

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VaxigripTetra, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.
Influenssarokote (virusfragmentit, inaktivoitu)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Influenssavirus, (inaktivoitu, fragmentoitu) seuraavista kannoista*:

Kannan A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09 kaltainen virus (A/Victoria/4897/2022, IVR-238)	15 mikrogrammaa HA**
Kannan A/Thailand/8/2022 (H3N2) kaltainen virus (A/California/122/2022, SAN-022)	15 mikrogrammaa HA**
Kannan B/Austria/1359417/2021 kaltainen virus (B/Michigan/01/2021, villityyppi)	15 mikrogrammaa HA**
Kannan B/Phuket/3073/2013 kaltainen virus (B/Phuket/3073/2013, villityyppi).....	15 mikrogrammaa HA**

0,5 ml:n annoksessa

* kasvatettu terveiden kanojen hedelmöitytyssä kananmunissa

** hemagglutiniini

Rokote on WHO:n suositusten (pohjoinen pallonpuolisko) ja EU:n päätöksen mukainen kaudelle 2024-2025.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

VaxigripTetra saattaa sisältää häviävän pieniä määriä kananmunaa, esim. ovalbumiinia, sekä neomysiiniä, formaldehydiä ja oktaksinoli-9:ä, joita on käytetty valmistusprosessissa (ks. kohta 4.3).

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.
Kevyen ravistamisen jälkeen suspensio on väritön ja opalisoiva.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

VaxigripTetra on tarkoitettu influenssataudin ennaltaehkäisemiseksi, minkä aiheuttajina ovat rokotteen sisältämät kaksi influenssa A -viruksen alatyyppejä ja kaksi influenssa B -virustyyppiä:

- aikuisten, mukaan lukien raskaana olevat naiset, ja vähintään 6 kuukauden ikäisten lasten aktiiviseen immunisaatioon
- vastasyntyneiden ja alle 6 kuukauden ikäisten lasten passiiviseen suojaamiseen raskaana olevien naisten rokottamisella (ks. kohdat 4.4, 4.6 ja 5.1).

VaxigripTetra-rokotteen käytön pitää perustua mahdollisiin virallisiin suosituksiin.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Kolmivalenttista rokotetta koskevan kliinisen kokemuksen perusteella vuosittainen influenssarokotteen uudelleen ottaminen on suositeltavaa, huomioiden rokotteen tarjoaman immunitetin kesto ja se, että influenssaviruksen kiertävät kannat saattavat muuttua vuodesta toiseen.

Aikuiset: yksi 0,5 ml:n annos.

Pediatriset potilaat

- 6 kuukauden ikäiset – 17-vuotiaat lapset: yksi 0,5 ml:n annos.
Alle 9-vuotiaille lapsille, joita ei ole rokotettu aiemmin, on annettava toinen 0,5 ml:n annos aikaisintaan neljän viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta.
- Alle 6 kuukauden ikäiset lapset: VaxigripTetra-rokotuksen (aktiivisen immunisaation) turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.
Raskaana oleville naisille annettu yksi 0,5 ml annos voi antaa passiivisen suojan vastasyntyneille ja alle 6 kuukauden ikäisille lapsille, mutta kaikki nämä lapset eivät kuitenkaan saa suojaa (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Rokote annetaan injektiona lihakseen tai ihon alle.

Suosittelavat lihakseen annettavan injektion pistoskohdat ovat reiden ulkosyrjän etuosa (tai hartialihäs, jos lihasmassa on riittävä) 6–35 kuukauden ikäisille lapsille, tai hartialihäs vähintään 36 kuukauden ikäisille lapsille ja aikuisille.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, kohdassa 6.1 mainituille valmisteiden apuaineille tai jollekin aineelle, josta rokotteessa saattaa olla jäämiä, kuten kananmuna (ovalbumiini, kanan proteiinit), neomysiini, formaldehydi ja oktaksinoli-9.

Rokotusta pitää lykätä potilailla, joilla on lievä tai vakava kuumesairaus tai akuutti sairaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annettun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Kuten aina injektoitavia rokotteita annettaessa, pitää asianmukaisen hoidon ja valvonnan olla helposti saatavilla rokotuksen jälkeen mahdollisesti esiintyvän anafylaktisen tapahtuman varalta.

VaxigripTetra-rokotetta ei saa missään tapauksessa antaa suoneen.

Kuten muita lihakseen injektoitavia rokotteita annettaessa, varovaisuutta on noudatettava rokotettaessa trombosytopeniaa tai verenvuotohäiriötä sairastavia henkilöitä, koska näillä henkilöillä saattaa esiintyä verenvuotoa lihasinjektioiden jälkeen.

Pyörtymistä voi ilmetä rokottamisen aikana tai jopa sitä ennen psyykkisperäisenä reaktiona neulainjektioon. Pyörtymisestä johtuvat vammat on estettävä ja tajunnan menetykseen liittyviin reaktioihin on varauduttava varotoimenpiteillä.

VaxigripTetra on tarkoitettu antamaan suojaa niitä influenssaviruksen kantoja vastaan, joista rokote on valmistettu.

Kaikkien muiden rokotteiden tavoin VaxigripTetra ei välttämättä suojaa kaikkia rokotettuja.

Kaikki alle 6 kuukauden ikäiset lapset, joiden äidit ovat saaneet rokotuksen raskauden aikana, eivät saa passiivista suojaa (ks. kohta 5.1).

Vasta-ainetuotanto saattaa olla riittämätön henkilöillä, joilla on sisäsyntyinen tai hoidosta johtuva heikentynyt immuunivaste.

Vaikutus serologisiin kokeisiin

Ks. kohta 4.5.

VaxigripTetra sisältää kaliumia ja natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) ja natriumia alle 1 mml (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton” ja ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty VaxigripTetra-rokotteella.

VaxigripTetra voidaan antaa samanaikaisesti muiden rokotteiden kanssa Vaxigrip-rokotteen kliinisen käyttökokemuksen perusteella. Eri injektiokohtia ja erillisiä ruiskuja on käytettävä annettaessa samanaikaisesti useita rokotteita.

Immuunivaste saattaa heikentyä, jos potilas saa immunosuppressiivista lääkitystä.

Influenssarokotuksen jälkeen on esiintynyt vääriä positiivisia tuloksia serologisissa testeissä, joissa on käytetty ELISA-menetelmää HIV1-, hepatiitti C- ja varsinkin HTLV1-vasta-aineiden määrittämiseksi. Nämä väärät ELISA-menetelmällä saadut positiiviset testitulokset voidaan tarkistaa Western Blot -menetelmällä. Tilapäiset väärät positiiviset reaktiot saattavat johtua IgM-vasteesta rokotteelle.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana olevilla naisilla on suuri riski influenssan komplikaatioille mukaan lukien ennenaikainen synnytyksen käynnistyminen, ennenaikainen synnytys, sairaalahoitoon joutuminen ja kuolema. Raskaana olevien naisten tulee saada influenssarokote.

VaxigripTetra-rokotetta voidaan käyttää raskauden kaikissa vaiheissa. Raskauden toiselle ja kolmannelle kolmannekselle on olemassa laajemmat turvallisuustiedot inaktivoituista influenssarokotteista kuin ensimmäiselle kolmannekselle. Maailmanlaajuiset tiedot inaktivoitujen influenssarokotteiden, VaxigripTetra ja Vaxigrip (kolmivalenttinen inaktivoitu influenssarokote) mukaan lukien, käytöstä eivät kuitenkaan viittaa mihinkään rokotteiden aiheuttamiin haittatapahtumiin sikiöllä tai äidillä. Tämä vastaa tuloksia, jotka saatiin yhdessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa VaxigripTetra- ja Vaxigrip rokotteet annettiin raskaana oleville naisille toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana (VaxigripTetra: 230 raskaudenaikaista altistusta ja 231 elävänä syntynyttä lasta, Vaxigrip: 116 raskaudenaikaista altistusta ja 119 elävänä syntynyttä lasta).

Tiedot neljästä kliinisestä tutkimuksesta kolmivalenttisella inaktivoitulla influenssarokotteella (Vaxigrip-valmisteella, joka ei sisällä tiomersaalia), joka annettiin raskaana oleville naisille toisen tai

kolmannen raskauskolmanneksen aikana (yli 5 000 raskaudenaikaisen altistusta ja yli 5 000 elävänä syntyynyttä lasta, joita seurattiin noin 6 kuukautta syntymän jälkeen), eivät viittaa mihinkään rokotteen aiheuttamiin haittatapahtumiin sikiöllä, vastasyntyneellä, imeväisellä tai äidillä.

Etelä-Afrikassa ja Nepalissa tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei todettu Vaxigrip- ja lumeryhmien välillä merkittäviä eroja sikiöitä, vastasyntyneitä, imeväisiä tai äitejä koskevissa päätetapahtumissa (kuten keskenmenot, kuolleena syntyneet lapset, ennenaikaiset synnytykset tai alhainen syntymäpaino).

Malissa tehdyssä tutkimuksessa ei todettu Vaxigrip-rokotteen tai vertailurokotteen (tetravalentin meningokokkikonjugaattirokotteen) saaneiden välillä merkittäviä eroja ennenaikaisten synnytysten osuudessa, kuolleina syntyneiden osuudessa tai pienessä syntymäpainossa / raskauden kestoon nähden pienipainoisten osuudessa.

Lisätietoa kohdissa 4.8 ja 5.1.

Yhdessä VaxigripTetra-rokotteen eläinkokeessa ei havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen tai varhaiseen postnataaliseen kehitykseen.

Imetys

VaxigripTetra-rokotetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ihmisiä koskevia hedelmällisyystietoja ei ole saatavilla. Yhdessä VaxigripTetra-rokotteen eläinkokeessa ei havaittu haitallisia vaikutuksia naisten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

VaxigripTetra-rokotteella ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, tai vaikutus on merkityksettömän vähäinen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

VaxigripTetra-rokotteen turvallisuutta arvioitiin kuudessa kliinisessä tutkimuksessa, joissa 3 040 18–60-vuotiasta aikuista, 1 392 yli 60-vuotiasta iäkästä henkilöä ja 429 9–17-vuotiasta lasta sai vähintään yhden annoksen VaxigripTetra-rokotetta, 884 3–8-vuotiasta lasta sai yhden tai kaksi annosta VaxigripTetra-rokotetta riippuen siitä, olivatko he saaneet aiemmin influenssarokotuksia, ja 1 614 6–35 kuukauden ikäistä lasta sai kaksi annosta (0,5 ml) VaxigripTetra-rokotetta.

Useimmat reaktiot ilmenivät yleensä ensimmäisten kolmen vuorokauden sisällä rokotuksen jälkeen ja hävisivät spontaanisti 1–3 vuorokauden sisällä niiden alkamisesta. Nämä reaktiot olivat voimakkuudeltaan lieviä.

Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus rokotuksen jälkeen oli kaikissa potilasryhmissä, 6–35 kuukauden ikäisten lasten koko ryhmä mukaan lukien, kipu injektio kohdassa (52,8 % – 56,5 % 3–17 -vuotiailla lapsilla ja aikuisilla, 26,8 % 6–35 kuukauden ikäisillä lapsilla ja 25,8 % iäkkäillä). Alle 24 kuukauden ikäisten lasten alaryhmässä ärtyneisyys (32,3 %) oli yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus. 24–35 kuukauden ikäisten lasten alaryhmässä huonovointisuus (26,8 %) oli yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus.

Muita yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia rokotuksen jälkeen olivat:

- aikuisilla: päänsärky (27,8 %), lihaskipu (23 %) ja huonovointisuus (19,2 %)
- iäkkäillä henkilöillä: päänsärky (15,6 %) ja lihaskipu (13,9 %)
- 9–17-vuotiailla lapsilla: lihaskipu (29,1 %), päänsärky (24,7 %), huonovointisuus (20,3 %) ja turvotus injektio kohdassa (10,7 %)

- 3–8-vuotiailla lapsilla: huonovointisuus (30,7 %), lihaskipu (28,5 %), päänsärky (25,7 %), turvotus injektiokohdassa (20,5 %), injektiokohdan punoitus (20,4 %), kovettuma injektiokohdassa (16,4 %) ja vilunväristykset (11,2 %)
- 6–35 kuukauden ikäisillä lapsilla: kuume (20,4 %) ja injektiokohdan punoitus (17,2 %),
- alle 24 kuukauden ikäisillä lapsilla: ruokahaluttomuus (28,9 %), epätavallinen itku (27,1 %), oksentelu (16,1 %) ja uneliaisuus (13,9 %)
- 24–35 kuukauden ikäisillä lapsilla: päänsärky (11,9 %) ja lihaskipu (11,6 %).

Haittavaikutuksia esiintyi yleisesti ottaen vähemmän iäkkäillä kuin aikuisilla ja lapsilla.

Haittavaikutusten taulukoitu yhteenveto

Alla olevat tiedot ovat yhteenveto kliinisissä tutkimuksissa ja maailmanlaajuisessa markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa kirjattujen haittavaikutusten ilmenemistiheydestä VaxigripTetra-rokotuksen jälkeen.

