

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vaxigrip, suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.

Trivalent influenzavaccin (gesplitst virion, geïnactiveerd).

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

- A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-achtige stam (A/Victoria/4897/2022, IVR-238)  
..... 15 microgram HA\*\*
  - A/Darwin/9/2021 (H3N2)-achtige stam (A/Darwin/9/2021, IVR-228)..... 15 microgram HA\*\*
  - B/Austria/1359417/2021-achtige stam (B/Michigan/01/2021, wild type) ..... 15 microgram HA\*\*
- Per dosis van 0,5 ml

\* gekweekt in bevruchte kippeneieren van gezonde kippenkuddes

\*\* hemagglutinine

Dit vaccin voldoet aan de WHO-aanbevelingen (noordelijk halfrond) en het EU-besluit voor het seizoen 2023/2024.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

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

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

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

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Vaxigrip is geïndiceerd voor de preventie van influenza, veroorzaakt door de twee subtypes van het influenza A-virus en het type 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 de 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 moet gebaseerd zijn op officiële aanbevelingen voor vaccinatie tegen influenza.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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 (actieve immunisatie) is nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Met betrekking tot passieve immunisatie: één dosis van 0,5 ml toegediend aan zwangere vrouwen kan baby's beschermen vanaf de geboorte tot de leeftijd van minder dan 6 maanden (zie rubriek 4.4, 4.6 en 5.1).

#### Wijze van toediening

De voorkeurswijze van toediening van dit vaccin is intramusculair, hoewel het ook subcutaan kan 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 als sporen aanwezig kan zijn, zoals eieren (ovalbumine, kippenei-eiwitten), neomycine, formaldehyde en octoxinol-9.

### **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 worden.

#### Overgevoeligheid.

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.

#### Gelijktijdige ziekte

Vaccinatie moet worden uitgesteld bij patiënten met acute koortsziekte totdat de koorts is verdwenen.

#### Voorzorgsmaatregelen voor gebruik

Vaxigrip mag in geen geval intravasculair worden toegediend.

#### Trombocytopenie en stollingsstoornissen

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

#### Syncope

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.

#### Bescherming

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

Net zoals bij alle vaccins, biedt de inenting met Vaxigrip mogelijk niet afdoende bescherming aan 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).

#### Immunodeficiëntie

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

#### Kalium- en natriumgehalte

Dit middel bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) en minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. het is in wezen 'kaliumvrij' en 'natriumvrij'.

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

Vaxigrip kan indien nodig tegelijkertijd met andere vaccins worden toegediend.

Er zijn gegevens beschikbaar waaruit blijkt dat Vaxigrip gelijktijdig met andere vaccins kan worden toegediend voor de volgende vaccins: een pneumokokken-polysaccharide-vaccin, een tetanus-, difterie-, kinkhoest-, poliovaccin (Tdap-IPV, Repevax) en een zoster-vaccin. Er dienen afzonderlijke injectieplaatsen en afzonderlijke spuiten te worden gebruikt in geval van concomitante toediening met Vaxigrip.

De immunoreactie kan verminderd zijn als de patiënt een immuunsuppressieve behandeling ondergaat.

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

#### Zwangerschap

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

Vaxigrip kan toegediend worden in alle stadia van de zwangerschap.

Er zijn meer veiligheidsgegevens van geïnactiveerde influenzavaccins beschikbaar voor het tweede en derde trimester van de zwangerschap dan voor het eerste trimester. Gegevens uit het wereldwijd gebruik van geïnactiveerde influenzavaccins, waaronder Vaxigrip en Vaxigrip Tetra (quadrivalent 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 klinisch onderzoek waarin Vaxigrip en Vaxigrip Tetra werden toegediend aan zwangere vrouwen tijdens het tweede of derde trimester (116 blootgestelde zwangerschappen en 119 levendgeborenen voor Vaxigrip, 230 blootgestelde zwangerschappen en 231 levendgeborenen voor Vaxigrip Tetra).

Gegevens uit vier klinische onderzoeken met Vaxigrip toegediend aan zwangere vrouwen tijdens het tweede of derde trimester (meer dan 5.000 blootgestelde zwangerschappen en meer dan 5.000 levendgeborenen 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 de zwangerschapsduur.

Zie voor meer informatie rubriek 4.8 en 5.1.

Resultaten van één voortplantingsonderzoek met Vaxigrip Tetra (60 µg totale hoeveelheid HA/dosis) uitgevoerd bij konijnen kunnen worden geëxtrapoleerd naar Vaxigrip (45 µg totale hoeveelheid HA/dosis): dit onderzoek wees niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryo-foetale ontwikkeling of vroege postnatale ontwikkeling.

#### Borstvoeding

Vaxigrip mag worden gebruikt tijdens borstvoeding.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de menselijke vruchtbaarheid beschikbaar. Eén 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 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van Vaxigrip is gebaseerd op gegevens uit 46 klinische onderzoeken waarin ongeveer 17.900 deelnemers vanaf 6 maanden Vaxigrip of Vaxigrip Tetra kregen, en op gegevens van toezicht na het in de handel brengen.

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

De vaakst gemelde bijwerking na vaccinatie was in alle populaties, waaronder de gehele groep kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden, pijn op de injectieplaats.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen worden gerangschikt naar frequentie volgens de volgende conventie:

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

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

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

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

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

#### *Volwassenen en ouderen*

Het veiligheidsprofiel is gebaseerd op gegevens:

- uit klinische onderzoeken bij meer dan 8.000 volwassenen (5.064 met Vaxigrip, 3.040 met Vaxigrip Tetra) en meer dan 5.800 ouderen ouder dan 60 jaar (4.468 met Vaxigrip, 1.392 met Vaxigrip Tetra),
- van wereldwijd toezicht na het in de handel brengen in de totale populatie.

Bij volwassenen waren de vaakst gemelde bijwerkingen na vaccinatie pijn op de injectieplaats (52,8%), hoofdpijn (27,8%), myalgie (23,0%), malaise (19,2%).

Bij ouderen waren de vaakst gemelde bijwerkingen na vaccinatie pijn op de injectieplaats (25,8%), hoofdpijn (15,6%), myalgie (13,9%).

