# Fluad Injektionssuspension in einer Fertigspritze

***Influenza-Impfstoff aus Oberflächenantigenen (inaktiviert), mit MF59C.1 als Adjuvans 2015/2016***

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Influenza-Virus Oberflächen-Antigene (Hämagglutinin und Neuraminidase)*, der Stämme:
A/California/7/2009 (H1N1) pdm09 - ähnlicher Stamm (NYMC X-181)
15 Mikrogramm HA**
A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) - ähnlicher Stamm (NIB-88) 15 Mikrogramm HA**
B/Brisbane/9/2014 (Wildtyp) 15 Mikrogramm HA**

* in befruchteten Hühnereiern aus gesundem Hühnerbestand vermehrt mit MF59C.1 als Adjuvans

** Hämagglutinin

Adjuvans: MF59C.1 ist ein patentiertes Adjuvans: 9,75 mg Squalen; 1,175 mg Polysorbat 80; 1,175 mg Sorbitantrioleat; 0,66 mg Natriumcitrat; 0,04 mg Citronensäure und Wasser für Injektionszwecke.
pro Dosis zu 0,5 ml
Der Impfstoff entspricht den Empfehlungen der WHO für die nördliche Hemisphäre und der Entscheidung der Europäischen Union für die Saison 2015/2016.
Fluad kann Spuren von Substanzen enthalten, die während des Herstellungsprozesses verwendet werden: Eier, wie Ovalbumin oder Hühnerproteine, Kanamycin- und Neomycinsulfat, Formaldehyd, Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB), und Bariumsulfat (siehe Abschnitt 4.3).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Injektionssuspension in einer Fertigspritze.
Der Impfstoff ist eine milchig-weiße Suspension.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur aktiven Immunisierung gegen Influenza bei älteren Personen (65 Jahre oder älter), besonders bei denen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Influenza assoziierten Komplikationen besteht.
Fluad sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

***Dosierung***

Eine Einzeldosis von 0,5ml wird durch intramuskuläre Injektion in den Musculus deltoideus verabreicht. Da ein Adjuvans vorhanden ist, muss die Injektion mit einer 25mm- Nadel vorgenommen werden.

***Art der Anwendung***

Anweisungen zur Herstellung siehe Abschnitt 6.6.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe, gegen Bestandteile des Adjuvans, der Hilfsstoffe oder Rückstände (z.B. Eier oder Hühnereiweiß, wie etwa Ovalbumin) sowie bei jemandem, der eine anaphylaktische Reaktion auf vorangegangene Influenza-Impfungen hatte.
Der Impfstoff kann Rückstände folgender Substanzen enthalten: Kanamycin- und Neomycinsulfat, Formaldehyd, Cetrimid (CTAB) und Bariumsulfat.
Bei fieberhaften Erkrankungen oder akuten Infektionen soll die Impfung verschoben werden.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen müssen im Falle einer anaphylaktischen Reaktion nach der Impfung geeignete medizinische Behandlungsmöglichkeiten zur Akutbehandlung bereitstehen und eine angemessene Überwachung durchgeführt werden.
Fluad darf keinesfalls intravasal oder subkutan injiziert werden.
Nach und sogar vor Impfungen können angstbedingte Reaktionen wie z.B. vasovagale Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingte Reaktionen als psychogene Antwort auf die Nadelinjektion auftreten. Diese können während der Erholungsphase von neurologischen Symptomen wie vorübergehende Sehstörung, Parästhesie und tonisch-klonischen Bewegungen der Gliedmaßen begleitet sein. Es sind Vorkehrungen zu treffen, um Verletzungen durch Bewusstlosigkeit vorzubeugen.
Bei Personen mit endogener oder iatrogener Immunsuppression kann die Immunantwort möglicherweise nicht ausreichend sein.
Möglicherweise wird nicht bei allen geimpften Personen eine schützende Immunantwort hervorgerufen.

