

Für Meldungen von Nebenwirkungen und Reklamationen wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers unter Tel.: +49 800 54 54 010. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das 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 anzeigen.

Sanofi Pasteur

522 Fluzone® High-Dose Quadrivalent

ZUSAMMENFASSUNG DER ARZNEIMITTELINFORMATION

Diese Zusammenfassung enthält nicht alle Informationen, die erforderlich sind, um Fluzone® High-Dose Quadrivalent sicher und effektiv einzusetzen. Siehe vollständige Arzneimittelinformation für Fluzone High-Dose Quadrivalent.

Fluzone High-Dose Quadrivalent (Influenza-Impfstoff), Suspension, zur intramuskulären Injektion

Saison 2020-2021 Zusammensetzung

Erstzulassung in den USA: 2019

ANWENDUNGSGEBIETE

Fluzone High-Dose Quadrivalent ist ein Impfstoff für die aktive Immunisierung zur Prävention von Influenza-Erkrankungen, die durch Influenza-A-Virustypen und B-Virustypen verursacht werden, deren Bestandteile im Impfstoff enthalten sind. (1)

Fluzone High-Dose Quadrivalent ist für die Anwendung bei Erwachsenen im Alter von 65 Jahren und älter zugelassen. (1)

DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG

Nur zur intramuskulären Anwendung

Eine Einzeldosis von 0,7 mL für die intramuskuläre Injektion bei Erwachsenen im Alter von 65 Jahren und älter (2.1)

DARREICHUNGSFORMEN UND STÄRKEN

Suspension zur Injektion in einer Fertigspritze, 0,7 mL (3)

GEGENANZEIGEN

Schwere allergische Reaktion gegen jegliche Bestandteile des Impfstoffs, einschließlich Eiprotein, oder nach vorheriger Verabreichung eines Influenza-Impfstoffs (4)

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMAßNAHMEN

Falls das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) innerhalb von 6 Wochen nach einer früheren Influenzaimpfung aufgetreten ist, sollte die Entscheidung über die Anwendung von Fluzone High-Dose Quadrivalent auf einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Einschätzung basieren. (5.1)

NEBENWIRKUNGEN

Bei Erwachsenen >65 Jahren war Schmerz die am häufigsten auftretende Reaktion an der Injektionsstelle (41,3%); die am häufigsten auftretende unerwünschte systemische Reaktion war Myalgie (22,7%). (6.1)

Um **VERDACHTSFÄLLE AUF NEBENWIRKUNGEN** zu melden, wenden Sie sich an den örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers unter Tel.: +49 800 54 54 010. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das 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 anzeigen.

Siehe 17 **INFORMATIONEN ZUR PATIENTENAUFKLÄRUNG** und die durch die FDA genehmigte Patienteneinformation.

Stand: 07/2020

VOLLSTÄNDIGE ARZNEIMITTELINFORMATION: INHALT*

1 ANWENDUNGSGEBIETE

2 DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG

2.1 Dosierung und Schema

2.2 Anwendung

3 DARREICHUNGSFORMEN UND STÄRKEN

4 GEGENANZEIGEN

5 WARNHINWEISE UND VORSICHTSMAßNAHMEN

5.1 Guillain-Barré-Syndrom

5.2 Vorbeugung und Behandlung allergischer Reaktionen

5.3 Veränderte Immunkompetenz

5.4 Einschränkungen der Impfstoff-Effektivität

6 NEBENWIRKUNGEN

6.1 Erfahrung aus klinischen Studien

6.2 Erfahrung nach Markteinführung

8 ANVERWENDUNG IN BESTIMMTEN GRUPPEN

8.1 Schwangerschaft

8.2 Stillzeit

8.3 Pädiatrische Anwendung

8.4 Geriatrische Anwendung

11 BESCHREIBUNG

12 KLINISCHE PHARMAKOLOGIE

12.1 Wirkmechanismus

13 NICHTKLINISCHE TOXIKOLOGIE

14 KLINISCHE STUDIEN

14.1 Immunogenität von Fluzone High-Dose Quadrivalent bei Erwachsenen im Alter von 65 Jahren und älter

14.2 Wirksamkeit von Fluzone High-Dose Quadrivalent bei Erwachsenen im Alter von 65 Jahren und älter

15 QUELLEN

16 LIEFERUMFANG/AUFBEWAHRUNG UND HANDHABUNG

16.1 Lieferumfang

16.2 Aufbewahrung und Handhabung

17 INFORMATION ZUR PATIENTENAUFKLÄRUNG

*Abschnitte oder Unterabschnitte, die in der vollständigen Arzneimittelinformation ausgelassen wurden, sind nicht aufgeführt.

VOLLSTÄNDIGE ARZNEIMITTELINFORMATION

1 ANWENDUNGSGEBIETE

Fluzone® High-Dose Quadrivalent ist ein Impfstoff für die aktive Immunisierung zur Prävention von Influenza-Erkrankungen, die durch Influenza-A-Virustypen und B-Virustypen verursacht werden, deren Bestandteile im Impfstoff enthalten sind.

Fluzone High-Dose-Quadrivalent ist indiziert für die Anwendung bei Erwachsenen im Alter von 65 Jahren und älter.