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavien esiintymistiheyksien mukaan:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$);

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

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$);

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$);

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin): raportoidut haittavaikutukset perustuvat spontaaneihin ilmoituksiin VaxigripTetra-rokotteen markkinoilletulon jälkeen. Koska nämä reaktiot on ilmoitettu vapaaehtoisesti potilasryhmissä, joiden koosta ei ole varmaa tietoa, reaktioiden esiintymistiheyttä ei ole mahdollista arvioida luotettavasti.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Aikuiset ja iäkkäät henkilöt

Alla esitetty turvallisuusprofiili perustuu:

- 3 040 18–60-vuotiaasta aikuisesta ja 1 392 yli 60-vuotiaasta iäkkästä henkilöstä kerättyihin tietoihin
- maailmanlaajuisesta markkinoilletulon jälkeisestä seurannasta saatuihin tietoihin (*).

HAITTAVAIKUTUKSET	ESIINTYMISTIHEYS
Veri ja imukudos	
Lymfadenopatia ⁽¹⁾	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	
Yliherkkyys ⁽¹⁾ , allergiset reaktiot kuten angioedeema ⁽¹⁾ , allerginen dermatiitti ⁽¹⁾ , yleistynyt kutina ⁽¹⁾ , urtikaria ⁽¹⁾ , kutina ⁽²⁾ , punoitus,	Harvinainen
Anafylaktiset reaktiot	Tuntematon*
Hermosto	
Päänsärky	Hyvin yleinen
Heitehuimaus ⁽³⁾	Melko harvinainen
Parestesia, uneliaisuus	Harvinainen
Verisuonisto	
Kuumat aallot ⁽⁴⁾	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hengenahdistus ⁽¹⁾	Harvinainen
Ruoansulatuselimistö	
Ripuli, pahoinvointi ⁽⁵⁾	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	
Voimakas hikoilu	Harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Lihaskipu	Hyvin yleinen
Nivelkipu ⁽¹⁾	Harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Huonovointisuus ⁽⁶⁾ Kipu injektio kohdassa	Hyvin yleinen
Vilunväristykset, kuume ⁽²⁾ Injektio kohdan punoitus, turvotus injektio kohdassa, kovettuma injektio kohdassa	Yleinen
Väsytys Mustelma injektio kohdassa, injektio kohdan kutina, injektio kohdan lämpö	Melko harvinainen
Astenia, flunssan kaltainen sairaus Epämukava tunne injektio kohdassa ⁽¹⁾	Harvinainen

⁽¹⁾ Aikuisilla ⁽²⁾ Melko harvinainen iäkkäillä henkilöillä ⁽³⁾ Harvinainen aikuisilla ⁽⁴⁾ Iäkkäillä henkilöillä ⁽⁵⁾ Harvinainen iäkkäillä henkilöillä ⁽⁶⁾ Yleinen iäkkäillä henkilöillä

Pediatriset potilaat

Alla esitetty turvallisuusprofiili perustuu:

- tietoihin 429 9–17-vuotiaasta lapsesta, jotka saivat yhden annoksen VaxigripTetra-rokotetta ja 884 3–8-vuotiaasta lapsesta, jotka saivat yhden tai kaksi annosta VaxigripTetra-rokotetta riippuen siitä, olivatko he saaneet aiemmin influenssarokotuksia
- maailmanlaajuisesta markkinoilletulon jälkeisestä seurannasta saatuihin tietoihin (*).

HAITTAVAIKUTUKSET	ESIINTYMISTIHEYS
Veri ja imukudos	
Trombosytopenia ⁽¹⁾	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	
Allergiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot	Tuntematon*
Psyykkiset häiriöt	
Vaikertaminen ⁽²⁾ , levottomuus ⁽²⁾	Melko harvinainen
Hermosto	
Päänsärky	Hyvin yleinen
Heitehuimaus ⁽²⁾	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	
Ripuli, oksentelu ⁽²⁾ , ylävatsan kipu ⁽²⁾	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Lihaskipu	Hyvin yleinen
Nivelkipu ⁽²⁾	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Huonovointisuus, vilunväristykset ⁽³⁾ Kipu injektiokohdassa, turvotus injektiokohdassa, injektiokohdan punoitus ⁽³⁾ , kovettuma injektiokohdassa ⁽³⁾	Hyvin yleinen
Kuume Mustelma injektiokohdassa	Yleinen
Väsytys ⁽²⁾ , Injektiokohdan lämpö ⁽²⁾ , injektiokohdan kutina ⁽⁴⁾	Melko harvinainen

⁽¹⁾ Ilmoitettu yhdellä 3-vuotiaalla lapsella

⁽²⁾ Ilmoitettu 3–8-vuotiailla lapsilla

⁽³⁾ Yleinen 9–17-vuotiailla lapsilla

⁽⁴⁾ Ilmoitettu 9–17-vuotiailla lapsilla

Alla esitetty turvallisuusprofiili perustuu:

- tietoihin 1 614:stä 6–35 kuukauden ikäisestä lapsesta, jotka saivat kaksi annosta VaxigripTetra-rokotetta
- maailmanlaajuisesta markkinoilletulon jälkeisestä seurannasta saatuihin tietoihin (*).

HAITTAVAIKUTUKSET	ESIINTYMISTIHEYS
Immuunijärjestelmä	
Yliherkkyys	Melko harvinainen
Allergiset reaktiot kuten yleistynyt kutina, papulaarinen ihottuma	Harvinainen
Anafylaktiset reaktiot	Tuntematon*
Hermosto	
Päänsärky ⁽¹⁾	Hyvin yleinen
Ruoansulatuselimistö	
Oksentelu ⁽²⁾	Hyvin yleinen
Ripuli	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Lihaskipu ⁽³⁾	Hyvin yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Ärtyneisyys ⁽⁴⁾ , ruokahaluttomuus ⁽⁴⁾ , epätavallinen itku ⁽⁵⁾ , huonovointisuus ⁽³⁾ , kuume, uneliaisuus ⁽⁵⁾ , kipu/arkuus injektiokohdassa, injektiokohdan punoitus	Hyvin yleinen
Vilunväristykset ⁽¹⁾ Kovettuma injektiokohdassa, turvotus injektiokohdassa, mustelma injektiokohdassa	Yleinen
Influenssan kaltainen sairaus Injektiokohdan ihottuma, injektiokohdan kutina	Harvinainen

⁽¹⁾ Ilmoitettu vähintään 24 kuukauden ikäisillä lapsilla

⁽²⁾ Melko harvinainen vähintään 24 kuukauden ikäisillä lapsilla

⁽³⁾ Harvinainen alle 24 kuukauden ikäisillä lapsilla

⁽⁴⁾ Harvinainen vähintään 24 kuukauden ikäisillä lapsilla

⁽⁵⁾ Ilmoitettu alle 24 kuukauden ikäisillä lapsilla

VaxigripTetra-rokotteen turvallisuusprofiili oli 6 kuukauden – 8-vuoden ikäisillä lapsilla samanlainen ensimmäisen ja toisen injektion jälkeen ja 6–35 kuukauden ikäisten lasten kohdalla todettiin, että toisen injektion jälkeen haittavaikutuksia näyttää ilmenevän vähemmän kuin ensimmäisen injektion jälkeen.

Haittavaikutukset

Seuraavia haittatapahtumia on ilmoitettu Vaxigrip-rokotteen markkinoilletulon jälkeen. Syy-yhteyttä VaxigripTetra-rokotteeseen ei ole kuitenkaan osoitettu.

- **Veri ja imukudos**

Ohimenevä trombosytopenia ⁽¹⁾, lymfadenopatia ⁽¹⁾

- **Hermosto**

Parestesia ⁽¹⁾, Guillain-Barrén oireyhtymä (GBS), neuriitti, neuralgia, kouristuskohtaukset, enkefalomyeliitti

- **Verisuonisto**

Vaskuliitti, kuten Henoch-Schonleinin purppura, joihin liittyy joissakin tapauksissa ohimeneviä munuaissoireita

⁽¹⁾ Näitä haittatapahtumia ilmoitettiin kliinisissä tutkimuksissa vain tietyissä ikäryhmissä (ks. Haittavaikutusten taulukointi yhteenveto).

Muut erityisryhmät

Rajallisella määrällä tutkittavia, joilla oli muita samanaikaisia sairauksia ja jotka tulivat mukaan kliinisiin tutkimuksiin, VaxigripTetra-rokotteen havaittu turvallisuusprofiili ei eronnut yleispopulaatiossa havaitusta turvallisuusprofiilista. Lisäksi Vaxigrip-rokotteesta munuaissuunnitelma- ja astmapotilailla tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu merkittäviä eroja Vaxigrip-rokotteen turvallisuusprofiilissa näissä potilasryhmissä.

- Raskaana olevat naiset

Etelä-Afrikassa ja Malissa tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raskaana olevilla naisilla, jotka saivat Vaxigrip-rokotteen (ks. kohdat 4.6 ja 5.1), 7 päivän kuluessa rokotteen antamisesta ilmoitettujen, tutkimussuunnitelman mukaisesti arvioitujen paikallisten ja systeemisten reaktioiden esiintymistiheydet vastasivat esiintymistiheyksiä, joita ilmoitettiin aikuisilla tutkittavilla Vaxigrip-rokotteen kliinisten tutkimusten aikana. Eteläafrikkalaisessa tutkimuksessa paikalliset reaktiot olivat yleisempiä Vaxigrip-ryhmässä kuin lumevalmistetta saaneiden ryhmässä sekä HIV-negatiivisessa että HIV-positiivisessa kohortissa. Kummassakaan kohortissa ei todettu merkittäviä eroja tutkimussuunnitelman mukaisesti arvioituissa reaktioissa Vaxigrip- ja lumeryhmien välillä.

Yhdessä Suomessa VaxigripTetra-rokotteella tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui raskaana olevia naisia (ks. kohdat 4.6 ja 5.1), 7 vuorokauden kuluessa VaxigripTetra-rokotteen antamisesta ilmoitettujen, tutkimussuunnitelman mukaisesti arvioitujen paikallisten ja systeemisten reaktioiden esiintymistiheydet vastasivat esiintymistiheyksiä, joita oli ilmoitettu VaxigripTetra-rokotetta koskevien kliinisten tutkimusten aikana aikuisilla tutkittavilla, jotka eivät olleet raskaana, vaikka joitakin haittavaikutuksia ilmeni enemmän (kipu injektio kohdassa, huonovointisuus, vilunväristykset, päänsärky, lihaskipu).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

VaxigripTetra-rokotetta käytettäessä on ilmoitettu tapauksista, joissa sitä on annettu suositeltua annosta enemmän (yliannostus). Kun haittavaikutuksista ilmoitettiin, tiedot olivat VaxigripTetra-rokotteen kohdassa 4.8 kuvatussa tiedossa olevan turvallisuusprofiilin mukaisia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Influenssarokotteet ATC-koodi: J07BB02

Vaikutusmekanismi

VaxigripTetra tarjoaa aktiivisen immunisaation neljää rokotteen sisältämää influenssaviruskanta (kahta A-alatyyppejä ja kahta B-tyyppejä) vastaan.

VaxigripTetra saa aikaan humoraalisia vasta-aineita hemagglutiniineja vastaan 2–3 viikon sisällä. Nämä vasta-aineet neutralisoivat influenssavirukset.

Tietyt hemagglutinaation inhibition (HAI) vasta-ainetittereiden pitoisuudet inaktivoitujen influenssavirusten rokotuksen jälkeen eivät ole korreloineet influenssataudilta suojaamisen kanssa, mutta HAI-vasta-ainetittereitä on käytetty rokotteen aktiivisuuden mittarina. Joissakin ihmisille tehdyissä altistustutkimuksissa tasolla $\geq 1:40$ olevat HAI-vasta-ainetitterit ovat olleet yhteydessä influenssataudilta suojaamisen kanssa maksimissaan 50 %:lla tutkittavista.

Koska influenssavirukset kehittyvät jatkuvasti, WHO tarkastaa vuosittain rokotteesen valitut viruskannat.

Vuosittaista VaxigripTetra-rokotuksen uudelleen ottamista ei ole tutkittu. Kolmivalenttista rokotetta koskevan kliinisen kokemuksen perusteella vuosittainen influenssarokotteen uudelleen ottaminen on kuitenkin suositeltavaa, huomioiden rokotteen tarjoaman immuniteetin kesto ja se, että influenssaviruksen kiertävät kannat saattavat muuttua vuodesta toiseen.