***Bei bekannter Latex-Überempfindlichkeit:***

Auch wenn in der Verschlusskappe der Spritze kein Naturkautschuklatex nachweisbar ist, kann eine sichere Anwendung von Fluad bei Personen, die gegenüber Latex empfindlich sind, nicht sicher belegt werden.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Klinische Daten zur gleichzeitigen Verabreichung mit anderen Impfstoffen liegen nicht vor.
Falls Fluad gleichzeitig mit anderen Impfstoffen verabreicht werden muss, sollte die Impfung an verschiedenen Gliedmaßen erfolgen.
Bei gleichzeitiger Verabreichung kann es möglicherweise verstärkt zu Nebenwirkungen kommen.

Bei Personen, die gleichzeitig mit trivalentem, inaktiviertem Influenza-Impfstoff und Pneumokokken- Impfstoff geimpft wurden, wurde gegenüber Impfungen mit trivalentem, inaktiviertem Influenza- Impfstoff alleine eine erhöhte Häufigkeit einiger erwarteter systemischer Reaktionen beobachtet.
Der Impferfolg kann bei gleichzeitiger immunsuppressive Behandlung schwächer ausfallen.
Falsch positive Ergebnisse wurden nach Influenzaimpfung bei HIV-1, Hepatitis C-und im Besonderen bei HTLV1-Antikörpertests mittels ELISA-Methode beobachtet. Mit der Western blot Technik können die ELISA falsch positiven Resultate widerlegt werden. Diese vorübergehenden falsch positiven Reaktionen könnten auf die durch den Impfstoff ausgelöste IgM-Antwort zurückzuführen sein.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Nicht zutreffend.

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

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

**4.8 Nebenwirkungen**

Im Vergleich mit Influenza Impfstoffen ohne Adjuvans wurden mit Fluad leichte Impfreaktionen häufiger beobachtet.

***Bei klinischen Studien festgestellte Nebenwirkungen***

Die Sicherheit von Fluad bei älteren Patienten wurde in sechsunddreißig (36) klinischen Studien bei Patienten ≥65 Jahre alt, einschließlich 19 randomisierten kontrollierten Studien und 17 unkontrollierten saisonalen Studien untersucht. Diese Datenbank enthält 12.730 Probanden, 7532 Probanden, die Fluad und 5198 Probanden, die konventionelle trivalente Influenza-Impfstoffe (TIV) erhielten.
In dieser zusammenfassenden Analyse berichtete ein höherer Prozentsatz der Patienten, die Fluad erhielten, über sowohl lokale als auch systemische Reaktionen nach der Immunisierung im Vergleich zu denen, die konventionelle TIV erhalten haben. Dazu gehörten Schmerzen an der Injektionsstelle (26,1 vs. 13,7%), lokale Empfindlichkeit (22,2 vs. 12,2%), Erythem (3,2 vs. 1,7%), Verhärtung (2,5 vs.1,2%) und Schwellung (1,6 vs. 0,6%) zusätzlich zu Muskelschmerzen (11,0 vs. 7,9%), Schüttelfrost (5,0 vs. 4,0%), Müdigkeit (11,3% vs. 10,5%) und Unwohlsein (6,3% vs. 5,8%).
Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden in klinischen Studien mit den folgenden Häufigkeiten beobachtet:
Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100);selten (≥ 1/10000, < 1/1000); sehr selten (< 1/10000), einschließlich einzelner Berichte.

***Erkrankungen des Nervensystems***

| | |
|---|---|
| Sehr häufig ≥ 1/10): | Kopfschmerzen |

***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts***

| | |
|---|---|
| Häufig (≥ 1/100, < 1/10): | Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen |

***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes***

| | |
|---|---|
| Häufig (≥ 1/100, < 1/10): | Schwitzen |
| Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100): | Ausschlag |

***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen***

| | |
|---|---|
| Sehr häufig ( < 1/10): | Muskelschmerzen, |
| Häufig (≥ 1/100, < 1/10): | Gelenkschmerzen |

***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort***

| | |
|---|---|
| Sehr häufig (< 1/10): | Empfindlichkeit, Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit |
| Häufig (≥ 1/100, < 1/10): | Fieber, Unwohlsein, Schüttelfrost. Lokalreaktionen: Rötung, Schwellung, Ekchymosen, Verhärtung. |

Die meisten Reaktionen sind leicht oder mittelschwer und klingen innerhalb von 1 bis 2 Tagen spontan ab.

