplit SSW nicht unterlegen war, sowie eine überlegene Immunantwort

gegen den zusätzlich in Influsplit Tetra enthaltenen B-Stamm. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 auf Seite 5 aufgeführt.

Gleichzeitige Verabreichung von Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffen:

Im Rahmen der klinischen Studie D-QIV-010 mit 356 Erwachsenen ≥ 50 Jahre mit einem Risiko für Komplikationen bei einer Grippe oder einer Pneumokokken-Erkrankung erhielten diese Influsplit Tetra und einen 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff (PPSV23), entweder gleichzeitig oder nacheinander zeitlich getrennt. Die Immunantwort war bei allen vier Stämmen des Impfstoffs Influsplit Tetra und



Tabelle 3: 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) ¹		Wirksamkeit (95 % KI) ²			
	N	n	%	%	UG ³	OG
Antigenetisch übereinstimmende, kulturbestätigte Influenza⁴						
Influsplit SSW	5.103	49	1,0	66,9	51,9	77,4
Placebo	2.549	74	2,9	-	-	-
Alle kulturbestätigten Influenzafälle (übereinstimmend, nicht übereinstimmend und untypisiert)⁵						
Influsplit SSW	5.103	63	1,2	61,6	46,0	72,8
Placebo	2.549	82	3,2	-	-	-

¹ n/N: Anzahl der Fälle/Zahl der Probanden gesamt

² KI: Konfidenzintervall

³ UG: Untere Grenze

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

⁵ Von den 22 zusätzlichen Fällen waren 18 nicht übereinstimmend und 4 untypisiert; 15 der 22 Fälle waren A (H3N2) (11 Fälle mit Influsplit SSW und 4 Fälle mit Placebo).

Tabelle 4: Postvazinaler GMT und Serokonversionsraten

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

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

den sechs Pneumokokken-Serotypen (1, 3, 4, 7F, 14, und 19A) im PPSV23-Impfstoff, die in der vorab festgelegten Primäranalyse untersucht worden waren, in den beiden Behandlungsgruppen jeweils nicht schlechter. In einer deskriptiven Analyse von sechs weiteren Pneumokokken-Serotypen im Impfstoff (5, 6B, 9V, 18C, 19F, und 23F) war die Immunantwort in beiden Gruppen vergleichbar, und zwar mit 91,7 % bis 100 % und 90,7 % bis 100 % bei den Probanden, die in der Gruppe bei getrennter bzw. in der Gruppe bei gleichzeitiger Verabreichung seroprotektive Antikörperspiegel gegen diese Serotypen entwickelt hatten.

Gleichzeitige Verabreichung von adjuvantiertem Herpes-Zoster-Impfstoff (Shingrix):

Im Rahmen der klinischen Studie Zoster-004 wurden 828 Erwachsene \geq 50 Jahre randomisiert und diese erhielten 2 Dosen Shingrix im Abstand von 2 Monaten, mit einer Dosis Influsplit Tetra, entweder zusammen mit der 1. Dosis (N = 413) oder nicht zusammen (N = 415). Die Antikörperreaktion auf jeden der beiden Impfstoffe war ähnlich, egal ob zusammen oder nicht zusammen verabreicht. Des Weiteren konnte in Bezug auf die geometrischen Mittelwerte der Hämagglutinationshemmungs(HI)-Antikörpertiter für alle vier in Influsplit Tetra enthaltenen Stämme eine Nichtunterlegenheit zwischen der gleichzeitigen und nicht gleichzeitigen Verabreichung gezeigt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Für Impfstoffe nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nichtklinische Daten weisen auf keine speziellen Gefahren für Menschen in konventio-

Tabelle 5: Influsplit Tetra: GMT und Serokonversionsraten (SCR) nach der Impfung bei Kindern (6–35 Monate; 3 bis < 18 Jahre) und Erwachsenen ab 18 Jahren (gemäß Protokoll-Kohorte)

Kinder von 6–35 Monaten (D-QIV-004)				
	Influsplit Tetra		Komparator ¹	
	N = 750–753	N' = 742–746	N = 578–579	N' = 566–568
	GMT ² (95 % KI)	Serokonversionsrate ² (95 % KI)	GMT ² (95 % KI)	Serokonversionsrate ² (95 % KI)
A/H1N1	165,3 (148,6;183,8)	80,2 % (77,2;83,0)	12,6 (11,1;14,3)	3,5 % (2,2;5,4)
A/H3N2	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 (Victoria)	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 (Yamagata)	121,4 (110,1;133,8)	81,2 % (78,2;84,0)	7,6 (7,0;8,3)	2,3 % (1,2;3,9)
Kinder von 3 bis < 18 Jahren (D-QIV-003)				
	Influsplit Tetra		Influsplit SSW ³	
	N = 791	N' = 790	N = 818	N' = 818
	GMT (95 % KI)	Serokonversionsrate (95 % KI)	GMT (95 % KI)	Serokonversionsrate (95 % KI)
A/H1N1	386,2 (357,3;417,4)	91,4 % (89,2;93,3)	433,2 (401,0;468,0)	89,9 % (87,6;91,8)
A/H3N2	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 (Victoria)	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 (Yamagata)	569,6 (533,6;608,1)	72,5 % (69,3;75,6)	224,7 (207,9;242,9)	37,0 % (33,7;40,5)