VaxigripTetra-rokotteen teho

Pediatriset potilaat

- 6–35 kuukauden ikäiset lapset (aktiivinen immunisaatio):

VaxigripTetra -rokotteen tehoa laboratoriovarmennetun influenssan kaltaisen sairauden ehkäisyssä, jonka aiheutti mikä tahansa A ja/tai B kanta sekä rokotteen kanssa samankaltainen kanta (määritettiin sekvensoinnilla), arvioitiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joka tehtiin neljällä alueella (Africassa, Aasiassa, Latinalaisessa Amerikassa ja Euroopassa) neljän influenssakauden aikana. Tutkimukseen osallistui yli 5 400 6–35 kuukauden ikäistä lasta, jotka saivat kaksi annosta (0,5 ml) VaxigripTetra-rokotetta (N = 2 722) tai lumelääkettä (N = 2 717) 28 vuorokauden välein.

Laboratoriovarmennetuksi influenssaksi määritettiin influenssan kaltainen sairaus (influenza-like illness, ILI) (vähintään 38 °C:n kuume (joka kestää vähintään 24 tuntia) ja samanaikaisesti vähintään yksi seuraavista oireista: yskä, nenän tukkoisuus, voimakas nuha, nielutulehdus, korvatulehdus,

oksentelu tai ripuli), joka varmistettiin laboratorionäytteiden käänteiskopiointipolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja/tai virusviljelyllä.

Taulukko 1: Influenssan ilmaantumisosuus ja VaxigripTetra-rokotteen teho laboratoriovarmennettua influenssatautiä vastaan 6–35 kuukauden ikäisillä lapsilla

	VaxigripTetra (N = 2 584)		Lumelääke (N = 2 591)		Teho
	n	Influenssan ilmaantumisosuus (%)	n	Influenssan ilmaantumisosuus (%)	% (kaksipuolinen 95 %:n CI)
Laboratoriovarmennettujen influenssatautiä aiheuttajat:					
- Mikä tahansa A- tai B-tyyppin influenssa	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24; 61,66)
- Rokotteen sisältämien kantojen kanssa samankaltaiset viruskannat	26	1,01	85	3,28	69,33 (51,93; 81,03)

N = analysoitujen lasten lukumäärä (koko joukko)

n = taulukossa mainitun kohdan mukaisten tutkittavien lukumäärä

CI = luottamusväli

Lisäksi ennalta määritelty täydentävä analyysi osoitti, että VaxigripTetra -rokote esti 56,6 % (95 %:n luottamusväli 37,0; 70,5) vaikeista minkä tahansa kannan aiheuttamista laboratoriovarmennetuista influenssataudeista ja 71,7 % (95 %:n luottamusväli 43,7; 86,9) vaikeista rokotteen kanssa samankaltaisten kantojen aiheuttamista laboratoriovarmennetuista influenssataudeista. Tämän lisäksi VaxigripTetra -rokotetta saaneilla tutkittavilla oli 59,2 % (95 %:n luottamusväli 44,4; 70,4) pienempi todennäköisyys saada hoitoa edellyttävä influenssatauti kuin lumelääkettä saaneilla tutkittavilla.

Vaikeaksi laboratoriovarmennetuksi influenssataudiksi määriteltiin laboratorionäytteiden käänteiskopiointipolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja/tai virusviljelyllä varmistettu influenssan kaltainen sairaus (ILI), johon liittyi vähintään yksi seuraavista:

- yli 39,5 °C:n kuume alle 24 kuukauden ikäisillä tutkittavilla tai vähintään 39,0 °C:n kuume vähintään 24 kuukauden ikäisillä tutkittavilla
- ja/tai vähintään yksi merkittävä influenssan kaltaisen sairauden (ILI) oire, joka estää päivittäisiä toimia (yskä, nenän tukkoisuus, voimakas nuha, nielutulehdus, korvatulehdus, oksentelu, ripuli)
- ja/tai yksi seuraavista tapahtumista: akuutti välikorvan tulehdus, akuutti alempien hengitysteiden infektio (keuhkokuume, bronkioliitti, keuhkoputkitulehdus, kuristustauti), sairaalahoito.

- 3–8-vuotiaat lapset (aktiivinen immunisaatio):

3–8-vuotiailla lapsilla havaittujen immuunivasteiden perusteella VaxigripTetra -rokotteen tehon odotetaan olevan tässä populaatiossa vähintään samanlainen kuin 6–35 kuukauden ikäisillä lapsilla havaitun rokotteen tehon (ks. kohta ”6–35 kuukauden ikäiset lapset” edellä ja ”VaxigripTetra -rokotteen immunogeenisuus” jäljempänä).

- Raskauden aikana rokotetuille naisille syntyneet alle 6 kuukauden ikäiset lapset (passiivinen suoja):

Alle 6 kuukauden ikäisillä lapsilla on suuri riski sairastua influenssaan, joka vaatii usein sairaalahoitoa. Influenssarokotteita ei kuitenkaan ole tarkoitettu aktiiviseen immunisaatioon tässä ikäryhmässä.

Tehoa ei ole tutkittu toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana yhden 0,5 ml VaxigripTetra-annoksen saaneiden naisten lapsilla, mutta teho on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana yhden 0,5 ml annoksen kolmivalenttista inaktivoitua

influenssarokotetta (Vaxigrip) saaneiden naisten lapsilla, ja tulokset voidaan ekstrapoloida VaxigripTetra-valmisteele.

Kolmivalentin inaktivoidun influenssarokotteen (Vaxigrip) tehoa ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana rokotettujen naisten lapsilla ei ole tutkittu näissä tutkimuksissa. Ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tarvittavaa influenssarokotusta ei pidä lykätä (ks. kohta 4.6).

Malissa, Nepalissa ja Etelä-Afrikassa tehdyissä satunnaistetuissa, kontrolloiduissa vaiheen IV kliinisissä tutkimuksissa noin 5 000 raskaana olevaa naista sai Vaxigrip-rokotteen (kolmivalenttinen influenssarokote, joka ei sisällä tiomersaalia) ja noin 5 000 raskaana olevaa naista sai lumevalmistetta tai vertailurokotteen (tetraivalentin meningokokkikonjugaattirokotteen) toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Näissä kolmessa tutkimuksessa rokotteen tehoa raskaana olevilla naisilla laboratoriovarmennettun influenssan ennaltaehkäisyssä arvioitiin toissijaisena päätetapahtumana.

Malissa ja Etelä-Afrikassa tehdyt tutkimukset osoittivat Vaxigrip-rokotteen tehon influenssan ennaltaehkäisyssä näiden raskauskolmannesten aikana rokotteen saaneilla naisilla (ks. taulukko 2). Nepalissa tehdyssä tutkimuksessa Vaxigrip-rokotteen tehoa influenssan ennaltaehkäisyssä näiden raskauskolmannesten aikana rokotteen saaneilla naisilla ei osoitettu.

Taulukko 2: Influenssan ilmaantumisosuus ja Vaxigrip-rokotteen teho laboratoriovarmennettua influenssaa vastaan raskaana olevilla naisilla

	Influenssan ilmaantumisosuus (mikä tahansa A- tai B-tyypin influenssa), % (n/N)		Vaxigrip-rokotteen teho, % (95 %-n CI)
	Kolmivalenttinen influenssarokote	Vertailurokote*	
Mali	0,5 (11 / 2 108)	1,9 (40 / 2085)	70,3 (42,2–85,8)
	Kolmivalenttinen influenssarokote	Lumevalmiste	
Etelä-Afrikka	1,8 (19 / 1 062)	3,6 (38 / 1 054)	50,4 (14,5–71,2)

* Meningokokkirokote

N: analysoitujen raskaana olevien naisten lukumäärä

n: niiden tutkittavien lukumäärä, joilla oli laboratoriovarmennettu influenssa

CI: luottamusväli

Samoissa Malissa, Nepalissa ja Etelä-Afrikassa tehdyissä satunnaistetuissa, kontrolloiduissa vaiheen IV kliinisissä tutkimuksissa seurattiin noin 6 kuukauden ikään saakka 4 530 lasta 4 898 lapsesta (92 %), joiden äidit olivat saaneet Vaxigrip-rokotteen (kolmivalenttisen influenssarokotteen, joka ei sisältänyt tiomersaalia) ja 4 532 lasta 4 868 lapsesta (93 %), joiden äidit olivat saaneet lumevalmistetta tai vertailurokotteen (tetraivalentin meningokokkikonjugaattirokotteen) (ks. taulukko 3) toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Tutkimuksissa varmistettiin Vaxigrip-rokotteen teho influenssan ennaltaehkäisyssä näiden raskauskolmannesten aikana rokotteen saaneiden naisten lapsilla syntymästä noin 6 kuukauden ikään saakka. Näihin tutkimuksiin ei otettu mukaan ensimmäisellä raskauskolmanneksella olevia naisia; Vaxigrip-rokotteen tehoa lapsilla, joiden äidit olivat saaneet rokotteen ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ei siten voitu arvioida.

Taulukko 3: Influenssan ilmaantumisosuus ja Vaxigrip-rokotteen teho laboratoriovarmennettua influenssaa vastaan raskauden aikana rokotteen saaneiden naisten lapsilla

	Influenssan ilmaantumisosuus (mikä tahansa A- tai B-tyyppin influenssa), % (n/N)		Vaxigrip-rokotteen teho, % (95 %:n CI)
	Kolmivalenttinen influenssarokote	Vertailurokote*	
Mali	2,4 (45 / 1 866)	3,8 (71 / 1 869)	37,3 (7,6–57,8)
	Kolmivalenttinen influenssarokote	Lumevalmiste	
Nepal	4,1 (74 / 1 820)	5,8 (105 / 1 826)	30,0 (5–48)
Etelä-Afrikka	1,9 (19 / 1 026)	3,6 (37 / 1 023)	48,8 (11,6–70,4)

* Meningokokkrokote

N: analysoitujen lasten lukumäärä

n: niiden tutkittavien lukumäärä, joilla oli laboratoriovarmennettu influenssa

CI: luottamusväli

Tehoa koskevat tiedot viittaavat siihen, että rokotteen saaneiden äitien lapsilla suoja heikkenee ajan kuluessa syntymän jälkeen.

Etelä-Afrikassa tehdyssä tutkimuksessa rokotteen teho oli suurin 8 viikon ikäisillä tai sitä nuoremmilla lapsilla (85,8 % [95 %:n luottamusväli 38,8–98,4]) ja se heikkeni ajan myötä; rokotteen teho oli 25,5 % (95 %:n luottamusväli -67,9–67,8) 8-16 viikon ikäisillä lapsilla ja 30,4 % (95 %:n luottamusväli -154,9–82,6) 8-24 viikon ikäisillä lapsilla.

Myös Malissa tehdyssä tutkimuksessa kolmivalenttisen inaktivoitun influenssarokotteen teho oli yleensä suurempi lapsilla ensimmäisten neljän kuukauden aikana syntymän jälkeen, ja viidennen seurantakuukauden aikana teho oli pienempi ja kuudennen kuukauden aikana teho oli heikentynyt selvästi, eikä suojaa ollut enää havaittavissa.

Influenssatautia ennaltaehkäisevää vaikutusta voidaan odottaa vain silloin, kun lapsi altistuu kannoille jotka sisältyvät äidille annettuun rokotteeseen.

VaxigripTetra-rokotteen immunogeenisuus

18–60-vuotiailla aikuisilla, yli 60-vuotiailla iäkkäillä henkilöillä, 3–8-vuotiailla ja 6–35 kuukauden ikäisillä lapsilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa arvioitiin VaxigripTetra-rokotteen immuunivastetta HAI:n keskimääräisen geometrisen vasta-ainetitterin (GMT) osalta päivänä 21 (aikuksilla) ja päivänä 28 (lapsilla), HAI-serokonversiosuhteen osalta (nelinkertainen kohoaminen keskinäisessä titterissä tai muutos havaitsemattomissa olevalta tasolta [< 10] ≥ 40 :n keskinäiseen titteriin), ja HAI:n GMT-suhde (titteri rokotuksen jälkeen/ennen rokotusta).

Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa, joka tehtiin 18–60-vuotiaille aikuisille ja 9–17-vuotiaille lapsille, kuvattiin VaxigripTetra-rokotteen immuunivastetta HAI:n keskimääräisen geometrisen vasta-ainetitterin (GMT) osalta päivänä 21. Toisessa 9–17-vuotiaille lapsille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa kuvattiin VaxigripTetra-rokotteen immuunivastetta.

Yhdessä raskaana olevilla naisilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa kuvattiin VaxigripTetra-rokotteen aikaansaamaa immuunivastetta HAI:n GMT:n osalta päivänä 21, HAI-serokonversion osalta ja HAI:n GMT-suhteen (GMTR) osalta yhden annoksen jälkeen annettuna toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Tässä tutkimuksessa arvioitiin kulkeutumista istukan läpi käyttämällä äidin veren ja napaveren HAI:n GMT-arvoja sekä napaveren ja äidin veren HAI:n GMT-arvojen välistä suhdetta synnytyksen yhteydessä.

VaxigripTetra sai aikaan merkittävän immuunivasteen neljälle rokotteen sisältämälle influenssakannalle.

Aikuiset ja iäkkäät

Yhteensä 832 18–60-vuotiaalta aikuiselta ja 831 yli 60-vuotiaalta iäkkäältä määritettiin immuunivaste yhden VaxigripTetra-rokoteannoksen jälkeen.