**Tabel 1: Bijwerkingen gemeld bij volwassenen en ouderen**

<b>Systeem/orgaanklasse/Bijwerkingen</b>	<b>Frequentie</b>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Lymfadenopathie <sup>(1)</sup>	Soms
Voorbijgaande trombocytopenie	Niet bekend*
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Allergische reacties zoals overgevoeligheid <sup>(2)</sup> , atopische dermatitis <sup>(2)</sup> , urticaria <sup>(2,3)</sup> , orofaryngeale pijn, astma <sup>(1)</sup> , allergische rinitis <sup>(2)</sup> , rinorroe <sup>(1)</sup> , allergische conjunctivitis <sup>(2)</sup> , pruritus <sup>(4)</sup> , opvliegers <sup>(5)</sup>	Soms
Allergische reacties zoals angio-oedeem <sup>(2,3)</sup> , zwelling gezicht, erytheem, huiduitslag, blozen <sup>(5)</sup> , mondslijmvliesuitslag <sup>(5)</sup> , paresthesie van de mond <sup>(5)</sup> , keelirritatie, dyspneu <sup>(2,3)</sup> , niezen, neusobstructie <sup>(2)</sup> , verstopping bovenste luchtwegen <sup>(2)</sup> , oculaire hyperemie <sup>(2)</sup> , allergische dermatitis <sup>(2)</sup> , pruritus gegeneraliseerd <sup>(2)</sup>	Zelden
Allergische reacties zoals erythemateuze huiduitslag, anafylactische reactie, shock	Niet bekend*
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Verminderde eetlust	Zelden
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Hoofdpijn	Zeer vaak
Duizeligheid <sup>(4)</sup> , somnolentie <sup>(4)</sup>	Soms
Hypo-esthesie <sup>(2)</sup> , paresthesie	Zelden
Neuralgie, convulsies, encefalomyelitis, neuritis, Guillain-Barré-syndroom	Niet bekend*
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vasculitis zoals Henoch-Schönlein purpura, met voorbijgaande nierbetrokkenheid in bepaalde gevallen	Niet bekend*
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Diarree, misselijkheid	Soms
Abdominale pijn <sup>(2)</sup> , braken	Zelden
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Hyperhidrose <sup>(1)</sup>	Soms
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Myalgie	Zeer vaak
Artralgie <sup>(1)</sup>	Soms
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Pijn op de injectieplaats, malaise <sup>(6)</sup>	Zeer vaak
Koorts <sup>(7)</sup> , rillingen, erytheem op de injectieplaats, induratie van de injectieplaats, zwelling van de injectieplaats	Vaak

<b>Systeem/orgaanklasse/Bijwerkingen</b>	<b>Frequentie</b>
Asthenie <sup>(1)</sup> , vermoeidheid, ecchymose op de injectieplaats, pruritus op de injectieplaats, warmte van de injectieplaats, ongemak op de injectieplaats,	Soms
Influenza-achtige symptomen, exfoliatie van de injectieplaats <sup>(5)</sup> , overgevoeligheid van de injectieplaats <sup>(2)</sup>	Zelden

<sup>(1)</sup> Zelden bij ouderen

<sup>(2)</sup> Gerapporteerd tijdens klinische onderzoeken bij volwassenen

<sup>(3)</sup> Niet bekend bij ouderen

<sup>(4)</sup> Zelden bij volwassenen

<sup>(5)</sup> Gerapporteerd tijdens klinische onderzoeken bij ouderen

<sup>(6)</sup> Vaak voorkomend bij ouderen

<sup>(7)</sup> Soms voorkomend bij ouderen

(\*) Bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen na gebruik van Vaxigrip of Vaxigrip Tetra

### *Pediatrische patiënten*

Het veiligheidsprofiel is gebaseerd op gegevens:

- uit klinische onderzoeken bij 1.247 kinderen van 3 tot en met 8 jaar (363 met Vaxigrip, 884 met Vaxigrip Tetra) en bij 725 kinderen/jongeren van 9 tot en met 17 jaar (296 met Vaxigrip, 429 met Vaxigrip Tetra),
- uit één klinisch onderzoek bij 1.981 kinderen van 6 tot en met 35 maanden (367 voor Vaxigrip, 1.614 voor Vaxigrip Tetra).
- van wereldwijd toezicht na het in de handel brengen in de totale populatie.

Afhankelijk van de immunisatiegeschiedenis kregen kinderen van 6 maanden tot en met 8 jaar één of twee doseringen Vaxigrip of Vaxigrip Tetra. Kinderen/jongeren van 9 tot en met 17 jaar kregen één dosis.

Bij kinderen van 6 maanden tot en met 8 jaar was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar na de eerste en tweede injecties, met een tendens van lagere incidentie van bijwerkingen na de tweede injectie vergeleken met de eerste injectie bij kinderen van 6 tot en met 35 maanden.

Bij kinderen/jongeren van 9 tot en met 17 jaar waren de vaakst gemelde bijwerkingen na vaccinatie pijn op de injectieplaats (65,3%), myalgie (29,1%), hoofdpijn (28,6%), malaise (20,3%), rillingen (13,0%), erytheem op de injectieplaats (11,7%) en zwelling van de injectieplaats (11,4%).

Bij kinderen van 3 tot en met 8 jaar waren de vaakst gemelde bijwerkingen na elke vaccinatie pijn op de injectieplaats (59,1%), malaise (30,7%), erytheem op de injectieplaats (30,3%), myalgie (28,5%), hoofdpijn (25,7%), zwelling van de injectieplaats (22,1%), induratie van de injectieplaats (17,6%) en rillingen (11,2%).

Bij kinderen van 6 tot en met 35 maanden waren de vaakst gemelde bijwerkingen na elke vaccinatie pijn/gevoeligheid op de injectieplaats (29,4%), koorts (20,4%) en erytheem op de injectieplaats (17,2%).