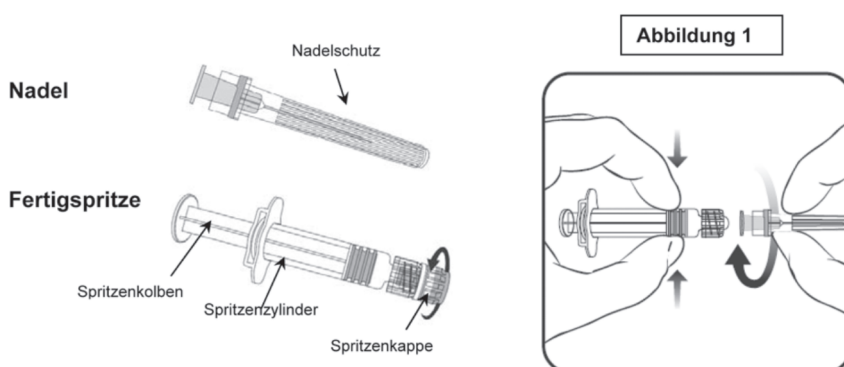
Fortsetzung Tabelle 5 auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 5

Erwachsene ab 18 Jahre (D-QIV-008)				
	Influsplit Tetra		Influsplit SSW ³	
	N = 1.809	N' = 1.801	N = 608	N' = 605
	GMT (95 % KI)	Serokonversionsrate (95 % KI)	GMT (95 % KI)	Serokonversionsrate (95 % KI)
A/H1N1	201,1 (188,1;215,1)	77,5 % (75,5;79,4)	218,4 (194,2;245,6)	77,2 % (73,6;80,5)
A/H3N2	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 (Victoria)	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 (Yamagata)	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 Probanden, für die Ergebnisse nach der Impfung vorlagen (für GMT)

N' = Anzahl der Probanden, für die Ergebnisse vor und nach der Impfung vorlagen (für SCR)

¹ Kontrollimpfstoff ohne Gripeschutz² Ergebnisse der Teilkohorte zur Immunogenität³ B (Yamagata)-Stamm, der nicht in Influsplit SSW enthalten war

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 1).
3. Entfernen Sie den Nadelschutz, der gelegentlich ein wenig fest sitzen kann.
4. Verabreichen Sie den Impfstoff.

nellen 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 × 12H₂O
Kaliumdihydrogenphosphat
Kaliumchlorid
Magnesiumchlorid × 6H₂O
RRR- α -Tocopherolhydrogensuccinat
Polysorbat 80 (Tween 80)
Octoxinol 10 (Triton X-100)
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

Der Impfstoff ist im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C zu lagern und darf nicht eingefroren werden.

Um den Impfstoff vor Lichteinflüssen zu schützen, ist er in der Originalverpackung aufzubewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Suspension in Fertigspritze (Glasart Typ I) mit einem Kolbenstopfen (grauer Butylkautschuk) und einer Verschlusskappe (Bromobutyl und synthetischer Polyisopren Typ I Kautschuk) ohne Nadel – Packungsgrößen zu 1 oder 10.

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

Der Impfstoff sollte bei der Verabreichung Zimmertemperatur haben. Vor Gebrauch ist die Spritze mit dem Impfstoff zu schütteln. Überprüfen Sie den Impfstoff optisch vor der Anwendung.

Anleitung für die Verabreichung des Impfstoffes in einer Fertigspritze ohne Nadel
Um die Kanüle/Nadel an der Spritze anzubringen, folgen Sie der Anleitung in Abbildung 1.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist gemäß den lokalen Vorschriften zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PEI.H.11629.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04.03.2013/06.06.2017

10. STAND DER INFORMATION

April 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. HINWEISE

Gemäß § 22 Infektionsschutzgesetz müssen alle Schutzimpfungen vom Impfarzt mit dem Impfdatum, Handelsnamen, der Chargen-Bezeichnung sowie der Angabe der Krankheit, gegen die geimpft wurde, in einen Impfausweis eingetragen werden.

Häufig unterbleiben indizierte Impfungen, weil bestimmte Situationen irrtümlicherweise als Impfhindernisse angesehen werden. Einzelheiten hierzu finden Sie in den jeweils aktuellen STIKO-Empfehlungen (Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut, aktuell abrufbar über www.rki.de).

PAE 23173

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt