

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vaxigrip Tetra, suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit  
Quadrivalent griepvaccin (gesplitst virion, geïnactiveerd)

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Griepvirus (geïnactiveerd, gesplitst) van de volgende stammen\*:

A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-achtige stam (A/Victoria/4897/2022, IVR-238).....  
..... 15 microgram HA\*\*

A/Thailand/8/2022 (H3N2)-achtige stam (A/California/122/2022, SAN-022)  
.....15 microgram HA\*\*

B/Austria/1359417/2021-achtige stam (B/Michigan/01/2021, wild type)..... 15 microgram HA\*\*

B/Phuket/3073/2013-achtige stam (B/Phuket/3073/2013, wild type).....15 microgram HA\*\*

Per dosis van 0,5 mL

\* gekweekt in bevruchte kippeneieren van gezonde kippen

\*\* hemagglutinine

Dit vaccin voldoet aan de WHO-aanbevelingen (noordelijk halfrond) en het EU-besluit voor het seizoen 2024/2025.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Vaxigrip Tetra kan sporen bevatten van eieren, zoals ovalbumine, en van neomycine, formaldehyde en octoxynol-9, die worden gebruikt in het productieproces (zie rubriek 4.3).

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.

Na zacht schudden ziet het vaccin eruit als een kleurloze opaalachtige vloeistof.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Vaxigrip Tetra is geïndiceerd voor de preventie van influenza, veroorzaakt door de twee subtypes van het influenza A-virus en de twee types van het influenza B-virus in het vaccin voor:

- actieve immunisatie van volwassenen, inclusief zwangere vrouwen, en kinderen in de leeftijd van 6 maanden en ouder,

- passieve bescherming van baby('s) van geboorte tot een leeftijd jonger dan 6 maanden, na vaccinatie van zwangere vrouwen (zie rubriek 4.4, 4.6 en 5.1).

Het gebruik van Vaxigrip Tetra moet gebaseerd zijn op officiële aanbevelingen.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

Het wordt op basis van klinische ervaring met het trivalente vaccin aanbevolen jaarlijks opnieuw te vaccineren met het influenzavaccin vanwege de duur van de immuniteit die het vaccin biedt en omdat de circulerende stammen van het griepvirus van jaar tot jaar anders kunnen zijn.

Volwassenen: één dosis van 0,5 mL.

### *Pediatrische patiënten*

- Kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot en met 17 jaar: één dosis van 0,5 mL.  
Bij kinderen in de leeftijd jonger dan 9 jaar die nog niet eerder ingeënt zijn, moet een tweede dosis van 0,5 mL worden toegediend na een interval van ten minste 4 weken.
- Baby's in de leeftijd jonger dan 6 maanden: de veiligheid en werkzaamheid van toediening van Vaxigrip Tetra (actieve immunisatie) is nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Met betrekking tot passieve immunisatie: een enkelvoudige dosis van 0,5 mL toegediend aan zwangere vrouwen kan baby's beschermen vanaf de geboorte tot de leeftijd van minder dan 6 maanden; echter, niet al deze baby's zullen op deze wijze beschermd worden (zie rubriek 5.1).

### Wijze van toediening

Het vaccin moet door middel van een intramusculaire of subcutane injectie worden toegediend. De voorkeursplaatsen voor een intramusculaire injectie zijn het anterolaterale deel van het bovenbeen (of de deltoïdspier als daar voldoende spiermassa aanwezig is) bij kinderen tussen de 6 en 35 maanden, of de deltoïdspier bij kinderen vanaf 36 maanden en bij volwassenen.

### *Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel*

Voor instructies over de bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een bestanddeel dat in sporenhoeveelheden aanwezig kan zijn, zoals eieren (ovalbumine, kippeneiwitten), neomycine, formaldehyde en octoxynol-9.

Vaccinatie dient in geval van matige of ernstige koorts of acute ziekte te worden uitgesteld.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Zoals voor alle inspuitable vaccins, moet er altijd een passende medische behandeling en controle voorhanden zijn, mocht zich na de toediening van het vaccin een anafylactische reactie voordoen.

Vaxigrip Tetra mag in geen geval intravasculair worden toegediend.

Net als bij andere intramusculair toe te dienen vaccins, is bij dit vaccin voorzichtigheid geboden bij toediening aan personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis, aangezien er bij deze personen na intramusculaire toediening een bloeding zou kunnen ontstaan.

Syncope (flauwvallen) kan optreden na, of zelfs vóór, een vaccinatie als psychogene reactie op injectie met een naald. Er dienen maatregelen te worden getroffen om letsel door flauwvallen te voorkomen en om syncopale reacties te beheersen.

Vaxigrip Tetra is bedoeld om bescherming te bieden tegen de stammen van het griepvirus waaruit het vaccin is bereid.

Net zoals bij alle vaccins, biedt de inenting met Vaxigrip Tetra mogelijk niet afdoende bescherming voor alle ingeënte personen.

In geval van passieve bescherming, zullen niet alle baby's, in de leeftijd jonger dan 6 maanden, van vrouwen die tijdens de zwangerschap gevaccineerd zijn, beschermd zijn (zie rubriek 5.1).

De vorming van antilichamen bij patiënten met endogene of iatrogene immunosuppressie kan ontoereikend zijn.

*Verstoring van serologisch onderzoek*

Zie rubriek 4.5.

Vaxigrip Tetra bevat kalium en natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) en minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen "kaliumvrij" en « natriumvrij ».

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd voor Vaxigrip Tetra.

Vaxigrip Tetra kan tegelijkertijd met andere vaccins worden toegediend. Dit is gebaseerd op de klinische ervaring met Vaxigrip. Er dienen afzonderlijke injectieplaatsen en afzonderlijke spuiten te worden gebruikt in geval van concomitante toediening.

De immuunreactie kan verminderen als de patiënt een immunosuppressieve behandeling ondergaat.

Na griepvaccinatie werden vals-positieve resultaten waargenomen bij serologische tests waarbij de ELISA-methode werd gebruikt om antistoffen op te sporen tegen HIV1, hepatitis C en vooral HTLV1. De Western Blot techniek weerlegt de vals-positieve ELISA-testresultaten. De voorbijgaande vals-positieve reacties zouden te wijten kunnen zijn aan de IgM-reactie door het vaccin.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Zwangerschap

Zwangere vrouwen lopen hoog risico op complicaties als gevolg van influenza, waaronder vroegtijdige weeën en bevalling, ziekenhuisopname en overlijden: zwangere vrouwen dienen een influenzavaccin te ontvangen.

Vaxigrip Tetra kan toegediend worden in alle stadia van de zwangerschap. Er zijn meer veiligheidsgegevens van geïnactiveerde influenza vaccins beschikbaar voor het tweede en derde trimester van de zwangerschap dan voor het eerste trimester. Gegevens uit het wereldwijd gebruik van geïnactiveerde influenza vaccins, waaronder Vaxigrip Tetra en Vaxigrip (trivalent geïnactiveerd influenzavaccin), duiden echter niet op enige schadelijke gevolgen voor de foetus en de moeder die te wijten zijn aan het vaccin.

