

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vaxigrip Tetra
Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Tetravalenter Influenza-Spaltimpfstoff (inaktiviert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Impfdosis (0,5 ml) enthält:
Influenza-Viren (inaktiviert, gespalten) der folgenden Stämme*:

A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09 – ähnlicher Stamm (A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019, CNIC-1909)15 Mikrogramm HA**

A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) – ähnlicher Stamm (A/Hong Kong/2671/2019, IVR-208)15 Mikrogramm HA**

B/Washington/02/2019 – ähnlicher Stamm (B/Washington/02/2019, Wildtyp)15 Mikrogramm HA**

B/Phuket/3073/2013 – ähnlicher Stamm (B/Phuket/3073/2013, Wildtyp)15 Mikrogramm HA**

* gezüchtet in befruchteten Hühnereiern aus gesunden Hühnerbeständen

** Hämagglutinin

Dieser Impfstoff entspricht den Empfehlungen der WHO (nördliche Hemisphäre) und der Entscheidung der Europäischen Union für die Saison 2020/2021.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Vaxigrip Tetra kann möglicherweise Spuren von Eibestandteilen, wie z. B. Ovalbumin, sowie Neomycin, Formaldehyd und Octoxinol 9 enthalten, die während des Herstellungsprozesses verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension in einer Fertigspritze.
Nach vorsichtigem Schütteln ist der Impfstoff eine farblose, opaleszierende Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vaxigrip Tetra ist zum Schutz vor Influenza indiziert, die durch zwei Influenza-A-Virus-subtypen und zwei Influenza-B-Virus-subtypen verursacht wird, welche im Impfstoff enthalten sind:

- zur aktiven Immunisierung von Erwachsenen, einschließlich schwangeren Frauen, und Kindern ab einem Alter von 6 Monaten und älter,
- zum passiven Schutz von Säuglingen ab der Geburt bis zu einem Alter von weniger als 6 Monaten nach der mütterlichen Immunisierung während der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.1).

Die Anwendung von Vaxigrip Tetra sollte gemäß den offiziellen Impfeempfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Aufgrund der klinischen Erfahrung mit dem trivalenten Impfstoff wird in Anbetracht der

Dauer der durch den Impfstoff vermittelten Immunität und angesichts der Tatsache, dass sich zirkulierende Influenza-Virusstämme von Jahr zu Jahr verändern können, eine jährliche Wiederholungsimpfung empfohlen.

Erwachsene: eine Dosis (0,5 ml).

Kinder und Jugendliche

– Kinder/Jugendliche im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren: eine Dosis (0,5 ml).

Kinder unter 9 Jahren, die zum ersten Mal gegen Influenza geimpft werden, sollten nach einem Intervall von 4 Wochen eine zweite Dosis (0,5 ml) erhalten.

– Säuglinge unter 6 Monaten: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vaxigrip Tetra-Anwendung (aktive Immunisierung) sind nicht erwiesen. Es stehen keine Daten zur Verfügung.

Zum passiven Schutz kann die Applikation von einer Dosis (0,5 ml) an schwangere Frauen den Säugling ab der Geburt bis zu einem Alter von weniger als 6 Monaten schützen.

Jedoch werden eventuell nicht alle Säuglinge geschützt sein (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Der Impfstoff wird intramuskulär oder subkutan verabreicht.

Die bevorzugten Injektionsstellen für die intramuskuläre Injektion sind der anterolaterale Abschnitt des Oberschenkels (oder der M. deltoideus, wenn der Muskel entsprechend entwickelt ist) für Kinder im Alter zwischen 6 und 35 Monaten oder der M. deltoideus für Kinder ab einem Alter von 36 Monaten und Erwachsene.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Hinweise zur Vorbereitung des Impfstoffs vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen andere Komponenten, von denen möglicherweise Spuren enthalten sind, wie zum Beispiel Eibestandteile (Ovalbumin, Hühnereiweiß), Neomycin, Formaldehyd und Octoxinol 9.

Die Impfung sollte im Falle einer mittelschweren oder schweren fieberhaften Erkrankung oder einer akuten Erkrankung verschoben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Für den Fall anaphylaktischer Reaktionen nach Gabe des Impfstoffs sollten wie bei allen injizierbaren Impfstoffen geeignete medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten unmittelbar zur Verfügung stehen.

Vaxigrip Tetra darf auf keinen Fall intravasal verabreicht werden.

Wie bei anderen intramuskulär anzuwendenden Impfstoffen ist bei der Verabreichung des Impfstoffs an Patienten mit einer Thrombozytopenie oder einer Blutgerinnungsstörung Vorsicht geboten, da es nach einer intramuskulären Injektion bei diesen Patienten zu Blutungen kommen kann.

Nach oder sogar vor einer Impfung kann es infolge einer psychogenen Reaktion auf die Injektion mit einer Nadel zu Synkopen (Ohnmachtsanfällen) kommen. Im Vorfeld sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden, um durch Ohnmachtsanfälle bedingte Verletzungen zu verhindern und Synkopen behandeln zu können.

Vaxigrip Tetra dient dem Schutz gegen jene Influenza-Virusstämme, aus denen der Impfstoff hergestellt wird.

Wie bei allen Impfstoffen schützt die Impfung mit Vaxigrip Tetra möglicherweise nicht alle geimpften Personen.

Hinsichtlich der passiven Immunisierung sind möglicherweise nicht alle Säuglinge jünger als 6 Monate von Frauen, die während der Schwangerschaft geimpft wurden, geschützt (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Personen mit endogener oder therapiebedingter Immunsuppression ist die Immunantwort möglicherweise nicht ausreichend.

Beeinträchtigung serologischer Untersuchungen

Siehe Abschnitt 4.5.

Vaxigrip Tetra enthält Kalium und Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Kalium (39 mg) und weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, das heißt, es ist nahezu „kaliumfrei“ und „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Vaxigrip Tetra durchgeführt.

Aufgrund der klinischen Erfahrung mit Vaxigrip kann Vaxigrip Tetra zeitgleich mit anderen Impfstoffen verabreicht werden. Bei zeitgleicher Verabreichung müssen verschiedene Injektionsstellen und verschiedene Spritzen verwendet werden.