2 DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG

Nur zur intramuskulären Anwendung

2.1 Dosierung und Schema

Fluzone High-Dose-Quadrivalent sollte intramuskulär als 0,7-mL-Einzeldosis-Injektion bei Erwachsenen im Alter von 65 Jahren und älter verabreicht werden.

2.2 Anwendung

Fluzone High-Dose Quadrivalent ist vor Verabreichung visuell auf Schwebstoffe und/oder Verfärbung zu prüfen. Wenn eine dieser Abweichungen vorliegt, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.

Vor Gebrauch schütteln.

Die bevorzugte Stelle für die intramuskuläre Injektion ist der Deltamuskel. Der Impfstoff sollte nicht in die Glutealregion oder in Bereiche injiziert werden, in denen ein größerer Nervenstrang verlaufen könnte.

Dieses Produkt darf nicht intravenös verabreicht werden.

Fluzone High-Dose Quadrivalent darf nicht durch Rekonstitution kombiniert oder mit einem anderen Impfstoff gemischt werden.

3 DARREICHUNGSFORMEN UND STÄRKEN

Fluzone High-Dose Quadrivalent ist eine Suspension zur Injektion.

Fluzone® High-Dose Quadrivalent wird in Fertigspritzen, 0,7 mL, für Erwachsene im Alter von 65 Jahren und älter geliefert.

4 GEGENANZEIGEN

Eine schwere allergische Reaktion (z.B. Anaphylaxie) auf jegliche Komponenten des Impfstoffs [*siehe Beschreibung (11)*], einschließlich Eiprotein, oder auf eine frühere Dosis eines Influenza-Impfstoffs ist eine Gegenanzeige für die Verabreichung von Fluzone High-Dose Quadrivalent.

5 WARNHINWEISE UND VORSICHTSMAßNAHMEN

5.1 Guillain-Barré-Syndrom

Wenn das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) innerhalb von 6 Wochen nach einer früheren Influenzaimpfung aufgetreten ist, sollte die Entscheidung über eine Anwendung von Fluzone High-Dose Quadrivalent auf einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Einschätzung basieren.

Der Schweinegrippe-Impfstoff von 1976 wurde mit einem erhöhten Risiko für GBS assoziiert. Der Nachweis eines kausalen Zusammenhangs von GBS mit anderen Influenza-Impfstoffen ist nicht eindeutig; falls ein zusätzliches Risiko besteht, liegt die Wahrscheinlichkeit bei etwas mehr als einem zusätzlichen Fall pro 1 Million geimpfter Personen. GBS ist auch zeitweise mit einer Influenza-Erkrankung in Verbindung gebracht worden. (Siehe Quellen 1 und 2.)

5.2 Vorbeugung und Behandlung allergischer Reaktionen

Für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffs müssen geeignete medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

5.3 Veränderte Immunkompetenz

Wenn Fluzone High-Dose Quadrivalent an Patienten mit endogener oder therapiebedingter Immunsuppression verabreicht wird, ist die Immunantwort möglicherweise nicht ausreichend.

5.4 Einschränkungen der Impfstoff-Effektivität

Die Impfung mit Fluzone High-Dose-Quadrivalent ruft möglicherweise nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort hervor.

6 NEBENWIRKUNGEN

6.1 Erfahrung aus klinischen Studien

Da klinische Studien unter sehr unterschiedlichen Bedingungen durchgeführt werden, können die in der/den klinischen Studie(n) eines Impfstoffs beobachteten Häufigkeiten an Nebenwirkungen nicht direkt mit den Häufigkeiten in der/den klinischen Studie(n) eines anderen Impfstoffs verglichen werden und spiegeln möglicherweise nicht die in der Praxis beobachteten Häufigkeiten wider. Die Sicherheit von Fluzone High-Dose Quadrivalent wurde in einer klinischen Studie untersucht.

Studie 1 (NCT03282240, siehe <https://clinicaltrials.gov>) war eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, modifizierte Doppelblindstudie, die in den USA durchgeführt wurde. Die Studie verglich die Sicherheit und Immunogenität von Fluzone High-Dose Quadrivalent gegenüber der von Fluzone High-Dose (trivalente Formulierung). Die Sicherheitsanalyse umfasste 1777 Personen, die Fluzone High-Dose Quadrivalent erhielten, 443 Personen, die Fluzone High-Dose erhielten und 450 Personen, bei denen Fluzone High-Dose mit der alternativen Influenza-B-Linie angewendet wurde.

Die am häufigsten nach Anwendung von Fluzone High-Dose Quadrivalent auftretenden Reaktionen waren Schmerzen an der Injektionsstelle (41,3%), Myalgie (22,7%), Kopfschmerzen (14,4%) und Unwohlsein (13,2%). Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb der ersten 3 Tage nach der Impfung auf und klangen innerhalb von drei Tagen nach Beginn ab.

Tabelle 1 zeigt die Nebenwirkungen für Fluzone High-Dose Quadrivalent im Vergleich zu Fluzone High-Dose, die innerhalb von 7 Tagen nach der Impfung gemeldet und mittels standardisierter Tagebuchkarten erhoben wurden.