Dit komt overeen met de resultaten waargenomen in één klinische studie waarbij Vaxigrip Tetra en Vaxigrip werden toegediend aan zwangere vrouwen tijdens het tweede of derde trimester (230 blootgestelde zwangerschappen en 231 levendgeborenen voor Vaxigrip Tetra en 116 blootgestelde zwangerschappen en 119 levendgeborenen voor Vaxigrip).

Gegevens uit vier klinische onderzoeken met het trivalente geïnactiveerde influenzavaccin (Vaxigrip thiomersalvrije formulering), welke werden toegediend bij zwangere vrouwen in het tweede of derde trimester (meer dan 5.000 blootgestelde zwangerschappen en meer dan 5.000 levende geboortes die werden opgevolgd tot ongeveer 6 maanden postpartum), duiden niet op ongewenste, aan het vaccin toe te wijzen resultaten voor de foetus, pasgeborene, baby en moeder.

In klinische onderzoeken uitgevoerd in Zuid-Afrika en Nepal waren geen significante verschillen zichtbaar met Vaxigrip of placebo gevaccineerde groepen met betrekking tot resultaten voor de foetus, pasgeborene, baby en moeder (inclusief miskraam, doodgeboorte, premature geboorte en laag geboortegewicht).

In een onderzoek uitgevoerd in Mali waren geen significante verschillen zichtbaar tussen de groepen die met Vaxigrip en het controlevaccin (quadrivalent conjugaatvaccin voor meningokokken) werden gevaccineerd met betrekking tot percentage premature geboorte, percentage doodgeboorte en percentage laag geboortegewicht/klein voor zwangerschapsduur.

Zie rubriek 4.8 en 5.1 voor meer informatie.

Een dierproef met Vaxigrip Tetra heeft geen directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling of vroege postnatale ontwikkeling aangetoond.

#### Borstvoeding

Vaxigrip Tetra mag worden gebruikt tijdens borstvoeding.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de menselijke vruchtbaarheid beschikbaar. Een dierproef met Vaxigrip Tetra heeft geen schadelijke effecten op de vrouwelijke vruchtbaarheid aangetoond.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Vaxigrip Tetra heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Vaxigrip Tetra is vastgesteld in zes klinische onderzoeken waarbij 3040 volwassenen in de leeftijd van 18 tot en met 60 jaar, 1392 ouderen in de leeftijd ouder dan 60 jaar en 429 kinderen in de leeftijd van 9 tot en met 17 jaar één dosis Vaxigrip Tetra ontvingen. 884 kinderen in de leeftijd van 3 tot en met 8 jaar één of twee doses Vaxigrip Tetra ontvingen, afhankelijk van hun eerdere inenting tegen de griep en 1614 kinderen in de leeftijd van 6 tot 35 maanden twee doses (0,5 mL) Vaxigrip Tetra ontvingen.

De meeste reacties traden doorgaans op binnen de eerste 3 dagen na vaccinatie en verdwenen spontaan binnen 1 tot 3 dagen na het ontstaan. De intensiteit van deze reacties was mild.

De vaakst gemelde bijwerking na vaccinatie was in alle populaties, waaronder de gehele groep kinderen in de leeftijd van 6 tot 35 maanden, pijn op de injectieplaats (bij tussen 52,8% en 56,5% van de kinderen in de leeftijd van 3 tot en met 17 jaar en volwassenen, bij 26,8% bij kinderen in de leeftijd tussen de 6 en 35 maanden en bij 25,8% van de ouderen). In de subpopulatie van kinderen jonger dan 24 maanden was prikkelbaarheid (32,3%) de meest gemelde bijwerking.

In de subpopulatie kinderen in de leeftijd van 24 tot 35 maanden was de meest gemelde bijwerking algehele malaise (26,8%).

De overige vaakst gemelde bijwerkingen na inenting waren:

- Bij volwassenen; hoofdpijn (27,8%), myalgie (23%) en zich onwel voelen (19,2%),
- Bij ouderen: hoofdpijn (15,6%) en myalgie (13,9%),
- Bij kinderen in de leeftijd tussen 9 en 17 jaar: myalgie (29,1%), hoofdpijn (24,7%), zich onwel voelen (20,3%) en zwelling op de injectieplaats (10,7%),
- Bij kinderen in de leeftijd tussen 3 en 8 jaar: zich onwel voelen (30,7%), myalgie (28,5%), hoofdpijn (25,7%), zwelling op de injectieplaats (20,5%), erytheem op de injectieplaats (20,4%), induratie op de injectieplaats (16,4%), rillingen (11,2%),

- Bij alle kinderen in de leeftijd van 6 tot 35 maanden: koorts (20,4%) en erytheem op de injectieplaats (17,2%),
- Bij kinderen in de leeftijd jonger dan 24 maanden: verlies van eetlust (28,9%), abnormaal veel huilen (27,1%), braken (16,1%) en sufheid (13,9%),
- Bij kinderen in de leeftijd tussen 24 en 35 maanden: hoofdpijn (11,9%) en myalgie (11,6%).

Over het algemeen waren de bijwerkingen minder frequent bij ouderen dan bij volwassenen en kinderen.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De onderstaande gegevens geven een overzicht van de frequentie van bijwerkingen die geregistreerd werden na vaccinatie met Vaxigrip Tetra tijdens klinische onderzoeken en wereldwijd postmarketing toezicht.

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie, op basis van de volgende frequentieaanduidingen:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ );

Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ );

Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ );

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): bijwerkingen werden gemeld na commercieel gebruik van Vaxigrip Tetra op basis van spontane meldingen. Omdat deze reacties vrijwillig worden gemeld uit populaties van onzekere omvang, is het niet mogelijk om hun frequentie betrouwbaar in te schatten.

Binnen iedere frequentie categorie worden bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.  
*Volwassenen en ouderen*

Het hieronder weergegeven veiligheidsprofiel is gebaseerd op:

- gegevens van 3040 volwassenen in de leeftijd van 18 tot en met 60 jaar en 1392 ouderen in de leeftijd ouder dan 60 jaar.
- gegevens van wereldwijd postmarketing toezicht<sup>(\*)</sup>.