- In subpopulatie van kinderen van 6 tot en met 23 maanden waren de vaakst gemelde bijwerkingen na elke vaccinatie prikkelbaarheid (34,9%), abnormaal huilen (31,9%), verminderde eetlust (28,9%), suf voelen (19,2%) en braken (17,0%).
- In subpopulatie van kinderen van 24 tot en met 35 maanden waren de vaakst gemelde bijwerkingen na elke vaccinatie malaise (26,8%), myalgie (14,5%), hoofdpijn (11,9%).

**Tabel 2: Bijwerkingen gemeld bij kinderen en jongeren van 6 maanden tot en met 17 jaar**

Systeem/orgaanklasse (SOC)/ Bijwerkingen	Frequentie			
	Kinderen 6-35 maanden		Kinderen 3-8 jaar	Kinderen en jongeren 9-17 jaar
	6-23 maanden	24-35 maanden		
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>				

Systeem/orgaanklasse (SOC)/ Bijwerkingen	Frequentie			
	Kinderen 6-35 maanden		Kinderen 3-8 jaar	Kinderen en jongeren 9-17 jaar
	6-23 maanden	24-35 maanden		
- Lymfadenopathie - Trombocytopenie	Niet bekend*		Soms	Niet bekend*
	Niet bekend*		Soms	Niet bekend*
<b>Immuunsysteem- aandoeningen</b>				
- Allergische reacties zoals: • Orofaryngeale pijn • Overgevoeligheid • Huiduitslag • Urticaria • Pruritus • Pruritus gegeneraliseerd, papulaire huiduitslag • Erythemateuze huiduitslag, dyspneu, anafylactische reactie, angio-oedeem, shock	-		Soms	-
	Soms		-	-
	-		Soms	Soms
	Niet bekend*		Soms	Soms
	Niet bekend*		Soms	Niet bekend*
	Zelden		-	-
	Niet bekend*		Niet bekend*	Niet bekend*
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>				
- Verminderde eetlust	Zeer vaak	Zelden	-	-
<b>Psychische stoornissen</b>				
- Abnormaal huilen	Zeer vaak	-	-	-
- Prikkelbaarheid	Zeer vaak	Zelden	-	-
- Rusteloosheid		-	Soms	-
- Kreunen		-	Soms	-
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>				
- Hoofdpijn	-	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
- Suf voelen	Zeer vaak	-	-	-
- Duizeligheid		-	Soms	Soms
- Neuralgie, neuritis en het Guillain-Barré-syndroom		-	Niet bekend*	Niet bekend*
- Paresthesie, convulsies, encefalomyelitis	Niet bekend*		Niet bekend*	Niet bekend*
<b>Bloedvataandoeningen</b>				
- Vasculitis zoals Henoch- Schönlein purpura, met voorbijgaande nierbetrokkenheid in bepaalde gevallen	Niet bekend*		Niet bekend*	Niet bekend*
<b>Maagdarmstelsel- aandoeningen</b>				
- Diarree	Vaak		Soms	Soms
- Buikpijn	-		Soms	-
- Braken	Zeer vaak	Soms	Soms	-
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>				
- Myalgie	Zelden	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
- Artralgie		-	Soms	-
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen</b>				

Systeem/orgaanklasse (SOC)/ Bijwerkingen	Frequentie			
	Kinderen 6-35 maanden		Kinderen 3-8 jaar	Kinderen en jongeren 9-17 jaar
	6-23 maanden	24-35 maanden		
<b>Reacties op de injectieplaats</b>				
- Pijn/gevoeligheid op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats	Zeer vaak		Zeer vaak	Zeer vaak
- Zwelling van de injectieplaats	Vaak		Zeer vaak	Zeer vaak
- Induratie van de injectieplaats	Vaak		Zeer vaak	Vaak
- Ecchymose op de injectieplaats	Vaak		Vaak	Vaak
- Pruritus op de injectieplaats	Zelden		Soms	Soms
- Warmte van de injectieplaats	-		Soms	Soms
- Ongemak op de injectieplaats	-		-	Soms
- Huiduitslag op de injectieplaats	Zelden		-	-
<b>Systemische reacties</b>				
- Malaise	Zelden	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
- Rillen	-	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
- Koorts	Zeer vaak		Vaak	Vaak
- Vermoeidheid	-		Soms	Soms
- Asthenie	-		-	Soms
- Huilen	-		Soms	-
- Influenza-achtige ziekte	Zelden		-	-

(\*) Bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen na gebruik van Vaxigrip of Vaxigrip Tetra

### Andere bijzondere populaties

Hoewel slechts een beperkt aantal proefpersonen met comorbiditeiten werd geïnccludeerd, toonden onderzoeken bij patiënten met comorbiditeiten zoals niertransplantatie- of astmapatiënten geen grote verschillen aan in termen van veiligheidsprofiel van Vaxigrip en Vaxigrip Tetra in deze populaties.

#### 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 lokale en systemische gevraagde reacties, gemeld binnen 7 dagen na toediening van het vaccin, overeen met de gemelde reacties in de volwassen populatie tijdens klinische onderzoeken. In het onderzoek dat in Zuid-Afrika werd uitgevoerd, kwamen lokale reacties vaker voor in de Vaxigrip-groep dan in de placebogroep in zowel hiv-negatieve als hiv-positieve cohorten. Er waren geen andere significante verschillen in gevraagde reacties tussen Vaxigrip- en placebogroepen in beide cohorten.

In één klinisch onderzoek bij zwangere vrouwen met Vaxigrip Tetra in Finland (zie rubriek 4.6 en 5.1) kwamen de frequenties van gemelde lokale en systemische reacties overeen met de gemelde reacties bij de niet-zwangere volwassen populatie van klinische onderzoeken met Vaxigrip of Vaxigrip Tetra, hoewel ze hoger lagen voor sommige bijwerkingen (pijn op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats, 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 via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 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. De bij de melding van bijwerkingen verstrekte informatie was consistent met het bekende veiligheidsprofiel van Vaxigrip beschreven in rubriek 4.8.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Influenzavaccin, ATC-code: J07BB02

#### Werkingsmechanisme

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

Vaxigrip induceert humorale antilichamen tegen de hemagglutinines binnen 2 tot 3 weken. Deze antilichamen neutraliseren influenzavirussen.