Tabelle 1: Studie 1*: Häufigkeit von Nebenwirkungen an der Injektionsstelle und systemischen Nebenwirkungen innerhalb von 7 Tagen nach der Impfung mit Fluzone High-Dose Quadrivalent oder Fluzone High-Dose, Erwachsene im Alter von 65 Jahren und älter

| | Fluzone High-Dose Quadrivalent (N ^b =1761-1768) Prozentualer Anteil | | Fluzone High-Dose ^f (N ^b =885-889) Prozentualer Anteil | |
|---|---|--------|---|--------|
| | Gesamt | Grad 3 | Gesamt | Grad 3 |
| Lokale Reaktionen | | | | |
| Schmerzen an der Injektionsstelle ^c | 41.3 | 0.7 | 36.4 | 0.2 |
| Erythem an der Injektionsstelle ^d | 6.2 | 0.6 | 5.7 | 0.2 |
| Schwellung an der Injektionsstelle ^d | 4.9 | 0.3 | 4.7 | 0.1 |
| Verhärtung an der Injektionsstelle ^d | 3.7 | 0.2 | 3.5 | 0.1 |
| Hämatom an der Injektionsstelle ^d | 1.3 | 0.0 | 1.1 | 0.0 |
| Systemische Reaktionen | | | | |
| Myalgie ^c | 22.7 | 0.9 | 18.9 | 0.7 |
| Kopfschmerzen ^c | 14.4 | 0.6 | 13.6 | 0.4 |
| Unwohlsein ^c | 13.2 | 0.7 | 13.4 | 0.4 |
| Schüttelfrost ^c | 5.4 | 0.3 | 4.7 | 0.3 |
| Fieber ^c | 0.4 | 0.2 | 0.9 | 0.2 |

^a NCT03282240

^b N ist die Anzahl der geimpften Personen mit verfügbaren Daten für die aufgelisteten Nebenwirkungen

^c Grad 3: Eine Nebenwirkung, die die üblichen Aktivitäten des täglichen Lebens unterbricht oder den klinischen Status erheblich beeinträchtigt oder eine intensive therapeutische Intervention erforderlich machen kann.

^d Grad 3: > 100 mm

^e Grad 3: ≥ 102.1°F (39.0°C)

^f Sicherheitsergebnisse von Personen, die Fluzone High-Dose und Fluzone High-Dose mit alternativem Influenza-B-Stamm erhielten, wurden für die Analyse gepoolt.

Auf der Grundlage der Daten von Fluzone High-Dose waren Reaktionen an der Injektionsstelle und systemische Nebenwirkungen nach der Impfung mit Fluzone High-Dose im Vergleich zu einem standarddosierten Impfstoff etwas häufiger.

Nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei 279 (15,7%) Empfängern in der Gruppe Fluzone High-Dose Quadrivalent und 140 (15,7%) Empfängern in der Gruppe Fluzone High-Dose gemeldet. Die am häufigsten gemeldete nicht-schwerwiegende Nebenwirkung war Husten.

Innerhalb von 180 Tagen nach der Impfung traten bei 80 (4,5%) Empfängern von Fluzone High-Dose Quadrivalent und bei 48 (5,4%) Empfängern von Fluzone High-Dose eine schwerwiegende Nebenwirkung auf. Keine der schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden als im Zusammenhang mit den Studienimpfstoffen stehend bewertet.

6.2 Erfahrung nach Markteinführung

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden spontan während der Anwendung von Fluzone High-Dose, Fluzone oder Fluzone Quadrivalent nach Markteinführung gemeldet und können bei Personen auftreten, die Fluzone High-Dose Quadrivalent erhalten. Da diese Ereignisse freiwillig aus einer Population von ungewisser Größe gemeldet werden, ist es nicht immer möglich, ihre Häufigkeit zuverlässig abzuschätzen oder einen kausalen Zusammenhang mit der Impfstoffexposition herzustellen. Nebenwirkungen wurden auf der Grundlage eines oder mehrerer der folgenden Faktoren einbezogen: Schweregrad, Häufigkeit der Berichterstattung oder Stärke der Evidenz für einen kausalen Zusammenhang mit Fluzone High-Dose, Fluzone oder Fluzone Quadrivalent.

- *Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems:* Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
- *Erkrankungen des Immunsystems:* Anaphylaxie, andere allergische/überempfindliche Reaktionen (einschließlich Urtikaria, Angioödem)
- *Augenerkrankungen:* Okuläre Hyperämie
- *Erkrankungen des Nervensystems:* Guillain-Barré-Syndrom (GBS), Krämpfe, Fieberkrämpfe, Myelitis (einschließlich Enzephalomyelitis und Transverse Myelitis), Gesichtslähmung (Bell'sche Lähmung), Sehnervenentzündung/Neuropathie, Brachialneuritis, Synkope (kurz nach der Impfung), Schwindel, Parästhesie
- *Gefäßkrankungen:* Vaskulitis, Vasodilatation
- *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:* Dyspnoe, Husten, Keuchen, Engegefühl im Hals, Schmerzen im Oropharynx und Rhinorrhoe
- *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:* Erbrechen
- *Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes:* Stevens-Johnson-Syndrom
- *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:* Juckreiz, Asthenie/Müdigkeit, Brustschmerzen, Schüttelfrost

8 ANWENDUNG IN BESTIMMTEN GRUPPEN

8.1 Schwangerschaft

Fluzone High-Dose Quadrivalent ist nicht für die Anwendung bei Personen unter 65 Jahren zugelassen. Es gibt nur begrenzte klinische Daten zu Fluzone High-Dose und keine tierexperimentellen Daten zu Fluzone High-Dose Quadrivalent, um festzustellen, ob ein Impfstoff-assoziiertes Risiko bei der Verwendung von Fluzone High-Dose Quadrivalent in der Schwangerschaft besteht.