***Nebenwirkungen nach der Vermarktung des Impfstoffes***

Zu den Nebenwirkungen nach der Vermarktung des Impfstoffes, außer den Reaktionen, die auch in klinischen Studien beobachtet wurden, gehören:

***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems***

Thrombozytopenie (einige sehr seltene, schwere Fälle mit einer Thrombozytenzahl von weniger als 5.000 pro $mm^3$), Lymphadenopathie.

***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort***

Asthenie, grippeartige Erkrankung.
Großflächiges Anschwellen der geimpften Extremität über eine Dauer von mehr als 1 Woche, Cellulitis-ähnliche Reaktion (einige Fälle von Schwellung, Schmerzen und Rötung eines Hautareals von mehr als 10 cm an der Injektionsstelle und über eine Dauer von mehr als 1 Woche).

***Erkrankungen des Immunsystems***

Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock (in seltenen Fällen), Anaphylaxie und Angioödeme.

***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen***

Schmerzen in den Gliedmaßen, Muskelschwäche.

***Erkrankungen des Nervensystems***
Enzephalomyelitis, Guillain-Barré-Syndrom, Krämpfe, Neuritis, Neuralgien, Parästhesien, Synkope, Präsynkope.
***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes***
Generalisierte Hautreaktionen einschließlich Erythema multiforme, Urtikaria, Pruritus oder unspezifischer Ausschlag.
***Gefäßerkrankungen***
Vaskulitis mit vorübergehender Nierenbeteiligung.
***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem auf der Website http://www.basg.gv.at/ anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung
Bei einer Überdosierung sind keine ungünstigen Effekte zu erwarten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Influenza-Impfstoffe
ATC Code: J07BB02.
Die Immunantwort von Fluad wurde in 16 randomisierten kontrollierten Studien untersucht, in denen 16974 Patienten mit Fluad (n=5 869) oder einem nicht adjuvantiertem Impfstoff (n=5 236) geimpft wurden.
Der Impfschutz wird in der Regel innerhalb 2-3 Wochen nach der Impfung erreicht. Die Dauer der Immunität gegen homologe oder gegen eng verwandte Virusstämme des Impfstoffes ist individuell unterschiedlich, hält aber gewöhnlich 6 – 12 Monate an.
Obwohl keine vergleichenden Wirksamkeitsfeldstudien durchgeführt wurden, konnte bei Fluad eine stärkere Antikörperbildung festgestellt werden als bei Impfstoffen ohne Adjuvans. Das ist besonders ausgeprägt gegen Influenza Antigene B und A/H3N2.
Diese verstärkte Antikörperbildung ist vor allem bei älteren Menschen mit niedrigem Antikörpertiter vor der Impfung festzustellen und/oder bei Menschen, die unter chronischen Grundkrankheiten (Diabetes, Herz-Kreislaufkrankheiten, Erkrankungen der Atemwege) leiden und deswegen einem höheren Risiko für Influenza-assoziierte Komplikationen ausgesetzt sind. Ein vergleichbares Immunogenitätsprofil wurde auch nach der zweiten und dritten Impfung mit Fluad beobachtet.
Eine signifikante Erhöhung der Antikörpertiter nach Immunisierung mit Fluad wurde auch in Bezug auf heterovariante Virusstämme, die sich antigenetisch von den im Impfstoff vorhandenen unterscheiden, nachgewiesen.
Die klinische Wirksamkeit von Fluad wurde in zwei Beobachtungsstudien untersucht:
***Beobachtungsstudien:***
Bei der ersten Studie (Study C70P1) handelte es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, die in der Grippesaison der Jahre 2006-07, 2007-08 und 2008-09 in 5 norditalienischen Gesundheitsbezirken durchgeführt wurde. Als Studienziel wurde das relative Risiko bewertet, welches Patienten ab 65 Jahren, die entweder mit Fluad oder einem nicht adjuvantierten Impfstoff geimpft wurden, in der Grippesaison haben, aufgrund von Grippe oder Pneumonie in ein Krankenhaus eingewiesen zu werden. Mit welchem Grippeimpfstoff der jeweilige Studienpatient geimpft wurde, Fluad oder einem nicht adjuvantierten Impfstoff, wurde vom jeweiligen Gesundheitsdienstleister auf Grundlage der vor Ort gültigen Impfrichtlinie für saisonale Grippe entschieden. In die mehrjährige Studie wurden 107 661 ältere Patienten aufgenommen (mindestens 65 Jahre alt) und 43 667 dieser Patienten nahmen länger als 1 Jahr teil. Insgesamt wurden 88 449 Dosen Fluad und 82539 Dosen eines nicht adjuvantierten Impfstoffs verabreicht. In der Grippesaison wurden definierte Zeitfenster verwendet, um den primären Endpunkt eines Krankenhausaufenthalts aufgrund von Grippe oder Pneumonie zu bestimmen. Eine Laborbestätigung der Grippe wurde nicht durchgeführt. Aufgrund der vor Ort geltenden Impfrichtlinie hatten Patienten, die mit Fluad geimpft wurden, oft einen schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand als Patienten, die einen nicht adjuvantierten Impfstoff erhielten. Nach Berücksichtigung der Störvariablen (Gesundheitszustand bei Studienbeginn, sonstiges) war das Risiko eines Krankenhausaufenthaltes aufgrund von Grippe oder Pneumonie bei Fluad im Vergleich zum nicht adjuvantierten Impfstoff um 25 % niedriger (relatives Risiko = 0,75, 95-%-Konfidenzintervall: <0,57/0,98)
Bei der zweiten Studie (Studie V70-49OBTP) handelte sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie, in der die Impfwirksamkeit von Fluad, einem nicht adjuvantierten Vergleichsimpfstoff bzw. keinem Impfstoff untersucht wurde. Mithilfe von Grippetests, die in British Columbia an einer von drei zentralen Gesundheitsdienstleistern versorgten Bevölkerungsgruppe durchgeführt und in einem Zentrallabor der Provinz analysiert wurden, wurden die Fall- und Kontrollpatienten bestimmt.
Insgesamt wurden 84 Fallpatienten und 198 Kontrollpatienten im Alter von mindestens 65 Jahren aufgenommen (165 waren mit Fluad geimpft, 62 mit einem nicht adjuvantierten Grippeimpfstoff und 55 Patienten waren nicht geimpft). Bei der Mehrheit der Teilnehmer lag mindestens eine chronische Erkrankung vor