<b>BIJWERKINGEN</b>	<b>FREQUENTIE</b>
<b><i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i></b>	
Lymfadenopathie <sup>(1)</sup>	Soms
<b><i>Immuunsysteemaandoeningen</i></b>	
Overgevoeligheid <sup>(1)</sup> , allergische reacties zoals zoals angio-oedeem <sup>(1)</sup> , dermatitis allergisch <sup>(1)</sup> , pruritus gegeneraliseerd <sup>(1)</sup> , urticaria <sup>(1)</sup> , pruritus <sup>(2)</sup> , erytheem	Zelden
Anafylactische reacties	Niet bekend*
<b><i>Zenuwstelselaandoeningen</i></b>	
Hoofdpijn	Zeer vaak
Duizeligheid <sup>(3)</sup>	Soms
Paresthesie, Slaperigheid	Zelden
<b><i>Bloedvataandoeningen</i></b>	
Opvlieger <sup>(4)</sup>	Soms
<b><i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i></b>	
Dyspneu <sup>(1)</sup>	Zelden
<b><i>Maagdarmstelselaandoeningen</i></b>	
Diarree, misselijkheid <sup>(5)</sup>	Soms
<b><i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i></b>	
Hyperhidrose	Zelden
<b><i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i></b>	
Myalgie	Zeer vaak
Arthralgie <sup>(1)</sup>	Zelden
<b><i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i></b>	
Zich onwel voelen <sup>(6)</sup>	Zeer vaak
Pijn op de injectieplaats	
Rillingen, koorts <sup>(2)</sup>	Vaak
Erytheem op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats, induratie op de injectieplaats	
Vermoeidheid	Soms
Ecchymose op de injectieplaats, jeuk op de injectieplaats, warmte op de injectieplaats	
Asthenie, griepachtige verschijnselen	Zelden
Ongemak op de injectieplaats <sup>(1)</sup>	

<sup>(1)</sup> Bij volwassenen      <sup>(2)</sup> Soms bij ouderen      <sup>(3)</sup> Zelden bij volwassenen      <sup>(4)</sup> Bij ouderen      <sup>(5)</sup> Zelden bij ouderen  
<sup>(6)</sup> Vaak bij ouderen

### *Pediatrische patiënten*

Het hieronder weergegeven veiligheidsprofiel is gebaseerd op:

- gegevens van 429 kinderen in de leeftijd van 9 tot en met 17 jaar die één dosis Vaxigrip Tetra ontvingen en van 884 kinderen in de leeftijd van 3 tot en met 8 jaar die één of twee doses Vaxigrip Tetra ontvingen, afhankelijk van hun eerdere inentingen tegen de griep.
- gegevens van wereldwijd postmarketing toezicht<sup>(\*)</sup>.

<b>BIJWERKINGEN</b>	<b>FREQUENTIE</b>
<b><i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i></b>	
Trombocytopenie <sup>(1)</sup>	Soms
<b><i>Immuunsysteemaandoeningen</i></b>	
Allergische reacties waaronder anafylactische reacties	Niet bekend*
<b><i>Psychische stoornissen</i></b>	
Kreunen <sup>(2)</sup> , rusteloosheid <sup>(2)</sup>	Soms
<b><i>Zenuwstelselaandoeningen</i></b>	
Hoofdpijn	Zeer vaak
Duizeligheid <sup>(2)</sup>	Soms
<b><i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i></b>	
Diarree, overgeven <sup>(2)</sup> , pijn in de bovenbuik <sup>(2)</sup>	Soms
<b><i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i></b>	
Myalgie	Zeer vaak
Arthralgie <sup>(2)</sup>	Soms
<b><i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i></b>	
Zich onwel voelen, rillingen <sup>(3)</sup>	Zeer vaak
Pijn op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats <sup>(3)</sup> , induratie op de injectieplaats <sup>(3)</sup>	
Koorts	Vaak
Ecchymose op de injectieplaats	
Vermoeidheid <sup>(2)</sup> , warmte op de injectieplaats <sup>(2)</sup> , pruritus op de injectieplaats <sup>(4)</sup>	Soms

<sup>(1)</sup> Gemeld bij één kind van 3 jaar

<sup>(2)</sup> Gemeld bij kinderen in de leeftijd van 3 tot en met 8 jaar

<sup>(3)</sup> Vaak bij kinderen in de leeftijd van 9 tot en met 17 jaar

<sup>(4)</sup> Gemeld bij kinderen in de leeftijd van 9 tot en met 17 jaar

Het veiligheidsprofiel zoals hieronder weergegeven, is gebaseerd op:

- gegevens van 1614 kinderen in de leeftijd tussen de 6 en 35 maanden die twee doses Vaxigrip Tetra ontvingen.
- Gegevens van wereldwijd postmarketing toezicht<sup>(\*)</sup>.

BIJWERKINGEN	FREQUENTIE
<b><i>Immuunsysteemaandoeningen</i></b>	
Overgevoeligheid	Soms
Allergische reacties zoals algemene pruritus, papulaire uitslag	Zelden
Anafylactische reacties	Niet bekend*
<b><i>Zenuwstelselaandoeningen</i></b>	
Hoofdpijn <sup>(1)</sup>	Zeer vaak
<b><i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i></b>	
Braken <sup>(2)</sup>	Zeer vaak
Diarree	Soms
<b><i>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</i></b>	
Myalgie <sup>(3)</sup>	Zeer vaak
<b><i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i></b>	
Prikkelbaarheid <sup>(4)</sup> , verlies van eetlust <sup>(4)</sup> , abnormaal veel huilen <sup>(5)</sup> , algehele malaise <sup>(3)</sup> , koorts, sufheid <sup>(5)</sup>	Zeer vaak
Pijn/gevoeligheid op de injectieplaats, erythem op de injectieplaats	
Rillingen <sup>(1)</sup> Induratie van de injectieplaats, zwelling van de injectieplaats, ecchymose van de injectieplaats	Vaak
Griepachtige verschijnselen Uitslag op de injectieplaats, pruritus op de injectieplaats	Zelden

<sup>(1)</sup> Gemeld bij kinderen  $\geq$  24 maanden

<sup>(2)</sup> Soms bij kinderen  $\geq$  24 maanden

<sup>(3)</sup> Zelden bij kinderen  $<$  24 maanden

<sup>(4)</sup> Zelden bij kinderen  $\geq$  24 maanden

<sup>(5)</sup> Gemeld bij kinderen  $<$  24 maanden

Bij kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot en met 8 jaar was het veiligheidsprofiel van Vaxigrip Tetra na de eerste en tweede injecties vergelijkbaar, met een trend van lagere incidentie van bijwerkingen na de tweede injectie in vergelijking met de eerste bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 35 maanden.

### Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gemeld na commercieel gebruik van Vaxigrip. Er werd geen oorzakelijk verband met Vaxigrip Tetra vastgesteld.

- ***Bloed- en lymfestelselaandoeningen***

Voorbijgaande trombocytopenie <sup>(1)</sup>, lymfadenopathie <sup>(1)</sup>

- ***Zenuwstelselaandoeningen***

Paresthesie <sup>(1)</sup>, Syndroom van Guillain-Barré (GBS), neuritis, neuralgie, convulsies, encefalomyelitis



- **Bloedvataandoeningen**

Vasculitis, zoals purpura van Henoch-Schönlein, in bepaalde gevallen met voorbijgaande betrokkenheid van de nieren

(1) Deze bijwerkingen werden alleen gemeld tijdens klinische onderzoeken in sommige leeftijdsgroepen (zie Samenvatting van ongewenste reacties in tabelvorm).

#### Andere bijzondere populaties

Het veiligheidsprofiel van Vaxigrip Tetra dat bij een beperkt aantal proefpersonen met comorbiditeiten tijdens de klinische onderzoeken is waargenomen, verschilt niet van het profiel dat is waargenomen bij de populatie in het algemeen. Daarnaast zijn uit onderzoeken met Vaxigrip die zijn uitgevoerd met patiënten die een niertransplantatie hadden ondergaan en astmatische patiënten geen grote verschillen met betrekking tot het veiligheidsprofiel van Vaxigrip in deze populaties gebleken.