8.2 Stillzeit

Fluzone High-Dose Quadrivalent ist nicht für die Anwendung bei Personen unter 65 Jahren zugelassen. Es liegen keine klinischen Daten oder tierexperimentelle Daten vor, um die Auswirkungen von Fluzone High-Dose Quadrivalent auf den gestillten Säugling oder auf die Milchproduktion zu beurteilen.

8.4 Pädiatrische Anwendung

Sicherheit und Wirksamkeit von Fluzone High-Dose-Quadrivalent bei Kindern unter 18 Jahren wurden nicht ermittelt.

8.5 Geriatrische Anwendung

Sicherheit, Immunogenität und Wirksamkeit von Fluzone High-Dose Quadrivalent wurden an Erwachsenen im Alter von 65 Jahren und älter untersucht [siehe Nebenwirkungen (6.1) und Klinische Studien (14)]

11 BESCHREIBUNG

Fluzone High-Dose Quadrivalent ist ein inaktivierter Influenza-Impfstoff zur intramuskulären Injektion, der aus Influenzaviren hergestellt wird, die in embryonierten Hühnereiern angezüchtet werden. Die virushaltige Allantoisflüssigkeit wird geerntet und mit Formaldehyd inaktiviert. Das Influenzavirus wird in einer Lösung mit linearem Saccharose-Dichtegradient unter Verwendung einer Durchflusszentrifuge konzentriert und gereinigt. Das Virus wird dann unter Verwendung eines nicht-ionischen Tensids, Octylphenoethoxylat (Triton® X-100), chemisch aufgespalten, wobei ein "gespaltenes Virus" entsteht. Das gesplattene Virus wird weiter gereinigt und dann in Natriumphosphat-gepufferte isotonische Natriumchloridlösung suspendiert. Der Fluzone High-Dose Quadrivalent Herstellungsprozess wendet einen zusätzlichen Konzentrationsschritt nach dem Ultrafiltrationsschritt an, um eine höhere Hämagglutinin (HA)-Antigenkonzentration zu erhalten.

Fluzone High-Dose Quadrivalent-Injektionssuspension ist klar und leicht opaleszierend.

Bei der Herstellung von Fluzone High-Dose Quadrivalent werden weder Antibiotika noch Konservierungsmittel verwendet.

Die Fluzone High-Dose-Quadrivalent-Fertigspritze wird nicht aus Naturkautschuklatex hergestellt.

Fluzone High-Dose Quadrivalent ist gemäß den Anforderungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes der Vereinigten Staaten standardisiert und so formuliert, dass es HA von jedem der folgenden vier Influenzastämme enthält, die für die Influenzasaison 2020-2021 empfohlen werden: A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 CNIC-1909 (H1N1), A/Hong Kong/2671/2019 IVR-208 (H3N2), B/Phuket/3073/2013 (B Yamagata-Linie), und B/Washington/02/2019 (B Victoria-Linie). Die Mengen von HA und anderen Bestandteilen pro Impfstoffdosis sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Fluzone High-Dose Quadrivalent Bestandteile

| Bestandteile | Quantität (pro Dosis) |
|---|--|
| | Fluzone High-Dose-Quadrivalent 0,7 mL Dosis |
| Wirkstoff: Gesplattenes Influenzavirus, inaktivierte Stämme^a: | 240 µg HA gesamt |
| A (H1N1) | 60 µg HA |
| A (H3N2) | 60 µg HA |
| B (Victoria-Linie) | 60 µg HA |
| B (Yamagata-Linie) | 60 µg HA |
| Andere: | |
| Natriumphosphat-gepufferte isotonische Natriumchloridlösung | QS ^b auf das entsprechende Volumen |
| Formaldehyd | ≤140 µg |
| Octylphenoethoxylat | ≤350 µg |
| Gelatine | Keine |
| Konservierungsmittel | Keine |

^a nach Anforderung des United States Public Health Service (USPHS)

^b ausreichend Menge

12 KLINISCHE PHARMAKOLOGIE

12.1 Wirkmechanismus

Influenza-Erkrankung und ihre Komplikationen können nach einer Influenza-Infektion auftreten. Bei der globalen Überwachung von Influenzaviren werden jährlich antigene Varianten identifiziert. Seit 1977 zirkulieren antigene Varianten von Influenza-A-Viren (H1N1 und H3N2) und Influenza-B-Viren weltweit. Spezifische Werte von Hämagglutinationshemmungs(HI)-Antikörpertitern nach der Impfung mit inaktivierten Influenzavirus-Impfstoffen konnten nicht mit dem Schutz vor einer Influenzavirusinfektion korreliert werden. In einigen klinischen Studien wurden Antikörpertiter $\geq 1:40$ bei bis zu 50 % der Teilnehmer mit dem Schutz vor einer Influenza-Erkrankung in Verbindung gebracht. (Siehe Quellen 3 und 4.)