Bij baby's jonger dan 6 maanden die geboren zijn uit vrouwen die tijdens de zwangerschap met Vaxigrip gevaccineerd zijn, is de bescherming te danken aan transplacentaire overdracht van deze neutraliserende antilichamen.

Specifieke niveaus van de hemagglutinatie-inhibitie (HAI) antilichaamtiter na vaccinatie met geïnactiveerde influenzavirusvaccins zijn niet gecorreleerd met bescherming tegen influenza, maar de HAI-antilichaamtiteren zijn gebruikt als een maat voor vaccinactiviteit. 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 influenzavirussen continu veranderen, worden de voor het vaccin geselecteerde virusstammen jaarlijks opnieuw bekeken door de WHO.

Jaarlijkse influenzavaccinatie wordt aanbevolen gezien de duur van de immuniteit die door het vaccin wordt geboden en omdat circulerende stammen van het influenzavirus van jaar tot jaar veranderen.

#### Werkzaamheid

Er zijn werkzaamheidsgegevens van Vaxigrip beschikbaar bij zwangere vrouwen en bij baby's jonger dan 6 maanden die zijn geboren uit gevaccineerde zwangere vrouwen (passieve bescherming).

Er werden geen werkzaamheidsonderzoeken uitgevoerd met Vaxigrip bij kinderen en jongeren van 9 tot en met 17 jaar, bij volwassenen en bij ouderen.

Bij kinderen van 6 tot en met 35 maanden en van 3 tot en met 8 jaar (actieve immunisatie) is de werkzaamheid van Vaxigrip gebaseerd op extrapolatie van de werkzaamheid van Vaxigrip Tetra.

*- Baby's jonger dan 6 maanden geboren uit gevaccineerde zwangere vrouwen (passieve bescherming)*  
Baby's jonger dan 6 maanden lopen een hoog risico op influenza, wat resulteert in een hoog aantal ziekenhuisopnames; influenzavaccins zijn echter niet geïndiceerd voor actieve immunisatie in deze leeftijdsgroep.

De werkzaamheid bij baby's van vrouwen die een enkele dosis van 0,5 ml Vaxigrip kregen tijdens het tweede of derde trimester van de zwangerschap is aangetoond in klinische onderzoeken.

De werkzaamheid van Vaxigrip bij baby's na vaccinatie van zwangere vrouwen tijdens het eerste trimester is niet onderzocht in deze onderzoeken. Noodzakelijke influenzavaccinatie tijdens het eerste trimester mag niet worden uitgesteld (zie rubriek 4.6).

In gerandomiseerde, gecontroleerde klinische fase IV-onderzoeken uitgevoerd in Mali, Nepal en Zuid-Afrika kregen ongeveer 5.000 zwangere vrouwen Vaxigrip en ongeveer 5.000 zwangere

vrouwen kregen placebo of een controlevaccin (quadrivalent conjugaatvaccin voor meningokokken) tijdens het tweede of derde trimester van de zwangerschap. De werkzaamheid van het vaccin tegen door het laboratorium bevestigde influenza bij zwangere vrouwen werd in alle drie onderzoeken beoordeeld als een secundair eindpunt.

De onderzoeken uitgevoerd in Mali en Zuid-Afrika toonden de werkzaamheid aan van Vaxigrip voor de preventie van influenza bij zwangere vrouwen na vaccinatie tijdens deze trimesters van de zwangerschap (zie tabel 3). In het onderzoek dat in Nepal werd uitgevoerd, werd de werkzaamheid van Vaxigrip voor de preventie van influenza bij zwangere vrouwen na vaccinatie tijdens deze trimesters van de zwangerschap niet aangetoond.

**Tabel 3: Percentages influenza-aanvallen en werkzaamheid van Vaxigrip tegen door het laboratorium bevestigde influenza bij zwangere vrouwen**

	Percentage influenza-aanvallen (Elk influenza type A of B) % (n/N)		Werkzaamheid Vaxigrip % (95% BI)
	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 opgenomen in de analyse

n: aantal proefpersonen met door het laboratorium bevestigde influenza

BI: betrouwbaarheidsinterval

In dezelfde gerandomiseerde, gecontroleerde, klinische fase IV-onderzoeken die werden uitgevoerd in Mali, Nepal en Zuid-Afrika, werden 4.530 van de 4.898 (92%) baby's geboren uit zwangere vrouwen die Vaxigrip ontvingen en 4.532 van de 4.868 (93%) baby's geboren uit zwangere vrouwen die een placebo of controlevaccin (quadrivalent conjugaatvaccin voor meningokokken) ontvingen (zie tabel 4) tijdens het tweede of derde trimester van de zwangerschap, opgevolgd tot de leeftijd van ongeveer 6 maanden.

De onderzoeken bevestigden de werkzaamheid van Vaxigrip voor de preventie van influenza bij baby's vanaf de geboorte tot ongeveer 6 maanden na vaccinatie van vrouwen tijdens deze trimesters van de zwangerschap. Vrouwen in hun eerste zwangerschapstrimester maakten geen deel uit van deze onderzoeken; de werkzaamheid van Vaxigrip bij baby's van moeders die tijdens het eerste trimester werden gevaccineerd, kon daarom niet worden geëvalueerd.

**Tabel 4: Percentages influenza-aanvallen en werkzaamheid van Vaxigrip tegen door het laboratorium bevestigde influenza bij baby's na vaccinatie bij zwangere vrouwen**

	Percentage influenza-aanvallen (Elk influenza type A of B) % (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)

	Percentage influenza-aanvallen (Elk influenza type A of B) % (n/N)		Werkzaamheid Vaxigrip % (95% BI)
<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 opgenomen in de analyse

n: aantal proefpersonen met door het 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 het onderzoek dat in Zuid-Afrika werd uitgevoerd, 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 tot 98,4]) en nam deze na verloop van tijd af; de werkzaamheid van het vaccin was 25,5% (95% BI, -67,9 tot 67,8) bij baby's in de leeftijd >8 tot 16 weken en 30,4% (95% BI, -154,9 tot 82,6) bij baby's in de leeftijd >16 tot 24 weken.