#### - Zwangere vrouwen

In klinische onderzoeken bij zwangere vrouwen in Zuid-Afrika en Mali met Vaxigrip (zie rubriek 4.6 en 5.1) kwamen de frequenties van gevraagde lokale en systemische reacties, gemeld binnen 7 dagen na toediening van het vaccin, overeen met de gemelde reacties in de volwassen populatie van klinische onderzoeken met Vaxigrip. In het onderzoek in Zuid-Afrika kwamen lokale reacties vaker voor in de Vaxigrip-groep dan in de placebogroep, in zowel het hiv-negatieve als het hiv-positieve cohort. Er waren in beide cohorten geen andere significante verschillen in gevraagde reacties tussen de Vaxigrip-groep en de placebogroep.

In één klinisch onderzoek bij zwangere vrouwen met Vaxigrip Tetra in Finland (zie rubriek 4.6 en 5.1) kwamen de frequenties van gevraagde lokale en systemische reacties, gemeld binnen 7 dagen na toediening van Vaxigrip Tetra, overeen met de gemelde reacties bij de niet-zwangere volwassen populatie van klinische onderzoeken met Vaxigrip Tetra, hoewel ze hoger lagen voor sommige bijwerkingen (injectieplaatspijn, malaise, rillingen, hoofdpijn, myalgie).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb via de website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Gevalen waarbij meer dan de aanbevolen dosis werd toegediend (overdosis) zijn gemeld voor Vaxigrip Tetra. De bij de melding van bijwerkingen verstrekte informatie was consistent met het bekende veiligheidsprofiel van Vaxigrip Tetra in rubriek 4.8 beschreven.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Influenza Vaccin, ATC-code: J07BB02.

#### Werkingsmechanisme

Vaxigrip Tetra biedt actieve immunisatie tegen de vier stammen van het influenzavirus (twee A-subtypen en twee B-typen) die in het vaccin zijn opgenomen.

Vaxigrip Tetra induceert humorale antilichamen tegen hemagglutinine binnen 2 tot 3 weken. Deze antilichamen neutraliseren influenzavirussen.

Specifieke niveaus van de antilichaamtiter voor hemagglutinatieremming (HAI) na de vaccinatie met vaccins met geïnactiveerd griepvirus zijn niet in verband gebracht met de bescherming tegen influenza, maar de HAI-antilichaamtiteren zijn gebruikt om de activiteit van het vaccin te meten. In sommige zogenaamde ‘challenge studies’ met mensen zijn HAI-antilichaamtiteren van  $\geq 1:40$  in verband gebracht met bescherming tegen ziekte door influenza bij tot wel 50% van de proefpersonen.

Omdat griepvirussen continu veranderen, worden de voor het vaccin geselecteerde virusstammen jaarlijks opnieuw bekeken door de WHO.

Jaarlijkse revaccinatie met Vaxigrip Tetra is niet onderzocht. Het wordt echter op basis van klinische ervaring met het trivalente vaccin aanbevolen jaarlijks opnieuw te vaccineren met het influenzavaccin vanwege de duur van de immuniteit die het vaccin biedt en omdat de circulerende stammen van het griepvirus van jaar tot jaar anders zijn.

## Werkzaamheid van Vaxigrip Tetra

### *Pediatrische patiënten*

- Kinderen in de leeftijd van 6 tot 35 maanden (actieve immunisatie):

Een gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek is uitgevoerd in 4 regio's (Afrika, Azië, Latijns-Amerika en Europa) tijdens 4 griepseizoenen, bij meer dan 5400 kinderen in de leeftijd tussen de 6 en 35 maanden, die twee doses (0,5 mL) Vaxigrip Tetra (N = 2722) of een placebo (N = 2717) ontvingen met een tussenperiode van 28 dagen om de werkzaamheid te beoordelen van Vaxigrip Tetra bij het voorkomen van door laboratoriumonderzoek bevestigde influenza, veroorzaakt door elke stam A en/of B en veroorzaakt door op het vaccin gelijkende stammen (zoals vastgesteld door sequentiëring).

Door laboratoriumonderzoek bevestigde influenza werd gedefinieerd als influenza gelijkende ziekte (*influenza-like illness*, ILI) [het optreden van koorts  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (met een duur van ten minste 24 uur) gelijktijdig met ten minste één van de volgende symptomen: hoest, neusverstopping, rinorroe, faryngitis, otitis, braken of diarree], bevestigd door laboratoriumonderzoek door reverse transcriptase polymerasekettingreactie (RT-PCR) en/of een viruscultuur.

**Tabel 1: Aantallen griepaanvallen en werkzaamheid van Vaxigrip Tetra tegen laboratorium-bevestigde griepachtige ziekte bij kinderen van 6 tot 35 maanden**

	Vaxigrip Tetra (N = 2584)		Placebo (N = 2591)		Werkzaamheid
	n	Aantal griepaanvallen (%)	n	Aantal griepaanvallen (%)	% (2-zijdige 95% BI)
<b>Laboratoriumonderzoek bevestigde influenza veroorzaakt door:</b>					
- Elke influenza type A of B	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24; 61,66)
- Virusstammen vergelijkbaar met die in het vaccin	26	1,01	85	3,28	69,33 (51,93; 81,03)

N: aantal onderzochte kinderen (volledige set)

n: aantal proefpersonen die voldoen aan het genoemde criterium

BI: Betrouwbaarheidsinterval

Daarnaast werd in een vooraf vastgestelde complementaire analyse aangetoond dat Vaxigrip Tetra 56,6% (95% BI: 37,0; 70,5) ernstige door laboratoriumonderzoek bevestigde influenza als gevolg van eender welke type virusstam kon voorkomen en 71,7% (95% BI: 43,7; 86,9) van ernstige door laboratoriumonderzoek bevestigde influenza als gevolg van op het vaccin gelijkende stammen kon voorkomen. Bovendien hadden proefpersonen die Vaxigrip Tetra ontvingen 59,2% (95% BI: 44,4; 70,4) minder kans op het ervaren van een griepachtige ziekte met noodzaak voor medische zorg dan zij die een placebo ontvingen.

Ernstige door laboratoriumonderzoek bevestigde influenza werd gedefinieerd als ILI laboratoriumbevestigd door RT-PCR en/of virale cultuur met ten minste één van de volgende punten:

- koorts  $> 39,5^{\circ}\text{C}$  bij proefpersonen  $< 24$  maanden of  $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$  bij proefpersonen  $\geq 24$  maanden,

- en/of ten minste één belangrijk ILI symptoom dat dagelijkse activiteit in de weg staat (hoest, neusverstopping, rinorroe, faryngitis, otitis, braken, diarree),
- en/of één van de volgende voorvallen: otitis media acuta, acute infectie van de onderste luchtwegen (pneumonie, bronchiolitis, bronchitis, kroep), ziekenhuisopname.