Antikörper gegen einen Influenzavirustyp oder -subtyp verleihen begrenzten oder keinen Schutz gegen einen anderen. Darüber hinaus schützen Antikörper gegen eine antigene Variante des Influenzavirus möglicherweise nicht gegen eine neue antigene Variante desselben Typs oder Subtyps. Die häufige Entwicklung von Antigenvarianten durch Antigendrift ist die virologische Grundlage für saisonale Epidemien und der Grund für den üblichen Wechsel eines oder mehrerer neuer Stämme im jährlichen Influenza-Impfstoff. Daher werden Influenza-Impfstoffe so standardisiert, dass sie die Hämagglutinine von Influenzavirusstämmen enthalten, die die Influenzaviren repräsentieren, die während der Grippezeit wahrscheinlich in den USA zirkulieren werden.

Fluzone High-Dose-Quadrivalent stimuliert das Immunsystem zur Produktion von Antikörpern, die bei der Prävention von Influenza-Erkrankungen helfen.

13 NICHTKLINISCHE TOXIKOLOGIE

Karzinogenese, Mutagenese, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Fluzone High-Dose Quadrivalent wurde weder in Hinblick auf das karzinogene oder mutagene Potenzial untersucht noch wurden Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt.

14 KLINISCHE STUDIEN

14.1 Immunogenität von Fluzone High-Dose Quadrivalent bei Erwachsenen im Alter von 65 Jahren und älter

Studie 1 (NCT03282240, siehe <http://clinicaltrials.gov>) war eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, modifizierte Doppelblindstudie in Erwachsenen im Alter von 65 Jahren und älter, die in den USA durchgeführt wurde. Die Studie verglich die Sicherheit und Immunogenität von Fluzone High-Dose Quadrivalent gegenüber der von Fluzone High-Dose. Ziel war der Nachweis der immunologischen Nichtunterlegenheit von Fluzone High-Dose Quadrivalent gegenüber Fluzone High-Dose, bewertet anhand der geometrischen Mittelwerte der Titer (GMTs) der Hämagglutinin-inhibierenden (HAI-)Antikörper an Tag 28 und der Serokonversionsraten.

Insgesamt wurden 2670 Erwachsene ab 65 Jahren nach dem Zufallsprinzip (4:1:1) randomisiert und erhielten entweder eine Dosis von Fluzone High-Dose Quadrivalent oder eine von zwei Formulierungen von Fluzone High-Dose (eine Formulierung enthielt einen B-Stamm der Victoria-Linie [TIV-HD1], während die andere einen B-Stamm der Yamagata-Linie [TIV-HD2] enthielt).

Frauen machten 58,2% der Teilnehmer in der Fluzone High-Dose Quadrivalent-Gruppe und 57,4% der Teilnehmer in der Fluzone High-Dose-Gruppe (TIV-HD1 und TIV-HD2, gepoolt) aus. Das mittlere Alter lag bei 72,9 Jahren (Bereich: 65 bis 100 Jahre) in der Fluzone High-Dose Quadrivalent-Gruppe und das mittlere Alter bei 73,0 Jahren (Bereich: 65 bis 95 Jahre) in der Fluzone High-Dose-Gruppe. Der Prozentsatz der Probanden, die 75 Jahre oder älter waren, betrug 35,4% in der Fluzone High-Dose Quadrivalent-Gruppe und 35,8% in der Fluzone High-Dose-Gruppe. Die meisten Teilnehmer waren Weiße (91,2 % und 89,7 %), gefolgt von Schwarzen (6,8 % und 8,0 %) und Hispanoamerikanern (2,8 % und 2,6 %) in der Fluzone High-Dose Quadrivalent-Gruppe bzw. in der Fluzone High-Dose-Gruppe.

Die Ergebnisse zur Immunogenität von Fluzone High-Dose Quadrivalent aus der Studie 1 sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 unten zusammengefasst.

Tabelle 3: Studie 1^a: HAI-Antikörper GMTs nach Impfung und Analysen zur Nichtunterlegenheit von Fluzone High-Dose Quadrivalent im Vergleich zu Fluzone High-Dose, Erwachsene im Alter von 65 Jahre und älter, Per-Protokoll-Analysegruppe

| Influenza-Stamm | GMT | | | GMT-Verhältnis | Festgelegte Nichtunterlegenheitskriterien erfüllt? ^e |
|-----------------------|-------------------------------------|--|--|-----------------------------------|---|
| | QIV-HD N ^b =1679-1680 | TIV-HD1 ^c (B1 Victoria) N ^b =423 | TIV-HD2 ^d (B2 Yamagata) N ^b =430 | QIV-HD über TIV-HD (95% CI) | |
| A (H1N1) ^f | 312 | 374 | | 0.83 (0.744; 0.932) | Ja |
| A (H3N2) ^f | 563 | 594 | | 0.95 (0.842; 1.066) | Ja |
| B1 (Victoria) | 516 | 476 | -- | 1.08 (0.958; 1.224) | Ja |
| B2 (Yamagata) | 578 | -- | 580 | 1.00 (0.881; 1.129) | Ja |

