

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vaxigriptetra, injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte.
Kvadrivalent vaksine mot influensa (inaktivert, splittvirus).

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Influenzavirus (inaktivert, splittet) fra følgende stammer*:

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

A/Thailand/8/2022 (H3N2) - lignende stamme (A/California/122/2022, SAN-022) 15 mikrogram HA**

B/Austria/1359417/2021 - lignende stamme (B/Michigan/01/2021, villtype) 15 mikrogram HA**

B/Phuket/3073/2013 - lignende stamme (B/Phuket/3073/2013, villtype) 15 mikrogram HA**

Per dose på 0,5 ml

* dyrket i befruktede hønseegg fra friske hønseflokker

** hemagglutinin

Vaksinen er i samsvar med WHO's anbefaling (for nordlige halvkule) og EUs bestemmelse for sesongen 2024/2025.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Vaxigriptetra kan inneholde sporstoffer fra egg, som for eksempel ovalbumin, og fra neomycin, formaldehyd eller oktaksinol-9, som brukes under produksjonsprosessen (se pkt. 4.3).

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte.

Etter at vaksinen er ristet lett, er den en fargeløs, opaliserende væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vaxigriptetra er indisert for forebygging av influensasykdom forårsaket av de to influensa A-virusundertypene og de to influensa B-virustypene i denne vaksinen for:

- aktiv immunisering av voksne, inkludert gravide, og barn fra 6 måneders alder og oppover
- passiv beskyttelse av nyfødte fra fødsel og opptil 6 måneders alder etter vaksinasjon av gravide kvinner (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.1).

Bruken av Vaxigriptetra skal baseres på offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Basert på klinisk erfaring med den trivalente vaksinen, er årlig revaksinering med influensavaksine anbefalt, tatt i betraktning varigheten av immunitet fra vaksinen, og fordi sirkulerende stammer av influensavirus kan endres fra år til år.

Voksne: én dose på 0,5 ml.

Pediatrik populasjon

- Barn fra 6 måneder til 17 år: én dose på 0,5 ml.
For barn under 9 år som ikke har blitt vaksinert tidligere, skal en andre dose på 0,5 ml gis etter et intervall på minst 4 uker.
- Spedbarn under 6 måneder: Sikkerhet og effekt av administrering av Vaxigriptetra (aktiv immunisering) har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.
Vedrørende passiv beskyttelse: én dose på 0,5 ml gitt under graviditet kan beskytte spedbarn fra fødselen og opptil 6 måneders alder. Alle disse spedbarna vil imidlertid ikke være beskyttet (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Vaksinen skal gis som intramuskulær eller subkutan injeksjon.

Foretrukket injeksjonssted for intramuskulær injeksjon er anterolateral del av låret (eller deltoidmuskelen hvis muskelmassen er tilstrekkelig) hos barn i alderen 6 til 35 måneder, og deltoidmuskelen hos barn fra 36 måneder og hos voksne.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

For instruksjoner om klargjøring av dette legemiddelet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller overfor sporstoffer som for eksempel egg (ovalbumin, hønseproteiner), neomycin, formaldehyd og oktaksinol-9.

Vaksinasjon bør utsettes i tilfelle av moderat eller alvorlig febril sykdom eller ved akutt sykdom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Som med alle injiserbare vaksiner, skal utstyr til behandling og overvåkning av en eventuell anafylaktisk reaksjon etter administrasjon av vaksinen være tilgjengelig for øyeblikkelig bruk.

Vaxigriptetra må ikke under noen omstendigheter administreres intravaskulært.

Som med andre vaksiner som administreres intramuskulært, bør vaksinen administreres med forsiktighet til personer med trombocytopeni eller en blødningsforstyrrelse siden det kan oppstå en blødning hos disse personene etter en intramuskulær administrasjon.

Synkope (besvimelse) kan forekomme etter, eller til og med før en vaksinasjon, som en psykologisk respons på nålestikket. Det skal foreligge prosedyrer for å forhindre personskader ved besvimelse og for å håndtere synkopereaksjoner.

Vaxigriptetra er beregnet på å gi beskyttelse mot stammene av influensavirus som vaksinen tilberedes fra.

I likhet med andre vaksiner kan det hende at vaksinasjon med Vaxigriptetra ikke beskytter alle vaksinerte personer.

Hva angår passiv beskyttelse, vil ikke alle spedbarn under 6 måneders alder født av kvinner som ble vaksinert under graviditeten være beskyttet (se pkt. 5.1).

Antistoffrespons hos pasienter med endogen eller iatrogen immunsuppresjon kan være utilstrekkelig.

Interferens med serologisk testing

Se pkt. 4.5.

Vaxigriptetra inneholder kalium og natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol kalium (39 mg) og mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, dvs. det er i praksis kaliumfritt og natriumfritt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier med Vaxigriptetra er gjennomført.

Vaxigriptetra kan gis samtidig med andre vaksiner, basert på den kliniske erfaringen med Vaxigrip. Separate injeksjonssteder og separate sprøyter skal brukes ved samtidig administrasjon.

Den immunologiske responsen kan svekkes dersom pasienten får immunsuppressiv behandling.

Falske positive resultater i serologiske tester med bruk av ELISA-metoden for å påvise antistoffer mot HIV1, hepatitt C og spesielt HTLV1, er sett etter influensavaksinasjon. De falske positive ELISA-testresultatene motbevises ved bruk av Western Blot-teknikken. De midlertidige falske positive reaksjonene kan skyldes IgM-respons framkalt av vaksinen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Gravide kvinner har høy risiko for komplikasjoner av influensa, inkludert premature fødselsveer og for tidlig fødsel, sykehusinnleggelse og død. Gravide kvinner bør vaksineres mot influensa.

Vaxigriptetra kan administreres i alle stadier av graviditeten.

Større datasett på sikkerhet for inaktiverte influensavaksiner er tilgjengelig for andre og tredje trimester enn for første trimester. Data fra verdensomspennende bruk av inaktiverte influensavaksiner, inkludert Vaxigriptetra og Vaxigrip (trivalent inaktivert influensavaksine), indikerer ingen skadelige virkninger på foster eller mødre som kan tilskrives vaksinen. Dette er i overensstemmelse med resultater som ble sett i én klinisk studie hvor Vaxigriptetra og Vaxigrip ble gitt til gravide kvinner i andre eller tredje trimester (230 eksponerte graviditeter og 231 levendefødte for Vaxigriptetra og 116 eksponerte graviditeter og 119 levendefødte for Vaxigrip).

Data fra fire kliniske studier med den trivalente inaktiverte influensavaksinen (Vaxigrip thiomersalfri formulering) gitt til gravide kvinner i andre og tredje trimester (over 5000 eksponerte graviditeter og over 5000 levende fødte barn fulgt opp i ca. 6 måneder etter fødselen) indikerte ingen skadelige virkninger på foster, nyfødte, spedbarn og mødre som kan tilskrives vaksinen.

I kliniske studier utført i Sør-Afrika og Nepal var det ingen signifikante forskjeller mellom Vaxigrip- og placebogruppene med hensyn til utfall for foster, nyfødte, spedbarn og mødre (inkludert spontanabort, dødfødsel, prematur fødsel, lav fødselsvekt).

I en studie utført i Mali var det ingen signifikante forskjeller mellom Vaxigrip- og kontrollvaksinggruppene (kvadrivalent meningokokk konjugatvaksine) med hensyn til for tidlig fødsel, dødfødsel og lav fødselsvekt/liten for gestasjonsalder ved fødselen.

For mer informasjon, se pkt. 4.8 og 5.1.

Én dyrestudie med Vaxigriptetra indikerte ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryoføtal utvikling eller tidlig postnatal utvikling.

Amming

Vaxigriptetra kan brukes ved amming.

Fertilitet

Det finnes ingen data på fertilitet hos mennesker. Én dyrestudie med Vaxigriptetra indikerte ingen skadelige effekter på fertilitet hos hunddyr.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Vaxigriptetra har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen:

Sikkerheten til Vaxigriptetra ble vurdert i seks kliniske studier, der 3040 voksne fra 18 til 60 år, 1392 eldre over 60 år og 429 barn fra 9 til 17 år fikk én dose med Vaxigriptetra, og 884 barn fra 3 til 8 år fikk én eller to doser Vaxigriptetra avhengig av deres influensavaksinasjonshistorikk, og 1614 barn fra 6 til 35 måneder fikk to doser (0,5 ml) Vaxigriptetra.

De fleste bivirkningene inntraff vanligvis i løpet av de første 3 dagene etter vaksinasjonen, og forsvant spontant 1 til 3 dager etter at de oppsto. Disse bivirkningene var av mild intensitet.

Den hyppigst rapporterte bivirkningen etter vaksinasjon i alle populasjoner inkludert hele gruppen barn i alderen fra 6 til 35 måneder, var smerter på injeksjonsstedet (mellom 52,8 % og 56,5 % hos barn fra 3 til 17 år og voksne, 26,8 % hos barn i alderen 6 til 35 måneder og 25,8 % hos eldre). I undergruppen barn under 24 måneder var irritabilitet (32,3 %) den hyppigst rapporterte bivirkningen. I undergruppen av barn i alderen fra 24 til 35 måneders alder var utilpasshet (26,8 %) den hyppigst rapporterte bivirkningen.

De andre hyppigst rapporterte bivirkningene etter vaksinasjon var:

- Hos voksne: hodepine (27,8 %), myalgi (23 %) og utilpasshet (19,2 %),
- Hos eldre: hodepine (15,6 %) og myalgi (13,9 %),
- Hos barn fra 9 til 17 år: myalgi (29,1 %), hodepine (24,7 %), utilpasshet (20,3 %) og opphovning på injeksjonsstedet (10,7 %),
- Hos barn fra 3 til 8 år: utilpasshet (30,7 %), myalgi (28,5 %), hodepine (25,7 %), opphovning på injeksjonsstedet (20,5 %), erytem på injeksjonsstedet (20,4 %), indurasjon på injeksjonsstedet (16,4 %), skjelving (11,2 %).
- Hos alle barn i alderen 6 til 35 måneder: feber (20,4 %) og erytem på injeksjonsstedet (17,2 %).
- Hos barn under 24 måneders alder: tap av appetitt (28,9 %), unormal gråt (27,1 %), oppkast (16,1 %) og døsighet (13,9 %).
- Hos barn i alderen 24 til 35 måneder: hodepine (11,9 %) og myalgi (11,6 %).