- Kinderen in de leeftijd van 3 tot 8 jaar (actieve immunisatie):

Gebaseerd op de immunoreactie die is waargenomen bij kinderen van 3 tot 8 jaar wordt verwacht dat de werkzaamheid van Vaxigrip Tetra bij deze populatie op zijn minst vergelijkbaar is met de werkzaamheid die is waargenomen bij kinderen van 6 tot 35 maanden (zie 'Kinderen van 6 tot 35 maanden' hierboven en 'Immunogeniciteit van Vaxigrip Tetra' hieronder).

- Baby's in de leeftijd jonger dan 6 maanden met een tijdens de zwangerschap gevaccineerde moeder (passieve bescherming):

Baby's die jonger zijn dan 6 maanden lopen hoog risico op influenza, wat kan leiden tot hoge percentages ~~voo~~ ziekenhuisopnames; influenzavaccins zijn in deze leeftijdsgroep echter niet geïndiceerd voor actieve immunisatie.

De werkzaamheid bij baby's van vrouwen die een enkelvoudige dosis van 0,5 mL Vaxigrip Tetra ontvingen in het tweede of derde trimester van de zwangerschap is niet onderzocht; de werkzaamheid bij baby's van vrouwen die een enkelvoudige dosis van 0,5 mL van het trivalente geïnactiveerde vaccin (Vaxigrip) ontvingen in het tweede of derde trimester van de zwangerschap is echter aangetoond en kan naar Vaxigrip Tetra worden geëxtrapoleerd.

De werkzaamheid van het trivalente geïnactiveerde influenzavaccin (Vaxigrip) bij baby's na vaccinatie van zwangere vrouwen in het eerste trimester is in deze studies niet onderzocht. Een noodzakelijke influenza vaccinatie in het eerste semester dient niet te worden uitgesteld (zie rubriek 4.6).

In gerandomiseerde, gecontroleerde, klinische fase IV-onderzoeken in Mali, Nepal en Zuid-Afrika ontvingen ongeveer 5.000 zwangere vrouwen Vaxigrip (trivalent thiomersalvrij influenzavaccin) en ongeveer 5.000 zwangere vrouwen placebo of een controlevaccin (quadrivalent conjugaatvaccin voor meningokokken) in het tweede of derde trimester van de zwangerschap. De werkzaamheid van het vaccine tegen een door een laboratorium bevestigde influenza infectie bij zwangere vrouwen werd als secundair eindpunt in alle drie onderzoeken beoordeeld.

In de in Mali en Zuid-Afrika uitgevoerde studies werd de werkzaamheid van Vaxigrip voor de preventie van influenza bij zwangere vrouwen na vaccinatie in deze trimesters van de zwangerschap (zie tabel 2) aangetoond. In de in Nepal uitgevoerde studie werd de werkzaamheid van Vaxigrip voor de preventie van influenza bij zwangere vrouwen na vaccinatie gedurende de betreffende zwangerschapstrimesters niet aangetoond.

**Tabel 2: Percentage influenza-ziekte gevallen en werkzaamheid van Vaxigrip t.o.v. door laboratorium bevestigde influenza bij zwangere vrouwen**

	Percentage influenza-aanvallen		Werkzaamheid Vaxigrip % (95% BI)
	(Elke influenza A of B type) % (n/N)		
	TIV	Controle*	
<b>Mali</b>	0,5 (11/2.108)	1,9 (40/2.085)	70,3 (42,2 tot 85,8)
	TIV	Placebo	
<b>Zuid-Afrika</b>	1,8 (19/1.062)	3,6 (38/1.054)	50,4 (14,5 tot 71,2)

\*Meningokokkenvaccin

N: aantal zwangere vrouwen in de analyse

n: aantal personen met door laboratorium bevestigde influenza

BI: betrouwbaarheidsinterval

In dezelfde gerandomiseerde, gecontroleerde, klinische fase IV-onderzoeken in Mali, Nepal en Zuid-Afrika werden 4.530 van 4.898 (92%) geboren baby's van vrouwen die in de zwangerschap Vaxigrip (trivalent thiomersalvrij influenzavaccin) ontvingen en 4.532 van 4.868 (93%) geboren baby's van vrouwen die in de zwangerschap een placebo of controlevaccin (quadrivalent conjugaatvaccin voor meningokokken) ontvingen (zie tabel 3), in het tweede of derde trimester van de zwangerschap, gevolgd tot de leeftijd van ongeveer 6 maanden.

In de onderzoeken werd de werkzaamheid van Vaxigrip voor de preventie van influenza bij baby's tot een leeftijd ongeveer 6 maanden na vaccinatie van vrouwen gedurende betreffende trimesters van de zwangerschap bevestigd.

Vrouwen in het eerste zwangerschapstrimester maakten geen deel uit van deze studie; de werkzaamheid van Vaxigrip bij baby's van moeders die in het eerste trimester werden gevaccineerd kon daarom niet worden geëvalueerd.

**Tabel 3: Percentage influenza-ziekte gevallen en werkzaamheid van Vaxigrip t.o.v. een door een laboratorium bevestigde influenza bij baby's na vaccinatie van zwangere vrouwen**

	Percentage Influenza- ziekte gevallen (Elke influenza A of B type) % (n/N)		Werkzaamheid Vaxigrip % (95% BI)
	TIV	Controle*	
<b>Mali</b>	2,4 (45/1.866)	3,8 (71/1.869)	37,3 (7,6 tot 57,8)
	TIV	Placebo	
<b>Nepal</b>	4,1 (74/1.820)	5,8 (105/1.826)	30,0 (5 tot 48)
<b>Zuid-Afrika</b>	1,9 (19/1.026)	3,6 (37/1.023)	48,8 (11,6 tot 70,4)

\*Meningokokkenvaccin

N: aantal baby's in de analyse

n: aantal personen met door laboratorium bevestigde influenza

BI: betrouwbaarheidsinterval

De werkzaamheidsgegevens duiden op een afnemende bescherming in de tijd bij baby's van gevaccineerde moeders na de geboorte.

In de studie uitgevoerd in Zuid-Afrika was de werkzaamheid van het vaccin het hoogst bij baby's in de leeftijd van 8 weken of jonger (85,8% [95% BI, 38,3-98,4]) en nam deze na verloop van tijd af; de werkzaamheid van het vaccin was 25,5% (95% BI, -67.9 - 67.8) bij baby's in de leeftijd >8- 16 weken en 30.4% (95% BI, -154.9 - 82.6) voor baby's in de leeftijd >16- 24 weken.

In de in Mali uitgevoerde studie is eveneens een trend zichtbaar van hogere werkzaamheid van het trivalente geïnactiveerde influenzavaccin bij baby's in de eerste 4 maanden na de geboorte, met minder hoge werkzaamheid in de vijfde maand van toezicht en een aanmerkelijke afname in de zesde maand, waarin bescherming niet langer evident is.

De preventie van influenza bij de baby('s) kan alleen worden verwacht tegen de stammen van het aan de moeder toegediende vaccin.