Immunogeenisuustulokset on esitetty alla olevassa taulukossa:

Taulukko 4: Immunogeenisuustulokset 18–60-vuotiailta aikuisilla ja yli 60-vuotiailta iäkkäillä

Antigeenikanta	18–60-vuotiaat	Yli 60-vuotiaat
	N = 832	N = 831
GMT-arvo (95 % :n CI)		
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 % :n CI) ^(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-arvo (95 % :n CI) ^(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 = tutkittavien lukumäärä, joista oli käytettävissä tiedot tutkittavan päätetapahtuman osalta

GMT-arvo: geometrinen keskiarvotiteri (Geometric Mean Titer); CI: luottamusväli;

(a) N = 833 18–60-vuotiaiden ryhmän osalta

(b) N = 832 yli 60-vuotiaiden ryhmän osalta

(c) SC: serokonversio tai merkittävä kohoaminen: niiden tutkittavien osalta, joilla rrokotusta edeltävä titteri < 10 (1/dil), niiden tutkittavien suhteellinen osuus, joiden rrokotuksen jälkeinen titteri ≥ 40 (1/dil) ja niiden tutkittavien osalta, joilla rrokotusta edeltävä titteri ≥ 10 (1/dil), niiden tutkittavien suhteellinen osuus, joilla oli vähintään nelinkertainen lisäys rrokotusta edeltävästä titteristä rrokotuksen jälkeiseen titteriin

(d) GMTR: Yksittäisten geometrsten keskiarvotittereiden suhde (rrokotuksen jälkeiset/rrokotusta edeltävät titterit)

Raskaana olevat naiset ja transplantaalinen kulkeutuminen

Yhteensä 230 raskaana olevaa naista sai VaxigripTetra-rokotteen toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana (raskausviikoilla 20–32).

Taulukossa 5 on esitetty HAI-menetelmällä arvioidut immunogeenisuustulokset raskaana olevilla naisilla 21 vuorokautta VaxigripTetra-rokotuksen jälkeen.

Taulukko 5: HAI-menetelmällä arvioidut immunogeenisuustulokset raskaana olevilla naisilla 21 vuorokautta VaxigripTetra-rokotuksen jälkeen

Antigeenikanta	Nelivale ntinen influenssarokote N = 216
GMT-arvo (95 % :n CI)	
A (H1N1)*	525 (466; 592)
A (H3N2)*	341 (286; 407)
B1 (Victoria)*	568 (496; 651)

B2 (Yamagata)*	993 (870; 1 134)
	≥ 4-kertainen nousu, n (%) ^(a)
A (H1N1)*	38,0 (31,5; 44,8)
A (H3N2)*	59,3 (52,4; 65,9)
B1 (Victoria)*	61,1 (54,3; 67,7)
B2 (Yamagata)*	59,7 (52,9; 66,3)
	GMTR-arvo (95 %-n CI) ^(b)
A (H1N1)*	3,81 (3,11; 4,66)
A (H3N2)*	8,63 (6,85; 10,9)
B1 (Victoria)*	8,48 (6,81; 10,6)
B2 (Yamagata)*	6,26 (5,12; 7,65)

*A/H1N1: kannan A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09 kaltainen virus; A/H3N2: kannan A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) kaltainen virus;

B1: kannan B/Brisbane/60/2008 kaltainen virus (B/Victoria-haara);

B2: kannan B/Phuket/3073/2013 kaltainen virus (B/Yamagata-haara)

N: tutkittavien lukumäärä, joista oli käytävissä tiedot tutkittavan päätetapahuman osalta

GMT-arvo: geometrinen keskiarvotitteri; CI: luottamusväli

(a) SC: serokonversio tai merkittävä nousu: tutkittavilla, joilla rokotusta edeltävä titteri oli < 10 (1/dil), luvut kuvaavat niiden tutkittavien osuutta, joilla rokotuksen jälkeinen titteri oli ≥ 40 (1/dil), ja tutkittavilla, joilla rokotusta edeltävä titteri oli ≥ 10 (1/dil), luvut kuvaavat niiden tutkittavien osuutta, joilla rokotuksen jälkeinen titteri oli vähintään nelinkertainen verrattuna rokotusta edeltävään titteriin

(b) GMTR-arvo: yksittäisten geometrinen keskiarvotitterien suhde (rokotuksen jälkeiset/rokotusta edeltävät titterit)

Taulukossa 6 on esitetty immunogeenisuutta kuvaava arviointi, joka on tehty HAI-menetelmällä synnytyksen yhteydessä otetusta äidin verinäytteestä (BL03M), napaverinäytteestä (BL03B) sekä istukan läpi kulkeutumisesta (BL03B/BL03M).

Taulukko 6: Synnytyksen yhteydessä HAI-menetelmällä tehty VaxigripTetra-valmisteen immunogeenisuutta kuvaava arviointi

Antigeenikanta	Nelivalenttinen influenssarokote N = 178
	BL03M (äidin veri)† GMT-arvo (95 %-n CI)
A (H1N1)*	304 (265; 349)
A (H3N2)*	178 (146; 218)
B1 (Victoria)*	290 (247; 341)
B2 (Yamagata)*	547 (463; 646)
	BL03B (napaveri)** GMT-arvo (95 %-n CI)
A (H1N1)*	576 (492; 675)
A (H3N2)*	305 (246; 379)
B1 (Victoria)*	444 (372; 530)
B2 (Yamagata)*	921 (772; 1 099)
	Kulkeutumisen istukan läpi BL03B/BL03M§ GMT-arvo (95 %-n CI)
A (H1N1)*	1,89 (1,72; 2,08)
A (H3N2)*	1,71 (1,56; 1,87)
B1 (Victoria)*	1,53 (1,37; 1,71)
B2 (Yamagata)*	1,69 (1,54; 1,85)

N: tutkittavien lukumäärä, joista oli käytävissä tiedot tutkittavan päätetapahuman osalta: naiset, jotka saivat nelivalenttisen influenssarokotteen ja synnyttivät vähintään 2 viikon kuluttua injektion saamisesta ja joilta oli saatavilla synnytyksen yhteydessä otetut näytteet napaverestä ja äidin verestä.

*A/H1N1: kannan A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09 kaltainen virus; A/H3N2: kannan A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) kaltainen virus;

B1: kannan B/Brisbane/60/2008 kaltainen virus (B/Victoria-haara)

B2: kannan B/Phuket/3073/2013 kaltainen virus (B/Yamagata-haara)

§ Jos äiti synnyttää X lasta, hänen titteriarvonsa lasketaan X kertaa

Synnytyksen yhteydessä otetussa napaverinäytteessä vasta-aineiden määrä oli korkeampi äidin verinäytteeseen verrattuna, mikä vastaa sitä, että vasta-aineet kulkeutuvat istukan läpi äidistä

vastasyntyneeseen, kun nainen on saanut VaxigripTetra-rokotteen toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Nämä tiedot ovat yhdenmukaisia sen kanssa, että Malissa, Nepalissa ja Etelä-Afrikassa tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu lasten saaneen syntymästä noin 6 kuukauden ikään asti kestävästä passiivisen suojan, kun naiset saivat Vaxigrip-rokotteen toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. alakohta "VaxigripTetra-rokotteen teho").

Pediatriset potilaat

– 9–17-vuotiaat lapset:

Yhteensä 429 9–17-vuotiaalla lapsella, jotka saivat yhden annoksen VaxigripTetra-rokotetta, immuunivaste neljää rokotteeseen sisältämää kantaa vastaan oli samanlainen kuin 18–60-vuotiailla aikuisilla aikaansaatu immuunivaste.

– 6 kuukauden – 8-vuoden ikäiset lapset:

Yhteensä 863 3–8-vuotiaasta lasta sai joko yhden tai kaksi annosta VaxigripTetra- tai Vaxigrip-rokotetta riippuen siitä, olivatko he saaneet aiemmin influenssarokotuksia.

Lapsilla, jotka saivat yhden tai kaksi annosta VaxigripTetra-rokotetta, ilmeni samanlainen immuunivaste viimeisen annosaikataulun annoksen jälkeen.

VaxigripTetra-rokotteen tehon lisäksi VaxigripTetra-rokotteen kahden 0,5 ml annoksen immunogeenisuutta arvioitiin HAI-menetelmällä 28 vuorokauden kuluttua viimeisestä VaxigripTetra-injektiosta 341:llä 6–35 kuukauden ikäisellä lapsella.

Immunogeenisuustulokset on esitetty alla olevassa taulukossa:

Taulukko 7: Immunogeenisuustulokset 6 kuukauden – 8-vuotiailla lapsilla

Antigeenikanta	6–35 kuukauden ikäiset N = 341	3–8-vuotiaat N = 863
GMT-arvo (95 % :n CI)		
A (H1N1)	641 (547; 752)	971 (896; 1 052)
A (H3N2)	1 071 (925; 1 241)	1 568 (1 451; 1 695)
B (Victoria)	623 (550; 706)	1 050 (956; 1 154)
B (Yamagata) ^(a)	1 010 (885; 1 153)	1 173 (1 078; 1 276)
SC % (95 % :n CI) ^(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-arvo (95 % :n CI) ^(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=tutkittavien lukumäärä, joista oli käytettävissä tiedot tutkitun päätetapahtuman osalta

GMT-arvo: geometrinen keskiarvotitteri (Geometric Mean Titer); CI: luottamusväli

(a) N = 862 3–8-vuotiaiden ryhmän osalta

(b) SC: serokonversio tai merkittävä kohoaminen: niiden tutkittavien osalta, joilla rokotusta edeltävä titteri < 10 (1/dil), niiden tutkittavien suhteellinen osuus, joiden rokotuksen jälkeinen titteri ≥ 40 (1/dil) ja niiden tutkittavien osalta, joilla rokotusta edeltävä titteri ≥ 10 (1/dil), niiden tutkittavien suhteellinen osuus, joilla oli vähintään nelinkertainen lisäys rokotusta edeltävästä titteristä rokotuksen jälkeiseen titteriin

(c) GMTR: Yksittäisten geometrinen keskiarvotittereiden suhde (rokotuksen jälkeiset/rokotusta edeltävät titterit)

Nämä immunogeenisuustulokset tukevat tästä populaatiosta saatavilla olevia rokotteiden tehoa koskevia tietoja (ks. kohta VaxigripTetra-rokotteen teho).

5.2 Farmakokineetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa ja paikallista toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Puskuriliuos:

- Natriumkloridi
- Kaliumkloridi
- Dinatriumfosfaattidihydraatti
- Kaliumdihydrogeenifosfaatti
- Injektioihin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

1 vuosi.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä. Säilytä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

0,5 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa kiinteä neula, männän pysäytin (elastomeeri klorobutyylä tai bromobutyylä) – pakkauskoot: 1, 10 tai 20.

0,5 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), männän pysäytin (elastomeeri bromobutyylä) ja kärkisuojuus.

- Pakkauskoot: 1, 10 tai 20 esitäytettyä ruiskua, joissa ei ole neuloja.
- Pakkauskoot: 1 tai 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on erilliset neulat (ruostumatonta terästä) ja niiden turvasuojukset (polykarbonaattia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Rokotteen pitää antaa lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen injisointia.

Ravistettava ennen käyttöä.

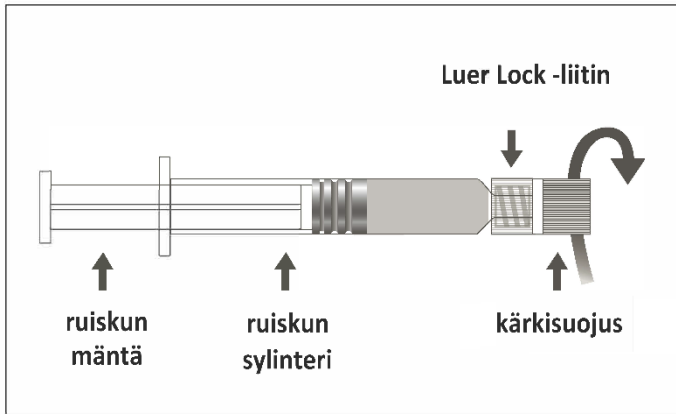
Valmistelut ennen antamista

Injektionestettä (suspensio) sisältävä ruisku on tarkastettava silmämääräisesti ennen antamista. Jos injektionesteessä on vierashiukkasia, ruisku vuotaa, mäntä on aktivoitunut ennenaikaisesti tai kärkisuojuus on viallinen, esitäytetty ruisku on hävitettävä.