Der Impferfolg kann bei gleichzeitiger immunsuppressiver Behandlung beeinträchtigt sein.

Nach der Influenza-Impfung wurden falsch positive Ergebnisse bei serologischen Tests unter Verwendung der ELISA-Methode zum Nachweis von Antikörpern gegen HIV-1, Hepatitis C und insbesondere HTLV-1 beobachtet. Die Western-Blot-Technik widerlegt diese falsch positiven ELISA-Testergebnisse. Die vorübergehenden falsch positiven Reaktionen könnten auf die durch die Impfung hervorgerufene IgM-Antwort zurückzuführen sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Schwangere haben ein hohes Risiko für Influenza-Komplikationen, einschließlich frühzeitiger Wehen, Frühgeburten, Hospitalisie-

zung und Tod: Schwangere sollten eine Impfung gegen Influenza erhalten.

Vaxigrip Tetra kann in allen Stadien der Schwangerschaft verabreicht werden.

Für das zweite und dritte Trimenon stehen mehr Daten zur Sicherheit von inaktivierten Influenza-Impfstoffen zur Verfügung als für das erste Trimenon. Daten aus der weltweiten Anwendung von inaktivierten Influenza-Impfstoffen, einschließlich Vaxigrip Tetra und Vaxigrip (trivalenter inaktivierter Influenza-Impfstoff), weisen auf keine negativen impfstoffbedingten Auswirkungen für das ungeborene Kind oder für die Schwangere hin. Dies stimmt überein mit den Ergebnissen, die in einer klinischen Studie beobachtet wurden, die mit Vaxigrip Tetra und Vaxigrip bei schwangeren Frauen während des zweiten oder dritten Trimenons durchgeführt wurde (230 exponierte Schwangerschaften und 231 Lebendgeburten für Vaxigrip Tetra und 116 exponierte Schwangerschaften und 119 Lebendgeburten für Vaxigrip).

Daten aus vier klinischen Studien, bei denen der trivalente inaktivierte Influenza-Impfstoff (Vaxigrip, Thiomersal-freie Formulierung) Schwangeren während des zweiten und dritten Trimenons verabreicht wurde (über 5.000 Schwangere und mehr als 5.000 lebende Geburten mit einer Nachbeobachtung für ca. 6 Monate nach der Geburt), zeigten keine impfstoffbedingten Nebenwirkungen für Föten, Neugeborene, Säuglinge und Mütter.

Bei klinischen Studien, die in Südafrika und Nepal durchgeführt wurden, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Vaxigrip- und Placebo-Gruppen hinsichtlich der Folgen für Föten, Neugeborene, Säuglinge und Mütter (inklusive Fehlgeburten, Totgeburten, Frühgeburten, geringes Geburtsgewicht).

In einer Studie, welche in Mali durchgeführt wurde, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen jenen, die mit Vaxigrip bzw. dem Kontrollimpfstoff (quadrivalenter konjugierter Meningokokken-Impfstoff) geimpft wurden hinsichtlich der Rate an Frühgeburten, Totgeburten und geringem Geburtsgewicht/Größe für Gestationsalter.

Für weitere Information siehe Abschnitte 4.8 und 5.1.

Eine tierexperimentelle Studie mit Vaxigrip Tetra ergab keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryofetale oder frühe postnatale Entwicklung.

Stillzeit

Vaxigrip Tetra kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Bisher liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Eine tierexperimentelle Studie mit Vaxigrip Tetra ergab keine Hinweise auf schädliche Wirkungen auf die weibliche Fertilität.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils

Die Verträglichkeit von Vaxigrip Tetra wurde in sechs klinischen Studien untersucht: 3.040 Erwachsene im Alter von 18 bis 60 Jahren, 1.392 ältere Personen über 60 Jahre und 429 Kinder/Jugendliche im Alter von 9 bis 17 Jahren erhielten eine Dosis Vaxigrip Tetra, 884 Kinder im Alter von 3 bis 8 Jahren erhielten je nach Influenza-Impfanamnese eine oder zwei Dosen Vaxigrip Tetra, und 1.614 Kinder im Alter von 6 bis 35 Monaten erhielten zwei Dosen (0,5 ml) Vaxigrip Tetra.

Die meisten Reaktionen traten gewöhnlich innerhalb der ersten 3 Tage nach der Impfung auf und klangen spontan innerhalb von 1 bis 3 Tagen nach Beginn ab. Es handelte sich dabei um leichte Reaktionen.

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung nach Impfung war bei allen Bevölkerungsgruppen, einschließlich aller Kindergruppen im Alter von 6 bis 35 Monaten, Schmerz an der Injektionsstelle (zwischen 52,8 % und 56,5 % bei Kindern/Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren und bei Erwachsenen; 26,8 % bei Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten und 25,8 % bei Personen über 60 Jahre). In Subpopulationen von Kindern im Alter von weniger als 24 Monaten war Reizbarkeit (32,3 %) die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung.

In Subpopulationen von Kindern im Alter von 24 bis 35 Monaten war Unwohlsein (26,8 %) die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung.

Die anderen am häufigsten berichteten Nebenwirkungen nach der Impfung waren:

- bei Erwachsenen: Kopfschmerzen (27,8 %), Myalgie (23 %) und Unwohlsein (19,2 %),
- bei Personen über 60 Jahre: Kopfschmerzen (15,6 %) und Myalgie (13,9 %),
- bei Kindern/Jugendlichen im Alter von 9 bis 17 Jahren: Myalgie (29,1 %), Kopfschmerzen (24,7 %), Unwohlsein (20,3 %) und Schwellung an der Injektionsstelle (10,7 %),
- bei Kindern im Alter von 3 bis 8 Jahren: Unwohlsein (30,7 %), Myalgie (28,5 %), Kopfschmerzen (25,7 %), Schwellung an der Injektionsstelle (20,5 %), Erythem an der Injektionsstelle (20,4 %), Verhärtung an der Injektionsstelle (16,4 %), Schüttelfrost (11,2 %),
- bei allen Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten: Fieber (20,4 %) und Erythem an der Injektionsstelle (17,2 %),
- bei Kindern jünger als 24 Monate: Appetitverlust (28,9 %), anomales Weinen (27,1 %), Erbrechen (16,1 %) und Verschlafenheit (13,9 %),
- bei Kindern im Alter von 24 bis 35 Monaten: Kopfschmerzen (11,9 %) und Myalgie (11,6 %).

Insgesamt kam es bei Personen über 60 Jahre im Allgemeinen weniger häufig zu Nebenwirkungen als bei Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die nachstehenden Daten enthalten eine Zusammenfassung der Häufigkeit von Ne-

benwirkungen, die nach Impfung mit Vaxigrip Tetra während der klinischen Studien und der weltweiten Post-Marketing-Beobachtung dokumentiert wurden.

Bei der Bewertung der Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

- sehr häufig ($\geq 1/10$);
- häufig ($\geq 1/100$, $< 1/100$);
- gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);
- selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);
- sehr selten ($< 1/10.000$);
- nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar); Nebenwirkungen wurden nach der kommerziellen Anwendung von Vaxigrip Tetra auf der Grundlage von Spontanmeldungen berichtet. Da diese Reaktionen freiwillig von Populationen unbekannter Größe gemeldet werden, ist es nicht möglich, ihre Häufigkeit zuverlässig abzuschätzen.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmender Schwere dargestellt.

Erwachsene und Personen über 60 Jahre

Das nachstehende Verträglichkeitsprofil beruht auf

- Daten von 3.040 Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren und 1.392 Personen über 60 Jahre.
- Daten aus der weltweiten Post-Marketing-Beobachtung^(*).

Siehe Tabelle auf Seite 3 oben.

Kinder und Jugendliche

Das nachstehende Verträglichkeitsprofil beruht auf

- Daten von 429 Kindern/Jugendlichen im Alter von 9 bis 17 Jahren, die eine Dosis Vaxigrip Tetra erhielten, sowie von 884 Kindern im Alter von 3 bis 8 Jahren, die je nach Influenza-Impfanamnese eine oder zwei Dosen Vaxigrip Tetra erhielten.
- Daten aus der weltweiten Post-Marketing-Beobachtung^(*).

Siehe Tabelle auf Seite 3 unten.

Das nachstehende Verträglichkeitsprofil beruht auf:

- Daten von 1.614 Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten, die zwei Dosen Vaxigrip Tetra erhielten.
- Daten aus der weltweiten Post-Marketing-Beobachtung^(*).

Siehe Tabelle auf Seite 4 mittig.

Bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren war das Verträglichkeitsprofil von Vaxigrip Tetra nach der ersten und zweiten Injektion ähnlich, bei Kindern zwischen 6 und 35 Monaten mit tendenziell niedrigerer Inzidenz an Nebenwirkungen nach der zweiten Injektion im Vergleich zu der ersten.

Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach der kommerziellen Anwendung von Vaxigrip berichtet. Ein kausaler Zusammenhang mit Vaxigrip Tetra wurde nicht nachgewiesen.

• Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Transiente Thrombozytopenie⁽¹⁾, Lymphadenopathie⁽¹⁾

Erwachsene und Personen über 60 Jahre

NEBENWIRKUNGEN	HÄUFIGKEIT
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Lymphadenopathie ⁽¹⁾	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	
Überempfindlichkeit ⁽¹⁾ , allergische Reaktionen wie Angioödem ⁽¹⁾ , allergische Dermatitis ⁽¹⁾ , generalisierter Pruritus ⁽¹⁾ , Urtikaria ⁽¹⁾ , Pruritus ⁽²⁾ , Erythem	Selten
Anaphylaktische Reaktionen	Nicht bekannt*
Erkrankungen des Nervensystems	
Kopfschmerzen	Sehr häufig
Schwindel ⁽³⁾	Gelegentlich
Parästhesie, Somnolenz	Selten
Gefäßkrankungen	
Hitzewallung ⁽⁴⁾	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Dyspnoe ⁽¹⁾	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Diarrhö, Übelkeit ⁽⁵⁾	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Hyperhidrose	Selten
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	
Myalgie	Sehr häufig
Arthralgie ⁽¹⁾	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Unwohlsein ⁽⁶⁾ , Schmerzen an der Injektionsstelle	Sehr häufig
Schüttelfrost, Fieber ⁽²⁾ , Erythem an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle	Häufig
Fatigue, Ekchymose an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Wärme an der Injektionsstelle	Gelegentlich
Asthenie, grippeähnliche Erkrankung, Beschwerden an der Injektionsstelle ⁽¹⁾	Selten

⁽¹⁾ Bei Erwachsenen

⁽²⁾ Gelegentlich bei Personen über 60 Jahre

⁽³⁾ Selten bei Erwachsenen

⁽⁴⁾ Bei Personen über 60 Jahre

⁽⁵⁾ Selten bei Personen über 60 Jahre

⁽⁶⁾ Häufig bei Personen über 60 Jahre

Kinder und Jugendliche (3 bis 17 Jahre)

NEBENWIRKUNGEN	HÄUFIGKEIT
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Thrombozytopenie ⁽¹⁾	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	
Allergische einschließlich anaphylaktischer Reaktionen	Nicht bekannt ^(*)
Psychiatrische Erkrankungen	
Weinerlichkeit ⁽²⁾ , Unruhe ⁽²⁾	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	
Kopfschmerzen	Sehr häufig
Schwindel ⁽²⁾	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Diarrhö, Erbrechen ⁽²⁾ , Schmerzen im Oberbauch ⁽²⁾	Gelegentlich

⁽¹⁾ Bei einem Kind im Alter von 3 Jahren berichtet

⁽²⁾ Bei Kindern im Alter von 3 bis 8 Jahren berichtet

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

• Erkrankungen des Nervensystems

Parästhesie⁽¹⁾, Guillain-Barré-Syndrom (GBS), Neuritis, Neuralgie, Konvulsionen, Enzephalomyelitis

• Gefäßkrankungen

Vaskulitis, wie beispielsweise Purpura Schönlein-Henoch, in bestimmten Fällen mit vorübergehender Nierenbeteiligung

Weitere spezielle Personenkreise

Das Verträglichkeitsprofil von Vaxigrip Tetra, das bei einer begrenzten Anzahl von Studienteilnehmern mit Begleiterkrankungen in klinischen Studien beobachtet wurde, unterscheidet sich nicht vom Profil der Gesamtpopulation. Außerdem belegten Studien mit Vaxigrip bei Patienten mit Nierentransplantaten sowie bei Asthma-Patienten, dass es im Hinblick auf das Verträglichkeitsprofil von Vaxigrip bei diesen Personenkreisen keine größeren Unterschiede gibt.