In het onderzoek uitgevoerd in Mali, is eveneens een trend zichtbaar van hogere werkzaamheid van Vaxigrip bij baby's in de eerste 4 maanden na de geboorte, met lagere werkzaamheid in de 5<sup>e</sup> maand van toezicht en een aanmerkelijke afname in de 6<sup>e</sup> maand, waarin bescherming niet langer evident is.

De preventie van influenza kan alleen worden verwacht als de baby('s) wordt/worden blootgesteld aan stammen die zijn opgenomen in het vaccin dat aan de moeder wordt toegediend.

- *Kinderen van 6 tot en met 35 maanden (actieve immunisatie):*

Een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek werd uitgevoerd in 4 regio's (Afrika, Azië, Latijns-Amerika en Europa) gedurende 4 influenzaseizoenen, bij meer dan 5.400 kinderen van 6 tot en met 35 maanden oud die twee doseringen (0,5 ml) Vaxigrip Tetra (N=2.722) of placebo (N=2.717) ontvingen met een tussenpoos van 28 dagen om de werkzaamheid van Vaxigrip Tetra te beoordelen voor de preventie van door het laboratorium bevestigde influenza veroorzaakt door een vaccinstam A en/of B en veroorzaakt door stammen die lijken op vaccins (zoals bepaald door sequentiebeoordeling).

Door het laboratorium bevestigde influenza werd gedefinieerd als influenza-achtige ziekte (ILI) [optreden van koorts  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (die ten minste 24 uur aanhoudt), gelijktijdig met ten minste een van de volgende symptomen: hoest, neusverstopping, rinorroe, faryngitis, otitis, braken of diarree], door het laboratorium bevestigd door middel van reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) en/of virale kweek.

**Tabel 5: Percentages influenza-aanvallen en werkzaamheid van Vaxigrip Tetra tegen door het laboratorium bevestigde influenza bij kinderen van 6 tot en met 35 maanden**

	Vaxigrip Tetra (N=2.584)		Placebo (N=2.591)		Werkzaamheid % (2-zijdig 95% BI)
	N	Percentage influenza- aanvallen (%)	n	Percentage influenza- aanvallen (%)	
<b>Laboratoriumbevestigde influenza veroorzaakt door:</b>					
- Elk influenza type A of B	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24; 61,66)
- Virale stammen vergelijkbaar met die in het vaccin	26	1,01	85	3,28	69,33 (51,93; 81,03)

N: Aantal geanalyseerde kinderen (volledige set)

n: aantal proefpersonen dat aan het vermelde item voldoet

BI: betrouwbaarheidsinterval

Daarnaast toonde een vooraf gedefinieerde aanvullende analyse aan dat Vaxigrip Tetra 56,6% (95% BI: 37,0; 70,5) van ernstige door het laboratorium bevestigde influenza als gevolg van een vaccinstam voorkwam, en 71,7% (95% BI: 43,7; 86,9) van ernstige door het laboratorium bevestigde influenza als gevolg van gelijkaardige vaccinstammen. Bovendien hadden proefpersonen die Vaxigrip Tetra ontvingen 59,2% (95% BI: 44,4; 70,4) minder kans op een medisch behandelde influenza dan proefpersonen die placebo kregen.

Ernstige door het laboratorium bevestigde influenza werd gedefinieerd als ILI-laboratoriumbevestigd door RT-PCR en/of virale kweek met ten minste een van de volgende items:

- 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: acute otitis media, acute infectie van de onderste luchtwegen (pneumonie, bronchiolitis, bronchitis, kroep), ziekenhuisopname.

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

Op basis van immuunresponsen van Vaxigrip Tetra waargenomen bij kinderen van 3 tot en met 8 jaar oud, wordt verwacht dat de werkzaamheid van Vaxigrip in deze populatie ten minste vergelijkbaar is met de werkzaamheid waargenomen bij kinderen van 6 tot en met 35 maanden (zie 'Kinderen van 6 tot en met 35 maanden (actieve immunisatie)' hierboven en 'Immunogeniciteit' hieronder).

### Immunogeniciteit

Klinische onderzoeken uitgevoerd bij volwassenen van 18 tot en met 60 jaar, bij ouderen ouder dan 60 jaar, bij kinderen van 3 tot en met 8 jaar en van 6 tot en met 35 maanden beschreven de Vaxigrip (TIV) en Vaxigrip Tetra (QIV) immuunrespons voor de gemiddelde antilichaamtiter van HAI geometrisch (GMT) op dag 21 (voor volwassenen) en op dag 28 (voor kinderen), het seroconversiepercentage van HAI (4-voudige toename van wederzijdse titer of verandering van niet-detecteerbaar [ $<10$ ] naar een wederzijdse titer van  $\geq 40$ ) en HAI GMTR (titers na/voor vaccinatie).

Eén klinisch onderzoek uitgevoerd bij volwassenen van 18 tot en met 60 jaar en bij kinderen van 9 tot en met 17 jaar beschreef de immuunrespons van Vaxigrip Tetra en Vaxigrip voor HAI GMT op dag 21. Een ander klinisch onderzoek dat werd uitgevoerd bij kinderen van 9 tot en met 17 jaar beschreef de immuunrespons van Vaxigrip Tetra.

Eén klinisch onderzoek uitgevoerd bij zwangere vrouwen beschreef de immuunrespons van Vaxigrip Tetra en Vaxigrip voor HAI GMT op dag 21, HAI seroconversiepercentage 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.

Over het algemeen induceerde Vaxigrip een immuunrespons tegen de 3 influenzastammen die het vaccin bevat.

Bij kinderen vanaf 3 jaar, bij volwassenen waaronder zwangere vrouwen en bij ouderen, was Vaxigrip even immunogeen als Vaxigrip Tetra voor de gemeenschappelijke stammen.

- *Volwassenen en ouderen*

In één klinisch onderzoek werd de immuunrespons beschreven bij volwassenen van 18 tot en met 60 jaar en ouderen ouder dan 60 jaar die één dosis van 0,5 ml Vaxigrip of Vaxigrip Tetra ontvingen.

De immunogeniciteitsresultaten volgens de HAI-methode bij volwassenen van 18 tot en met 60 jaar en ouderen ouder dan 60 jaar worden weergegeven in tabel 6.