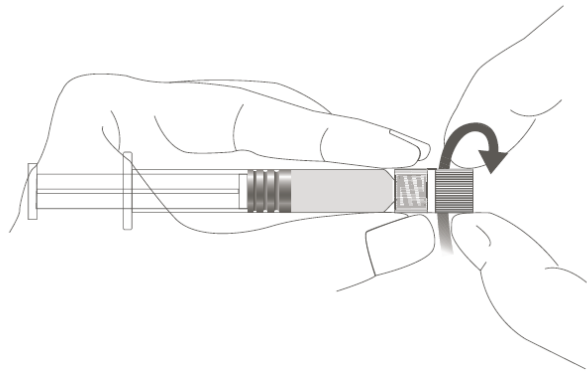
Ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten, eikä sitä saa käyttää uudelleen.

Esitetyt Luer Lock -ruiskun käyttöohjeet:

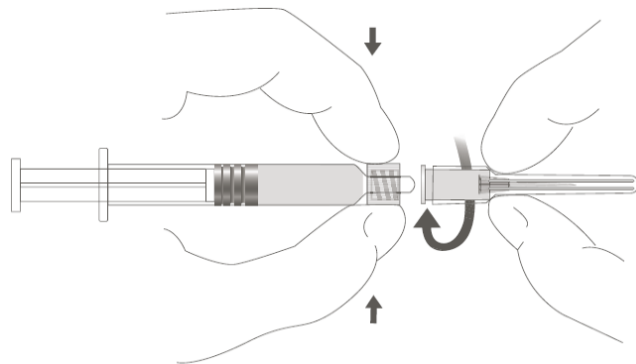
Kuva A: Luer Lock -ruisku, jossa on jäykkä kärkisuojus



Vaihe 1: Pidä toisella kädellä kiinni Luer Lock -liittimestä (älä pidä kiinni ruiskun männästä tai sylinteristä) ja poista kärkisuojus kiertämällä sitä.

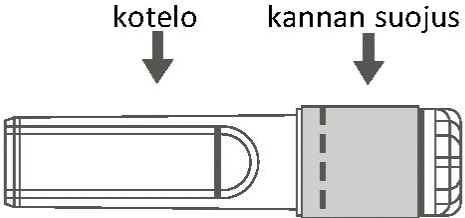
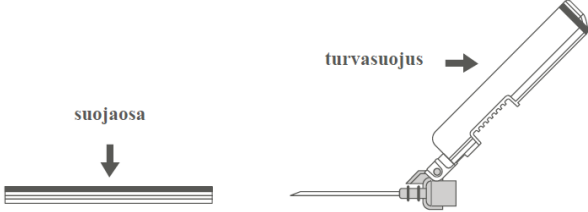


Vaihe 2: Kiinnitä neula ruiskuun kiertämällä neulaa varovasti ruiskun Luer Lock -liittimeen, kunnes tunnet vähäisen vastuksen.



<Ohjeet turvaneulan käytölle esitetyt Luer Lock -ruiskun kanssa:

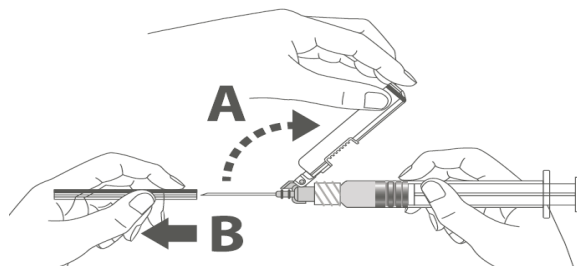
Valmistele Luer Lock -ruisku ja neula kiinnittämistä varten noudattaen edellä esitettyjä vaiheita 1 ja 2.

Kuva B: Turvaneula (kotelossa)	Kuva C: Turvaneulan osat (valmisteltuna käyttöä varten)
	

Vaihe 3: Poista turvaneulan kotelo vetämällä kohtisuoraan. Neula on turvasuojuksen ja suojaosan sisällä.

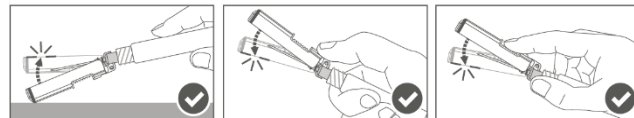
Vaihe 4:

A: Käännä turvasuojusta poispäin neulasta, kohti ruiskun sylinteriä kuvassa esitettyyn asentoon.
B: Poista suojaosa vetämällä kohtisuoraan.



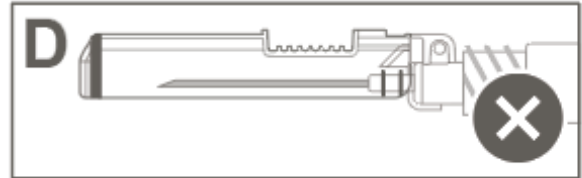
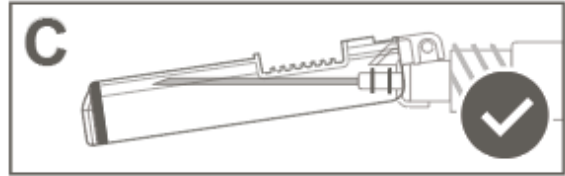
Vaihe 5: Kun pistos on annettu, lukitse (aktivoi) turvasuojus käyttämällä jotakin kolmesta (3) **yhden käden** tekniikasta, jotka on esitetty kuvassa, eli aktivoinnilla pintaa vasten, peukalolla tai sormella.

Huomaa: Aktivointi on onnistunut, kun kuulet ja/tai tunnet naksahduksen.



Vaihe 6: Tarkasta turvasuojuksen aktivoituminen silmämääräisesti. Turvasuojuksen on oltava **täysin lukkiutunut (aktivoitunut)**, kuten kuvassa C on esitetty.

Kuvassa D on turvasuojus, joka **EI ole täysin lukkiutunut (ei ole aktivoitunut)**.



Varoitus: Älä yritä poistaa turvalaitteen lukitusta (peruuttaa turvalaitteen aktivointia) ottamalla neula väkisin pois turvasuojuksesta.>

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Pasteur Europe
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33654

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.11.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.06.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.06.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

VaxigripTetra, injektionsvätska, suspension i förfylld spruta
Vaccin mot influensa (spjälkat virus), inaktiverat

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Influenzavirus (inaktiverat, spjälkat) av följande stammar*:

A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09 - liknande stam (A/Victoria/4897/2022, IVR-238)
..... 15 mikrogram HA**

A/Thailand/8/2022 (H3N2) - liknande stam (A/California/122/2022, SAN-022).....
..... 15 mikrogram HA**

B/Austria/1359417/2021 - liknande stam (B/Michigan/01/2021, vildtyp)..... 15 mikrogram HA**

B/Phuket/3073/2013 - liknande stam (B/Phuket/3073/2013, vildtyp) 15 mikrogram HA**

Per 0,5 ml-dos

* framställda ur befruktade hönsägg från friska flockar

** hemagglutinin

Detta vaccin överensstämmer med rekommendation från WHO (norra hemisfären) och beslut inom EU för säsongen 2024/2025.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

VaxigripTetra kan innehålla spår av ägg, såsom ovalbumin, samt av neomycin, formaldehyd och oktinoxinol-9, som används under tillverkningsprocessen (se avsnitt 4.3).

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta.

Vaccinet är efter försiktig omskakning en färglös, opaliserande vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

VaxigripTetra är avsett för att förebygga influensa orsakad av de två subtyper av influensa A virus och två typer av influensa B virus som finns i vaccinet för:

- aktivt immunisering av vuxna, inklusive gravida kvinnor, och barn från 6 månader och uppåt
- passivt skydd av nyfödda och spädbarn under 6 månader efter vaccinering av gravida kvinnor (se avsnitt 4.4, 4.6 och 5.1)

Användning av VaxigripTetra ska bedömas på basis av officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Baserat på klinisk erfarenhet av trivalenta vacciner rekommenderas årlig revaccinering med influensavaccin, med tanke på immunitetens varaktighet samt att cirkulerande stammar av influensavirus kan ändras från år till år.

Vuxna: en dos på 0,5 ml

Pediatrisk population

- Barn mellan 6 månader och 17 år: en dos på 0,5 ml.
Barn under 9 år som inte tidigare vaccinerats bör ges en andra dos på 0,5 ml efter en tidsperiod på minst 4 veckor.
- Barn under 6 månader: Säkerhet och effekt av VaxigripTetra (aktiv immunisering) har inte fastställts. Inga tillgängliga data.
En 0,5 ml dos som ges till gravida kvinnor kan skydda nyfödda och spädbarn under 6 månader, men vaccinet ger inte passivt skydd till alla dessa spädbarn (se avsnitt 5.1).

Administreringsätt

Vaccinet ska ges som intramuskulär eller subkutan injektion.

De rekommenderade ställena för intramuskulär injektion är den anterolaterala delen av låret (eller deltamuskeln om muskelmassan är tillräcklig) på barn mellan 6 och 35 månader eller deltamuskeln på barn från 36 månaders ålder och på vuxna.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot eventuella rests substanser såsom ägg (ovalbumin eller hönsproteiner), neomycin, formaldehyd och oktoxinol-9.

Vaccinationen bör skjutas upp vid måttlig eller allvarlig febersjukdom eller akut sjukdom.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Liksom med alla injicerbara vacciner bör lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas lätt tillgänglig om en anafylaktisk reaktion skulle inträffa efter administrering av vaccinet.

VaxigripTetra får under inga omständigheter administreras intravaskulärt.

Som för andra vacciner som administreras intramuskulärt bör vaccinet administreras med försiktighet hos patienter med trombocytopeni eller blödningssjukdom eftersom blödning kan uppstå efter intramuskulär administrering hos dessa patienter.

Synkope (svimning) kan förekomma efter, eller till och med före, vaccinationen som en psykogen reaktion på nålsticket. Det ska finnas rutiner på plats för att förebygga skador vid svimning och för att hantera svimningsreaktioner.

VaxigripTetra är avsett att ge skydd mot de influensavirusstammar som använts för att framställa vaccinet.

Liksom för andra vacciner finns risken att vaccination med VaxigripTetra inte ger skydd hos alla patienter.

Vaccinet ger inte passivt skydd till alla barn under 6 månader vars mödrar fått vaccinet under graviditeten (se avsnitt 5.1).

Antikropssvaret kan vara otillräckligt hos patienter med endogen eller iatrogen immunosuppression.

Interferens med serologisk testning

Se avsnitt 4.5.

VaxigripTetra innehåller kalium och natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol kalium (39 mg) och mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill ”kaliumfritt” och ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med VaxigripTetra.

VaxigripTetra kan ges samtidigt som andra vacciner beroende på den kliniska erfarenheten av Vaxigrip. Separata injektionsställen och separata sprutor ska användas vid samadministrering.

Immunsvaret hos patienter som behandlas med immunsuppressiva medel kan vara reducerat.

Efter vaccination mot influensa har falskt positiva resultat rapporterats vid serologiska undersökningar med ELISA för detektion av antikroppar mot HIV1, hepatit C och särskilt HTLV1. Western Blot-analys motbevisar de falskt positiva ELISA-resultaten. Dessa övergående falskt positiva reaktionerna kan bero på vaccinet IgM-svar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Gravida kvinnor löper hög risk för influensarelaterade komplikationer, inklusive förtida förlossningsarbete och prematur förlossning, inläggning på sjukhus och död. Influensavaccin ska ges till gravida kvinnor.

VaxigripTetra kan användas i alla stadier av graviditeten. Vad gäller säkerheten hos inaktiverade influensavacciner finns ett större dataunderlag tillgängligt för andra och tredje trimestern än för den första trimestern. Data från global användning av inaktiverade influensavacciner, inklusive VaxigripTetra och Vaxigrip (trivalent inaktiverat influensavaccin), tyder emellertid inte på att vaccinet skulle ha några skadliga effekter på foster eller mödrar. Detta stämmer överens med observationerna i en klinisk studie där VaxigripTetra och Vaxigrip administrerades till gravida kvinnor under andra eller tredje trimestern (230 exponerade graviditeter och 231 levande födda för Vaxigrip Tetra samt 116 exponerade graviditeter och 119 levande födda för Vaxigrip).

Data från fyra kliniska studier i vilka trivalent inaktiverat influensavaccin (tiomersalfritt Vaxigrip) administrerades till gravida kvinnor under andra eller tredje trimestern (fler än 5 000 exponerade graviditeter och fler än 5 000 levande födda som följdes upp till ungefär 6 månader efter förlossningen) tydde inte på att vaccinet skulle ha några skadliga effekter på foster, nyfödda, spädbarn eller mödrar.

I kliniska studier utförda i Sydafrika och Nepal förekom inga betydande skillnader mellan Vaxigrip- och placebo-grupper i fråga om effekter på foster, nyfödda, spädbarn och mödrar (inklusive missfall, dödfödda, för tidigt födda, låg födelsevikt).

I en studie utförd i Mali förekom inga betydande skillnader mellan Vaxigrip och kontrollvaccinet (fyrvalent konjugerat vaccin mot meningokocker) i fråga om andelen för tidigt födda, dödfödda och barn med låg födelsevikt som var små för gestationsåldern.

För ytterligare information, se avsnitt 4.8 och 5.1.

I en djurstudie på VaxigripTetra fanns inga tecken på direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet, embryofetal utveckling eller tidig postnatal utveckling.