Schwangere

In klinischen Studien mit Schwangeren, welche in Südafrika und Mali mit Vaxigrip durchgeführt wurden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.1), entsprach die Häufigkeit von berichteten lokalen und systemischen Reaktionen innerhalb von 7 Tagen nach der Verabreichung des Impfstoffs jenen, welche bei klinischen Studien mit Erwachsenen berichtet wurden, die Vaxigrip erhalten hatten. In der Studie in Südafrika traten mehr lokale Reaktionen in der Vaxigrip-Gruppe auf als in der Placebo-Gruppe, sowohl in HIV-negativen als auch in HIV-positiven Kohorten. Es gab keine weiteren signifikanten Unterschiede in den Reaktionen zwischen Vaxigrip- und Placebo-Gruppen in beiden Kohorten.

In einer klinischen Studie, die bei schwangeren Frauen in Finnland mit Vaxigrip Tetra durchgeführt wurde (siehe Abschnitte 4.6 und 5.1), entsprachen die Häufigkeiten von lokalen und systemischen Reaktionen, die in den 7 Tagen nach Vaxigrip Tetra-Anwendung berichtet wurden, jenen, die während klinischer Studien mit Vaxigrip Tetra in einer Population von nichtschwangeren erwachsenen Personen berichtet wurden, auch wenn manche Nebenwirkungen (Schmerzen an der Injektionsstelle, Unwohlsein, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Myalgie) häufiger auftraten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel.: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

anzuzeigen.

^(*) Diese Nebenwirkungen wurden während der klinischen Studien nur in bestimmten Altersgruppen berichtet (siehe tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen).

Kinder und Jugendliche (3 bis 17 Jahre)

(Fortsetzung der Tabelle von Seite 3)

NEBENWIRKUNGEN	HÄUFIGKEIT
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	
Myalgie	Sehr häufig
Arthralgie ⁽²⁾	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Unwohlsein, Schüttelfrost ⁽³⁾ , Schmerzen an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle ⁽³⁾ , Verhärtung an der Injektionsstelle ⁽³⁾	Sehr häufig
Fieber, Ekchymose an der Injektionsstelle	Häufig
Fatigue ⁽²⁾ , Wärme an der Injektionsstelle ⁽²⁾ , Pruritus an der Injektionsstelle ⁽⁴⁾	Gelegentlich

⁽²⁾ Bei Kindern im Alter von 3 bis 8 Jahren berichtet⁽³⁾ Häufig bei Kindern/Jugendlichen im Alter von 9 bis 17 Jahren⁽⁴⁾ Bei Kindern/Jugendlichen im Alter von 9 bis 17 Jahren berichtet**Kinder (6 bis 35 Monate)**

NEBENWIRKUNGEN	HÄUFIGKEIT
Erkrankungen des Immunsystems	
Überempfindlichkeit	Gelegentlich
Allergische Reaktionen wie generalisierter Pruritus, papulöser Hautausschlag	Selten
Anaphylaktische Reaktionen	Nicht bekannt ^(*)
Erkrankungen des Nervensystems	
Kopfschmerzen ⁽¹⁾	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Erbrechen ⁽²⁾	Sehr häufig
Diarrhö	Gelegentlich
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	
Myalgie ⁽³⁾	Sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Reizbarkeit ⁽⁴⁾ , Appetitverlust ⁽⁴⁾ , anomales Weinen ⁽⁵⁾ , Unwohlsein ⁽³⁾ , Fieber, Verschlafenheit ⁽⁵⁾ , Schmerzen/Druckschmerz an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle	Sehr häufig
Schüttelfrost ⁽¹⁾ , Verhärtung an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Ekchymose an der Injektionsstelle	Häufig
Grippeähnliche Erkrankung, Ausschlag an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle,	Selten

⁽¹⁾ Berichtet bei Kindern im Alter von ≥ 24 Monaten⁽²⁾ Gelegentlich bei Kindern im Alter von ≥ 24 Monaten⁽³⁾ Selten bei Kindern im Alter von < 24 Monaten⁽⁴⁾ Selten bei Kindern im Alter von ≥ 24 Monaten⁽⁵⁾ Berichtet bei Kindern im Alter von < 24 Monaten**4.9 Überdosierung**

Bei der Anwendung von Vaxigrip Tetra wurden Fälle einer Verabreichung von mehr als der empfohlenen Dosis (Überdosierung) berichtet. Wurden Nebenwirkungen berichtet, stimmten die Informationen mit dem bekannten Verträglichkeitsprofil von Vaxigrip Tetra überein (siehe Abschnitt 4.8).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Influenza-Impfstoff, ATC-Code: J07BB02.

Wirkmechanismus

Vaxigrip Tetra bewirkt eine aktive Immunisierung gegen die vier Influenza-Virusstämme (zwei A-Subtypen und zwei B-Subtypen), gegen die der Impfstoff gerichtet ist.

Vaxigrip Tetra induziert innerhalb von 2 bis 3 Wochen humorale Antikörper gegen die Hämagglutinine. Diese Antikörper neutralisieren Influenza-Viren.

Genauere Höhen der Titer hämagglutinationsinhibierender (HAI) Antikörper nach Impfung mit inaktivierten Influenza-Impfstoffen wurden nicht mit der Schutzwirkung gegen Influenza korreliert, jedoch wurden die HAI-Antikörpertiter als Maß für die Impfstoffaktivität ver-

wendet. Einige Challenge-Studien beim Menschen belegen einen Zusammenhang zwischen HAI-Antikörpertitern von $\geq 1 : 40$ und einer Schutzwirkung gegen Influenza bei bis zu 50 % der Studienteilnehmer.