Generelt forekom bivirkninger mindre hyppig hos eldre enn hos voksne og barn.

Bivirkninger i tabellform

Dataene nedenfor oppsummerer frekvensen av bivirkninger som ble rapportert etter vaksinasjon med Vaxigriptetra i kliniske studier og ved bivirkningsovervåkning over hele verden etter markedsføring.

Bivirkningene er rangert i henhold til frekvens. Følgende inndeling er benyttet:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data): bivirkninger som er rapportert under kommersiell bruk av Vaxigriptetra, basert på spontanrapportering. Fordi disse bivirkningene er rapportert frivillig av en populasjon av usikker størrelse er det ikke mulig å estimere frekvens på en sikker måte.

Bivirkningene er presentert etter synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppering.

Voksne og eldre

Sikkerhetsprofilen nedenfor er basert på:

- data fra 3040 voksne fra 18 til 60 år og 1392 eldre over 60 år

- data fra bivirkningsovervåkning over hele verden (*).

BIVIRKNINGER	FREKVENS
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	
Lymfadenopati ⁽¹⁾	Mindre vanlige
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Overfølsomhet ⁽¹⁾ , allergiske reaksjoner som angioødem ⁽¹⁾ , allergisk dermatitt ⁽¹⁾ , generalisert pruritus ⁽¹⁾ , urticaria ⁽¹⁾ , pruritus ⁽²⁾ , erytem	Sjeldne
Anafylaktiske reaksjoner	Ikke kjent*
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Hodepine	Svært vanlige
Svimmelhet ⁽³⁾	Mindre vanlige
Parestesi, somnolens	Sjeldne
<i>Karsykdommer</i>	
Hetetokter ⁽⁴⁾	Mindre vanlige
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	
Dyspné ⁽¹⁾	Sjeldne
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Diaré, kvalme ⁽⁵⁾	Mindre vanlige
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Hyperhidrose	Sjeldne
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	

BIVIRKNINGER	FREKVENS
Myalgi	Svært vanlige
Artralgi ⁽¹⁾	Sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Utilpasshet ⁽⁶⁾ Smerter på injeksjonsstedet	Svært vanlige
Skjelving, feber ⁽²⁾ Erytem på injeksjonsstedet, opphovning på injeksjonsstedet, indurasjon på injeksjonsstedet	Vanlige
Fatigue Ekkymose på injeksjonsstedet, pruritus på injeksjonsstedet, varme på injeksjonsstedet	Mindre vanlige
Asteni, influensalignende sykdom Ubehag på injeksjonsstedet ⁽¹⁾	Sjeldne

⁽¹⁾ Hos voksne ⁽²⁾ Mindre vanlige hos eldre ⁽³⁾ Sjeldne hos voksne ⁽⁴⁾ Hos eldre ⁽⁵⁾ Sjeldne hos eldre
⁽⁶⁾ Vanlige hos eldre

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen nedenfor er basert på:

- data fra 429 barn fra 9 til 17 år som fikk én dose med Vaxigriptetra, og fra 884 barn fra 3 til 8 år som fikk én eller to doser med Vaxigriptetra, avhengig av deres influensavaksinasjonshistorikk.
- data fra bivirkningsovervåkning over hele verden ^(*).

BIVIRKNINGER	FREKVENS
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Trombocytopeni ⁽¹⁾	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	
Allergiske inkludert anafylaktiske reaksjoner	Ikke kjent*
Psykiatriske lidelser	
Stønning ⁽²⁾ , rastløshet ⁽²⁾	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	
Hodepine	Svært vanlige
Svimmelhet ⁽²⁾	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	
Diaré, oppkast ⁽²⁾ , øvre abdominalsmerter ⁽²⁾	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Myalgi	Svært vanlige
Artralgi ⁽²⁾	Mindre vanlige

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Utilpasshet, skjelving ⁽³⁾ Smerter på injeksjonsstedet, opphovning på injeksjonsstedet ⁽³⁾ , erytem på injeksjonsstedet ⁽³⁾ , indurasjon på injeksjonsstedet ⁽³⁾	Svært vanlige
Feber Ekkymose på injeksjonsstedet	Vanlige
Fatigue ⁽²⁾ Varme på injeksjonsstedet ⁽²⁾ , pruritus på injeksjonsstedet ⁽⁴⁾	Mindre vanlige

⁽¹⁾ Rapportert hos ett barn på 3 år

⁽²⁾ Rapportert hos barn fra 3 til 8 år

⁽³⁾ Vanlige hos barn fra 9 til 17 år

⁽⁴⁾ Rapportert hos barn fra 9 til 17 år

Sikkerhetsprofilen presentert nedenfor er basert på:

- data fra 1614 barn i alderen fra 6 til 35 måneder som ble gitt to doser Vaxigriptetra.