Amning

VaxigripTetra kan användas under amning.

Fertilitet

Inga fertilitetsdata från människa finns tillgängliga. I en djurstudie på VaxigripTetra sågs inga tecken på skadliga effekter på honors fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

VaxigripTetra har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för VaxigripTetra utvärderades i sex kliniska prövningar där 3 040 vuxna mellan 18 och 60 år, 1 392 äldre personer över 60 år samt 429 barn mellan 9 och 17 år fick en dos VaxigripTetra och 884 barn mellan 3 och 8 år fick en eller två doser VaxigripTetra beroende på deras historik av tidigare influensavaccination och 1 614 barn mellan 6 och 35 månaders ålder fick två doser (0,5 ml) VaxigripTetra.

De flesta reaktionerna uppstod vanligtvis inom 3 dagar efter vaccinationen och försvann av sig själva inom 1 till 3 dagar efter start. Reaktionerna var lindriga.

De biverkningar som oftast rapporterades efter vaccination, i alla populationer, inklusive hela gruppen av barn mellan 6 och 35 månaders ålder, var smärta på injektionsstället (mellan 52,8 % och 56,5 % hos barn mellan 3 och 17 år och vuxna, 26,8 % hos barn mellan 6 och 35 månader samt 25,8 % hos äldre personer). I undergruppen av barn yngre än 24 månader var irritabilitet (32,3 %) den oftast rapporterade biverkningen.

I undergruppen av barn mellan 24 och 35 månaders ålder var sjukdomskänsla (26,8 %) den oftast rapporterade biverkningen.

De andra biverkningarna som oftast rapporterades efter vaccination var:

- Hos vuxna: huvudvärk (27,8 %), myalgi (23 %) och sjukdomskänsla (19,2 %)
- Hos äldre: huvudvärk (15,6 %) och myalgi (13,9 %)
- Hos barn mellan 9 och 17 år: myalgi (29,1 %), huvudvärk (24,7 %), sjukdomskänsla (20,3 %) och svullnad på injektionsstället (10,7 %)
- Hos barn mellan 3 och 8 år: sjukdomskänsla (30,7 %), myalgi (28,5 %), huvudvärk (25,7 %), svullnad vid injektionsstället (20,5 %), erytem vid injektionsstället (20,4 %), induration vid injektionsstället (16,4 %) och frossa (11,2 %).
- Hos alla barn mellan 6 och 35 månaders ålder: feber (20,4 %) och erytem vid injektionsstället (17,2 %)

- Hos barn yngre än 24 månader: förlust av aptit (28,9 %), onormal gråt (27,1 %), kräkningar (16,1 %) och sömnhet (13,9 %)
- Hos barn mellan 24 och 35 månaders ålder: huvudvärk (11,9 %) och myalgi (11,6 %).

Biverkningarna var totalt sett mindre vanliga hos äldre än hos vuxna och barn.

Tabell över biverkningar

Informationen nedan sammanfattar frekvenserna för de biverkningar som registrerades efter vaccinationen med VaxigripTetra under de kliniska prövningarna och vid global uppföljning efter godkännandet för försäljning.

Biverkningarna rangordnas under rubriker beroende på frekvens med följande uppdelning:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$);

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$);

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$);

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): de rapporterade biverkningarna baseras på spontana rapporter efter att VaxigripTetra introducerades på marknaden. Eftersom dessa biverkningar har rapporterats frivilligt från en population av okänd storlek, kan frekvensen inte tillförlitligt uppskattas.

Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Vuxna och äldre personer

Säkerhetsprofilen som presenteras nedan baseras på:

- data från 3 040 vuxna mellan 18 och 60 år samt 1 392 äldre personer över 60 år
- data från global uppföljning efter godkännandet för försäljning (*).

BIVERKNINGAR	FREKVENS
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Lymfadenopati ⁽¹⁾	Mindre vanliga
<i>Immunsystemet</i>	
Överkänslighet ⁽¹⁾ , allergiska reaktioner såsom angioödem ⁽¹⁾ , allergisk dermatit ⁽¹⁾ , allmän klåda ⁽¹⁾ , urtikaria ⁽¹⁾ , klåda ⁽²⁾ , erytem	Sällsynta
Anafylaktiska reaktioner	Ingen känd*
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Huvudvärk	Mycket vanliga
Yrsel ⁽³⁾	Mindre vanliga
Parestesier, sömnhet	Sällsynta
<i>Blodkärl</i>	
Värmevallningar ⁽⁴⁾	Mindre vanliga
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	
Dyspné ⁽¹⁾	Sällsynta
<i>Magtarmkanalen</i>	
Diarré, illamående ⁽⁵⁾	Mindre vanliga
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Hyperhidros	Sällsynta
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
Myalgi	Mycket vanliga
Artralgi ⁽¹⁾	Sällsynta
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Sjukdomskänsla ⁽⁶⁾	Mycket vanliga
Smärta vid injektionsstället	

BIVERKNINGAR	FREKVENNS
Frossa, feber ⁽²⁾ Erytem vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället, induration vid injektionsstället	Vanliga
Trötthet Ekkymos vid injektionsstället, klåda vid injektionsstället, värmekänsla vid injektionsstället	Mindre vanliga
Asteni, influensaliknande sjukdom Obehag vid injektionsstället ⁽¹⁾	Sällsynta

⁽¹⁾ Hos vuxna ⁽²⁾ Mindre vanliga hos äldre ⁽³⁾ Sällsynta hos vuxna ⁽⁴⁾ Hos äldre ⁽⁵⁾ Sällsynta hos äldre ⁽⁶⁾ Vanliga hos äldre

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen som presenteras nedan är baserad på:

- data från 429 barn mellan 9 och 17 år som fick en dos VaxigripTetra och från 884 barn mellan 3 och 8 år som fick en eller två doser VaxigripTetra beroende på deras historik av tidigare influensavaccination
- data från global uppföljning efter godkännandet för försäljning (*).

BIVERKNINGAR	FREKVENNS
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Trombocytopeni ⁽¹⁾	Mindre vanliga
<i>Immunsystemet</i>	
Allergiska, inklusive anafylaktiska reaktioner	Ingen känd*
<i>Psykiska störningar</i>	
Jämrande ⁽²⁾ , rastlöshet ⁽²⁾	Mindre vanliga
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Huvudvärk	Mycket vanliga
Yrsel ⁽²⁾	Mindre vanliga
<i>Magtarmkanalen</i>	
Diarré, kräkningar ⁽²⁾ , smärtor i övre buken ⁽²⁾	Mindre vanliga
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>	
Myalgi	Mycket vanliga
Artralgi ⁽²⁾	Mindre vanliga
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Sjukdomskänsla, frossa ⁽³⁾ Smärta vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället ⁽³⁾ , induration vid injektionsstället ⁽³⁾	Mycket vanliga
Feber Ekkymos vid injektionsstället	Vanliga
Trötthet ⁽²⁾ , Värmekänsla vid injektionsstället ⁽²⁾ , klåda vid injektionsstället ⁽⁴⁾	Mindre vanliga

⁽¹⁾ Rapporterat hos barn på 3 år

⁽²⁾ Rapporterat hos barn mellan 3 och 8 år

⁽³⁾ Vanliga hos barn mellan 9 och 17 år

⁽⁴⁾ Rapporterat hos barn mellan 9 och 17 år

Säkerhetsprofilen som presenteras nedan är baserad på:

- data från 1 614 barn mellan 6 och 35 månaders ålder som fick två doser VaxigripTetra
- data från global uppföljning efter godkännandet för försäljning (*).

BIVERKNINGAR	FREKVENS
Immunsystemet	
Överkänslighet	Mindre vanliga
Allergiska reaktioner såsom generaliserad klåda, papulöst utslag	Sällsynta
Anafylaktiska reaktioner	Ingen känd*
Centrala och perifera nervsystemet	
Huvudvärk ⁽¹⁾	Mycket vanliga
Magtarmkanalen	
Kräkningar ⁽²⁾	Mycket vanliga
Diarré	Mindre vanliga
Muskuloskeletal systemet och bindväv	
Myalgi ⁽³⁾	Mycket vanliga
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Irritabilitet ⁽⁴⁾ , förlust av aptit ⁽⁴⁾ , onormal gråt ⁽⁵⁾ , sjukdomskänsla ⁽³⁾ , feber, sömnhet ⁽⁵⁾ , ömhet/smärta vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället	Mycket vanliga
Frossa ⁽¹⁾	Vanliga
Induration vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället, ekkymos vid injektionsstället	
Influensaliknande sjukdom	Sällsynta
Utslag vid injektionsstället, klåda vid injektionsstället	

⁽¹⁾ Rapporterat hos barn minst 24 månader

⁽²⁾ Mindre vanliga hos barn 24 månader och äldre

⁽³⁾ Sällsynt hos barn yngre än 24 månader

⁽⁴⁾ Sällsynta hos barn 24 månader och äldre

⁽⁵⁾ Rapporterat hos barn yngre än 24 månader

Säkerhetsprofilen för VaxigripTetra var likartad hos barn mellan 6 månader och 8 år efter den första och den andra injektionen. Det verkar som att incidensen av biverkningar är lägre efter den andra injektionen jämfört med den första injektionen hos barn mellan 6 och 35 månader.

Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats efter godkännandet för försäljning av Vaxigrip. Ett orsakssamband med VaxigripTetra har inte fastställts.

- **Blodet och lymfsystemet**

Övergående trombocytopeni ⁽¹⁾, lymfadenopati ⁽¹⁾

- **Centrala och perifera nervsystemet**

Parestesier ⁽¹⁾, Guillain-Barrés syndrom (GBS), neurit, neuralgi, krampanfall, encefalomyelit

- **Blodkärl**

Kärlinflammation såsom Henoch-Schönlein purpura, i vissa fall med övergående njurpåverkan

⁽¹⁾ Dessa biverkningar rapporterades under kliniska studier endast i vissa åldersgrupper (se tabellen över biverkningar).

Andra särskilda populationer

Säkerhetsprofilen för VaxigripTetra som observerades i ett begränsat antal samsjukliga patienter som deltog i studien skiljde sig inte från säkerhetsprofilen för den totala populationen. Dessutom visade de studier som gjordes på Vaxigrip hos njurtransplantationspatienter och astmapatienter att det inte finns några större skillnader i säkerhetsprofilen för Vaxigrip i dessa populationer.

- Gravida kvinnor

I kliniska studier med Vaxigrip hos gravida kvinnor i Sydafrika och Mali (se avsnitt 4.6 och 5.1) överensstämde förekomsten av lokala och systemiska reaktioner bedömda enligt studieprotokollet som rapporterades inom 7 dagar efter administreringen av vaccinet med de som rapporterades hos den vuxna populationen under kliniska studier utförda med Vaxigrip. I den sydafrikanska studien var lokala reaktioner vanligare i Vaxigripgruppen än i placebogruppen hos både de hiv-negativa och hiv-positiva kohorterna. Det förekom inga andra betydande skillnader mellan Vaxigrip- och placebokohorter i fråga om reaktioner som bedömdes enligt studieprotokollet och som rapporterats in.

I en klinisk studie med VaxigripTetra hos gravida kvinnor i Finland (se avsnitt 4.6 och 5.1) överensstämde förekomsten av lokala och systemiska reaktioner bedömda enligt studieprotokollet som rapporterades inom 7 dagar efter administreringen av VaxigripTetra med de som rapporterades hos den icke-gravida vuxna populationen under kliniska studier utförda med VaxigripTetra, även om förekomsten av vissa biverkningar (smärta vid injektionsstället, sjukdomskänsla, frossa, huvudvärk och myalgi) var högre.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea,
Biverkningsregistret,
PB 55,
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Fall där mer än rekommenderad dos administrerats (överdos) har rapporterats för VaxigripTetra. När biverkningar rapporterades, var informationen i överensstämmelse med säkerhetsprofilen för VaxigripTetra som har beskrivits i avsnitt 4.8.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Influensavaccin, ATC-kod: J07BB02.

Verkningsmekanism

VaxigripTetra ger aktiv immunisering mot fyra influensavirusstammar (två av subtyp A och två av subtyp B) som finns i vaccinet.

VaxigripTetra inducerar humoral antikroppar mot hemagglutininerna inom 2 till 3 veckor. Dessa antikroppar neutraliserar influensavirus.

Specifika nivåer på titrarna av hemagglutinationshämmande (HAI) antikroppar efter vaccination med inaktiverade influensavirusvacciner har inte korrelerats med influensaskydd, men HAI-antikroppstitrarna har använts som ett mått på vaccinaktivitet. I vissa provokationsstudier på människa har antikroppstitrarna på $\geq 1:40$ förknippats med influensaskydd hos upp till 50 % av patienterna.

Eftersom influensavirusen ständigt utvecklas gör WHO årligen en granskning av de valda virusstammarna.