**Tabel 6: Immunogeniciteitsresultaten bij volwassenen van 18 tot en met 60 jaar en bij ouderen ouder dan 60 jaar, 21 dagen na vaccinatie met Vaxigrip of Vaxigrip Tetra**

Antigenstam	Volwassenen van 18 tot en met 60 jaar			Ouderen ouder dan 60 jaar		
	Alternatieve TIV <sup>(a)</sup> (B Victoria) N=140	Gelicenseerde TIV <sup>(b)</sup> (B Yamagata) N=138	QIV N=832	Alternatieve TIV <sup>(a)</sup> (B Victoria) N=138	Gelicenseerde TIV <sup>(b)</sup> (B Yamagata) N=137	QIV N=831
	<b>GMT (95% BI)</b>					
<b>A (H1N1) <sup>(c)(d)</sup></b>	685 (587; 800)		608 (563; 657)		268 (228; 314)	219 (199; 241)
<b>A (H3N2) <sup>(c)</sup></b>	629 (543; 728)		498 (459; 541)		410 (352; 476)	359 (329; 391)
<b>B (Victoria)</b>	735 (615; 879)	-	708 (661; 760)	301 (244; 372)	-	287 (265; 311)
<b>B (Yamagata)</b>	-	1735 (1490; 2019)	1715 (1607; 1830)	-	697 (593; 820)	655 (611; 701)
	<b>SC % <sup>(e)</sup> (95% BI)</b>					
<b>A (H1N1) <sup>(c)(d)</sup></b>	65,1 (59,2; 70,7)		64,1 (60,7; 67,4)		50,2 (44,1; 56,2)	45,6 (42,1; 49,0)
<b>A (H3N2) <sup>(c)</sup></b>	73,4 (67,8; 78,5)		66,2 (62,9; 69,4)		48,5 (42,5; 54,6)	47,5 (44,1; 51,0)
<b>B (Victoria)</b>	70,0 (61,7; 77,4)	-	70,9 (67,7; 74,0)	43,5 (35,1; 52,2)	-	45,2 (41,8; 48,7)
<b>B (Yamagata)</b>	-	60,9 (52,2; 69,1)	63,7 (60,3; 67,0)	-	38,7 (30,5; 47,4)	42,7 (39,3; 46,2)
	<b>GMTR <sup>(f)</sup> (95% BI)</b>					
<b>A (H1N1) <sup>(c)(d)</sup></b>	10,3 (8,35; 12,7)		9,77 (8,69; 11,0)		6,03 (4,93; 7,37)	4,94 (4,46; 5,47)
<b>A (H3N2) <sup>(c)</sup></b>	14,9 (12,1; 18,4)		10,3 (9,15; 11,5)		5,79 (4,74; 7,06)	5,60 (5,02; 6,24)
<b>B (Victoria)</b>	11,4 (8,66; 15,0)	-	11,6 (10,4; 12,9)	4,60 (3,50; 6,05)	-	4,61 (4,18; 5,09)
<b>B (Yamagata)</b>	-	6,08 (4,79; 7,72)	7,35 (6,66; 8,12)	-	4,11 (3,19; 5,30)	4,11 (3,73; 4,52)

N = aantal proefpersonen met beschikbare gegevens voor het beschouwde eindpunt

GMT: geometrische gemiddelde titer; BI: betrouwbaarheidsinterval

(a) Alternatieve TIV met A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), en B/Brisbane/60/2008 (Victoria-lijn)

(a) 2014-2015 gelicenseerde TIV met A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) en B/Massachusetts/2/2012 (Yamagata-lijn)

(b) Samengevoegde TIV-groep omvat deelnemers gevaccineerd met ofwel alternatieve TIV of gelicenseerde TIV, N=278 voor volwassenen en N=275 voor ouderen

(c) N=833 voor QIV-groep bij ouderen; N=832 voor QIV-groep bij ouderen

(d) SC: Seroconversie of significante toename: voor proefpersonen met een titer <10 (1/dil) vóór vaccinatie, percentage proefpersonen met een titer ≥40 (1/dil) na vaccinatie en voor proefpersonen met een titer ≥10 (1/dil) vóór vaccinatie, percentage proefpersonen met een ≥viervoudige toename van de titer vóór tot na vaccinatie.

(e) GMTR: geometrische gemiddelde titerverhouding van individuele titerverhoudingen (post-vaccinatie/pre-vaccinatie)

- Zwangere vrouwen en transplacentaire overdracht

In één klinisch onderzoek kregen in totaal 116 zwangere vrouwen Vaxigrip en 230 zwangere vrouwen Vaxigrip Tetra tijdens het tweede of derde trimester van de zwangerschap (van 20 tot 32 weken zwangerschap).

Immunogeniciteitsresultaten volgens de HAI-methode bij zwangere vrouwen 21 dagen na vaccinatie met Vaxigrip of Vaxigrip Tetra worden weergegeven in tabel 7.

**Tabel 7: Immunogeniciteitsresultaten volgens de HAI-methode bij zwangere vrouwen, 21 dagen na vaccinatie met Vaxigrip of Vaxigrip Tetra**

Antigeenstam	TIV (B Victoria) N=109	QIV N=216
	<b>GMT (95% BI)</b>	
<b>A (H1N1)*</b>	638 (529; 769)	525 (466; 592)
<b>A (H3N2)*</b>	369 (283; 483)	341 (286; 407)
<b>B1 (Victoria)*</b>	697 (569; 855)	568 (496; 651)
<b>B2 (Yamagata)*</b>	-	993 (870; 1134)
	<b>≥4-voudige stijging n (%) <sup>(a)</sup></b>	
<b>A (H1N1)*</b>	41,3 (31,9; 51,1)	38,0 (31,5; 44,8)
<b>A (H3N2)*</b>	62,4 (52,6; 71,5)	59,3 (52,4; 65,9)
<b>B1 (Victoria)*</b>	60,6 (50,7; 69,8)	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>	5,26 (3,66; 7,55)	3,81 (3,11; 4,66)
<b>A (H3N2)*</b>	9,23 (6,56; 13,0)	8,63 (6,85; 10,9)
<b>B1 (Victoria)*</b>	9,62 (6,89; 13,4)	8,48 (6,81; 10,6)
<b>B2 (Yamagata)*</b>	-	6,26 (5,12; 7,65)

N = aantal proefpersonen met beschikbare gegevens voor het beschouwde eindpunt

GMT: geometrische gemiddelde titer; BI: betrouwbaarheidsinterval

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

B1: B/Brisbane/60/2008-achtig virus (B/Victoria-lijn): *deze stam werd opgenomen in de TIV-samenstelling*;

B2: B/Phuket/3073/2013-achtig virus (B/Yamagata-lijn): *deze stam werd niet opgenomen in de TIV-samenstelling*.

