

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

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/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 – achtige stam (A/Michigan/45/2015, NYMC X-275)
..... 15 microgram HA**

A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) – achtige stam (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, IVR-186) 15 microgram HA**

B/Colorado/06/2017 - achtige stam (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A)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 WGO-aanbevelingen (noordelijk halfmond) en het EU-besluit voor het seizoen 2018/2019.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Vaxigrip Tetra kan sporen van eieren, zoals ovalbumine, en van neomycine, formaldehyde en octoxinol-9 bevatten die worden gebruikt tijdens 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 licht witachtige en doorschijnende vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vaxigrip Tetra is geïndiceerd voor actieve immunisatie van volwassenen en kinderen vanaf 6 maanden voor de preventie van griep veroorzaakt door de twee influenza A-virussubtypes en de twee influenza B-virustypes in het vaccin.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Afgaande op de klinische ervaring met het trivalent vaccin wordt jaarlijkse hervaccinatie met griepvaccin aanbevolen gezien de duur van de immuniteit die het vaccin biedt en omdat de circulerende stammen van het griepvirus van jaar tot jaar kunnen veranderen.

Volwassenen: één dosis van 0,5 ml.

Pediatrische patiënten

- Kinderen tussen 6 maanden en 17 jaar: één dosis van 0,5 ml.
Bij kinderen jonger dan 9 jaar die nog niet eerder zijn gevaccineerd, dient na een tussenperiode van ten minste 4 weken een tweede dosis van 0,5 ml te worden gegeven.
- Kinderen jonger dan 6 maanden: de veiligheid en werkzaamheid van Vaxigrip Tetra zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Het vaccin dient als intramusculaire of subcutane injectie te worden gegeven.

De voekeursplaatsen voor 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 voorbereiding 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 vorm van sporen aanwezig kan zijn – zoals eieren (ovalbumine, kippeneiwitten), neomycine, formaldehyde en octoxinol-9.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals voor alle inspuibare 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 de injectie met een naald. Er dienen procedures te worden voorzien om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen en reacties als syncope te behandelen.

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

Zoals met alle vaccins is het mogelijk dat Vaxigrip Tetra niet alle gevaccineerden beschermt.

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

Interferentie met serologische testen

Zie rubriek 4.5.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd voor Vaxigrip Tetra.

Afgaande op de klinische ervaring met Vaxigrip kan Vaxigrip Tetra tegelijkertijd met andere vaccins worden gegeven. In geval van gelijktijdige toediening dienen er afzonderlijke injectieplaatsen en afzonderlijke injectiespuiten te worden gebruikt.

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

Geïnactiveerde influenza vaccins kunnen toegediend worden in alle stadia van de zwangerschap. Er zijn meer veiligheidsgegevens beschikbaar voor het tweede en derde trimester van de zwangerschap dan voor het eerste trimester; doch gegevens uit het wereldwijd gebruik van geïnactiveerde influenza vaccins duiden niet op enige schadelijke gevolgen voor de foetus en de moeder te wijten aan het vaccin.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Vaxigrip Tetra bij zwangere vrouwen.

De resultaten van één dieronderzoek met Vaxigrip Tetra duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling of de vroege postnatale ontwikkeling.

Borstvoeding

Vaxigrip Tetra mag worden gebruikt tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid bij de mens beschikbaar. De resultaten van één dieronderzoek met Vaxigrip Tetra duiden niet op schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid bij wijfjes.

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

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Vaxigrip Tetra werd beoordeeld in zes klinische onderzoeken waarin 3.040 volwassenen in de leeftijd tussen 18 en 60 jaar, 1.392 ouderen van boven de 60 jaar en 429 kinderen tussen 9 en 17 jaar één dosis Vaxigrip Tetra kregen, 884 kinderen tussen 3 en 8 jaar één of twee doses Vaxigrip Tetra, afhankelijk van hun voorgeschiedenis van griepvaccinatie en 1.614 kinderen van 6 tot 35 maanden twee doses (0,5 ml) Vaxigrip Tetra ontvingen.

De meeste reacties traden gewoonlijk op in de eerste 3 dagen na de vaccinatie, en verdwenen spontaan binnen 1 tot 3 dagen na het ontstaan ervan. Deze reacties waren licht van intensiteit.

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

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

De andere vaakst gemelde bijwerkingen na de vaccinatie waren:

- Bij volwassenen: hoofdpijn (27,8%), myalgie (23%) en malaise (19,2%),
- Bij ouderen: hoofdpijn (15,6%) en myalgie (13,9%),
- Bij kinderen tussen 9 en 17 jaar: myalgie (29,1%), hoofdpijn (24,7%), malaise (20,3%) en zwelling op de injectieplaats (10,7%),
- Bij kinderen tussen 3 en 8 jaar: malaise (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%), rillen (11,2%),
- Bij alle kinderen van 6 tot 35 maanden: koorts (20,4%) en erytheem op de injectieplaats (17,2%),
- Bij kinderen jonger dan 24 maanden: verlies van eetlust (28,9%), abnormaal veel huilen (27,1%), braken (16,1%) en sufheid (13,9%),
- Bij kinderen tussen 24 en 35 maanden: hoofdpijn (11,9%) en myalgie (11,6%).

Over het algemeen deden de bijwerkingen zich minder vaak voor bij ouderen dan bij volwassenen en kinderen.

b. 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.

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

Ze \geq er vaak ($\geq 1/10$);

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

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

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

Ze \leq er zelden ($< 1/10.000$).

Volwassenen en ouderen

Het onderstaande veiligheidsprofiel is gebaseerd op gegevens van 3.040 volwassenen tussen 18 en 60 jaar en 1.392 ouderen van boven de 60 jaar.

BIJWERKINGEN	FREQUENTIE
<i>Bloed-en lymfestelselaandoeningen</i>	
Lymfadenopathie ⁽¹⁾	Soms
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Overgevoeligheid ⁽¹⁾ , allergische reacties zoals erytheem, urticaria ⁽¹⁾ , pruritus ⁽²⁾ , gegeneraliseerde pruritus ⁽¹⁾ , allergische dermatitis ⁽¹⁾ , angio-oedeem ⁽¹⁾	Zelden
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Hoofdpijn	Zeer vaak
Duizeligheid ⁽³⁾	Soms
Somnolentie, paresthesie	Zelden
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Opvliegers ⁽⁴⁾	Soms
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Dyspneu ⁽¹⁾	Zelden
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Diarree, misselijkheid ⁽⁵⁾	Soms
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Hyperhidrose	Zelden
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Myalgie	Zeer vaak
Artralgie ⁽¹⁾	Zelden
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Malaise ⁽⁶⁾	Zeer vaak
Pijn op de injectieplaats	
Rillen, koorts ⁽²⁾	Vaak
Erytheem op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats, induratie op de injectieplaats	
Vermoeidheid	Soms
Ecchymose op de injectieplaats, pruritus op de injectieplaats, warm aanvoelende injectieplaats	
Asthenie, griepachtige ziekte	Zelden
Ongemak op de injectieplaats ⁽¹⁾	

⁽¹⁾ Bij volwassenen ⁽²⁾ Soms bij ouderen ⁽³⁾ Zelden bij volwassenen ⁽⁴⁾ Bij ouderen ⁽⁵⁾ Zelden bij ouderen
⁽⁶⁾ Vaak bij ouderen

Pediatrische patiënten

Het onderstaande veiligheidsprofiel is gebaseerd op gegevens van 429 kinderen tussen 9 en 17 jaar die één dosis Vaxigrip Tetra kregen en 884 kinderen tussen 3 en 8 jaar die één dosis of twee doses Vaxigrip Tetra kregen, afhankelijk van hun voorgeschiedenis van griepvaccinatie.

BIJWERKINGEN	FREQUENTIE
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Trombocytopenie ⁽¹⁾	Soms
<i>Psychische stoornissen</i>	
Huilen ⁽²⁾ , rusteloosheid ⁽²⁾	Soms
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Hoofdpijn	Zeer vaak
Duizeligheid ⁽²⁾	Soms
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Diarree, braken ⁽²⁾ , pijn in de bovenbuik ⁽²⁾	Soms
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Myalgie	Zeer vaak
Artralgie ⁽²⁾	Soms
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Malaise, rillen ⁽³⁾ Pijn op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats ⁽³⁾ , induratie op de injectieplaats ⁽³⁾	Zeer vaak
Koorts Ecchymose op de injectieplaats	Vaak
Vermoeidheid ⁽²⁾ , Warm aanvoelende injectieplaats ⁽²⁾ , pruritus op de injectieplaats ⁽⁴⁾	Soms

⁽¹⁾ Gemeld bij één kind van 3 jaar

⁽²⁾ Gemeld bij kinderen tussen 3 en 8 jaar

⁽³⁾ Vaak bij kinderen tussen 9 en 17 jaar

⁽⁴⁾ Gemeld bij kinderen tussen 9 en 17 jaar

Het veiligheidsprofiel zoals hieronder weergegeven, is gebaseerd op gegevens van 1614 kinderen tussen de 6 en 35 maanden die twee doses Vaxigrip Tetra ontvingen.