#### Immunogeniciteit van Vaxigrip Tetra

In klinische onderzoeken met volwassenen in de leeftijd van 18 tot en met 60 jaar, ouderen in de leeftijd ouder dan 60 jaar, kinderen in de leeftijd van 3 tot en met 8 jaar en kinderen in de leeftijd van 6 tot 35 maanden is de Vaxigrip Tetra immunreactie vastgesteld voor de geometrische gemiddelde HAI-antilichaamtiter (GMT) op dag 21 (voor volwassenen) en op dag 28 (voor kinderen), de HAI-seroconversiegraad (viervoudige stijging van de omgekeerde titer of verandering van niet-

detecteerbaar [ $<10$ ] naar een omgekeerde titer van  $\geq 40$ ), en de HAI GMTR (titers na en voor vaccinatie).

In een klinisch onderzoek met volwassenen in de leeftijd van 18 tot en met 60 jaar en kinderen in de leeftijd van 9 tot en met 17 jaar werd de immuunreactie van Vaxigrip Tetra voor de geometrische gemiddelde HAI GMT op dag 21 beschreven. In een ander klinisch onderzoek met kinderen in de leeftijd van 9 tot en met 17 jaar werd de immuunreactie van Vaxigrip Tetra beschreven.

Eén klinisch onderzoek uitgevoerd bij zwangere vrouwen beschreef de immuunrespons van Vaxigrip Tetra voor HAI GMT op dag 21, HAI seroconversie en HAI GMTR na één dosis toegediend tijdens het tweede of derde trimester van de zwangerschap. In dit onderzoek werd de transplacentaire overdracht geëvalueerd met behulp van HAI GMT's van het bloed van de moeder, het bloed van de navelstreng en de verhouding navelstrengbloed/bloed van de moeder bij de bevalling.

Vaxigrip Tetra induceerde een aanzienlijke immuunreactie tegen de 4 influenzastammen die het vaccin bevat.

#### Volwassenen en ouderen

In totaal kregen 832 volwassenen in de leeftijd van 18 tot en met 60 jaar en 831 ouderen in de leeftijd ouder dan 60 jaar één dosis Vaxigrip Tetra waarna de immuunreactie werd beoordeeld.

De immunogeniciteitsresultaten worden in de onderstaande tabellen weergegeven:

**Tabel 4: Immunogeniciteitsresultaten bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot en met 60 jaar en bij ouderen in de leeftijd ouder dan 60 jaar**

Antigeenstam	18 t/m 60 jaar N = 832	Ouder dan 60 jaar N = 831
<b>GMT (95% BI)</b>		
<b>A (H1N1)</b> <sup>(a)(b)</sup>	608 (563; 657)	219 (199; 241)
<b>A (H3N2)</b>	498 (459; 541)	359 (329; 391)
<b>B (Victoria)</b>	708 (661; 760)	287 (265; 311)
<b>B (Yamagata)</b>	1715 (1607; 1830)	655 (611; 701)
<b>SC % (95% BI)</b> <sup>(c)</sup>		
<b>A (H1N1)</b> <sup>(a)(b)</sup>	64,1 (60,7; 67,4)	45,6 (42,1; 49,0)
<b>A (H3N2)</b>	66,2 (62,9; 69,4)	47,5 (44,1; 51,0)
<b>B (Victoria)</b>	70,9 (67,7; 74,0)	45,2 (41,8; 48,7)
<b>B (Yamagata)</b>	63,7 (60,3; 67,0)	42,7 (39,3; 46,2)
<b>GMTR (95% BI)</b> <sup>(d)</sup>		
<b>A (H1N1)</b> <sup>(a)(b)</sup>	9,77 (8,69; 11,0)	4,94 (4,46; 5,47)
<b>A (H3N2)</b>	10,3 (9,15; 11,5)	5,60 (5,02; 6,24)
<b>B (Victoria)</b>	11,6 (10,4; 12,9)	4,61 (4,18; 5,09)
<b>B (Yamagata)</b>	7,35 (6,66; 8,12)	4,11 (3,73; 4,52)

N = aantal personen met beschikbare gegevens voor het betreffende eindpunt

(a) GMT: Geometric Mean Titer (antilichaamtiter); BI: Betrouwbaarheidsinterval N = 833 voor leeftijd 18-60 jaar

(b) N = 832 voor leeftijd ouder dan 60 jaar

(c) SC: seroconversie of significante toename: voor personen met een prevaccinatietiter  $< 10$  (1/dil), het aandeel personen met een postvaccinatietiter  $\geq 40$  (1/dil) en voor personen met een prevaccinatietiter  $\geq 10$  (1/dil), aandeel van personen met een  $\geq$  viervoudige toename van pre- naar postvaccinatietiter

(d) GMTR: Geometrisch gemiddelde van individuele titer-ratios (post-/prevaccinatietiters)

#### *Zwangere vrouwen en transplacentaire overdracht*

In totaal kregen 230 zwangere vrouwen tijdens het tweede of derde trimester van hun zwangerschap Vaxigrip Tetra (van 20 tot 32 weken zwangerschap).

Immunogeniciteitsresultaten per HAI-methode bij zwangere vrouwen, 21 dagen na vaccinatie met Vaxigrip Tetra, staan in tabel 5 vermeld.

**Tabel 5: Immunogeniciteitsresultaten per HAI-methode bij zwangere vrouwen, 21 dagen na vaccinatie met Vaxigrip Tetra**

Antigeenstam	QIV N=216
	<b>GMT (95% BI)</b>
<b>A (H1N1)*</b>	525 (466; 592)
<b>A (H3N2)*</b>	341 (286; 407)
<b>B1 (Victoria)*</b>	568 (496; 651)
<b>B2 (Yamagata)*</b>	993 (870; 1134)
	<b>≥4-voudige stijging n (%) <sup>(a)</sup></b>
<b>A (H1N1)*</b>	38,0 (31,5; 44,8)
<b>A (H3N2)*</b>	59,3 (52,4; 65,9)
<b>B1 (Victoria)*</b>	61,1 (54,3; 67,7)
<b>B2 (Yamagata)*</b>	59,7 (52,9; 66,3)
	<b>GMTR (95% BI) <sup>(b)</sup></b>
<b>A (H1N1)*</b>	3,81 (3,11; 4,66)
<b>A (H3N2)*</b>	8,63 (6,85; 10,9)
<b>B1 (Victoria)*</b>	8,48 (6,81; 10,6)
<b>B2 (Yamagata)*</b>	6,26 (5,12; 7,65)

\*A/H1N1: A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-achtig virus; A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-achtig virus;

B1: B/Brisbane/60/2008-achtig virus (B/Victoria-lijn);

B2: B/Phuket/3073/2013-achtig virus (B/Yamagata-lijn)

N: aantal proefpersonen met beschikbare gegevens voor het betreffende eindpunt

GMT: Geometrische gemiddelde titer; BI: Betrouwbaarheidsinterval

(a) SC: Seroconversie of significante toename: voor proefpersonen met een prevaccinatietiter <10 (1/dil), aandeel proefpersonen met een postvaccinatietiter ≥40 (1/dil) en voor proefpersonen met een prevaccinatietiter ≥10 (1/dil), aandeel proefpersonen met een ≥ viervoudige toename van pre- naar postvaccinatietiter

(b) GMTR: Geometrisch gemiddelde van individuele titer (titer na/vóór vaccinatie)

De beschrijvende beoordeling van immunogeniciteit via de HAI-methode, bij de bevalling, in het bloedmonster van de moeder (BL03M) en in het bloedmonster van de navelstreng (BL03B) en van de transplacentaire overdracht (BL03B/ BL03M) wordt weergegeven in tabel 6.