Årlig revaccinering med VaxigripTetra har inte studerats. Baserat på klinisk erfarenhet av trivalenta vacciner rekommenderas emellertid årlig influensavaccination, med tanke på immunitetens varaktighet samt att cirkulerande stammar av influensavirus kan ändras från år till år.

Effekt av VaxigripTetra

Pediatrisk population

- Barn mellan 6 och 35 månader (aktiv immunisering):

En randomiserad placebokontrollerad studie genomfördes i 4 regioner (Afrika, Asien, Latinamerika och Europa) under 4 influensasäsonger på fler än 5 400 barn mellan 6 och 35 månader som fick två doser (0,5 ml) VaxigripTetra (n = 2 722) eller placebo (n = 2 717) med 28 dagars mellanrum. Syftet med studien var att utvärdera effekten av VaxigripTetra vid förebyggande av laboratoriekonfirmerad influensaliknande sjukdom orsakad av influensavirusstam A och/ eller B och vaccinaliknande influensavirusstammar (fastställd genom sekvensering).

Laboratoriekonfirmerad influensa sjukdom definierades som influensaliknande sjukdom (förekomst av feber ≥ 38 °C (som varar i minst 24 timmar) samtidigt med ett av följande symtom: hosta, nästäppa, snuva, halsfluss, öroninflammation, kräkningar eller diarré) fastställdes i laborietest med omvänt transkriptas-polymeraskedjereaktion (RT-PCR) och/eller virusodling.

Tabell 1: Andel influensaanfall och effekt av VaxigripTetra mot influensaliknande sjukdom som konstaterats i laborietest hos barn mellan 6 och 35 månader

	VaxigripTetra (N = 2,584)		Placebo (N = 2,591)		Effekt % (tvåsidig 95% CI)
	n	Andel influensaanfall (%)	n	Andel influensaanfall (%)	
Influensaliknande sjukdom som bekräftats i laborietest:					
- influensa A eller B oavsett typ	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24; 61,66)
- Vaccinaliknande virusstammar	26	1,01	85	3,28	69,33 (51,93; 81,03)

N: Antal analyserade barn (hela gruppen)

n: antal undersökta som uppfyller det angivna kriteriet

CI = konfidensintervall

En fördefinierad kompletterande analys visade att VaxigripTetra förhindrade 56,6 % (95% KI: 37,0; 70,5) av influensafallen av influensaliknande sjukdom bekräftad i laborietest oavsett virustam, och 71,7 % (95% KI: 43,7; 86,9) av influensafallen av svår influensaliknande sjukdom bekräftad i laborietest orsakad av vaccinaliknande stammar. Hos försökspersoner som fick VaxigripTetra var sannolikheten för influensa som kräver vård 59,2 % (95% KI: 44,4; 70,4) mindre jämfört med försökspersoner som fick placebo.

Svår laboratoriekonfirmerad influensa definierades som influensaliknande sjukdom som bekräftats i laborietest med omvänt transkriptas-polymeraskedjereaktion (RT-PCR) och/eller virusodling och med åtminstone ett av följande kriterier:

- feber $> 39,5$ °C hos försökspersoner < 24 månader eller $\geq 39,0$ °C hos försökspersoner ≥ 24 månader
- och/eller åtminstone ett betydande symtom på influensaliknande sjukdom som förhindrar daglig aktivitet (hosta, nästäppa, snuva, halsfluss, öroninflammation, kräkningar, diarré)
- och/eller en av följande händelser: akut mellanöroninflammation, akut infektion i nedre luftvägarna (lunginflammation, bronkiolit, lufttröskatarr, krupp), inläggning på sjukhus.

- Barn mellan 3 och 8 år (aktiv immunisering):

Baserat på immunrespons som observerats hos barn mellan 3 och 8 år, förväntas effekten av VaxigripTetra vara åtminstone liknande i denna grupp som hos barn mellan 6 och 35 månader (se ”Barn mellan 6 och 35 månader” ovan och ”Immunogenicitet för VaxigripTetra” nedan).

- Barn under 6 månader vars mödrar fått vaccinet under graviditeten (passivt skydd):

Barn under 6 månader har hög risk för influensa som ofta kräver sjukhusinläggning; influensavacciner är dock inte avsedda för aktiv immunisering i denna åldersgrupp.

Effekten hos spädbarn vars mödrar fått en 0,5 ml dos av Vaxigrip Tetra under andra eller tredje trimestern av graviditeten har inte studerats. Effekten hos barn vars mödrar fått en 0,5 ml dos av trivalent inaktiverat influensavaccin (Vaxigrip) under andra eller tredje trimestern har dock påvisats i kliniska studier och kan extrapoleras till Vaxigrip Tetra.

Effekten av det trivalenta inaktiverade influensavaccinet (Vaxigrip) hos spädbarn efter vaccinering av gravida kvinnor under första trimestern har inte studerats i dessa studier. Nödvändig influensavaccination under första trimestern ska inte skjutas upp (se avsnitt 4.6).

I randomiserade, kontrollerade fas IV kliniska studier utförda i Mali, Nepal och Sydafrika fick ungefär 5 000 gravida kvinnor Vaxigrip (trivalent tiomersalfritt influensavaccin) och ungefär 5 000 gravida kvinnor fick placebo eller kontrollvaccin (fyrvalent konjugerat vaccin mot meningokocker) under andra eller tredje trimestern av graviditeten. Vaccinets effekt mot laboratoriebekräftad influensa hos gravida kvinnor utvärderades som sekundärt resultatmått i de tre studierna.

Studierna utförda i Mali och Sydafrika visade effekten av Vaxigrip för att förebygga influensa hos gravida kvinnor efter vaccinering under dessa trimestrar (se tabell 2). I studien utförd i Nepal påvisades inte effekten av Vaxigrip för att förebygga influensa hos gravida kvinnor efter vaccinering under dessa trimestrar.

Tabell 2: Andel influensaanfall och effekt av Vaxigrip mot laboratoriebekräftad influensa hos gravida kvinnor

	Andel influensaanfall (Influensa A eller B oavsett typ) % (n/N)		Effekt av Vaxigrip % (95% KI)
	Trivalent influensavaccin	Kontrollvaccin*	
Mali	0,5 (11/2 108)	1,9 (40/2 085)	70,3 (42,2 till 85,8)
	Trivalent influensavaccin	Placebo	
Sydafrika	1,8 (19/1 062)	3,6 (38/1 054)	50,4 (14,5 till 71,2)

*Meningokockvaccin

N: Antal analyserade gravida kvinnor

n: antal individer med laboratoriebekräftad influensa

KI: konfidensintervall

I samma randomiserade, kontrollerade fas IV kliniska studier utförda i Mali, Nepal och Sydafrika uppföljdes 4 530 av 4 898 (92 %) spädbarn födda av gravida kvinnor som fått Vaxigrip (trivalent tiomersalfritt influensavaccin) och 4 532 av 4 868 (93 %) spädbarn födda av gravida kvinnor som fått placebo eller kontrollvaccin (fyrvalent konjugerat vaccin mot meningokocker) (se tabell 5) under andra eller tredje trimestern av graviditeten upp till ungefär 6 månaders ålder.

Studierna bekräftade effekten av Vaxigrip för att förebygga influensa hos spädbarn från födseln fram till ungefär 6 månaders ålder efter vaccinering av kvinnor under dessa trimestrar av graviditeten. Kvinnor i första trimestern av graviditeten inkluderades inte i dessa studier. Effekten av Vaxigrip hos spädbarn vars mödrar fått vaccinet under första trimestern kunde därför inte utvärderas.

Tabell 3: Andel influensaanfall och effekt av Vaxigrip mot laboratoriebekräftad influensa hos spädbarn efter vaccinering av gravida kvinnor

	Andel influensaanfall (Influensa A eller B oavsett typ) % (n/N)		Effekt av Vaxigrip % (95 % KI)
	Trivalent influensavaccin	Kontrollvaccin*	

Mali	2,4 (45/1 866)	3,8 (71/1 869)	37,3 (7,6 till 57,8)
	Trivalent influensavaccin	Placebo	
Nepal	4,1 (74/1 820)	5,8 (105/1 826)	30,0 (5 till 48)
Sydafrika	1,9 (19/1 026)	3,6 (37/1 023)	48,8 (11,6 till 70,4)

*Meningokockvaccin

N: Antal analyserade spädbarn

n: antal individer med laboratoriebekräftad influensa

KI: konfidensintervall

Effektdata visar att skyddet hos spädbarn vars mödrar fått vaccinet under graviditeten försvagas med tiden efter födseln.

I studien utförd i Sydafrika var effekten av vaccinet högst bland spädbarn upp till 8 veckor (85,6 % [95 % KI, 38,3–98,4]) och minskade med tiden; effekten av vaccinet var 25,5 % (95 % KI, -67,9–67,8) hos spädbarn upp till 16 veckor och 30,4 % (95 % KI, -154,9–82,6) hos spädbarn upp till 24 veckor.

I studien utförd i Mali är effekten av det trivalenta inaktiverade influensavaccinet vanligen högre hos spädbarn under de första 4 månaderna efter födseln med lägre effekt vid uppföljning vid 5 månader och en betydlig nedgång vid 6 månader, då skyddet inte längre kan ses.

Förebyggande av influensa kan endast förväntas om spädbarnet exponeras för de stammar som finns i vaccinet som getts till modern.

Immunogenitet för VaxigripTetra

Kliniska studier på vuxna mellan 18 och 60 år, hos äldre personer över 60 år, hos barn mellan 3 och 8 år och hos barn mellan 6 och 35 månader gjordes för att utvärdera VaxigripTetras immunrespons jämfört med Vaxigrip med avseende på geometrisk medeltiter för HAI-antikroppar (GMT) på dag 21 (för vuxna) och dag 28 (för barn), graden av serokonversion för HAI (4-faldig ökning i reciprok titer eller förändring från omätbar [< 10] till reciprok titer på ≥ 40) samt kvot för HAI GMTR (titrar före/efter vaccination).

En klinisk studie på vuxna mellan 18 och 60 år och hos barn mellan 9 och 17 år beskrev immunresponsen på VaxigripTetra med avseende på geometrisk medeltiter (GMT) för HAI-antikroppar på dag 21. En annan klinisk studie på barn mellan 9 och 17 år beskrev immunresponsen på VaxigripTetra.

En klinisk studie på gravida kvinnor beskrev immunresponsen på VaxigripTetra med avseende på GMT för HAI-antikroppar på dag 21, graden av serokonversion för HAI samt kvot för GMTR för HAI efter en dos som administrerades under andra och tredje trimestern. I denna studie utvärderades passagen över placentan med hjälp av GMT-värden för HAI i moderns blod, navelblod samt förhållandet mellan GMT-värden för HAI i navelblod och moderns blod i samband med förlossningen.

VaxigripTetra inducerande en signifikant immunrespons mot de 4 influensastammar som vaccinet innehåller.

Vuxna och äldre personer

Immunresponsen hos sammanlagt 832 vuxna mellan 18 och 60 år samt 831 äldre personer över 60 år utvärderades gällande immunrespons efter en dos av VaxigripTetra.

Immunogenicitetsresultaten visas i tabellen nedan:

Tabell 4: Immunogenicitet vuxna mellan 18 och 60 år och äldre personer över 60 år

Antigenstam	18–60 år N=832	Över 60 år
GMT (95 % CI)		
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 % CI) ^(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 % CI) ^(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=antal patienter med tillgängliga data för den avsedda ändpunkten

GMT: Geometric Mean Titer (geometrisk medeltiter); CI: Confidence Interval (konfidensintervall)

(a) N=833 för åldersgruppen 18–60 år

(b) N=832 för åldersgruppen över 60 år

(c) SC: serokonversion eller signifikant ökning: andelen personer som hade en titer före vaccination <1:10 som fick en titer efter vaccination \geq 1:40 eller andelen personer som hade en titer före vaccination <1:10 som fick en \geq fyrfaldig ökning av titer från före till efter vaccination.

(d) GMTR: Geometriskt medelvärde av individuella titrar kvoter (titrar före/efter vaccination)

Gravida kvinnor och passage över placentan

Sammanlagt 230 gravida kvinnor fick VaxigripTetra under andra och tredje trimestern (mellan veckorna 20–32 av graviditeten).

I tabell 5 visas immunogenicitetsresultaten utvärderade med HAI-metoden hos gravida kvinnor 21 dagar efter vaccineringen med VaxigripTetra.