(a) SC: Seroconversie of significante toename: voor proefpersonen met een titer <10 (1/dil) vóór vaccinatie, percentage proefpersonen met een titer ≥40 (1/dil) na vaccinatie en voor proefpersonen met een titer ≥10 (1/dil) vóór vaccinatie, percentage proefpersonen met een ≥viervoudige toename van de titer vóór tot na vaccinatie.

(b) GMTR: geometrische gemiddelde titerverhouding van individuele titerverhoudingen (post-vaccinatie/pre-vaccinatie)

De beschrijvende beoordeling van immunogeniciteit met behulp van de HAI-methode, bij de bevalling, in een bloedmonster van de moeder (BL03M), in een navelstrengbloedmonster (BL03B) en van de transplacentaire overdracht (BL03B/BL03M) wordt weergegeven in tabel 8.

**Tabel 8: Immunogeniciteit beschrijvende beoordeling door de HAI-methode van Vaxigrip of Vaxigrip Tetra, bij de bevalling**

Antigeenstam	TIV (B Victoria) N=89	QIV N=178
	<b>BL03M (Maternaal bloed) GMT (95% BI)</b>	
A (H1N1)*	411 (332; 507)	304 (265; 349)
A (H3N2)*	186 (137; 250)	178 (146; 218)
B1 (Victoria)*	371 (299; 461)	290 (247; 341)
B2 (Yamagata)*	-	547 (463; 646)
	<b>BL03B (Navelstrengbloed) GMT (95% BI)</b>	
A (H1N1)*	751 (605; 932)	576 (492; 675)
A (H3N2)*	324 (232; 452)	305 (246; 379)
B1 (Victoria)*	608 (479; 772)	444 (372; 530)
B2 (Yamagata)*	-	921 (772; 1099)
	<b>Transplacentaire overdracht: BL03B /BL03M** GMT (95% BI)</b>	
A (H1N1)*	1,83 (1,64; 2,04)	1,89 (1,72; 2,08)
A (H3N2)*	1,75 (1,55; 1,97)	1,71 (1,56; 1,87)
B1 (Victoria)*	1,64 (1,46; 1,85)	1,53 (1,37; 1,71)
B2 (Yamagata)*	-	1,69 (1,54; 1,85)

N: aantal proefpersonen met beschikbare gegevens voor het beschouwde eindpunt: vrouwen die QIV of TIV kregen, ten minste 2 weken na de injectie bevielen en met beschikbaar navelstrengbloed en maternaal bloed ten tijde van de bevalling. GMT: geometrische gemiddelde titer; BI: betrouwbaarheidsinterval

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

B1: B/Brisbane/60/2008-achtig virus (B/Victoria-lijn): deze stam werd opgenomen in de TIV-samenstelling;

B2: B/Phuket/3073/2013-achtig virus (B/Yamagata-lijn): deze stam werd niet opgenomen in de TIV-samenstelling.

\*\* Als een moeder X baby's heeft, worden haar titerwaarden X keer geteld

Bij de bevalling is het hogere niveau van antilichamen in het navelstrengmonster in vergelijking met het maternale monster consistent met de overdracht van transplacentaire antilichamen van moeder naar pasgeborene na vaccinatie van vrouwen met Vaxigrip of Vaxigrip Tetra tijdens het tweede of derde trimester van de zwangerschap.

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

#### - *Pediatrische patiënten*

- Kinderen van 9 tot en met 17 jaar

Bij in totaal 55 kinderen van 9 tot en met 17 jaar die één dosis Vaxigrip ontvingen en 429 die één dosis Vaxigrip Tetra ontvingen, was de immuunrespons tegen de stammen in het vaccin vergelijkbaar met de immuunrespons geïnduceerd bij volwassenen van 18 tot en met 60 jaar.

- Kinderen van 3 jaar tot en met 8 jaar

In één klinisch onderzoek werd de immuunrespons beschreven bij kinderen van 3 tot en met 8 jaar die een of twee doses van 0,5 ml Vaxigrip of Vaxigrip Tetra ontvingen, afhankelijk van hun eerdere voorgeschiedenis van influenzavaccinatie.

Kinderen die een schema van een of twee doseringen Vaxigrip of Vaxigrip Tetra ontvingen, vertoonden een vergelijkbare immuunrespons na de laatste dosis van het respectievelijke schema.

De immunogeniciteitsresultaten volgens de HAI-methode 28 dagen na ontvangst van de laatste injectie worden weergegeven in tabel 9.

- Kinderen van 6 maanden tot en met 35 maanden

In één klinisch onderzoek werd de immuunrespons beschreven bij kinderen van 6 tot en met 35 maanden oud die twee doses van 0,5 ml Vaxigrip of Vaxigrip Tetra ontvingen.

De immunogeniciteitsresultaten volgens de HAI-methode 28 dagen na ontvangst van de laatste injectie worden weergegeven in tabel 9.