Da sich Influenza-Viren ständig verändern, werden die für den Impfstoff ausgewählten Stämme jährlich von der WHO überprüft. Daten zur jährlichen Wiederholungsimpfung mit Vaxigrip Tetra liegen nicht vor. Aufgrund der klinischen Erfahrung mit dem trivalenten Impfstoff wird jedoch in Anbetracht der Dauer der durch den Impfstoff vermittelten Immunität und angesichts der Tatsache, dass sich zirkulierende Influenza-Virusstämme von Jahr zu Jahr verändern können, eine jährliche Influenza-Impfung empfohlen.

Wirksamkeit von Vaxigrip Tetra**Kinder und Jugendliche**

– Kinder im Alter von 6 bis 35 Monaten (aktive Immunisierung):

Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie wurde in 4 Regionen (Afrika, Asien, Lateinamerika und Europa) während 4 Grippezeiten mit mehr als 5.400 Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten durchgeführt. Die Teilnehmer erhielten zwei Dosen (0,5 ml) Vaxigrip Tetra (N = 2.722) oder Placebo (N = 2.717) in einem Abstand von 28 Tagen, um die Wirksamkeit von Vaxigrip Tetra zur Vorbeugung der laboranalytisch bestätigten Grippeerkrankung, verursacht durch jeglichen Stamm A und/oder B und impfstoff-ähnliche Stämme (bestimmt durch Sequenzierung), zu bewerten.

Eine laboranalytisch bestätigte Grippeerkrankung wurde definiert als Erkrankung mit Influenza-typischer Symptomatik (ILI) [Aufreten von Fieber ≥ 38 °C (das mindestens 24 Stunden anhielt), zusammen mit mindestens einem der folgenden Symptome: Husten, nasale Kongestion, Rhinorrhö, Pharyngitis, Otitis, Erbrechen oder Diarrhö], laboranalytisch bestätigt durch Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) und/oder virale Kulturen.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 5.

Zusätzlich zeigte eine vordefinierte komplementäre Analyse, dass Vaxigrip Tetra 56,6 % (95 % KI: 37,0; 70,5) der schweren laboranalytisch bestätigten Grippeerkrankung, verursacht durch jegliche Stämme, und 71,7 % (95 % KI: 43,7; 86,9) der schweren laboranalytisch bestätigten Grippeerkrankung, verursacht durch impfstoff-ähnliche Stämme, vorbeugte. Weiterhin hatten Studienteilnehmer, die Vaxigrip Tetra erhielten, eine 59,2%ige geringere Wahrscheinlichkeit (95 % KI: 44,4; 70,4), an einer behandlungsbedürftigen Grippe zu erkranken, als Studienteilnehmer, die Placebo erhielten.

Schwere laboranalytisch bestätigte Grippeerkrankungen wurden definiert als ILI laboranalytisch bestätigt durch RT-PCR und/oder Viruskulturen, mit mindestens einem der folgenden Symptome:

- Fieber $> 39,5$ °C für Studienteilnehmer < 24 Monate oder $\geq 39,0$ °C für Studienteilnehmer ≥ 24 Monate und/oder
- mindestens ein signifikantes ILI-Symptom, welches die tägliche Aktivität einschränkte (Husten, nasale Kongestion, Rhinorrhö,

Pharyngitis, Otitis, Erbrechen oder Diarrhö), und/oder

- eines der folgenden Vorkommnisse: akute Otitis media, akute Infektion der unteren Atemwege (Pneumonie, Bronchiolitis, Bronchitis, Krupp), Hospitalisierung.
- Kinder im Alter von 3 bis 8 Jahren (aktive Immunisierung):

Basierend auf Beobachtungen der Immunantwort bei Kindern im Alter von 3 bis 8 Jahren wird erwartet, dass die Wirksamkeit von Vaxigrip Tetra in dieser Bevölkerungsgruppe mindestens ähnlich der Wirksamkeit ist, die bei Kindern von 6 bis 35 Monaten beobachtet wurde (siehe oben „Kinder im Alter von 6 bis 35 Monaten“ und siehe unten „Immunogenität von Vaxigrip Tetra“).

- Säuglinge im Alter von weniger als 6 Monaten, geboren von geimpften Schwangeren (passiver Schutz)

Säuglinge im Alter von weniger als 6 Monaten haben ein großes Risiko, an Influenza zu erkranken, welches eine hohe Hospitalisierungsrate zur Folge haben kann. Jedoch sind Influenza-Impfstoffe nicht für die aktive Immunisierung dieser Altersgruppe indiziert.

Die Wirksamkeit bei Säuglingen von Frauen, die im zweiten oder dritten Trimenon der Schwangerschaft eine Einzeldosis (Dosis 0,5 ml) Vaxigrip Tetra erhalten haben, wurde nicht untersucht. Jedoch wurde die Wirksamkeit bei Säuglingen von Frauen, die im zweiten oder dritten Trimenon der Schwangerschaft eine Einzeldosis (Dosis 0,5 ml) des trivalenten inaktivierten Influenza-Impfstoffs (Vaxigrip) erhalten haben, belegt und kann auf Vaxigrip Tetra extrapoliert werden.

Die Wirksamkeit des trivalenten inaktivierten Influenza-Impfstoffs (Vaxigrip) bei Säuglingen von Müttern, die während des ersten Trimenons der Schwangerschaft geimpft wurden, wurde in diesen Studien nicht untersucht. Eine notwendige Influenza-Impfung während des ersten Trimenons sollte nicht verschoben werden (siehe Abschnitt 4.6).

In randomisierten, kontrollierten Phase IV klinischen Studien, durchgeführt in Mali, Nepal und Südafrika, erhielten ca. 5.000 schwangere Frauen Vaxigrip (trivalenter Thiomersal-freier Influenza-Impfstoff) und ca. 5.000 schwangere Frauen erhielten Placebo oder Kontroll-Impfstoff (quadrivalenter konjugierter Meningokokken-Impfstoff) während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft. Die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen laborbestätigte Influenza bei schwangeren Frauen wurde in allen drei Studien als sekundärer Endpunkt untersucht. Die in Mali und Südafrika durchgeführten Studien zeigten die Wirksamkeit von Vaxigrip zur Prävention von Influenza bei Schwangeren durch die Impfung während dieser Trimester der Schwangerschaft (siehe Tabelle 2). In der in Nepal durchgeführten Studie wurde die Wirksamkeit von Vaxigrip zur Prävention von Influenza bei Schwangeren durch die Impfung während dieser Trimester der Schwangerschaft nicht belegt.