BIJWERKINGEN	FREQUENTIE
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Overgevoeligheid	Soms
Allergische reacties zoals algemene pruritus, papulaire uitslag	Zelden

Zenuwstelselaandoeningen	
Hoofdpijn ⁽¹⁾	Zeer vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Braken ⁽²⁾	Zeer vaak
Diarree	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Myalgie ⁽³⁾	Zeer vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Prikkelbaarheid ⁽⁴⁾ , verlies van eetlust ⁽⁴⁾ , abnormaal veel huilen ⁽⁵⁾ , algehele malaise ⁽³⁾ , koorts, sufheid ⁽⁵⁾ , pijn/gevoeligheid op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats	Zeer vaak
Rillingen ⁽¹⁾ Induratie van de injectieplaats, zwelling van de injectieplaats, ecchymose van de injectieplaats	Vaak
Uitslag op de injectieplaats, pruritus op de injectieplaats, griepachtige verschijnselen	Zelden

⁽¹⁾ Gemeld bij kinderen ≥ 24 maanden

⁽²⁾ Soms bij kinderen ≥ 24 maanden

⁽³⁾ Zelden bij kinderen < 24 maanden

⁽⁴⁾ Zelden bij kinderen ≥ 24 maanden

⁽⁵⁾ Gemeld bij kinderen < 24 maanden

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

c. Mogelijke bijwerkingen

Er zijn geen veiligheidsgegevens betreffende de postmarketingervaring met Vaxigrip Tetra.

Nochtans zijn de volgende bijwerkingen met Vaxigrip gemeld tijdens klinische onderzoeken of uit postmarketingervaring en het is dus mogelijk dat deze optreden bij mensen die Vaxigrip Tetra krijgen.

- **Immuunsysteemaandoeningen**

Ernstige allergische reacties: shock

Allergische reacties: huiduitslag, gegeneraliseerd erytheem

- **Zenuwstelselaandoeningen**

Syndroom van Guillain-Barré, neuritis, neuralgie, convulsies, encefalomyelitis

- **Bloedvataandoeningen**

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

d. Andere bijzondere populaties

Het veiligheidsprofiel van Vaxigrip Tetra dat werd waargenomen bij een beperkt aantal proefpersonen met comorbiditeiten dat was opgenomen in klinische onderzoeken verschilt niet van het veiligheidsprofiel

dat werd waargenomen in de totale populatie. Daarnaast werden in onderzoeken met Vaxigrip onder patiënten die een niertransplantatie hadden ondergaan en patiënten met astma geen grote verschillen in het veiligheidsprofiel gevonden bij deze populaties.

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 via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (FAGG)

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Niet gedocumenteerd voor Vaxigrip Tetra. Voor Vaxigrip zijn gevallen van toediening van meer dan de aanbevolen dosis (overdosering) gemeld. Wanneer er bijwerkingen gemeld werden, kwam de informatie overeen met het bekende veiligheidsprofiel van Vaxigrip.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Influenzavaccin, ATC-code: J07BB02

Werkingsmechanisme

Vaxigrip Tetra biedt actieve immunisatie tegen vier griepvirusstammen (twee A-subtypes en twee B-types) die het vaccin bevat.

Vaxigrip Tetra wekt de productie van humorale antilichamen tegen de hemagglutinenen op binnen 2 tot 3 weken. Deze antilichamen neutraliseren griepvirussen.

Specifieke waarden van de hemagglutinatieremming (HAI) -antilichaamtiter na vaccinatie met geïnactiveerde griepvirusvaccins zijn niet gecorreleerd met bescherming tegen griepziekten, maar de HAI-antilichaamtiteren zijn gebruikt als maatstaf voor vaccinactiviteit. In enkele humane provocatieonderzoeken zijn HAI-antilichaamtiteren van $\geq 1:40$ gepaard gegaan met bescherming tegen griepziekten bij maximaal 50% van de proefpersonen.

Aangezien griepvirussen constant evolueren, worden de virusstammen die worden geselecteerd voor het vaccin jaarlijks beoordeeld door de WGO.

Er is geen onderzoek verricht naar jaarlijkse hervaccinatie met Vaxigrip Tetra. Afgaande op de klinische ervaring met het trivalent vaccin wordt jaarlijkse griepvaccinatie echter aanbevolen, gezien de duur van de immuniteit die het vaccin biedt en omdat de circulerende stammen van het griepvirus van jaar tot jaar veranderen.

Werkzaamheid van Vaxigrip Tetra

Pediatrische patiënten

- Kinderen van 6 tot 35 maanden:

Een gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek is uitgevoerd in 4 regio's (Afrika, Azië, Latijns-Amerika en Europa) tijdens 4 griepseizoenen, bij meer dan 5400 kinderen 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 eender welke 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)
Laboratoriumonderzoek bevestigde influenza veroorzaakt door:					
- Eender welke 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% CI: 37.0; 70.5) ernstige door laboratoriumonderzoek bevestigde influenza als gevolg van eender welke type virusstam kon voorkomen en 71,7% (95% CI: 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% CI: 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 ≥ 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 van 3 tot 8 jaar:

Gebaseerd op de immuunreactie 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).

Immunogeniciteit van Vaxigrip Tetra

In klinische onderzoeken bij volwassenen tussen 18 en 60 jaar, bij ouderen van boven de 60 jaar, bij kinderen tussen 3 en 8 jaar en bij kinderen van 6 tot 35 maanden is de Vaxigrip Tetra immuunreactie vastgesteld voor de geometrische gemiddelde HAI-antilichaamtiter (GMT) op dag 21 (voor volwassenen) en op dag 28 (voor kinderen), het HAI-seroconversiepercentage (4-voudige verhoging in reciproke titer of verandering van niet detecteerbaar [< 10] naar een reciproke titer van ≥ 40), en de HAI-GMTR (titers post-/prevaccinatietiters).

In één klinisch onderzoek bij volwassenen tussen 18 en 60 jaar en bij kinderen tussen 9 en 17 jaar is een beschrijving gegeven van de immuunrespons van Vaxigrip Tetra voor de geometrische gemiddelde HAI (GMT) op dag 21. In een ander klinisch onderzoek bij kinderen tussen 9 en 17 jaar werd de immuunrespons van Vaxigrip Tetra beschreven.

Vaxigrip Tetra wekte een significante immuunrespons op tegen de 4 griepstammen in het vaccin.

Volwassenen en ouderen

In totaal 832 volwassenen tussen 18 en 60 jaar en 831 ouderen van boven de 60 jaar kregen één dosis Vaxigrip Tetra waarna de immuunreactie werd beoordeeld.

De immunogeniciteitsresultaten worden weergegeven in de onderstaande tabellen:

Tabel 2: Immunogeniciteitsresultaten bij volwassenen tussen 18 en 60 jaar en bij ouderen ouder dan 60 jaar

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

N = aantal proefpersonen met beschikbare gegevens voor het bedoelde 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 proefpersonen met een prevaccinatietiter < 10 (1/dil), het aandeel proefpersonen met een post-vaccinatietiter ≥ 40 (1/dil) en voor proefpersonen met een prevaccinatietiter ≥ 10 (1/dil), aandeel van proefpersonen met een ≥ viervoudige toename van pre- naar postvaccinatietiter

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

Pediatrische patiënten

– Kinderen tussen 9 en 17 jaar:

Bij in totaal 429 kinderen tussen 9 en 17 jaar die één dosis Vaxigrip Tetra kregen, was de immuunrespons tegen de 4 stammen in het vaccin vergelijkbaar met de immuunrespons die werd opgewekt bij volwassenen tussen 18 en 60 jaar.

– Kinderen tussen 6 maanden en 8 jaar:

In totaal 863 kinderen tussen 3 en 8 jaar kregen één dosis of twee doses Vaxigrip Tetra, afhankelijk van hun voorgeschiedenis van eerdere griepvaccinatie.

Kinderen die een schema met één dosis of twee doses Vaxigrip Tetra kregen, vertoonden na de laatste dosis van het respectieve schema een vergelijkbare immuunrespons.

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 van 6 tot 35 maanden.

De immunogeniciteitsresultaten worden weergegeven in onderstaande tabel:

Tabel 3: Immunogeniciteitsresultaten bij kinderen tussen 6 maanden en 8 jaar

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

N=aantal proefpersonen met beschikbare gegevens voor het betreffende eindpunt

GMT: geometrische gemiddelde titer; CI: betrouwbaarheidsinterval

(a) N = 862 voor leeftijd 3-8 jaar

(b) SC: seroconversie of significante toename: voor proefpersonen met een prevaccinatietiter <10 (1/dil), het aandeel proefpersonen met een postvaccinatietiter ≥40 (1/dil) en voor proefpersonen met een prevaccinatietiter ≥10 (1/dil), het aandeel proefpersonen met een ≥ 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 vaccin-werkzaamheidsgegevens 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 bevestigde naald en met een plunjerstopper (elastomeer chlorobutyl of bromobutyl) – doos van 1, 10 of 20.

0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I glas) zonder naald en met een plunjerstopper (elastomeer chlorobutyl of bromobutyl) – doos van 1, 10 of 20.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het vaccin moet bij voorkeur op kamertemperatuur komen vóór gebruik.

Schudden vóór gebruik. Controleer visueel vóór toediening.

Het vaccin mag niet gebruikt worden als er vreemde deeltjes in de suspensie aanwezig zijn.

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 Pasteur Europe
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon Frankrijk

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

BE501511

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21.06.2016
<Datum van laatste verlenging: {DD maand JJJJ}>

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2018

Goedkeuringsdatum: 08/2018.