- data fra bivirkningsovervåkning over hele verden ^(*).

BIVIRKNINGER	FREKVENNS
Forstyrrelser i immunsystemet	
Overfølsomhet	Mindre vanlige
Allergiske reaksjoner som generalisert pruritus, papuløst utslett	Sjeldne
Anafylaktiske reaksjoner	Ikke kjent*
Nevrologiske sykdommer	
Hodepine ⁽¹⁾	Svært vanlige
Gastrointestinale sykdommer	
Oppkast ⁽²⁾	Svært vanlige
Diaré	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Myalgi ⁽³⁾	Svært vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Irritabilitet ⁽⁴⁾ , tap av appetitt ⁽⁴⁾ , unormal gråt ⁽⁵⁾ , utilpasshet ⁽³⁾ , feber, døsighet ⁽⁵⁾ Smerter/ømheter på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet	Svært vanlige
Skjelving ⁽¹⁾ Indurasjon på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet, ekkymose på injeksjonsstedet	Vanlige
Influensalignende sykdom Utslett på injeksjonsstedet, pruritus på injeksjonsstedet	Sjeldne

⁽¹⁾ Rapportert hos barn ≥ 24 måneder

⁽²⁾ Mindre vanlige hos barn ≥ 24 måneder

⁽³⁾ Sjeldne hos barn < 24 måneder

⁽⁴⁾ Sjeldne hos barn ≥ 24 måneder

⁽⁵⁾ Rapportert hos barn < 24 måneder

Hos barn i alderen 6 måneder til 8 år var sikkerhetsprofilen til Vaxigriptetra sammenlignbar etter den første og andre injeksjonen med tendens til lavere insidens av bivirkninger etter den andre injeksjonen sammenlignet med den første hos barn fra 6 til 35 måneder.

Bivirkninger

Følgende bivirkninger har blitt rapportert ved kommersiell bruk av Vaxigrip. En årsakssammenheng med Vaxigriptetra er ikke fastslått.

- **Sykdommer i blod og lymfatiske organer**

Forbigående trombocytopeni ⁽¹⁾, lymfadenopati ⁽¹⁾

- **Nevrologiske sykdommer**

Parestesi ⁽¹⁾, Guillain-Barré syndrom (GBS), nevritt, nevralgi, krampeanfallet, encefalomyelitt

- **Karsykdommer**

Vaskulitt, slik som Henoch-Schönleins purpura, med forbigående renal innblanding i enkelte tilfeller

⁽¹⁾ Disse bivirkningene ble bare rapportert hos enkelte aldersgrupper i kliniske studier (se Bivirkninger i tabellform).

Andre spesielle populasjoner

Sikkerhetsprofilen til Vaxigriptetra observert i et begrenset antall forsøkspersoner med komorbiditeter som ble inkludert i kliniske studier, avvok ikke fra det som ble observert i den generelle befolkningen. I tillegg viste studier utført med Vaxigrip hos nyretransplanterte pasienter og astmatiske pasienter ingen store ulikheter med hensyn til sikkerhetsprofilen til Vaxigrip i disse populasjonene.

- Gravide kvinner

I kliniske studier med Vaxigrip hos gravide kvinner i Sør-Afrika og Mali (se pkt. 4.6 og 5.1), var hyppigheten av lokale og systemiske bivirkninger rapportert i løpet av 7 dager etter injeksjon av vaksinen overensstemmende med bivirkninger rapportert hos voksne i kliniske studier med Vaxigrip. I studien i Sør-Afrika ble lokale reaksjoner rapportert hyppigere i Vaxigrip-gruppen enn i placebo-gruppen hos både de HIV-positive og HIV-negative kohortene. Det var ingen andre signifikante forskjeller i rapporterte bivirkninger mellom Vaxigrip- og placebogrupperne i begge kohortene.

I en klinisk studie med Vaxigriptetra hos gravide kvinner i Finland (se pkt. 4.6 og 5.1) var hyppigheten av lokale og systemiske bivirkninger som ble rapportert innen 7 dager etter administrering i overensstemmelse med bivirkninger som ble rapportert hos ikke gravide voksne i kliniske studier med Vaxigriptetra, selv om hyppigheten var høyere for noen bivirkninger (smerter på injeksjonsstedet, malaise, kuldeskjelving, hodepine, myalgi).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Tilfeller av administrasjon av mer enn den anbefalte dosen (overdosering) av Vaxigriptetra har blitt rapportert. Når bivirkninger ble rapportert, var informasjonen i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen til Vaxigriptetra beskrevet i pkt. 4.8.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Influensavaksine. ATC-kode: J07B B02.

Virkningsmekanisme

Vaxigriptetra gir aktiv immunisering mot fire influensavirusstammer (to A-undertyper og to B-typer) i vaksinen.

Vaxigriptetra induserer humorale antistoffer mot hemagglutininere innen 2 til 3 uker. Disse antistoffene nøytraliserer influensavirus.