Siehe Tabelle 2.

In den gleichen randomisierten, kontrollierten Phase IV klinischen Studien, durchgeführt in Mali, Nepal und Südafrika, wurden 4.530 von 4.898 (92 %) Säuglingen von Schwangeren, die Vaxigrip (trivalenter, Thiomersal-

Tabelle 1: Anzahl an Grippeerkrankungen und Wirksamkeit von Vaxigrip Tetra gegen laboranalytisch bestätigte Grippeerkrankung bei Kindern in einem Alter von 6 bis 35 Monaten

	Vaxigrip Tetra (N = 2.584)		Placebo (N = 2.591)		Wirksamkeit % (2-seitiges 95 % KI)
	n	Rate Grippeerkrankungen (%)	n	Rate Grippeerkrankungen (%)	
Laboranalytisch bestätigte Grippeerkrankung verursacht durch:					
– beliebigen Influenzavirus A- oder B-Typ	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24; 61,66)
– Virusstämme ähnlich der im Impfstoff enthaltenen	26	1,01	85	3,28	69,33 (51,93; 81,03)

N: Anzahl an untersuchten Kindern (full set)

n: Anzahl an Studienteilnehmern, welche die genannten Kriterien erfüllen

KI: Konfidenzintervall

Tabelle 2: Influenza-Ausbruchrate und Wirksamkeit von Vaxigrip gegenüber laborbestätigter Influenza bei Schwangeren

	Influenza-Ausbruchrate (jeglicher Influenza A- oder B-Typ) % (n/N)		Vaxigrip-Wirksamkeit % (95 % KI)
	TIV	Kontrolle*	
Mali	0,5 (11/2.108)	1,9 (40/2.085)	70,3 (42,2; 85,8)
	TIV	Placebo	
Südafrika	1,8 (19/1.062)	3,6 (38/1.054)	50,4 (14,5; 71,2)

* Meningokokken-Impfstoff

N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Schwangeren

n: Anzahl an Probanden mit laborbestätigter Influenza

KI: Konfidenzintervall

freier Influenza-Impfstoff) und 4.532 von 4.868 (93 %) Säuglingen von Schwangeren, welche Placebo oder Kontroll-Impfstoff (quadrivalenter konjugierter Meningokokken-Impfstoff) (siehe Tabelle 3) während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft erhalten hatten, bis zu einem Alter von ca. 6 Monaten nachbeobachtet.

Die Studien bestätigten die Wirksamkeit von Vaxigrip zur Prävention von Influenza in Säuglingen von der Geburt bis zu einem Alter von ca. 6 Monaten als Folge der Impfung von Frauen während dieser Abschnitte der Schwangerschaft. Frauen im ersten Trimenon ihrer Schwangerschaft wurden in diese Studien nicht eingeschlossen. Die Wirksamkeit von Vaxigrip bei Neugeborenen von Müttern, die während des ersten Trimesters geimpft wurden, konnte somit nicht ermittelt werden.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 6.

Die Wirksamkeitsdaten zeigen, dass der Schutz der Säuglinge, die von geimpften Müttern geboren wurden, mit der Zeit nach der Geburt abnimmt.

In der in Südafrika durchgeführten Studie war die Impfwirksamkeit bei Säuglingen mit 8 Wochen oder jünger am höchsten (85,8 % [95 % KI, 38,3–98,4]) und nahm mit der Zeit ab. Die Impfstoffwirksamkeit betrug 25,5 % (95 % KI, –67,9–67,8) bei Säuglingen in einem Alter von > 8 bis 16 Wochen und

30,4 % (95 % KI, –154,9–82,6) bei Säuglingen in einem Alter von > 16 bis 24 Wochen. In der in Mali durchgeführten Studie gibt es ebenfalls einen Trend für eine höhere Wirksamkeit des trivalenten inaktivierten Influenza-Impfstoffs bei Säuglingen während der ersten 4 Monate nach der Geburt, mit einer niedrigeren Wirksamkeit während des 5. Lebensmonats und einem gravierenden Abfall während des 6. Monats, in dem ein Schutz nicht länger erwiesen ist.

Der Schutz vor einer Influenza-Erkrankung kann nur erwartet werden, wenn die Säuglinge den Stämmen ausgesetzt sind, die im Impfstoff enthalten waren, welcher der Mutter während der Schwangerschaft verabreicht wurde.

Immunogenität von Vaxigrip Tetra

In klinischen Studien bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren, bei Personen über 60 Jahre, bei Kindern im Alter von 3 bis 8 Jahren sowie im Alter von 6 bis 35 Monaten wurde die Immunantwort von Vaxigrip Tetra in Bezug auf den geometrischen Mittelwert der Titer (GMT) der HAI-Antikörper an Tag 21 (bei Erwachsenen) bzw. Tag 28 (bei Kindern), auf die HAI-Serokonversionsrate (4-facher Anstieg des reziproken Titers bzw. Änderung von Nichtnachweisbarkeit [< 10] zu einem reziproken Titer von ≥ 10) sowie auf das HAI-GMTR (Titer vor/nach Impfung) bewertet.

In einer klinischen Studie bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren und bei Kindern/Jugendlichen im Alter von 9 bis 17 Jahren wurde die Immunantwort auf Vaxigrip Tetra in Bezug auf den GMT der HAI-Antikörper an Tag 21 beschrieben. In einer weiteren durchgeführten klinischen Studie bei Kindern/Jugendlichen im Alter von 9 bis 17 Jahren wurde die Immunantwort auf Vaxigrip Tetra beschrieben.