^a NCT03282240

^b N ist die Anzahl der geimpften Teilnehmer mit verfügbaren Daten für den aufgeführten immunologischen Endpunkt

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

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

^e Festgelegtes Nichtunterlegenheitskriterium für das GMT-Verhältnis: Die Untergrenze des 95%-KI für das GMT-Verhältnis (QIV-HD dividiert durch TIV-HD) beträgt > 0,667

^f Für den A-Stamm-Vergleich wurden TIV-HD1 und TIV-HD2 zu einer TIV-HD-Gruppe zusammengefasst und mit Fluzone High-Dose Quadrivalent verglichen

Tabelle 4: Studie 1^a: Serokonversionsraten und Analysen zur Nichtunterlegenheit von Fluzone High-Dose Quadrivalent im Vergleich zu Fluzone High-Dose, Erwachsene im Alter von 65 Jahren und älter, Pro-Protokoll-Analysegruppe

| Influenza-Stamm | Serokonversionsrate (Prozentsatz) ^b | | | Unterschied der Serokonversionsraten | Festgelegte Nichtunterlegenheitskriterien erfüllt? ^f |
|-----------------------|--|--|--|--------------------------------------|---|
| | QIV-HD N ^c =1668-1669 | TIV-HD1 ^d (B1 Victoria) N ^c =420-421 | TIV-HD2 ^e (B2 Yamagata) N ^c =428 | QIV-HD minus TIV-HD (95% CI) | |
| A (H1N1) ^g | 50.4 | 53.7 | | -3.27 (-7.37; 0.86) | Ja |
| A (H3N2) ^g | 49.8 | 50.5 | | -0.71 (-4.83; 3.42) | Ja |
| B1 (Victoria) | 36.5 | 39.0 | -- | -2.41 (-7.66; 2.70) | Ja |
| B2 (Yamagata) | 46.6 | -- | 48.4 | -1.75 (-7.04; 3.53) | Ja |

^a NCT03282240

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

^c N ist die Anzahl der geimpften Teilnehmer mit verfügbaren Daten für den aufgeführten immunologischen Endpunkt vorliegen

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

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

^f Festgelegtes Nichtunterlegenheitskriterium für die Serokonversionsraten: Die Untergrenze des zweiseitigen 95%-KI für den Unterschied der Serokonversionsraten (QIV-HD minus TIV-HD) beträgt > -10%

^g Für den A-Stamm-Vergleich wurden TIV-HD1 und TIV-HD2 zu einer TIV-HD-Gruppe zusammengefasst und mit Fluzone High-Dose Quadrivalent verglichen

Fluzone High-Dose Quadrivalent war genauso immunogen wie Fluzone High-Dose bezüglich der GMT und der Serokonversionsraten für die gängigen Influenzastämme. Darüber hinaus induzierte Fluzone High-Dose Quadrivalent im Vergleich zur Fluzone High-Dose-Formulierung, die die entsprechende B-Linie nicht enthält, eine überlegene Immunantwort im Hinblick auf die zusätzliche B-Linie.

14.2 Wirksamkeit von Fluzone High-Dose bei Erwachsenen im Alter von 65 Jahren und älter

Die Wirksamkeit von Fluzone High-Dose (trivalente Formulierung) ist für Fluzone High-Dose Quadrivalent von Bedeutung, da beide Impfstoffe nach dem gleichen Verfahren hergestellt werden und überschneidende Zusammensetzungen aufweisen.

Studie 2 (NCT01427309) war eine multizentrische, doppelblinde Wirksamkeitsstudie nach Zulassung in den USA und Kanada, in der Erwachsene ab 65 Jahren randomisiert (1:1) entweder Fluzone High-Dose oder Fluzone erhielten. Die Studie wurde über zwei Influenzasaisons (2011-2012 und 2012-2013) durchgeführt; 53% der im ersten Studienjahr eingeschlossenen Teilnehmer wurden im zweiten Jahr erneut eingeschlossen und neu randomisiert. Die für die Wirksamkeitsbeurteilungen festgelegte Per-Protokoll-Analyse umfasste 15.892 Empfänger von Fluzone High-Dose und 15.911 Empfänger von Fluzone. Die Mehrheit (67%) der Teilnehmer in der Pro-Protokoll-Analysegruppe für Wirksamkeit hatte eine oder mehrere hochriskiko-chronische, komorbide Erkrankungen.

In der Pro-Protokoll-Analysegruppe stellten Frauen 57,2% der Teilnehmer in der Fluzone High-Dose-Gruppe und 56,1% der Teilnehmer in der Fluzone-Gruppe dar. In beiden Gruppen betrug das Medianalter 72,2 Jahre (Bereich 65 bis 100 Jahre). Insgesamt waren die meisten Teilnehmer an der Studie Weiße (95%); etwa 4% der Studienteilnehmer waren Schwarze, und etwa 6% gaben an, einer hispanischen Ethnie anzugehören.

