

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

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/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 – ähnlicher Stamm (A/Michigan/45/2015, NYMC X-275) 15 Mikrogramm HA**

A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) – ähnlicher Stamm (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, IVR-186) 15 Mikrogramm HA**

B/Colorado/06/2017 – ähnlicher Stamm (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A) 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 2018/2019.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Vaxigrip Tetra kann möglicherweise Spuren von Eiern, 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 wird angewendet zur aktiven Immunisierung von Erwachsenen und Kindern ab 6 Monate zur Vorbeugung einer echten Virusgrippe (Influenza), die durch die beiden Influenza-A-Virussubtypen und die beiden Influenza-B-Virussubtypen verursacht wird, gegen die der Impfstoff gerichtet ist.

Die Anwendung von Vaxigrip Tetra sollte gemäß den offiziellen Impfpfehlungen 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.
- Kinder unter 6 Monaten: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vaxigrip Tetra sind nicht erwiesen. Es stehen keine Daten zur Verfügung.

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 Eier (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

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.

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

Beeinträchtigung serologischer Untersuchungen

Siehe Abschnitt 4.5.

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

Inaktivierte Influenza-Impfstoffe können in allen Stadien der Schwangerschaft verabreicht werden. Für das zweite und dritte Trimenon stehen im Vergleich zum ersten Trimenon mehr Daten zur Sicherheit zur Verfügung. Jedoch weisen Daten aus der weltweiten Anwendung von inaktivierten Influenza-Impfstoffen auf keine negativen impfstoffbedingten Auswirkungen für das ungeborene Kind oder für die Schwangere hin.

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Vaxigrip Tetra bei Schwangeren vor.

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 verwendet 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

a. 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 zwischen 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 zwischen 24 und 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.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die nachstehenden Daten enthalten eine Zusammenfassung der Häufigkeit von Nebenwirkungen, die nach Impfung mit Vaxigrip Tetra während der klinischen Studien dokumentiert wurden.

Bei der Bewertung der Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

- sehr häufig ($\geq 1/10$);
- häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
- gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);
- selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);
- sehr selten ($< 1/10.000$).

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.

Siehe untenstehende Tabelle.

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.

Siehe Tabelle auf Seite 3 oben.

NEBENWIRKUNGEN	HÄUFIGKEIT
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Lymphadenopathie ⁽¹⁾	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	
Überempfindlichkeit ⁽¹⁾ , allergische Reaktionen wie Erythem, Urtikaria ⁽¹⁾ , Pruritus ⁽²⁾ , generalisierter Pruritus ⁽¹⁾ , allergische Dermatitis ⁽¹⁾ , Angioödem ⁽¹⁾	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	
Kopfschmerzen	Sehr häufig
Schwindel ⁽³⁾	Gelegentlich
Somnolenz, Parästhesie	Selten
Gefäßerkrankungen	
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-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
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

NEBENWIRKUNGEN	HÄUFIGKEIT
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Thrombozytopenie ⁽¹⁾	Gelegentlich
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
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
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

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

⁽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

Das nachstehende Verträglichkeitsprofil beruht auf Daten von 1.614 Kindern zwischen 6 und 35 Monaten, die zwei Dosen Vaxigrip Tetra erhielten.

Siehe untenstehende Tabelle.

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.

c. Mögliche Nebenwirkungen

Es liegen keine Daten zur Verträglichkeit von Vaxigrip Tetra aus der Erfahrung nach der Markteinführung vor.

Allerdings wurden während der klinischen Prüfungen oder aus der Erfahrung nach der

NEBENWIRKUNGEN	HÄUFIGKEIT
Erkrankungen des Immunsystems	
Überempfindlichkeit	Gelegentlich
Allergische Reaktionen wie generalisierter Pruritus, papulöser Hautausschlag	Selten
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
Ausschlag an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, grippeähnliche Erkrankung	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

Markteinführung von Vaxigrip die folgenden Nebenwirkungen berichtet, die möglicherweise bei Personen, die Vaxigrip Tetra erhalten, auftreten können.

• Erkrankungen des Immunsystems

Schwere allergische Reaktionen: Schock. Allergische Reaktionen: Hautausschlag, generalisiertes Erythem.

• Erkrankungen des Nervensystems

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

• Gefäßerkrankungen

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

d. 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.

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.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung liegen keine Angaben für Vaxigrip Tetra vor. Bei der Anwendung von Vaxigrip wurden Fälle einer Verabreichung von mehr als der empfohlenen Dosis (Überdosierung) berichtet. Wurden Nebenwirkungen berichtet, stimmten die Informationen mit dem bekannten Verträglichkeitsprofil von Vaxigrip überein.

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 hämaggglutinationsinhibierender (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 verwendet. 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:

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 impfstoffähnlichen Stämmen (bestimmt durch Sequenzierung), zu bewerten.

Eine laboranalytisch bestätigte Grippeerkrankung wurde definiert als Erkrankung mit Influenza-typischer Symptomatik (ILI) [Aufreten von Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (das mindestens 24 Stunden anhielt), zusammen mit mindestens einer 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.

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, labor-

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
	n	Anzahl Grippeerkrankungen (%)	n	Anzahl Grippeerkrankungen (%)	% (2-seitige 95 % KI)
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

analytisch bestätigt durch RT-PCR und/oder Viruskulturen, mit mindestens einer der folgenden Symptome:

- Fieber $> 39,5^{\circ}\text{C}$ für Studienteilnehmer < 24 Monate oder $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ 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
- eine der folgenden Vorkommnisse: akute Otitis media, akute untere respiratorische Infektion (Pneumonie, Bronchiolitis, Bronchitis, Krupp), Hospitalisierung.

– Kinder im Alter von 3 bis 8 Jahren:

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“).

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 Nicht-nachweisbarkeit [< 10] zu einem reziproken Titer von ≥ 40) 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 anderen durchgeführten klinischen Studie bei Kindern/Jugendlichen im Alter von 9 bis 17 Jahren wurde die Immunantwort auf Vaxigrip Tetra beschrieben.

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 der Tabelle 2 auf Seite 5 werden die Ergebnisse für die Immunogenität aufgeführt.

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 Tabelle 3 auf Seite 5 werden die Ergebnisse für die Immunogenität aufgeführt.

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.

Tabelle 2: Immunogenitätsergebnisse bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren und Personen über 60 Jahre

Antigen-Stamm	18 bis 60 Jahre alt N = 832	Über 60 Jahre alt 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 vor/nach Impfung)

Tabelle 3: Immunogenitätsergebnisse bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren

Antigen-Stamm	6–35 Monate alt N = 341	3–8 Jahre alt 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 vor/nach Impfung)

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und lokalen 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.

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

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2018

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 Name, 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 Empfehlungen 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