In einer klinischen Studie bei Schwangeren wurde die Immunantwort auf Vaxigrip Tetra in Bezug auf den GMT der HAI-Antikörper an Tag 21 sowie die HAI-Serokonversionsrate und das HAI-GMTR nach einer Einzeldosisgabe während des zweiten oder dritten Trimenons der Schwangerschaft beschrieben. In dieser Studie wurde die transplazentare Übertragung mittels der GMTs der HAI-Antikörper aus dem mütterlichen Blut, dem Nabelschnurblut und dem Verhältnis von Nabelschnurblut zu mütterlichem Blut bei der Geburt bewertet.

Vaxigrip Tetra induzierte eine signifikante Immunantwort auf die vier Influenza-Stämme, gegen die der Impfstoff gerichtet ist.

Erwachsene und Personen über 60 Jahre
Insgesamt wurden 832 Erwachsene im Alter von 18 bis 60 Jahren und 831 Personen über 60 Jahre hinsichtlich ihrer Immunantwort nach einer Dosis Vaxigrip Tetra untersucht.

In den nachfolgenden Tabellen werden die Ergebnisse für die Immunogenität aufgeführt:

Siehe Tabelle 4.

Schwangere und transplazentare Übertragung

Insgesamt erhielten 230 Schwangere während des zweiten oder dritten Trimenons der Schwangerschaft (20. bis 32. Schwangerschaftswoche) Vaxigrip Tetra.

In Tabelle 5 werden die Ergebnisse bezüglich Immunogenität mittels der HAI-Methode bei Schwangeren 21 Tage nach der Impfung aufgeführt.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 7.

Die beschreibende Bewertung der Immunogenität nach HAI-Methode zum Zeitpunkt der Geburt, in der Blutprobe der Mutter (BL03M), in der Nabelschnurblutprobe (BL03B) und der transplazentaren Übertragung (BL03B/BL03M) sind in Tabelle 6 dargestellt.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 7.

Der höhere Antikörperspiegel in der Nabelschnurprobe ist im Vergleich zur mütterlichen Probe zum Zeitpunkt der Geburt in Übereinstimmung mit der transplazentaren Übertragung von Antikörpern von der Mutter auf das Neugeborene nach einer Impfung von Frauen mit Vaxigrip Tetra während des zweiten oder dritten Trimenons der Schwangerschaft.

Diese Erkenntnisse stehen im Einklang mit dem in Säuglingen von der Geburt bis zu einem Alter von etwa 6 Monaten nachgewiesenen Passivschutz nach Impfung von Frauen mit Vaxigrip während des zweiten oder dritten Trimenons der Schwangerschaft im Rahmen von Studien in Mali, Nepal und Südafrika (siehe Unterabschnitt „Wirksamkeit von Vaxigrip Tetra“).

Tabelle 3: Influenza-Ausbruchrate und Wirksamkeit von Vaxigrip gegenüber laborbestätigter Influenza bei Säuglingen als Folge der Impfung von Schwangeren

	Influenza-Ausbruchrate (Jeglicher Influenza A- oder B-Typ) % (n/N)		Vaxigrip-Wirksamkeit % (95% KI)
	TIV	Kontrolle*	
Mali	2,4 (45/1.866)	3,8 (71/1.869)	37,3 (7,6; 57,8)
	TIV	Placebo	
Nepal	4,1 (74/1.820)	5,8 (105/1.826)	30,0 (5; 48)
Südafrika	1,9 (19/1.026)	3,6 (37/1.023)	48,8 (11,6; 70,4)

* Meningokokken-Impfstoff

N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Schwangeren

n: Anzahl an Probanden mit laborbestätigter Influenza

KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4: Immunogenitätsergebnisse bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren und Personen über 60 Jahre

Antigen-Stamm	18 bis 60 Jahre N = 832	Über 60 Jahre N = 831
GMT (95% KI)		
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)	1.715 (1.607; 1.830)	655 (611; 701)
SK % (95% KI)^(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% KI)^(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 = Anzahl der Studienteilnehmer, bei denen Daten für den untersuchten Endpunkt verfügbar waren

GMT: geometrischer Mittelwert der Titer; KI: Konfidenzintervall

^(a)N = 833 in der Altersgruppe der 18–60-Jährigen

^(b)N = 832 in der Altersgruppe der über 60-Jährigen

^(c)SK: Serokonversion oder signifikanter Anstieg: bei Studienteilnehmern mit einem Titer von < 10 (1/Verd.) vor Impfung Anteil der Studienteilnehmer mit einem Titer \geq 40 (1/Verd.) nach Impfung und bei Studienteilnehmern mit einem Titer von \geq 10 (1/Verd.) vor Impfung Anteil der Studienteilnehmer mit einem mindestens 4-fachen Anstieg des Titers nach der Impfung

^(d)GMTR: Verhältnis der geometrischen Mittelwerte der Titer (Titer nach/vor Impfung)

Kinder und Jugendliche

– Kinder/Jugendliche im Alter von 9 bis 17 Jahren:

Bei insgesamt 429 Kindern/Jugendlichen im Alter von 9 bis 17 Jahren, die eine Dosis Vaxigrip Tetra erhielten, war die Immunantwort auf die vier Stämme, gegen die der Impfstoff gerichtet ist, ähnlich der bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren induzierten Immunantwort.

– Kinder im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren:

Insgesamt erhielten 863 Kinder im Alter von 3 bis 8 Jahren je nach ihrer Influenza-Impfanamnese eine oder zwei Dosen Vaxigrip Tetra.

Kinder, die eine oder zwei Dosen Vaxigrip Tetra erhielten, wiesen nach der letzten Dosis des jeweiligen Impfschemas eine ähnliche Immunantwort auf.

Zusätzlich zur Wirksamkeit von Vaxigrip Tetra wurde nach 28 Tagen nach Erhalt der letzten Vaxigrip Tetra-Dosis die Immunogenität von zwei 0,5 ml Dosen Vaxigrip Tetra durch die HAI-Methode bei 341 Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten bewertet.

In der nachfolgenden Tabelle werden die Ergebnisse für die Immunogenität aufgeführt:

Siehe Tabelle 7 auf Seite 8.