Der primäre Endpunkt der Studie war das Auftreten einer im laborbestätigten Influenza (bestimmt durch Kultur oder Polymerase-Kettenreaktion), die durch einen beliebigen Influenzavirustyp/-subtyp in Verbindung mit einer grippeähnlichen Erkrankung (ILI) verursacht wird, definiert als das Auftreten von mindestens einem der folgenden Atemwegssymptome: Halsschmerzen, Husten, Auswurf, Keuchen oder Atembeschwerden; gleichzeitig mit mindestens einem der folgenden systemischen Anzeichen oder Symptome: Temperatur >99,0°F, Schüttelfrost, Müdigkeit, Kopfschmerzen oder Myalgie. Die Teilnehmer wurden sowohl durch aktive als auch durch passive Überwachung auf das Auftreten einer Atemwegserkrankung überwacht, beginnend 2 Wochen nach der Impfung für etwa 7 Monate. Nach einer Episode einer Atemwegserkrankung wurden nasopharyngeale Abstrichproben zur Analyse entnommen; Anfallsraten und Impfstoffwirksamkeit wurden berechnet (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Studie 2^a: Relative Impfwirksamkeit gegen laborbestätigte Influenza^b unabhängig der Übereinstimmung mit den Impfstoffkomponenten, die mit grippeähnlichen Erkrankungen assoziiert sind^c, Erwachsene im Alter von 65 Jahren und älter

| | Fluzone High-Dose N ^d =15,892 n ^e (%) | Fluzone N ^d =15,911 n ^e (%) | Relative Wirksamkeit % (95% CI) |
|--|--|--|--|
| Beliebiger Typ/Subtyp^f | 227 (1.43) | 300 (1.89) | 24.2 (9.7; 36.5) ^g |
| Influenza A | 190 (1.20) | 249 (1.56) | 23.6 (7.4; 37.1) |
| A (H1N1) | 8 (0.05) | 9 (0.06) | 11.0 (-159.9; 70.1) |
| A (H3N2) | 171 (1.08) | 222 (1.40) | 22.9 (5.4; 37.2) |
| Influenza B^h | 37 (0.23) | 51 (0.32) | 27.4 (-13.1; 53.8) |

^a NCT01427309

^b Laborbestätigt: Kultur oder Polymerase-Kettenreaktion-bestätigt

^c Auftreten mindestens eines der folgenden Atemwegssymptome: Halsschmerzen, Husten, Sputumproduktion, Keuchen oder Atemnot; einhergehend mit mindestens einem der folgenden systemischen Anzeichen oder Symptome: Körpertemperatur > 99,0°F, Schüttelfrost, Müdigkeit, Kopfschmerzen oder Myalgie

^d N ist die Anzahl der geimpften Teilnehmer in der Per-Protokoll-Analysegruppe für die Wirksamkeitsbeurteilungen

^e n ist die Anzahl der Teilnehmer mit einer grippeähnlichen Erkrankung gemäß Definition im Prüfplan, die laborbestätigt wurde

^f Primärer Endpunkt

^g Das vordefinierte statistische Überlegenheitskriterium für den primären Endpunkt (Untergrenze des zweiseitigen 95% KI der Impfstoffwirksamkeit von Fluzone High-Dose gegenüber Fluzone > 9,1%) wurde erfüllt.

^h Im ersten Jahr der Studie gehörten die Influenza-B-Komponente des Impfstoffs und die Mehrheit der Influenza-B-Fälle zur Victoria-Linie; im zweiten Jahr gehörten die Influenza-B-Komponente des Impfstoffs und die Mehrheit der Influenza-B-Fälle zur Yamagata-Linie

Ein sekundärer Endpunkt der Studie war das Auftreten einer mittels Kultur bestätigten Influenza, die durch Virustypen/-subtypen verursacht wird, die den in den jeweiligen jährlichen Impfstoffformulierungen enthaltenen antigenisch ähnlich sind, in Verbindung mit einer modifizierten CDC-definierten ILI, definiert als das Auftreten einer Temperatur >99,0°F (>37,2°C) mit Husten oder Halsschmerzen. Die Wirksamkeit von Fluzone High-Dose relativ zu Fluzone betrug für diesen Endpunkt 51,1% (95% CI: 16,8; 72,0).

15 QUELLEN

- 1 Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998;339:1797-802.
- 2 Baxter, R, et al. Lack of Association of Guillain-Barré Syndrome with Vaccinations. *Clin Infect Dis* 2013;57(2):197-204.
- 3 Hannoun C, Megas F, Piercy J. Immunogenicity and protective efficacy of influenza vaccination. *Virus Res* 2004;103:133-138.
- 4 Hobson D, Curry RL, Beare AS, Ward-Gardner A. The role of serum haemagglutinationinhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *J. Hyg Camb* 1972;70:767-777.

16 LIEFERUMFANG/AUFBEWAHRUNG UND HANDHABUNG

16.1 Lieferumfang

Einzeldosis, Fertigspritze, ohne Nadel, 0,7 mL (NDC 49281-120-88) (nicht aus Naturkautschuklatex hergestellt). Packungsgröße: 10 Fertigspritzen (NDC 49281-120-65).

16.2 Aufbewahrung und Handhabung

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C). NICHT EINFRIEREN. Verwerfen, wenn der Impfstoff eingefroren wurde.