Spesifikke nivåer av antistofftiter med hemagglutineringshemming (HAI) etter vaksinasjon med inaktiverede influensavirusvaksiner er ikke korrelert med beskyttelse mot influensasykdom, men HAI-antistofftiter er brukt som en målestokk for vaksineaktivitet. I enkelte humane provokasjonsstudier er HAI-antistoffer på $\geq 1:40$ forbundet med beskyttelse mot influensasykdom hos opptil 50 % av forsøkspersonene.

Siden influensavirus utvikles kontinuerlig, gjennomgås virusstammene som er valgt i vaksinen årlig av WHO.

Årlig revaksinering med Vaxigriptetra er ikke undersøkt. Basert på klinisk erfaring med den trivalente vaksinen, er imidlertid årlig revaksinering med influensavaksiner anbefalt, tatt i betraktning varigheten av immunitet fra vaksinen, og på grunn av at sirkulerende stammer av influensaviruset kan endres fra år til år.

Effekten til Vaxigriptetra

Pediatrisk populasjon

- Barn i alderen 6 til 35 måneder (aktiv immunisering):

En randomisert placebokontrollert studie ble gjennomført i 4 regioner (Afrika, Asia, Latin-Amerika og Europa) over 4 influensasesonger med mer enn 5400 barn fra 6 til 35 måneders alder som fikk to doser (0,5 ml) Vaxigriptetra (N=2722) eller placebo (N=2717) med 28 dagers mellomrom for å undersøke den forebyggende effekten av Vaxigriptetra mot laboratoriebekreftet influensasykdom forårsaket av enhver stamme A og/eller B og forårsaket av vaksinelignende stammer (bestemt ved sekvensering).

Laboratoriebekreftet influensasykdom ble definert som influensalignende sykdom (ILI) [feber ≥ 38 °C (varighet minst 24 timer) samtidig med minst ett av følgende symptomer: hoste, tett nese, rennende nese, faryngitt, otitt, oppkast eller diaré] laboratoriebekreftet ved revers transkriptase-polymerase kjedereaksjon (RT-PCR) og/eller viral kultur.

Tabell 1: Hyppighet av influensautbrudd og effekten av Vaxigriptetra mot laboratoriebekreftet influensasykdom hos barn i alderen 6 til 35 måneder

	Vaxigriptetra (N=2584)		Placebo (N=2591)		Effektivitet
	n	Hyppighet av influensa- utbrudd (%)	n	Hyppighet av influensa- utbrudd (%)	% (2-sidig 95 % KI)
Laboratoriebekreftet influensasykdom forårsaket av:					
- Enhver influensa type A eller B	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24; 61,66)
- Virusstammer tilsvarende stammene i vaksinen	26	1,01	85	3,28	69,33 (51,93; 81,03)

N: Antall barn analysert (fullt sett)

n: antall barn som oppfylte det angitte punktet i listen

KI: konfidensintervall

I tillegg viste en forhåndsdefinert komplementæranalyse at Vaxigriptetra forhindret 56,6 % (95 % KI: 37,0; 70,5) av alvorlige laboratoriebekreftede influensasykdommer forårsaket av enhver stamme, og 71,7 % (95 % KI: 43,7; 86,9) av alvorlige laboratoriebekreftede influensasykdommer forårsaket av vaksinelignende stammer. Personer som fikk Vaxigriptetra hadde også 59,2 % (95 % KI: 44,4; 70,4)

lavere risiko for å få en influensasykdom som krevde legetilsyn sammenlignet med personer som fikk placebo.

Alvorlige laboratoriebekreftede influensasykdommer ble definert som ILI bekreftet av RT-PCR og/eller viral kultur samtidig med minst en av følgende hendelser:

- feber >39,5 °C hos barn <24 måneder eller >39,0 °C hos barn ≥24 måneder,
- og/eller minst ett signifikant ILI-symptom som begrenser daglig aktivitet (hoste, tett nese, rennende nese, faryngitt, otitt, oppkast, diaré),
- og/eller en av følgende: akutt otitis media, akutt nedre luftveisinfeksjon (pneumoni, bronkiolitt, bronkitt, krupp), innleggelse på sykehus.

- Barn i alderen 3 til 8 år (aktiv immunisering):

Basert på immunresponsen sett hos barn i alderen 3 til 8 år, forventes effekten av Vaxigriptetra i denne aldersgruppen å være minst like god som effekten sett hos barn i alderen 6 til 35 måneder (se «Barn i alderen 6 til 35 måneder» over og «Immungenisiteten til Vaxigriptetra» under).

- Spedbarn under 6 måneders alder født av kvinner som ble vaksinert under graviditet (passiv beskyttelse):

Spedbarn under 6 måneder har høy risiko for influensa, som resulterer i høy frekvens av hospitalisering. Influensavaksiner er imidlertid ikke indisert for aktiv immunisering av denne aldersgruppen.