Tabell 5: Immunogenicitetsresultaten utvärderade med HAI-metod hos gravida kvinnor 21 dagar efter vaccineringen med VaxigripTetra

Antigenstam	Fyrvalent influensavaccin N = 216
GMT (95 % CI)	
A (H1N1)*	525 (466; 592)
A (H3N2)*	341 (286; 407)
B1 (Victoria)*	568 (496; 651)
B2 (Yamagata)*	993 (870; 1 134)
\geq 4-faldig ökning, n (%) ^(a)	
A (H1N1)*	38,0 (31,5; 44,8)
A (H3N2)*	59,3 (52,4; 65,9)
B1 (Victoria)*	61,1 (54,3; 67,7)
B2 (Yamagata)*	59,7 (52,9; 66,3)
GMTR (95 % CI) ^(b)	
A (H1N1)*	3,81 (3,11; 4,66)
A (H3N2)*	8,63 (6,85; 10,9)
B1 (Victoria)*	8,48 (6,81; 10,6)
B2 (Yamagata)*	6,26 (5,12; 7,65)

*A/H1N1: A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-liknande virus; A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-liknande virus; B1: B/Brisbane/60/2008-liknande virus (B/Victoria-härstamning);

B2: B/Phuket/3073/2013-liknande virus (B/Yamagata-härstamning)

N: antal patienter med tillgängliga data för den avsedda ändpunkten

GMT: Geometric Mean Titer (geometrisk medeltiter); CI: Confidence Interval (konfidensintervall)

(a) SC: serokonversion eller signifikant ökning: andelen personer som hade en titer före vaccination <1:10 som fick en titer efter vaccination \geq 1:40 eller andelen personer som hade en titer före vaccination <1:10 som fick en \geq fyrfaldig ökning av titer från före till efter vaccination

(b) GMTR: Geometriskt medelvärde av individuella titrar kvoter (titrar före/efter vaccination)

Tabell 6 visar en bedömning som beskriver immunogeniciteten utförd med HAI-metoden utifrån ett blodprov från modern (BL03M), navelsträng (BL03B) samt passagen över placentan (BL03B/BL03M) i samband med förlossningen.

Tabell 6: En bedömning som beskriver immunogeniciteten av VaxigripTetra utförd med HAI-metoden i samband med förlossningen

Antigenstam	Fyrvalent influensavaccin N = 178
	BL03M (moderns blod) GMT (95 % CI)
A (H1N1)*	304 (265; 349)
A (H3N2)*	178 (146; 218)
B1 (Victoria)*	290 (247; 341)
B2 (Yamagata)*	547 (463; 646)
	BL03B (navelblod) GMT (95 % CI)
A (H1N1)*	576 (492; 675)
A (H3N2)*	305 (246; 379)
B1 (Victoria)*	444 (372; 530)
B2 (Yamagata)*	921 (772; 1 099)
	Passage över placentan BL03B/BL03M§ GMT (95 % CI)
A (H1N1)*	1,89 (1,72; 2,08)
A (H3N2)*	1,71 (1,56; 1,87)
B1 (Victoria)*	1,53 (1,37; 1,71)
B2 (Yamagata)*	1,69 (1,54; 1,85)

N: antal patienter med tillgängliga data för den avsedda ändpunkten: kvinnor som fick fyrvalent influensavaccin och födde barn minst 2 veckor efter vaccination med tillgängliga blodprov av navelblod och moderblod som tagits i samband med förlossningen.

*A/H1N1: A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-liknande virus; A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-liknande virus; B1: B/Brisbane/60/2008-liknande virus (B/Victoria-härstamning)

B2: B/Phuket/3073/2013-liknande virus (B/Yamagata-härstamning)

§ Om modern föder X barn räknas hennes titervärden X gånger

I blodprovet från navelsträng i samband med förlossningen överensstämmer den högre mängden antikroppar jämfört med blodprovet från modern med att antikropparna passerar över placentan från modern till det nyfödda barnet efter att kvinnan har vaccinerats med VaxigripTetra under andra eller tredje trimestern.

Dessa uppgifter överensstämmer med uppgifter från studier utförda i Mali, Nepal och Sydafrika som visade att barn till kvinnor som vaccinerats med Vaxigrip under andra eller tredje trimestern fick ett passivt skydd som varade från födseln till 6 månaders ålder (se stycke "Effekt av VaxigripTetra").

Pediatrisk population

- Barn mellan 9 och 17 år:

Hos sammanlagt 429 barn mellan 9 och 17 år som fick en dos VaxigripTetra var immunsvaret mot de 4 stammarna, som finns i vaccinet, likartat det immunsvaret som uppnåddes hos vuxna mellan 18 och 60 år.

- Barn mellan 6 månader och 8 år:

Sammanlagt 863 barn mellan 3 och 8 år fick antingen en eller två doser VaxigripTetra beroende på deras historik av tidigare influensavaccination.

Barn som fick en eller två doser av VaxigripTetra uppvisade likartat immunsvar efter den sista dosen. Förutom effekten av VaxigripTetra utvärderades också immunogeniciteten av två doser på 0,5 ml av VaxigripTetra 28 dagar efter administrering av den sista injektionen av VaxigripTetra genom HAI-metoden hos 341 barn mellan 6 och 35 månader.

Immunogenicitetsresultaten visas i tabellen nedan:

Tabell 7: Immunogenicitet barn mellan 6 månader och 8 år

Antigenstam	6–35 månader	3–8 år N=863
GMT (95 % CI)		
A (H1N1)	641 (547; 752)	971 (896; 1052)
A (H3N2)	1 071 (925; 1,241)	1568 (1451; 1695)
B (Victoria)	623 (550; 706)	1050 (956; 1154)
B (Yamagata) ^(a)	1 010 (885; 1,153)	1173 (1078; 1276)
SC % (95 % CI) ^(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 % CI) ^(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=antal patienter med tillgängliga data för den avsedda ändpunkten

GMT: Geometric Mean Titer (geometrisk medeltiter); CI: Confidence Interval (konfidensintervall)

(a) N=862 för gruppen 3–8 år

(b) SC: serokonversion eller signifikant ökning: andelen personer som hade en titer före vaccination <1:10 som fick en titer efter vaccination ≥ 1:40 eller andelen personer som hade en titer före vaccination <1:10 som fick en ≥ fyrfaldig ökning av titer från före till efter vaccination.

(c) GMTR: Geometriskt medelvärde av individuella titrar kvoter (titrar före/efter vaccination)

Dessa immunogenicitetsdata ger stödande information utöver effektdata om vaccinet i denna population (se Effekt av VaxigripTetra).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visade inte på några särskilda risker för människa på grundval av konventionella studier av upprepade doser och lokal toxicitet, reproduktions- och utvecklingstoxicitet samt säkerhetsfarmakologi.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Buffertlösning:

- Natriumklorid
- Kaliumklorid
- Dinatriumfosfatdihydrat
- Kaliumdivätefosfat

- Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

1 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas. Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,5 ml suspension i förfylld spruta (typ I-glas) med fastsatt nål, försedd med en kolvpropp (elastomer klorbutyl eller brombutyl) – förpackning om 1, 10 eller 20.

0,5 ml suspension i förfylld spruta (typ I-glas) försedd med en kolvpropp (elastomer brombutyl) och spetskydd.

- Förpackning om 1, 10 eller 20 förfyllda sprutor utan nål(ar).
- Förpackning om 1 eller 10 förfyllda sprutor med separat(a) nål(ar) (rostfritt stål) med nålskydd (polykarbonat).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vaccinet bör anta rumstemperatur före användning.

Skaka före användning.

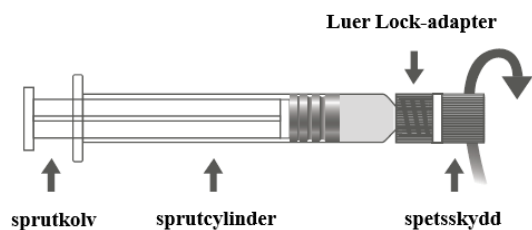
Förberedelse för administrering

Sprutan med injektionsvätska, suspension ska kontrolleras visuellt före administrering. Om främmande partiklar, läckage, för tidig aktivering av kolven eller en defekt spets skydd förekommer ska den förfyllda sprutan kasseras.

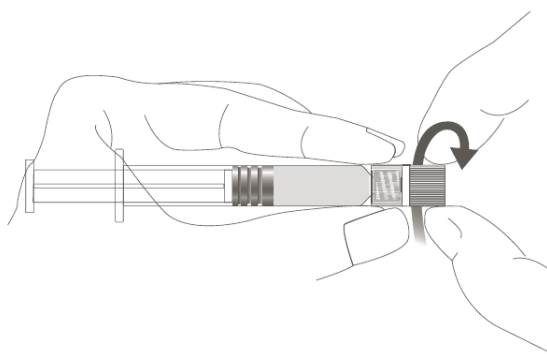
Sprutan är endast avsedd för engångsbruk och får inte återanvändas.

Bruksanvisning för förfylld Luer Lock-spruta:

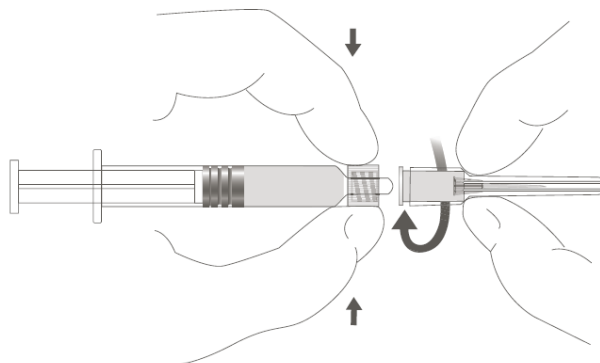
Bild A: Luer Lock-spruta med styvt spets skydd



Steg 1: Håll i Luer Lock-kopplingen med en hand (undvik att hålla i sprutkolven eller sprutcyllindern), ta av spets skyddet genom att vrida det.

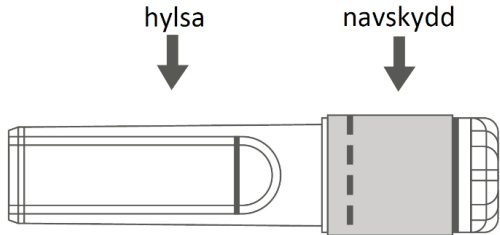



Steg 2: Fäst nålen vid sprutan genom att försiktigt vrida fast nålen i Luer Lock-kopplingen på sprutan, tills du känner ett litet motstånd.



<Bruksanvisning för användning av förfylld Luer Lock-spruta med nålskydd:

Följ Steg 1 och 2 ovanför att bereda Luer Lock-sprutan och nålen för festsättning.

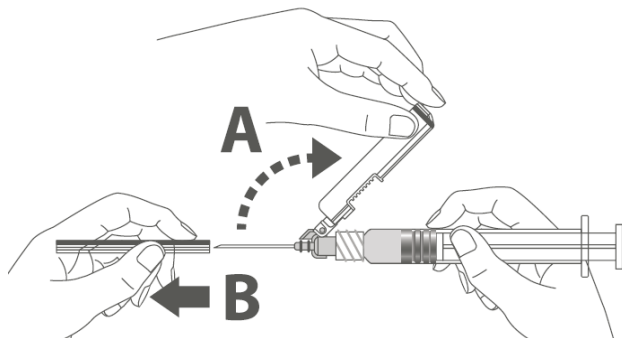
Bild B: Nål med nålskydd (inuti hylsa)	Bild C: Delar av nål med nålskydd (förberett för användning)
	

Steg 3: Dra av nålskyddets hylsa rakt av. Nålen täcks av nålskyddet och skyddsdelen.

Steg 4:

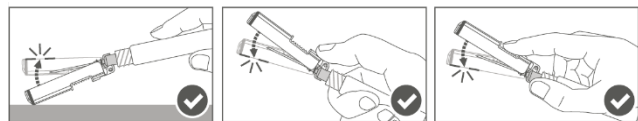
A: Lyft nålskyddet bort från nålen och bakåt mot sprutcylindern till den vinkel som visas i bilden.

B: Dra skyddsdelen rakt av nålen.



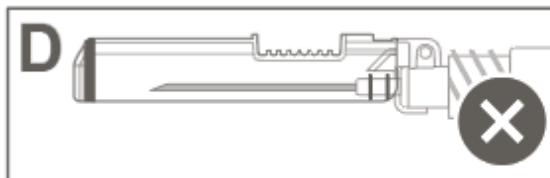
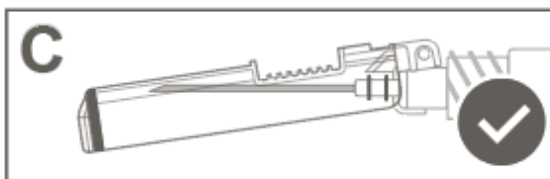
Steg 5: Efter injektionen ska nålskyddet låsas (aktiveras) genom att använda en av de tre (3) **enhandsteknikerna** som visas i bilden: aktivering mot en yta, med tummen eller med fingret.

Observera: Aktiveringen har lyckats när du hör och/eller känner ett "klick".



Steg 6: Kontrollera visuellt att nålskyddet har aktiverats. Nålskyddet ska vara **helt låst (aktiverat)** såsom visas i bild C.

I bild D visas ett nålskydd som **INTE är helt låst (inte aktiverat)**.



Varning: Försök inte låsa upp (avaktivera) skyddsmekanismen genom att tvinga ut nålen från nålskyddet.>

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Pasteur Europe
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33654

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7.11.2016

Datum för den senaste förnyelsen: 21.06.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.06.2024