**Tabel 6: Beschrijvende beoordeling immunogeniciteit via de HAI-methode van Vaxigrip Tetra, bij de bevalling**

Antigeenstam	QIV N=178
	<b>BL03M (bloed van de moeder) GMT (95% BI)</b>
<b>A (H1N1)*</b>	304 (265; 349)
<b>A (H3N2)*</b>	178 (146; 218)
<b>B1 (Victoria)*</b>	290 (247; 341)
<b>B2 (Yamagata)*</b>	547 (463; 646)
	<b>BL03B (navelstrengbloed) GMT (95% BI)</b>
<b>A (H1N1)*</b>	576 (492; 675)
<b>A (H3N2)*</b>	305 (246; 379)
<b>B1 (Victoria)*</b>	444 (372; 530)
<b>B2 (Yamagata)*</b>	921 (772; 1099)
	<b>Transplacentaire overdracht: BL03B/BL03M§ GMT (95% BI)</b>
<b>A (H1N1)*</b>	1,89 (1,72; 2,08)
<b>A (H3N2)*</b>	1,71 (1,56; 1,87)
<b>B1 (Victoria)*</b>	1,53 (1,37; 1,71)
<b>B2 (Yamagata)*</b>	1,69 (1,54; 1,85)

N: aantal proefpersonen met beschikbare gegevens voor het betreffende eindpunt: vrouwen die QIV kregen, bevielen ten minste 2 weken na de injectie en met beschikbaar navelstrengbloed en bloed van de moeder op het moment van de bevalling.

\*A/H1N1: A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-achtig virus; A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-achtig virus;  
B1: B/Brisbane/60/2008-achtig virus (B/Victoria-lijn)  
B2: B/Phuket/3073/2013-achtig virus (B/Yamagata-lijn)  
§ Als een moeder X baby's heeft, worden haar titerwaarden X keer geteld

Bij de bevalling komt het hoger aantal antilichamen in het navelstrengmonster in vergelijking met het monster van de moeder overeen met transplacentaire antilichaamoverdracht van de moeder naar de pasgeborene na vaccinatie van vrouwen met Vaxigrip Tetra tijdens het tweede of derde trimester van de zwangerschap.

Deze gegevens komen overeen met de passieve bescherming aangetoond in zuigelingen vanaf de geboorte tot ongeveer 6 maanden na vaccinatie met Vaxigrip van vrouwen tijdens het tweede of derde trimester van de zwangerschap in onderzoeken uitgevoerd in Mali, Nepal en Zuid-Afrika (zie subrubriek Werkzaamheid van Vaxigrip Tetra).

#### *Pediatrische patiënten*

- Kinderen in de leeftijd van 9 tot en met 17 jaar:

Van de in totaal 429 kinderen in de leeftijd van 9 tot en met 17 jaar die één dosis Vaxigrip Tetra kregen toegediend, was de immuunreactie tegen de 4 stammen die in het vaccin zijn opgenomen vergelijkbaar met de immuunreactie die bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot en met 60 jaar optrad.

- Kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot en met 8 jaar:

In totaal kregen 863 kinderen van 3 tot en met 8 jaar één of twee doses Vaxigrip Tetra toegediend, afhankelijk van hun eerdere inenting tegen de griep.

Bij kinderen voor wie het schema met één of twee doses Vaxigrip Tetra gold, trad een vergelijkbare immuunreactie op na de laatste dosis van het betreffende schema.

Naast de werkzaamheid van Vaxigrip Tetra werd de immunogeniciteit van twee doses van 0,5 mL Vaxigrip Tetra beoordeeld 28 dagen na het ontvangen van de laatste injectie Vaxigrip Tetra met behulp van de HAI methode bij 341 kinderen in de leeftijd van 6 tot 35 maanden.

De immunogeniciteitsresultaten worden in de onderstaande tabel weergegeven:

**Tabel 7: Immunogeniciteitsresultaten bij kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot en met 8 jaar**

Antigeenstam	6-35 maanden N = 341	3-8 jaar N = 863
<b>GMT (95% BI)</b>		
<b>A (H1N1)</b>	641 (547; 752)	971 (896; 1052)
<b>A (H3N2)</b>	1071 (925; 1,241)	1568 (1451; 1695)
<b>B (Victoria)</b>	623 (550; 706)	1050 (956; 1154)
<b>B (Yamagata)<sup>(a)</sup></b>	1010 (885; 1153)	1173 (1078; 1276)
<b>SC % (95% BI)<sup>(b)</sup></b>		
<b>A (H1N1)</b>	90,3 (86,7; 93,2)	65,7 (62,4; 68,9)
<b>A (H3N2)</b>	90,3 (86,7; 93,2)	64,8 (61,5; 68,0)
<b>B (Victoria)</b>	98,8 (97,0; 99,7)	84,8 (82,3; 87,2)
<b>B (Yamagata)<sup>(a)</sup></b>	96,8 (94,3; 98,4)	88,5 (86,2; 90,6)
<b>GMTR (95% BI)<sup>(c)</sup></b>		
<b>A (H1N1)</b>	36,6 (30,8; 43,6)	6,86 (6,24; 7,53)
<b>A (H3N2)</b>	42,6 (35,1; 51,7)	7,49 (6,72; 8,35)
<b>B (Victoria)</b>	100 (88,9; 114)	17,1 (15,5; 18,8)
<b>B (Yamagata)<sup>(a)</sup></b>	93,9 (79,5; 111)	25,3 (22,8; 28,2)

N=aantal personen met beschikbare gegevens voor het betreffende eindpunt  
 GMT: geometrische gemiddelde titer; BI: betrouwbaarheidsinterval

- (a) N = 862 voor leeftijd 3-8 jaar  
 (b) SC: seroconversie of significante toename: voor personen met een prevaccinatietiter <10 (1/dil), het aandeel personen met een postvaccinatietiter  $\geq 40$  (1/dil) en voor personen met een prevaccinatietiter  $\geq 10$  (1/dil), het aandeel personen met een  $\geq$  viervoudige stijging van de postvaccinatietiter ten opzichte van de prevaccinatietiter  
 (c) GMTR: Geometrisch gemiddelde van afzonderlijke titer verhoudingen (post-/prevaccinatietiters)

Deze immunogeniciteitgegevens bieden ondersteunende informatie als aanvulling op de vaccinwerkzaamheidsgegevens die beschikbaar zijn voor deze populatie (zie Werkzaamheid van Vaxigrip Tetra).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en lokale toxiciteit, reproductieve toxiciteit en ontwikkelingstoxiciteit en veiligheidsfarmacologieonderzoeken.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Bufferoplossing:

- Natriumchloride
- Kaliumchloride
- Dinatriumfosfaat dihydraat
- Kaliumdiwaterstoffosfaat
- Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.



### 6.3 Houdbaarheid

1 jaar

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 mL suspensie in een voorgevulde spuit (type I glas) met aangehechte naald en met een plunjerstop (elastomeer chloorbutyl of broombutyl) – Doos van 1, 10 of 20.