Nicht nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfallsdatum verwenden.

17 INFORMATION ZUR PATIENTENAUFKLÄRUNG

Siehe FDA-zugelassene Patientenkenzeichnung (Patienteninformation).

- Informieren Sie den Patienten oder das Pflegepersonal, dass Fluzone High-Dose Quadrivalent abgetötete Viren enthält und keine Influenza verursachen kann.
- Fluzone High-Dose-Quadrivalent stimuliert das Immunsystem zur Produktion von Antikörpern, die beim Schutz vor Influenza helfen.
- Klären Sie auf, dass eine jährliche Influenzaimpfung empfohlen wird.
- Weisen Sie Impfstoffempfänger und Pflegepersonal an, Nebenwirkungen ihrem medizinischen Betreuer und/oder dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers unter Tel.: +49 800 54 54 010 zu melden. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das 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 anzeigen.
- Geben Sie die Impfstoff-Informationserklärungen an Empfänger oder Betreuer weiter, die nach dem National Childhood Vaccine Injury Act von 1986 vor jeder Impfung erforderlich sind. Diese Materialien sind kostenlos auf der Website der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) erhältlich (www.cdc.gov/vaccines).

Fluzone ist ein eingetragenes Warenzeichen von Sanofi Pasteur Inc.

Hergestellt von:

Sanofi Pasteur Inc.

Swiftwater PA 18370 USA

Patienteninformation
Fluzone® High-Dose Quadrivalent
Influenza-Impfstoff

Bitte lesen Sie diese Patienteninformation, bevor Sie den Impfstoff Fluzone High-Dose Quadrivalent erhalten. Diese Zusammenfassung soll nicht das Gespräch mit Ihrem medizinischen Fachpersonal ersetzen. Wenn Sie Fragen haben oder weitere Informationen wünschen, wenden Sie sich bitte an Ihr medizinisches Fachpersonal.

Was ist Fluzone High-Dose Quadrivalent?

Fluzone High-Dose Quadrivalent ist ein Impfstoff, der vor einer Influenza-Erkrankung (echte Virusgrippe) schützen soll.

Fluzone High-Dose Quadrivalent ist für Erwachsene im Alter von 65 Jahren und älter.

Die Impfung mit dem Fluzone High-Dose Quadrivalent-Impfstoff schützt möglicherweise nicht alle Personen, die den Impfstoff erhalten.

Wer sollte kein Fluzone High-Dose Quadrivalent erhalten?

Sie sollten keinen Fluzone High-Dose Quadrivalent-Impfstoff erhalten, wenn Sie

- jemals eine schwere allergische Reaktion auf Eier oder Eiprodukte hatten.
- jemals eine schwere allergische Reaktion hatten, nachdem Sie einen Grippeimpfstoff erhalten hatten.
- jünger als 65 Jahre alt sind.

Informieren Sie vor der Impfung Ihren Arzt, wenn Sie:

- Guillain-Barré-Syndrom (schwere Muskelschwäche) nach Erhalt einer Influenzaimpfung haben oder hatten.
- Probleme mit Ihrem Immunsystem haben oder hatten, da die Immunantwort vermindert sein kann.

Wie wird Fluzone High-Dose Quadrivalent verabreicht?

Fluzone High-Dose Quadrivalent wird als Injektion in den Oberarmmuskel verabreicht.

Was sind die möglichen Nebenwirkungen von Fluzone High-Dose Quadrivalent?

Die häufigsten Nebenwirkungen von Fluzone High-Dose Quadrivalent sind:

- Schmerzen, Rötung und Schwellung dort, wo Sie die Injektion bekommen haben
- Muskelschmerzen
- Müdigkeit
- Kopfschmerzen

Dies sind nicht alle der möglichen Nebenwirkungen des Fluzone High-Dose Quadrivalent-Impfstoffs. Sie können Ihr medizinisches Fachpersonal um eine Liste anderer Nebenwirkungen bitten, die für medizinisches Fachpersonal zur Verfügung steht.

Rufen Sie Ihr medizinisches Fachpersonal an, um sich über Nebenwirkungen zu informieren, die Sie betreffen. Sie können Nebenwirkungen örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers unter Tel.: +49 800 54 54 010 zu melden. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das 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 anzeigen.

Warum sollte ich Fluzone High-Dose Quadrivalent anstelle eines Standarddosis-Grippeimpfstoffs erhalten?

Bei Personen im Alter von 65 Jahren und älter erzeugte Fluzone High-Dose Quadrivalent eine ähnliche Immunreaktion wie Fluzone High-Dose und es wird erwartet, dass es im Vergleich zu Standarddosis-Grippeimpfstoffen einen besseren Schutz vor Influenza bietet.

Was sind die Inhaltsstoffe von Fluzone High-Dose Quadrivalent?

Fluzone High-Dose Quadrivalent-Impfstoff enthält 4 abgetötete Influenzavirusstämme. Es gibt kein lebendes Grippevirus in Fluzone High-Dose Quadrivalent. Fluzone High-Dose Quadrivalent kann die Grippe nicht verursachen.

Zu den inaktiven Bestandteilen gehören Formaldehyd und Octylphenolethoxylat.