**Tabel 9: Immunogeniciteitsresultaten bij kinderen van 6 maanden tot en met 35 maanden oud en van 3 tot en met 8 jaar, 28 dagen na de laatste injectie met Vaxigrip of Vaxigrip Tetra**

Antigeenstam	Kinderen 6-35 maanden			Kinderen 3-8 jaar		
	Alternatieve TIV <sup>(a)</sup> (B Victoria) N=172	Gelicenseerde TIV <sup>(b) (c)</sup> (B Yamagata) N=178	QIV N=341	Alternatieve TIV <sup>(a)</sup> (B Victoria) N=176	Gelicenseerd TIV <sup>(b)</sup> (B Yamagata) N=168	QIV N=863
<b>GMT (95% BI)</b>						
<b>A (H1N1) <sup>(d)</sup></b>	637 (500; 812)	628 (504; 781)	641 (547; 752)	1141 (1006; 1295)		971 (896; 1052)
<b>A (H3N2) <sup>(d)</sup></b>	1021 (824; 1266)	994 (807; 1224)	1071 (925; 1241)	1746 (1551; 1964)		1568 (1451; 1695)
<b>B (Victoria) <sup>(e)</sup></b>	835 (691; 1008)	-	623 (550; 706)	1120 (921; 1361)	-	1050 (956; 1154)
<b>B (Yamagata) <sup>(f) (g)</sup></b>	-	1009 (850; 1198)	1010 (885; 1153)	-	1211 (1003; 1462)	1173 (1078; 1276)
<b>SC % <sup>(u)</sup> (95% BI)</b>						
<b>A (H1N1) <sup>(d)</sup></b>	87,2 (81,3; 91,8)	90,4 (85,1; 94,3)	90,3 (86,7; 93,2)	65,7 (60,4; 70,7)		65,7 (62,4; 68,9)
<b>A (H3N2) <sup>(d)</sup></b>	88,4 (82,6; 92,8)	87,6 (81,9; 92,1)	90,3 (86,7; 93,2)	67,7 (62,5; 72,6)		64,8 (61,5; 68,0)
<b>B (Victoria) <sup>(e)</sup></b>	99,4 (96,8; 100,0)	-	98,8 (97,0; 99,7)	90,3 (85,0; 94,3)	-	84,8 (82,3; 87,2)
<b>B (Yamagata) <sup>(f) (g)</sup></b>	-	99,4 (96,9; 100,0)	96,8 (94,3; 98,4)	-	89,9 (84,3; 94,0)	88,5 (86,2; 90,6)
<b>GMTR <sup>(i)</sup> (95% BI)</b>						
<b>A (H1N1) <sup>(d)</sup></b>	35,3 (27,4; 45,5)	40,6 (32,6; 50,5)	36,6 (30,8; 43,6)	7,65 (6,54; 8,95)		6,86 (6,24; 7,53)
<b>A (H3N2) <sup>(d)</sup></b>	44,1 (33,1; 58,7)	37,1 (28,3; 48,6)	42,6 (35,1; 51,7)	7,61 (6,69; 9,05)		7,49 (6,72; 8,35)
<b>B (Victoria) <sup>(e)</sup></b>	114 (94,4; 138)	-	100 (88,9; 114)	17,8 (14,5; 22,0)	-	17,1 (15,5; 18,8)
<b>B (Yamagata) <sup>(f) (g)</sup></b>	-	111 (91,3; 135)	93,9 (79,5; 111)	-	30,4 (23,8; 38,4)	25,3 (22,8; 28,2)

N = aantal proefpersonen met beschikbare gegevens voor het beschouwde eindpunt

GMT: geometrische gemiddelde titer; BI: betrouwbaarheidsinterval

(a) Alternatieve TIV met A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), en B/Brisbane/60/2008 (Victoria-lijn)

(b) 2014-2015 gelicenseerde TIV met A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) en B/Massachusetts/2/2012 (Yamagata-lijn)

(c) Dosis van 0,5 ml bij kinderen van 6-35 maanden oud



- (d) Voor kinderen van 3-8 jaar: de samengevoegde TIV-groep omvat deelnemers gevaccineerd met ofwel alternatieve TIV of gelicentieerde TIV, N=344
- (e) N=169 voor TIV (B Yamagata) groep bij kinderen van 3-8 jaar
- (f) N=862 voor QIV-groep bij kinderen van 3-8 jaar
- (g) Voor alternatieve TIV (B Victoria)-groep: N=171 voor kinderen van 6-35 maanden; N=175 voor kinderen van 3-8 jaar
- (h) SC: Seroconversie of significante toename: voor proefpersonen met een titer <10 (1/dil) vóór vaccinatie, percentage proefpersonen met een titer  $\geq 40$  (1/dil) na vaccinatie en voor proefpersonen met een titer  $\geq 10$  (1/dil) vóór vaccinatie, percentage proefpersonen met een  $\geq$ viervoudige toename van de titer vóór tot na vaccinatie.
- (i) GMTR: geometrische gemiddelde titerverhouding van individuele titerverhoudingen (post-vaccinatie/pre-vaccinatie)

Deze immunogeniciteitsgegevens bieden ondersteunende informatie naast de werkzaamheidsgegevens die beschikbaar zijn voor kinderen van 6 tot en met 35 maanden oud (zie paragraaf Werkzaamheid).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens bij dieren die worden gegenereerd met Vaxigrip Tetra (60  $\mu$ g totale hoeveelheid HA/dosis) kunnen worden geëxtrapoleerd naar Vaxigrip (45  $\mu$ g totale hoeveelheid HA/dosis): deze gegevens toonden geen onverwachte bevindingen en geen doelorgaan toxiciteit.

# 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

Bufferoplossing:

- Natriumchloride
- Kaliumchloride
- Dinatriumfosfaatdihydraat
- 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. Bewaar de spuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Vaxigrip blijft stabiel gedurende 72 uur bij +25°C  $\pm$  2°C. Dit is geen aanbevolen bewaarconditie, maar het is alleen bedoeld als leidraad voor zorgverleners in geval van tijdelijke temperatuurafwijking.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I glas) met aangehechte naald, voorzien van een plunjerstop (elastomeer bromobutyl) – Doos van 1 of 10.

0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I-glas) met een plunjerstop (elastomeer bromobutyl) en een tipcap (een dopje):

- Doos met 1 of 10 voorgevulde spuit(en) zonder naald(en)
- Doos met 1 of 10 voorgevulde spuit(en) met losse naald(en) (roestvrij staal)

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.

Zwenken vóór gebruik. Visueel controleren voor 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 Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrijk

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

RVG 133236

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 december 2024

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**