0,5 mL suspensie in een voorgevulde spuit (type I glas) met een plunjerstop (elastomeer broombutyl) en een tipcap.

- Doos met 1, 10 of 20 voorgevulde spuit(en) zonder naald(en).
- Doos met 1 of 10 voorgevulde spuit(en) met losse naald(en) (roestvrij staal) met veiligheidsschild (polycarbonaat).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het vaccin moet op kamertemperatuur gebracht worden vóór gebruik.

Schudden vóór gebruik.

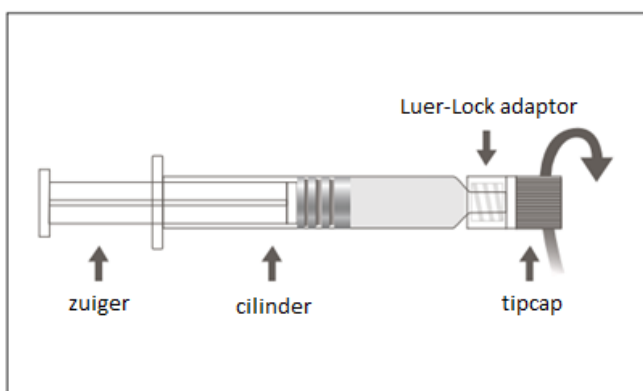
#### Vorbereiding voor toediening

Doe een visuele inspectie van de spuit met suspensie voor injectie voorafgaand aan het toedienen. In geval van vreemde deeltjes, lekkage, voortijdige activering van de zuiger of defecte tipcap, gooit u de voorgevulde spuit weg.

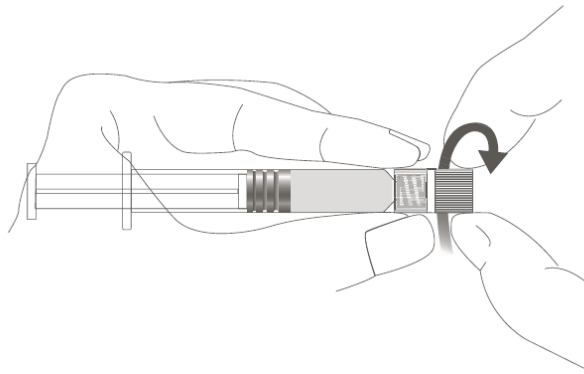
De spuit is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik en mag niet opnieuw worden gebruikt.

Instructies voor gebruik van de voorgevulde Luer-Lock-spuit:

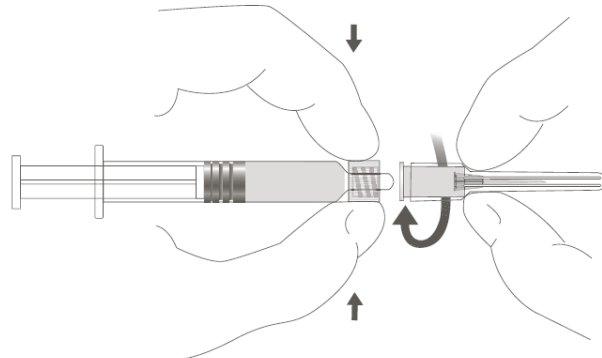
#### Afbeelding A: Luer-Lock-spuit met harde tipcap



**Stap 1:** Houd de Luer-Lock adaptor in één hand vast (voorkom dat u de zuiger of cilinder van de spuit vasthoudt) en schroef de tipcap los door deze te draaien.



**Stap 2:** Om de naald aan de spuit te bevestigen, draait u de naald voorzichtig in de Luer-Lock adaptor tot u lichte weerstand voelt.



**Instructies voor gebruik van de veiligheidsnaald in een voorgevulde spuit met Luer-Lock:**

Volg stap 1 en 2 hierboven om de Luer-Lock spuit en naald voor te bereiden voor bevestiging.

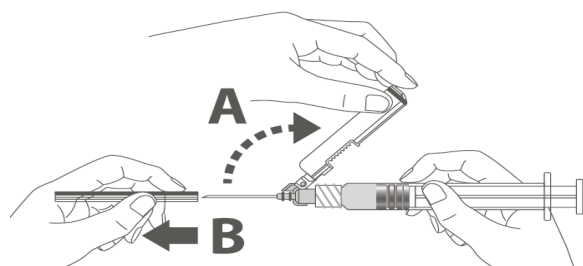
<p><b>Afbeelding B: veiligheidsnaald (in behuizing)</b></p>	<p><b>Afbeelding C: onderdelen van de veiligheidsnaald (kant-en-klaar)</b></p>

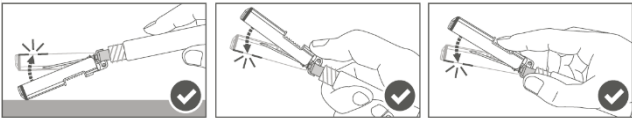
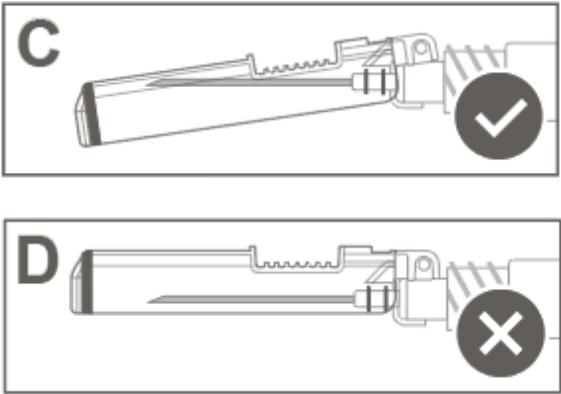
**Stap 3:** Trek de behuizing van de veiligheidsnaald in rechte lijn van de naald. De naald is bedekt door het veiligheidsschild en de beschermer.

**Stap 4:**

**A:** Verwijder het veiligheidsschild van de naald in de richting van de cilinder volgens de getoonde hoek.

**B:** Trek de beschermer in rechte lijn van de naald.



<p><b>Stap 5:</b> Nadat de injectie is voltooid, vergrendel (activeer) het veiligheidsschild door één van de drie (3) geïllustreerde <b>éénhandige</b> technieken: oppervlak-, duim- of vingeractivatie.</p> <p>Opmerking: Activatie wordt bevestigd door een hoorbare en/of voelbare “klik.”</p>	
<p><b>Stap 6:</b> Controleer visueel de activatie van het veiligheidsschild. Het veiligheidsschild moet <b>volledig vergrendeld (geactiveerd) zijn</b> zoals getoond in Afbeelding C.</p> <p>Afbeelding D toont dat het veiligheidsschild <b>NIET volledig is vergrendeld (niet geactiveerd)</b>.</p>	

**Opgelet: Probeer niet het veiligheidsapparaat te ontgrendelen (deactiveren) door de naald met kracht uit het veiligheidsschild te halen.**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrijk

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vaxigrip Tetra, suspensie voor injectie : RVG 117963

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 oktober 2016  
Datum van laatste verlenging: 15 december 2020

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 5 december 2024