

▼ 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

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

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

A/California/7/2009  
(H1N1)pdm09-ähnlicher Stamm  
(A/Bolivia/559/2013,  
MEDI 255962) 10<sup>7,0±0,5</sup> FFU\*\*\*

A/Hong Kong/4801/2014  
(H3N2)-ähnlicher Stamm  
(A/New Caledonia/71/2014,  
MEDI 263122) 10<sup>7,0±0,5</sup> FFU\*\*\*

B/Brisbane/60/2008-ähnlicher Stamm  
(B/Brisbane/60/2008,  
MEDI 228030) 10<sup>7,0±0,5</sup> FFU\*\*\*

B/Phuket/3073/2013-ähnlicher Stamm  
(B/Phuket/3073/2013,  
MEDI 254977) 10<sup>7,0±0,5</sup> 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 2016/2017.

Der Impfstoff kann Rückstände folgender Substanzen enthalten: Eiproteine (z. B. Ovalbumin) und Gentamicin. Die maximale Menge Ovalbumin beträgt weniger als 0,24 Mikrogramm pro 0,2 ml Dosis (1,2 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. 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 oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (z. B. Gelatine) oder gegen Gentamicin (ein möglicher Rückstand), oder 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

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 Impfungen sollen informiert werden, dass Fluenz Tetra ein attenuierter Lebendvirus-Impfstoff ist und daher die Gefahr einer Virus-Übertragung auf immungeschwächte Personen besteht. Die Impfungen 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 begrenzte 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. Aus dem US-Meldesystem für unerwünschte Ereignisse bei Impfstoffen wurden keine ungewöhnlichen Muster von Schwangerschaftskomplikationen oder fetalen Entwicklungen in 27 Berichten nach Verabreichung von Fluenz 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.

##### 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 1.382 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	(≥ 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)

##### Erkrankungen des Immunsystems

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

##### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Verminderter Appetit

##### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr 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

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 Giemens 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 (siehe Informationen unten) anzuzeigen.

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)

#### 4.9 Überdosierung

Seit der Markteinführung gab es gelegentlich Berichte über die Verabreichung des Doppelten der empfohlenen Dosis von trivalentem Fluenz. Die gemeldeten Nebenwirkungen ähnelten denjenigen, die nach Anwendung der empfohlenen Einzeldosis von Fluenz aufgetreten sind.

#### 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

**Tabelle 1** Wirksamkeit von Fluenz in placebokontrollierten pädiatrischen Studien

Studiennummer	Region	Altersbereich <sup>a</sup>	Anzahl der Studienteilnehmer <sup>b</sup>	Influenza-Saison	Wirksamkeit (95 %-KI) <sup>c</sup> Übereinstimmende Stämme	Wirksamkeit (95 %-KI) <sup>c</sup> 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) <sup>d</sup>	72,0 % (61,9; 79,8) <sup>d</sup>
				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)
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) <sup>e</sup>	64,2 % (44,2; 77,3) <sup>e</sup>
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) <sup>f</sup>

<sup>a</sup> M = Monate

<sup>b</sup> Anzahl Studienteilnehmer für Analyse der Wirksamkeit im Jahr 1.

<sup>c</sup> Reduktion der kultur-bestätigten Influenzaerkrankung im Vergleich zu Placebo.

<sup>d</sup> 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.

<sup>e</sup> 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.

<sup>f</sup> 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

Studiennummer	Region	Altersbereich <sup>a</sup>	Anzahl der Studienteilnehmer	Influenza-Saison	Verbesserte Wirksamkeit (95 %-KI) <sup>b</sup> Übereinstimmende (gematchte) Stämme	Verbesserte Wirksamkeit (95 %-KI) <sup>b</sup> Alle Stämme unabhängig von der Übereinstimmung (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) <sup>c</sup> 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) <sup>d</sup> weniger Fälle als mit einem injizierbaren Impfstoff
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

<sup>a</sup> M = Monate. J = Jahre. Altersbereich wie im Studienprotokoll beschrieben.

<sup>b</sup> Reduktion der kultur-bestätigten Influenzaerkrankung im Vergleich zu einem injizierbaren Influenza-Impfstoff.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> 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.

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.

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 Asthmaver-schlimmerungen, 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 (FEV<sub>1</sub>) 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-Vergleichs-impfstoffen 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 ≤ 1,5.