(89 %). Zu den häufigsten vorliegenden chronischen Erkrankungen gehörten Herzerkrankungen (72 %) gefolgt von neurologischen Beschwerden (39 %) und Erkrankungen der Luftwege (30 %). Fälle waren definiert als eine durch RT-PCR bestätigte Grippe nach Beginn einer grippeähnlichen Erkrankung (ILI). Kontrollen waren Personen mit ähnlichen Merkmalen, aber mit negativem Grippetest. Nach Berücksichtigung der Störvariablen (Alter, Geschlecht, Aufenthalt in einer Langzeitpflegeeinrichtung, chronische Erkrankungen, Region und Testwoche) betrug die absolute Impfwirksamkeit von Fluad 58 % (KI: 5-82, p<0,04), der nicht adjuvantierte Grippeimpfstoff war nicht wirksam. Die relative Impfstoffwirksamkeit für Fluad betrug 63 % (KI: 4-86. P=0,04) im Vergleich zu dem nicht adjuvantierten Grippeimpfstoff.

***Randomisierte kontrollierte interventionelle Studien:***

Studie V70-27-01 ist eine große randomisierte, kontrollierte, beobachterverblindete, multizentrische Phase-III-Studie, die die Immunogenität, die Sicherheit und die Konsistenz von drei fortlaufenden Fluad-Chargen im Vergleich zu einem nicht adjuvantierten Impfstoff bewertet. Die Studie wurde von 2010 bis 2011 durchgeführt. Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1:3 randomisiert und erhielten eine 0,5-ml-Einzeldosis von 1 von 3 fortlaufenden Fluad-Chargen oder einer einzelnen Charge eines nicht adjuvantierten Grippeimpfstoffs. Alle Patienten wurden nach der Impfung circa ein Jahr lang beobachtet.