Effekten hos spedbarn med mødre som ble vaksinert med én enkelt 0,5 ml dose Vaxigriptetra i andre eller tredje trimester av graviditeten har ikke blitt undersøkt. Imidlertid har effekten hos spedbarn med mødre som ble vaksinert med én enkelt 0,5 ml dose av den trivalente inaktiverede influensavaksinen (Vaxigrip) i andre eller tredje trimester av graviditeten blitt vist i kliniske studier, og dette kan ekstrapoleres til Vaxigriptetra.

Effekten av den trivalente inaktiverede influensavaksinen (Vaxigrip) hos spedbarn med mødre som ble vaksinert i første trimester ble ikke undersøkt i disse studiene. Nødvendig influensavaksinering i første trimester bør ikke utsettes (se pkt. 4.6).

I randomiserte, kontrollerte fase IV-studier utført i Mali, Nepal og Sør-Afrika, fikk ca. 5000 gravide kvinner Vaxigrip (trivalent thiomersalfri influensavaksine) og ca. 5000 gravide kvinner fikk placebo eller kontrollvaksine (kvadrivalent meningokokk konjugatvaksine) i graviditetens andre eller tredje trimester. Effekt av vaksinen mot laboratoriebekreftet influensa hos gravide ble vurdert som et sekundært endepunkt i alle de tre studiene.

Studiene utført i Mali og Sør-Afrika demonstrerte effekten av Vaxigrip på beskyttelse mot influensa hos gravide etter vaksinasjon i disse trimesterne (se tabell 2). I studien som ble utført i Nepal ble effekten til Vaxigrip på beskyttelse mot influensa hos gravide etter vaksinasjon i disse trimesterne ikke demonstrert.

Tabell 2: Influensaaktivitet og effekt av Vaxigrip mot laboratoriebekreftet influensa hos gravide

	Influensaaktivitet (enhver influensa type A eller B) % (n/N)		Vaxigrip effekt % (95 % KI)
	TIV	Kontroll*	
Mali	0,5 (11/2108)	1,9 (40/2085)	70,3 (42,2 til 85,8)
	TIV	Placebo	
Sør-Afrika	1,8 (19/1062)	3,6 (38/1054)	50,4 (14,5 til 71,2)

* meningokokkvaksine

N: antall gravide inkludert i analysen

n: antall kvinner med laboratoriebekreftet influensa

KI: konfidensintervall

I de samme randomiserte, kontrollerte fase IV-studiene i Mali, Nepal og Sør-Afrika ble 4530 av 4898 (92 %) spedbarn født av kvinner som fikk Vaxigrip (trivalent thiomersalfri influensavaksine) og 4532 av 4868 (93 %) spedbarn født av kvinner som fikk placebo eller kontrollvaksine (kvadrivalent meningokokk konjugatvaksine) i andre eller tredje trimester fulgt opp til ca. 6 måneders alder (se tabell 3).

Studiene bekreftet effekten av Vaxigrip på beskyttelse mot influensa hos spedbarn fra fødsel og opptil ca. 6 måneders alder etter vaksinasjon av kvinner i disse trimesterne av graviditeten. Gravide i første trimester ble ikke inkludert i studiene. Effekten av Vaxigrip hos spedbarn født av mødre som ble vaksinert i første trimester kunne derfor ikke evalueres.

Tabell 3: Influensaaktivitet og effekt av Vaxigrip mot laboratoriebekreftet influensa hos spedbarn etter vaksinasjon av gravide

	Influensaaktivitet (enhver influensa type A eller B) % (n/N)		Vaxigrip effekt % (95 % KI)
	TIV	Kontroll*	
Mali	2,4 (45/1866)	3,8 (71/1869)	37,3 (7,6 til 57,8)
	TIV	Placebo	
Nepal	4,1 (74/1820)	5,8 (105/1826)	30,0 (5 til 48)
Sør-Afrika	1,9 (19/1026)	3,6 (37/1023)	48,8 (11,6 til 70,4)

* meningokokkvaksine

N: antall gravide inkludert i analysen

n: antall kvinner med laboratoriebekreftet influensa

KI: konfidensintervall

Effektdataene indikerer at beskyttelsen hos spedbarn født av vaksinerte mødre avtar med tiden etter fødselen.

I studien som ble utført i Sør-Afrika var vaksineeffekten høyest hos spedbarn som var 8 uker gamle eller yngre (85,6 % [95 % KI, 38,3 til 98,4]) og ble redusert over tid; vaksineeffekten var 25,5 % (95 % KI, -67,9 til 67,8) for spedbarn >8-16 ukers alder og 30,4 % (95 % KI -154,9 til 82,6) for spedbarn >16-24 ukers alder.

I studien som ble utført i Mali var også tendensen at effekten av den trivalente inaktiverte influensavaksinen var høyere hos spedbarn i løpet av de første 4 månedene etter fødselen, med lavere effekt i den 5. måneden og markant reduksjon i den 6. måneden, hvor effekten ikke lenger kan påvises.

Beskyttelse mot influensasykdom kan bare forventes dersom spedbarna eksponeres for stammer som var inkludert i vaksinen som ble gitt til moren.

Immungenisiteten til Vaxigriptetra

Kliniske studier utført hos voksne fra 18 til 60 år, hos eldre over 60 år, hos barn fra 3 til 8 år og fra 6 til 35 måneder, evaluerte immunrespons på Vaxigriptetra for geometrisk gjennomsnitt av HAI-antistofftiter (GMT) ved dag 21 (for voksne) og ved dag 28 (for barn), HAI-serokonverteringsrate (4 gangers økning av resiprok titer eller endring fra upåviselig [< 10] til en resiprok titer på ≥ 40), og HAI GMTR (titer etter/før vaksinasjon).

En klinisk studie utført hos voksne fra 18 til 60 år og hos barn fra 9 til 17 år, beskrev immunresponsen på Vaxigriptetra for geometrisk gjennomsnitt av HAI- GMT ved dag 21. En annen klinisk studie utført hos barn fra 9 til 17 år beskrev immunresponsen på Vaxigriptetra.

En klinisk studie utført hos gravide kvinner beskrev immunresponsen på Vaxigriptetra for HAI GMT på dag 21, HAI serokonversjonsrate, og HAI GMTR etter en dose administrert i andre eller tredje

trimester av graviditeten. I denne studien ble overføring gjennom placenta evaluert ved bruk av HAI GMT i mors blod, i navlestrengblod, og av forholdet navlestrengblod/mors blod ved fødselen.

Vaxigriptetra induserte en signifikant immunrespons mot de fire influensastammene i vaksinen.

Voksne og eldre

Immunrespons ble undersøkt hos totalt 832 voksne fra 18 til 60 år og 831 eldre over 60 år etter én dose med Vaxigriptetra.

Immungenisitettsresultater er presentert i tabellen under:

Tabell 4: Immungenisitettsresultater hos voksne fra 18 til 60 år og hos eldre over 60 år

Antigenstamme	Alder 18 til 60 år	Alder over 60 år
	N=832	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)	1715 (1607; 1830)	655 (611; 701)
	SC % (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=Antall forsøkspersoner med tilgjengelige data for det relevante endepunktet

GMT: Geometrisk gjennomsnittstiter; KI: Konfidensintervall; SC: Serokonvertering;

(a) N=833 for aldersgruppen 18-60 år

(b) N=832 for aldersgruppen over 60 år

(c) SC: Serokonvertering eller signifikant økning for forsøkspersoner med titer før vaksinasjon på <10 (1/fort.), andelen forsøkspersoner med en titer etter vaksinasjon på ≥40 (1/fort.), og for forsøkspersoner med titer før vaksinasjon på ≥10 (1/fort.), andelen forsøkspersoner med en ≥fire ganger titerøkning fra før til etter vaksinasjon

(d) GMTR: Geometrisk gjennomsnitt av individuelle titerforhold (titer etter/før vaksinasjon)

Gravide kvinner og overføring gjennom placenta

Totalt 230 gravide kvinner fikk Vaxigriptetra i graviditetens andre eller tredje trimester (fra graviditetens uke 20 til 32).

Immungenisitettsresultater ved HAI-metoden hos gravide 21 dager etter vaksinerings med Vaxigriptetra er presentert i tabell 5.

Tabell 5: Immungenisitettsresultater med HAI-metoden hos gravide 21 dager etter vaksinerings med Vaxigriptetra

Antigenstamme	QIV
	N=216
	GMT (95 % KI)
A (H1N1)*	525 (466; 592)
A (H3N2)*	341 (286; 407)
B1 (Victoria)*	568 (496; 651)

Antigenstamme	QIV N=216
B2 (Yamagata)*	993 (870; 1134)
	Økning ≥4 ganger 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-lignende virus; A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-lignende virus;

B1: B/Brisbane/60/2008- lignende virus (B/Victoria linjen);

B2: B/Phuket/3073/2013- lignende virus (B/Yamagata linjen)

N: antall deltakere med tilgjengelige data for det aktuelle endepunktet

GMT: Geometrisk gjennomsnittstiter; KI: konfidensintervall

(a) SC: Serokonvertering eller signifikant økning for forsøkspersoner med titer før vaksinasjon på <10 (1/fort.), andelen forsøkspersoner med en titer etter vaksinasjon på ≥40 (1/fort.), og for forsøkspersoner med titer før vaksinasjon på ≥10 (1/fort.), andelen forsøkspersoner med en ≥fire ganger titerøkning fra før til etter vaksinasjon

(b) GMTR: Geometrisk gjennomsnitt av individuelle titerforhold (titer etter/før vaksinasjon)

Immunogenitetsbeskrivende vurderinger med HAI-metoden, ved fødsel, i blodprøve fra mor (BL03M) og i blodprøve fra navlestreng (BL03B) og av overføring over placenta (BL03B/ BL03M) er presentert i tabell 6.

Tabell 6: Immunogenitetsbeskrivende vurderinger av Vaxigriptetra med HAI-metoden, ved fødsel

Antigenstamme	QIV N=178
	BL03M (mors blod) GMT (95 % KI)
A (H1N1)*	304 (265; 349)
A (H3N2)*	178 (146; 218)
B1 (Victoria)*	290 (247; 341)
B2 (Yamagata)*	547 (463; 646)
	BL03B (blod fra navlestreng) GMT (95 % KI)
A (H1N1)*	576 (492; 675)
A (H3N2)*	305 (246; 379)
B1 (Victoria)*	444 (372; 530)
B2 (Yamagata)*	921 (772; 1099)
	Transplacental transfer: 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: antall deltakere med tilgjengelige data for det aktuelle endepunktet: kvinner som fikk QIV, fødte minst 2 uker etter injeksjon og med tilgjengelig navlestrengsblod og mors blod ved fødselstidspunktet.

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

B1: B/Brisbane/60/2008- lignende virus (B/Victoria linjen)

B2: B/Phuket/3073/2013- lignende virus (B/Yamagata linjen)

§ Dersom en mor føder X babyer, telles hennes titerverdier X ganger

Ved fødselen var det høyere nivået av antistoffnivået i blodprøven fra navlestrengen sammenlignet med i blodprøven fra mor i overensstemmelse med at det er overføring av antistoffer gjennom placenta fra mor til nyfødt etter vaksinerings av kvinner med Vaxigripta i andre eller tredje trimester av graviditeten.

Disse dataene samsvarer med den passive beskyttelsen som er vist hos spedbarn fra fødselen til ca. 6 måneders alder etter vaksinerings av kvinner med Vaxigripta i andre eller tredje trimester av graviditeten i kliniske studier utført i Mali, Nepal og Sør-Afrika (se avsnittet Effekten til Vaxigripta).

Pediatrisk populasjon

- Barn i alderen 9 til 17 år:

Hos totalt 429 barn fra 9 til 17 år som fikk én dose med Vaxigripta var immunresponsen mot de fire stammene i vaksinen sammenlignbar med immunresponsen induert hos voksne fra 18 til 60 år.

- Barn i alderen 6 måneder til 8 år:

Totalt 863 barn fra 3 til 8 år fikk enten én eller to doser med Vaxigripta avhengig av deres tidligere influensavaksinasjonshistorikk.

Barn som fikk et regime med én eller to doser Vaxigripta hadde sammenlignbar immunrespons etter den siste dosen i det respektive regimet.

I tillegg til effekten av Vaxigripta ble immungenisiteten av to 0,5 ml doser Vaxigripta undersøkt 28 dager etter siste injeksjon ved HAI-metoden hos 341 barn i alderen 6 til 35 måneder.

Immungenisitetsresultater er presentert i tabellen under:

Tabell 7: Immungenisitetsresultater hos barn i alderen 6 måneder til 8 år

Antigenstamme	6-35 måneder N=341	3-8 år N=863
GMT (95 % KI)		
A (H1N1)	641 (547; 752)	971 (896; 1052)
A (H3N2)	1071 (925; 1241)	1568 (1451; 1695)
B (Victoria)	623 (550; 706)	1050 (956; 1154)
B (Yamagata) ^(a)	1010 (885; 1153)	1173 (1078; 1276)
SC % (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=Antall forsøkspersoner med tilgjengelige data for det relevante endepunktet

GMT: Geometrisk gjennomsnittstiter; KI: Konfidensintervall;

(a) N=862 for aldersgruppen 3-8 år

(b) SC: serokonvertering eller signifikant økning: for forsøkspersoner med titer før vaksinasjon på <10 (1/fort.), andelen forsøkspersoner med en titer etter vaksinasjon på ≥40 (1/fort.), og for forsøkspersoner med titer før vaksinasjon på ≥10 (1/fort.), andelen forsøkspersoner med en ≥fire ganger titerøkning fra før til etter vaksinasjon

(c) GMTR: Geometrisk gjennomsnitt av individuelle titerforhold (titer etter/før vaksinasjon)

Disse immungenisitetsdataene gir støttende informasjon i tillegg til vaksineeffektdatene som er tilgjengelig for denne populasjonen (se Effekten til Vaxigriptetra).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering og lokal toksisitet, reproduksjons- og utviklingstoksisitet, og sikkerhetsfarmakologiske studier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Bufferopløsning:

- Natriumklorid
- Kaliumklorid
- Dinatriumfosfatdihydrat
- Kaliumdihydrogenfosfat
- Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

1 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,5 ml suspensjon i en ferdigfylt sprøyte (type I glass) med påmontert kanyle, utstyrt med en stempelpropp (elastomer klorbutyl eller brombutyl) – pakning med 1, 10 eller 20.

0,5 ml suspensjon i en ferdigfylt sprøyte (type I glass) uten kanyle, utstyrt med en stempelpropp (elastomer klorbutyl eller brombutyl) – pakning med 1, 10 eller 20.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Vaksinen bør ha romtemperatur når den brukes.

Ristes før bruk. Inspiseres visuelt før administrering.

Vaksinen må ikke brukes hvis det er fremmedpartikler i suspensjonen

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Pasteur Europe
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-10871

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29.09.2016
Dato for siste fornyelse: 21.06.2021

10. OPPDATERINGSDATO

07.06.2024