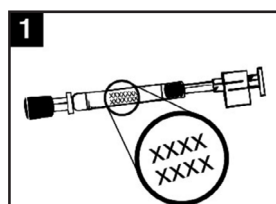
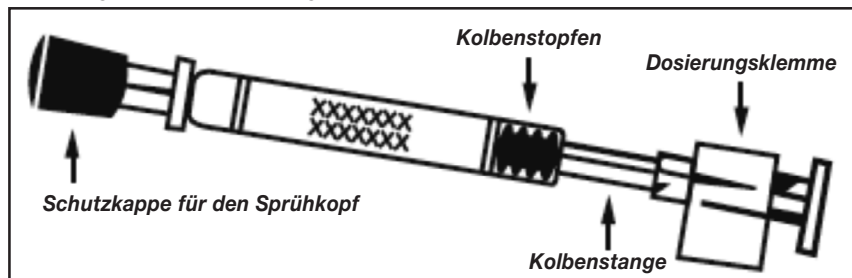
**Studien mit Erwachsenen**

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.

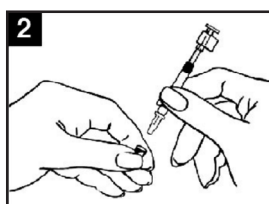
**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nicht zutreffend.

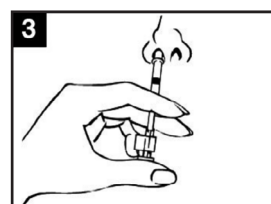
Abbildung 1 Verabreichung von Fluenz Tetra



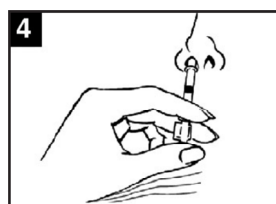
**Überprüfen Sie das Verfalldatum.**  
Das Produkt muss vor Ablauf des auf dem Etikett des Applikators angegebenen Datums verwendet werden.



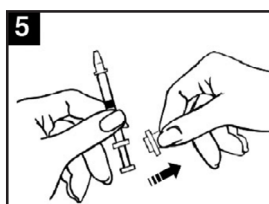
**Bereiten Sie den Applikator vor.**  
Ziehen Sie die Schutzkappe aus Gummi ab. Entfernen Sie nicht die Dosierungsklemme am anderen Ende des Applikators.



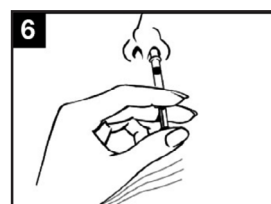
**Bringen Sie den Applikator in die richtige Position.**  
Während sich der Patient in einer aufrechten Position befindet, führen Sie die Spitze in das Nasenloch ein, um sicherzustellen, dass Fluenz Tetra in die Nase verabreicht wird.



**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.

**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**

Saccharose  
 Dibasisches Kaliumphosphat  
 Monobasisches Kaliumphosphat  
 Gelatine (vom Schwein, Typ A)  
 Argininhydrochlorid  
 Mononatriumglutamat-Monohydrat  
 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**

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. Wird der Impfstoff nicht innerhalb dieses 12-stündigen Zeitraums verwendet, muss er verworfen 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.

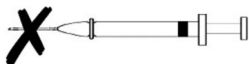
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**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.

- 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.

Siehe Abbildung 1 auf Seite 4

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

MedImmune, LLC  
 Lagelandseweg 78  
 6545 CG Nijmegen  
 Niederlande  
 (Tel.) +31 24 371 7310

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/887/001  
 EU/1/13/887/002  
 EU/1/13/887/003  
 EU/1/13/887/004

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
 4. Dezember 2013

**10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2016

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

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

**12. Packungsgrößen**

Packungen mit 1 Nasenapplikator und 10 Nasenapplikatoren

**13. Kontaktadresse in Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
 22876 Wedel  
 Telefon: 0 41 03/70 80  
 Produktanfragen: 0800 22 88 660  
 Telefax: 0 41 03/708 32 93  
 E-Mail: [azinfo@astrazeneca.com](mailto:azinfo@astrazeneca.com)  
[www.astrazeneca.de](http://www.astrazeneca.de)

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
 60329 Frankfurt