Insgesamt wurden 7 082 Patienten randomisiert und geimpft, dabei gehörten jeweils 3 541 Patienten zur gepoolten Fluad-Gruppe und zur Gruppe des nicht adjuvantierten Impfstoffs. Insgesamt wurden 2 573 Patienten (1 300 in der Fluad-Gruppe und 1 273 in der Gruppe des nicht adjuvantierten Impfstoffs) als „Hochrisiko"-Patienten eingestuft (chronische Grunderkrankungen wie kongestives Herzversagen, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Asthma, hepatische Erkrankung, Niereninsuffizienz und/oder neurologische/Neuromuskuläre oder Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus).

Das primäre Ziel einer Überlegenheit von Fluad im Vergleich zum nicht adjuvantierten Impfstoff wurde nicht für alle homologen Stämme erreicht; das ebenfalls primäre Ziel einer Nichtunterlegenheit von Fluad im Vergleich zum nicht adjuvantierten Impfstoff wurde für alle homologen Stämme erreicht. Am Tag 22 nach der Impfung wurden jedoch bei allen drei homologen Grippestämmen signifikant höhere HI-Titerwerte bei Patienten beobachtet, die Fluad anstelle des nicht adjuvantierten Grippeimpfstoff erhalten hatten (Tabelle 1). Für Hochrisikopatienten mit vordefinierten Komorbiditäten waren die Ergebnisse ähnlich. Immunogenitätsdaten belegten ähnliche Antikörperantworten für die Fluad-Chargen, CHMP-Kriterien wurden für Fluad eingehalten.

Zusätzlich wurde Fluad in einer Teilgruppe von Patienten (n=1 649 Patienten) mit dem nicht adjuvantierten Grippeimpfstoff in Bezug auf heterologe Stämme verglichen, d.h. Grippevarianten desselben Typs/Untertyps, die nicht in der Impfstoffzusammensetzung enthalten waren (sekundäres Ziel). Am Tag 22 wurde Überlegenheit von Fluad im Vergleich zum nicht adjuvantiertem Grippeimpfstoff nicht für alle 3 heterologen Stämme erreicht, die Nichtunterlegenheit wurde jedoch am Tag 22 für alle 3 heterologen Stämme nachgewiesen. Für Hochrisikopatienten waren die Ergebnisse ähnlich (609 Patienten).

***Tabelle 1: GMTs und Impfstoffgruppenrelationen nach der Impfung – HI-Assay***

| ***Studie*** | ***Antigen*** | | ***Fluad*** | | ***Nicht adjuvantierter Impfstoff*** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ***N*** | ***GMT (95-%- KI)*** | ***N*** | ***GMT (95-%- KI)*** | ***Impfstoffgruppen-relation (95-%-KI)*** |
| ***Alle Patienten[a]*** | H3N2 | 3225 | 544 (513-575) | 3256 | 337 (319-357) | 1,61 (1,52-1,7)§ |
| | H1N1 | 3225 | 198 (185-211) | 3257 | 141 (132-150) | 1,4 (1,32-1,49)§ |
| | B | 3227 | 55 (52-58) | 3259 | 48(46-51) | 1,15 (1,08-1,21)§ |
| ***Hochrisiko-patienten[a]*** | H3N2 | 1194 | 519 (477-565) | 1190 | 331(304-360) | 1,57(1,44-1,72)§ |
| | H1N1 | 1194 | 221(201-243) | 1190 | 161 (146-177) | 1,38 (1,25-1,52)§ |
| | B | 1195 | 61(56-66) | 1190 | 54 (50-59) | 1,12 (1,03-1,21)§ |

HI: Hämagglutinationshemmtest, GMT: Geometrisches Mittel des HI-Titers, KI: Konfidenzintervall

[a] GMTs und Impfstoffgruppe/GMT-Relationen (Fluad: nicht adjuvantierter Grippeimpfstoff) nach der Impfung (Tag 22) (Fluad: nicht adjuvantierter Grippeimpfstoff) nach der Impfung (Tag 22) werden unter Berücksichtigung von Ausgangstiter, Land und Altersgruppe angepasst; Per-Protokoll- Population.

§ Da der untere Grenzwert des 95-%-KI der Impfstoffgruppenrelation größer als 1 ist, wird davon ausgegangen, dass HI-Titer nach der Impfung mit Fluad höher sind als die des nicht adjuvantierten Grippeimpfstoffs.

Eine spezifische Sicherheitsanalyse für die „Hochrisiko"-Population wurde nicht durchgeführt. In der gesamten Population berichtete in der Fluad-Gruppe im Vergleich zur Gruppe des nicht adjuvantierten Impfstoffs ein höherer Prozentanteil an Patienten über lokale Reaktionen (32 % vs. 17 %) und systemischen Reaktionen (32 % vs. 26 %). Das allgemeine Sicherheitsprofil zeigte ähnliche Vorkommnisse unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse für Fluad und für den nicht adjuvantierten Grippeimpfstoff.

Die zweite Studie (M63P1) ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, beobachterverblindete, multizentrische Phase-II-Studie zur Bewertung der Immunogenität und Sicherheit von Fluad bei Patienten ab 65 Jahren mit chronischen Grunderkrankungen. Es wurden 350 schwache ältere Patienten aufgenommen, die in einem Randomisierungsverhältnis von 1:1 Fluad (n=175) oder einen nicht adjuvantierten Grippeimpfstoff (n=175)

erhielten. Alle Patienten hatten chronische Grunderkrankungen wie kongestives Herzversagen, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder Asthma, Leber- oder Niereninsuffizienz, Arteriosklerose oder Diabetes mellitus und rheumatoide Arthritis.
Der GMT gegen den A/H3N2-Grippestamm 21 Tage nach Verabreichung von Fluad erfüllte im Vergleich zum nicht adjuvantierten inaktivierten Grippe-Spaltimpfstoff nicht die Überlegenheitskriterien (primäres Ziel). Serokonversion wurde für 85 % (A/H3N2), 87 % (A/H1N1) und 88 % (B) der Patienten erreicht. CHMP-Kriterien bezüglich Wirksamkeit wurden mit Fluad erfüllt.
Bei Fluad wurden im Vergleich zum nicht adjuvantierten Grippeimpfstoff ein geringer Anstieg von hauptsächlich leichter lokaler Reaktogenität und ein geringfügig höherer Prozentsatz systemischer Reaktionen beobachtet. Das allgemeine Sicherheitsprofil zeigte ähnliche Vorkommnisse unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse für Fluad und für den nicht adjuvantierten Grippeimpfstoff.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften
Nicht zutreffend.

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Adjuvans siehe Abschnitt 2.
***Sonstige Bestandteile:***
Natriumchlorid
Kaliumchlorid
Kaliumdihydrogenphosphat
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Magnesiumchlorid-Hexahydrat
Calciumchlorid-Dihydrat
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
1 Jahr

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren. Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit oder ohne Nadel.
Packung zu 1 Stück, mit oder ohne Nadel.
Packung zu 10 Stück, mit oder ohne Nadel.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Der Impfstoff sollte vor Verwendung Raumtemperatur erreicht haben. Vor Gebrauch leicht schütteln.
Nach dem Schütteln sollte ist Fluad eine milchig-weiße Suspension.
Kontrollieren Sie vor der Verabreichung visuell den Inhalt jeder Fluad Fertigspritze auf Partikel oder Verfärbungen. Liegt eines der beiden vor, darf der Inhalt nicht verabreicht werden.
Der Impfstoff darf nach dem Gefrieren nicht verabreicht werden.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. Inhaber der Zulassung
Seqirus S.r.l.
Via Fiorentina 1
I-53100 Siena
Italien.

## 8. Zulassungsnummer
2–00250

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
25. August 2000 / 2. September 2010

## 10. Stand der Information
Februar 2016

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.