Diese Immunogenitätsdaten bieten unterstützende Informationen zusätzlich zu den Daten zur Wirksamkeit, welche von dieser

Bevölkerungsgruppe verfügbar sind (siehe „Wirksamkeit von Vaxigrip Tetra“).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und lokaler Toxizität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pufferlösung:

- Natriumchlorid
- Kaliumchlorid
- Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat
- Kaliumdihydrogenphosphat
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

1 Jahr

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Die Fertigspritze in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glasart I) mit feststehender Kanüle, mit Kolbenstopfen (Chlorobutyl- oder Bromobutyl-Elastomer)–Packungsgrößen 1, 10 oder 20.

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glasart I) ohne Kanüle, mit Kolbenstopfen (Chlorobutyl- oder Bromobutyl-Elastomer)–Packungsgrößen 1, 10 oder 20.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Impfstoff sollte vor der Verabreichung Zimmertemperatur erreicht haben.

Vor Gebrauch schütteln. Vor der Verabreichung sollte der Impfstoff visuell untersucht werden.

Wenn Partikel in der Suspension vorhanden sind, darf der Impfstoff nicht verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

Tabelle 5: Immunogenitätsergebnisse mittels HAI-Methode bei Schwangeren 21 Tage nach der Impfung mit Vaxigrip Tetra

Antigen-Stamm	QIV N = 216
GMT (95 % KI)	
A (H1N1)*	525 (466; 592)
A (H3N2)*	341 (286; 407)
B1 (Victoria)*	568 (496; 651)
B2 (Yamagata)*	993 (870; 1134)
> 4-facher Anstieg 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 % KI)^(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-ähnlicher Stamm;

A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-ähnlicher Stamm;

B1: B/Brisbane/60/2008-ähnlicher Stamm (B/Victoria-Linie);

B2: B/Phuket/3073/2013-ähnlicher Stamm (B/Yamagata-Linie)

N: Anzahl der Studienteilnehmer, bei denen Daten für den untersuchten Endpunkt verfügbar waren

GMT: geometrischer Mittelwert der Titer; KI: Konfidenzintervall

^(a)SK: Serokonversion oder signifikanter Anstieg: bei Studienteilnehmern mit einem Titer von < 10 (1/Verd.) vor Impfung Anteil der Studienteilnehmer mit einem Titer ≥ 40 (1/Verd.) nach Impfung und bei Studienteilnehmern mit einem Titer von ≥ 10 (1/Verd.) vor Impfung Anteil der Studienteilnehmer mit einem mindestens 4-fachen Anstieg des Titers nach der Impfung

^(b)GMTR: Verhältnis der geometrischen Mittelwerte der Titer (Titer nach/vor Impfung)

Tabelle 6: Immunogenitätsbeurteilung von Vaxigrip Tetra nach HAI-Methode zum Zeitpunkt der Geburt

Antigen-Stamm	QIV N = 178
BL03M (mütterliches Blut) GMT (95 % KI)	
A (H1N1)*	304 (265; 349)
A (H3N2)*	178 (146; 218)
B1 (Victoria)*	290 (247; 341)
B2 (Yamagata)*	547 (463; 646)
BL03B (Nabelschnurblut) GMT (95 % KI)	
A (H1N1)*	576 (492; 675)
A (H3N2)*	305 (246; 379)
B1 (Victoria)*	444 (372; 530)
B2 (Yamagata)*	921 (772; 1099)
Transplazentare Übertragung: BL03B/BL03M[§] GMT (95 % KI)	
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: Anzahl der Studienteilnehmer, bei denen Daten für den untersuchten Endpunkt verfügbar waren: Frauen, die QIV erhielten, wenigstens zwei Wochen nach Injektion entbunden haben und bei denen Nabelschnurblut sowie mütterliches Blut zum Zeitpunkt der Geburt verfügbar waren.

*A/H1N1: A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-ähnlicher Stamm; A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-ähnlicher Stamm; B1: B/Brisbane/60/2008-ähnlicher Stamm; (B/Victoria-Linie); B2: B/Phuket/3073/2013-ähnlicher Stamm (B/Yamagata-Linie)

[§]Wenn eine Mutter x Kinder zur Welt bringt, werden ihre Titerwerte x-mal gezählt.

Tabelle 7: Immunogenitätsergebnisse bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren

Antigen-Stamm	6–35 Monate N = 341	3–8 Jahre N = 863
GMT (95 % KI)		
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)
SK % (95 % KI)^(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 % KI)^(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 = Anzahl der Studienteilnehmer, bei denen Daten für den untersuchten Endpunkt verfügbar waren
 GMT: geometrischer Mittelwert der Titer; KI: Konfidenzintervall

^(a)N = 862 in der Altersgruppe der 3–8-Jährigen

^(b)SK: Serokonversion oder signifikanter Anstieg: bei Studienteilnehmern mit einem Titer von < 10 (1/Verd.) vor Impfung Anteil der Studienteilnehmer mit einem Titer \geq 40 (1/Verd.) nach Impfung und bei Studienteilnehmern mit einem Titer von \geq 10 (1/Verd.) vor Impfung Anteil der Studienteilnehmer mit einem mindestens 4-fachen Anstieg des Titers nach der Impfung

^(c)GMTR: Verhältnis der geometrischen Mittelwerte der Titer (Titer nach/vor Impfung)

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Pasteur Europe
 14 Espace Henry Vallée
 69007 Lyon
 Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PEI.H.11808.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 14. Juli 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 11. Januar 2021

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

12. HINWEISE

Gemäß § 22 Infektionsschutzgesetz müssen alle Schutzimpfungen vom Impfarzt mit dem Impfdatum, Handelsnamen, der Chargenbezeichnung, der Angabe der Krankheit, gegen die geimpft wurde, sowie Namen, Anschrift und Unterschrift des impfenden Arztes in einen Impfausweis eingetragen werden.

Häufig unterbleiben indizierte Impfungen, weil bestimmte Umstände irrtümlicherweise als Kontraindikationen angesehen werden. Einzelheiten hierzu und weitere Informationen finden Sie in den jeweils aktuellen Empfeh-

lungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut, aktuell abrufbar über www.stiko.de.

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
 65926 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 54 54 010
 Telefax: 0800 54 54 011

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt