

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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

VaxigripTetra Injektionssuspension in einer Fertigspritze  
Tetravalenter Influenza-Impfstoff (Spaltvirus, inaktiviert)

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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\*\*

je 0,5 ml Dosis

\*Vermehrt 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.

VaxigripTetra kann Spuren von Eibestandteilen, wie Ovalbumin, sowie Neomycin, Formaldehyd und Octoxinol 9 enthalten, die im Herstellungsverfahren 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

VaxigripTetra ist zum Schutz vor Influenza indiziert, die durch zwei Influenza-A-Virussubtypen und zwei Influenza-B-Virussubtypen verursacht wird, welche im Impfstoff enthalten sind:

- zur aktiven Immunisierung von Erwachsenen, einschließlich schwangeren Frauen, und Kindern ab einem Alter von 6 Monaten oder 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 VaxigripTetra muss gemäß den offiziellen Empfehlungen erfolgen.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

### Dosierung

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, wird aufgrund der klinischen Erfahrung mit dem trivalenten Impfstoff eine jährliche Wiederholungsimpfung mit Influenzaimpfstoff empfohlen.

Erwachsene: eine Dosis zu 0,5 ml.

### *Kinder und Jugendliche*

- Kinder/Jugendliche im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren: eine Dosis zu 0,5 ml. Kinder unter 9 Jahren, die zuvor noch nicht geimpft worden sind, haben nach einem Intervall von mindestens 4 Wochen eine zweite Dosis zu 0,5 ml zu erhalten.
- Säuglinge unter 6 Monaten: Die Sicherheit und Wirksamkeit von VaxigripTetra-Anwendung (aktive Immunisierung) sind nicht belegt. 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

Die Impfung erfolgt mittels intramuskulärer oder subkutaner Injektion.

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. Anwendung des Arzneimittels*

Hinweise zur Aufbereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen 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 muss im Falle von mittelschwerer oder schwerer fieberhafter Erkrankung oder akuter 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.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen müssen für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Impfung geeignete medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten jederzeit bereitstehen.

VaxigripTetra darf auf keinen Fall intravaskulär verabreicht werden.

Wie bei anderen Impfstoffen, die intramuskulär verabreicht werden, muss der Impfstoff bei Personen mit einer Thrombozytopenie oder einer Blutungsstörung mit Vorsicht verabreicht werden, da bei diesen Personen nach einer intramuskulären Verabreichung eine Blutung auftreten kann.

Als psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion kann es nach oder sogar vor einer Impfung zu einer Synkope (Ohnmacht) kommen. Es sind entsprechende Vorkehrungen zu treffen, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern und Ohnmachtsreaktionen zu behandeln.

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

Wie bei allen Impfstoffen kann es sein, dass nicht alle geimpften Personen durch die Impfung mit VaxigripTetra geschützt sind.

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 Antikörperantwort möglicherweise nicht ausreichend.

#### *Beeinträchtigung serologischer Untersuchungen*

Siehe Abschnitt 4.5.

VaxigripTetra 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 VaxigripTetra durchgeführt.

Aufgrund der klinischen Erfahrung mit Vaxigrip kann VaxigripTetra gleichzeitig mit anderen Impfstoffen verabreicht werden. Bei gleichzeitiger Verabreichung müssen jedoch verschiedene Injektionsstellen und Spritzen verwendet werden.

Die Immunantwort kann bei gleichzeitiger immunsuppressiver Behandlung reduziert 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, Hospitalisierung und Tod: Schwangere sollten eine Impfung gegen Influenza erhalten.

VaxigripTetra kann in jedem Stadium einer Schwangerschaft angewendet werden. Für das zweite und dritte Trimenon sind größere Datensätze zur Sicherheit von inaktivierten Influenza-Impfstoffen verfügbar, als für das erste Trimenon. Daten aus der weltweiten Anwendung von inaktivierten Influenza-Impfstoffen, einschließlich VaxigripTetra 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 VaxigripTetra und Vaxigrip bei schwangeren Frauen während des zweiten oder dritten Trimenons durchgeführt wurde (230 exponierte Schwangerschaften und 231 Lebendgeburten für VaxigripTetra 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 VaxigripTetra ergab keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryofetale Entwicklung oder die frühe postnatale Entwicklung.

#### Stillzeit

VaxigripTetra kann während der Stillzeit angewendet werden.

#### Fertilität

Es sind keine Daten zur Fertilität beim Menschen verfügbar. Eine tierexperimentelle Studie mit VaxigripTetra ergab keine Hinweise auf schädliche Wirkungen auf die weibliche Fertilität.

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

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

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von VaxigripTetra 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 alle eine einzige Dosis von VaxigripTetra, 884 Kinder im Alter von 3 bis 8 Jahren erhielten je nach Influenza-Impfanamnese ein bis zwei Dosen VaxigripTetra, und 1.614 Kinder im Alter von 6 bis 35 Monaten erhielten zwei Dosen (0,5 ml) VaxigripTetra.

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 Populationen, 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 älteren Personen). 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 allgemeines Krankheitsgefühl (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 allgemeines Krankheitsgefühl (19,2 %),
- bei älteren Personen: Kopfschmerzen (15,6 %) und Myalgie (13,9 %),
- bei Kindern/Jugendlichen im Alter von 9 bis 17 Jahren: Myalgie (29,1 %), Kopfschmerzen (24,7 %), Malaise (20,3 %) und Schwellung an der Injektionsstelle (10,7 %),
- bei Kindern im Alter von 3 bis 8 Jahren: Malaise (30,7 %), Myalgie (28,5 %), Kopfschmerzen (25,7 %), Schwellung an der Injektionsstelle (20,5 %), Erythem an der Injektionsstelle (20,4 %), Induration 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 Schläfrigkeit (13,9 %),
- bei Kindern im Alter von 24 bis 35 Monaten: Kopfschmerzen (11,9 %) und Myalgie (11,6 %).

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

#### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die nachstehenden Daten enthalten eine Zusammenfassung der Häufigkeit von Nebenwirkungen, die nach Impfung mit VaxigripTetra während der klinischen Prüfungen und der weltweiten Post-Marketing-Beobachtung dokumentiert wurden.

Die Nebenwirkungen sind gemäß ihrer Häufigkeit in Rubriken nach folgender Konvention eingestuft:

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 ( $< 1/10.000$ );

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Nebenwirkungen wurden nach der kommerziellen Anwendung von VaxigripTetra 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 ältere Patienten:*

Das nachstehende Sicherheitsprofil beruht auf

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

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

<sup>(1)</sup>Bei Erwachsenen.

<sup>(2)</sup>Gelegentlich bei älteren Personen.

<sup>(3)</sup>Selten bei Erwachsenen.

<sup>(4)</sup>Bei älteren Personen.

<sup>(5)</sup>Selten bei älteren Personen.

<sup>(6)</sup>Häufig bei älteren Personen.

### Kinder und Jugendliche

Das nachstehende Sicherheitsprofil beruht auf

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

NEBENWIRKUNGEN	HÄUFIGKEIT
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Thrombozytopenie <sup>(1)</sup>	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Allergische einschließlich anaphylaktischer Reaktionen	Nicht bekannt <sup>(*)</sup>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Weinerlichkeit <sup>(2)</sup> , Ruhelosigkeit <sup>(2)</sup>	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Kopfschmerzen	Sehr häufig
Schwindel <sup>(2)</sup>	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Diarrhö, Erbrechen <sup>(2)</sup> , Schmerzen im Oberbauch <sup>(2)</sup>	Gelegentlich
<b>Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen</b>	
Myalgie	Sehr häufig
Arthralgie <sup>(2)</sup>	Gelegentlich
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Malaise, Schüttelfrost <sup>(3)</sup> Schmerzen an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle <sup>(3)</sup> , Induration an der Injektionsstelle <sup>(3)</sup>	Sehr häufig
Fieber Ekchymosen an der Injektionsstelle	Häufig
Müdigkeit <sup>(2)</sup> , Wärme an der Injektionsstelle <sup>(2)</sup> , Pruritus an der Injektionsstelle <sup>(4)</sup>	Gelegentlich

<sup>(1)</sup>Bei einem Kind im Alter von 3 Jahren berichtet.

<sup>(2)</sup>Bei Kindern im Alter von 3 bis 8 Jahren berichtet.

<sup>(3)</sup>Häufig bei Kindern/Jugendlichen im Alter von 9 bis 17 Jahren.

<sup>(4)</sup>Bei Kindern/Jugendlichen im Alter von 9 bis 17 Jahren berichtet.

Das nachstehende Verträglichkeitsprofil beruht auf

- Daten von 1.614 Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten, die zwei Dosen VaxigripTetra erhielten
- Daten aus der weltweiten Post-Marketing-Beobachtung<sup>(\*)</sup>.

NEBENWIRKUNGEN	HÄUFIGKEIT
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Überempfindlichkeit	Gelegentlich
Allergische Reaktionen wie generalisierter Pruritus, papulöser Hautausschlag	Selten
Anaphylaktische Reaktionen	Nicht bekannt <sup>(*)</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Kopfschmerzen <sup>(1)</sup>	Sehr häufig
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Erbrechen <sup>(2)</sup>	Sehr häufig
Diarrhö	Gelegentlich
<b>Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen</b>	
Myalgie <sup>(3)</sup>	Sehr häufig
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Reizbarkeit <sup>(4)</sup> , Appetitverlust <sup>(4)</sup> , anomales Weinen <sup>(5)</sup> , allgemeines Krankheitsgefühl <sup>(3)</sup> , Fieber,	Sehr häufig

Verschlafenheit <sup>(5)</sup> , Schmerzen/Druckschmerz an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle	
Schüttelfrost <sup>(1)</sup> , Verhärtung an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Ekchymose an der Injektionsstelle	Häufig
Grippeähnliche Erkrankung Ausschlag an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle,	Selten

<sup>(1)</sup>Berichtet bei Kindern im Alter von  $\geq 24$  Monaten.

<sup>(2)</sup>Gelegentlich bei Kindern im Alter von  $\geq 24$  Monaten.

<sup>(3)</sup>Selten bei Kindern im Alter von  $< 24$  Monaten.

<sup>(4)</sup>Selten bei Kindern im Alter von  $\geq 24$  Monaten.

<sup>(5)</sup>Berichtet bei Kindern im Alter von  $< 24$  Monaten.

Bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren war das Sicherheitsprofil von VaxigripTetra 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 VaxigripTetra wurde nicht nachgewiesen.

- **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Transiente Thrombozytopenie<sup>(1)</sup>, Lymphadenopathie<sup>(1)</sup>

- **Erkrankungen des Nervensystems**

Parästhesie<sup>(1)</sup>, Guillain-Barré-Syndrom (GBS), Neuritis, Neuralgie, Konvulsionen, Encephalomyelitis.

- **Gefäßerkrankungen**

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

<sup>(1)</sup>Diese Nebenwirkungen wurden während der klinischen Studien nur in bestimmten Altersgruppen berichtet (siehe tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen).

### Sonstige besondere Populationen

Das Sicherheitsprofil von VaxigripTetra, das bei einer begrenzten Anzahl von Studienteilnehmern mit Begleiterkrankungen in klinischen Studien beobachtet wurde, unterscheidet sich nicht vom Profil der Gesamtpopulation. Außerdem zeigten Studien mit Vaxigrip bei Patienten mit Nierentransplantaten sowie bei Asthma-Patienten in Hinblick auf das Sicherheitsprofil von Vaxigrip bei diesen Populationen keine größeren Unterschiede.

*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 VaxigripTetra durchgeführt wurde (siehe Abschnitte 4.6 und 5.1), entsprachen die Häufigkeiten von lokalen und systemischen Reaktionen, die in den 7 Tagen nach VaxigripTetra-Anwendung berichtet wurden, jenen, die während klinischer Studien mit VaxigripTetra 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 über das

*Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen*

*Traisengasse 5*

*1200 Wien*

*Österreich*

*Fax: +43 (0) 50 555 36207*

*Website: <http://www.basg.gv.at/>*

anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

VaxigripTetra bewirkt eine aktive Immunisierung gegen vier im Impfstoff enthaltene Influenza-Virusstämme (zwei A-Subtypen und zwei B-Subtypen).

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

Eine Korrelation spezifischer Spiegel Hämagglutinin inhibierender (HAI) Antikörpertiter nach Impfung mit inaktivierten Influenzavirus-Impfstoffen mit der Schutzwirkung gegen Influenza wurde nicht festgestellt, jedoch wurden die HAI-Antikörpertiter als Maß der Impfstoffaktivität verwendet. Einige Provokationsstudien 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 die Influenza-Viren ständig verändern, werden die für den Impfstoff ausgewählten Virusstämme jährlich von der WHO überprüft.

Jährliche Wiederholungsimpfung mit VaxigripTetra wurde nicht untersucht. Jedoch 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, aufgrund der klinischen Erfahrung mit dem trivalenten Impfstoff eine jährliche Wiederholungsimpfung empfohlen.

#### Wirksamkeit von VaxigripTetra

##### *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 Grippesaisonen mit mehr als 5.400 Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten durchgeführt. Die Teilnehmer erhielten zwei Dosen (0,5 ml) VaxigripTetra (N = 2.722) oder Placebo (N = 2.717) in einem Abstand von 28 Tagen. Die Wirksamkeit von VaxigripTetra zur Vorbeugung der grippeähnlichen Erkrankungen (influenza like illness (ILI)), verursacht durch Stamm A und/oder B

und impfstoffähnliche Stämme (bestimmt durch Sequenzierung), wurde laboranalytisch durch Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) und/oder virale Kulturen untersucht.

ILI wurde definiert als Auftreten von Fieber  $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  (das mindestens 24 Stunden anhielt), zusammen mit mindestens einem der folgenden Symptome: Husten, nasale Kongestion, Rhinorrhö, Pharyngitis, Otitis, Erbrechen oder Diarrhö.

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

	VaxigripTetra (N = 2.584)		Placebo (N = 2.591)		Wirksamkeit % (2-seitige 95 %-KI)
	n	Rate Grippeerkrankungen (%)	n	Rate Grippeerkrankungen (%)	
<b>Laboranalytisch bestätigte Grippeerkrankung verursacht durch:</b>					
– 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.

Zusätzlich zeigte eine vordefinierte komplementäre Analyse, dass VaxigripTetra 56,6 % (95 %-KI: 37,0; 70,5) der schweren laboranalytisch bestätigten Grippeerkrankungen, verursacht durch einen beliebigen Stamm, und 71,7 % (95 %-KI: 43,7; 86,9) der schweren laboranalytisch bestätigten Grippeerkrankungen, verursacht durch impfstoffähnliche Stämme, vorbeugte. Weiterhin hatten Studienteilnehmer, die VaxigripTetra erhielten, eine 59,2-%ige (95 %-KI: 44,4; 70,4) geringere Wahrscheinlichkeit, 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  $> 39,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  für Studienteilnehmer  $< 24$  Monate oder  $\geq 39,0\text{ }^{\circ}\text{C}$  für Studienteilnehmer  $\geq 24$  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 VaxigripTetra 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 VaxigripTetra“).

- 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 (0,5 ml) VaxigripTetra erhalten haben, wurde nicht untersucht. Jedoch wurde die Wirksamkeit bei Säuglingen von Frauen, die im zweiten oder dritten Trimenon der Schwangerschaft eine Einzeldosis (0,5 ml) des trivalenten inaktivierten Influenza-Impfstoff (Vaxigrip) erhalten haben, belegt und kann auf VaxigripTetra 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 (trivalent, Thiomersal-freier Influenza-Impfstoff) und ca. 5.000 Schwangere erhielten Placebo oder Kontroll-Impfstoff (quadrivalenter konjugierter Meningokokken-Impfstoff) während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft. Die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen labor-bestätigte 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 Trimenons 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 Trimenons der Schwangerschaft nicht belegt.

**Tabelle 2: Influenza-Ausbruchrate und Wirksamkeit von Vaxigrip gegenüber labor-bestätigter Influenza bei Schwangeren**

	Influenza-Ausbruchrate (jeglicher Influenza A- oder B-Typ) % (n/N)		Vaxigrip-Wirksamkeit % (95%-KI)
	TIV	Kontrolle*	
<b>Mali</b>	0,5 (11/2.108)	1,9 (40/2.085)	70,3 (42,2; 85,8)
	TIV	Placebo	
<b>Südafrika</b>	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 labor-bestätigter Influenza

KI: Konfidenzintervall

In den gleichen randomisierten, kontrollierten Phase IV klinischen Studien, durchgeführt in Mali, Nepal und Südafrika, wurden 4.530 von 4.898 (92 %) Säuglinge von Schwangeren, die Vaxigrip (trivalenter, Thiomersal-freier Influenza-Impfstoff) und 4.532 von 4.868 (93 %) Säuglinge 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.

**Tabelle 3: Influenza-Ausbruchrate und Wirksamkeit von Vaxigrip gegenüber labor-bestätigter 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*	
<b>Mali</b>	2,4 (45/1.866)	3,8 (71/1.869)	37,3 (7,6; 57,8)
	TIV	Placebo	

<b>Nepal</b>	4,1 (74/1.820)	5,8 (105/1.826)	30,0 (5; 48)
<b>Südafrika</b>	1,9 (19/1.026)	3,6 (37/1.023)	48,8 (11,6; 70,4)

\* Meningokokken-Impfstoff

N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Schwangeren

n: Anzahl an Probanden mit labor-bestätigter Influenza

KI: Konfidenzintervall

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 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 VaxigripTetra

In klinischen Studien bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren, bei älteren Personen über 60 Jahre und bei Kindern im Alter von 3 bis 8 Jahren sowie im Alter von 6 bis 35 Monaten wurde die Immunantwort von VaxigripTetra in Bezug auf den geometrischen Mittelwert (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 [ $< 10$ ] auf einen reziproken Titer von  $\geq 40$ ) sowie auf das Verhältnis der HAI-GMT (Titer nach/vor 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 VaxigripTetra in Bezug auf den geometrischen Mittelwert (GMT) der HAI-Antikörper an Tag 21 beschrieben. In einer weiteren bei Kindern/Jugendlichen im Alter von 9 bis 17 Jahren durchgeführten klinischen Studie wurde die Immunantwort auf VaxigripTetra beschrieben.

In einer klinischen Studie bei Schwangeren wurde die Immunantwort auf VaxigripTetra 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.

VaxigripTetra induzierte eine signifikante Immunantwort auf die 4 im Impfstoff enthaltenen Influenza-Stämme.

#### Erwachsene und ältere Personen

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

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

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

Antigen-Stamm	18 bis 60 Jahre N = 832	Über 60 Jahre N = 831
<b>GMT (95 %-KI)</b>		
<b>A (H1N1)<sup>(a), (b)</sup></b>	608 (563; 657)	219 (199; 241)
<b>A (H3N2)</b>	498 (459; 541)	359 (329; 391)
<b>B (Victoria)</b>	708 (661; 760)	287 (265; 311)
<b>B (Yamagata)</b>	1.715 (1.607; 1.830)	655 (611; 701)
<b>SK % (95 %-KI)<sup>(c)</sup></b>		
<b>A (H1N1)<sup>(a), (b)</sup></b>	64,1 (60,7; 67,4)	45,6 (42,1; 49,0)
<b>A (H3N2)</b>	66,2 (62,9; 69,4)	47,5 (44,1; 51,0)
<b>B (Victoria)</b>	70,9 (67,7; 74,0)	45,2 (41,8; 48,7)
<b>B (Yamagata)</b>	63,7 (60,3; 67,0)	42,7 (39,3; 46,2)
<b>GMTR (95 %-KI)<sup>(d)</sup></b>		
<b>A (H1N1)<sup>(a), (b)</sup></b>	9,77 (8,69; 11,0)	4,94 (4,46; 5,47)
<b>A (H3N2)</b>	10,3 (9,15; 11,5)	5,60 (5,02; 6,24)
<b>B (Victoria)</b>	11,6 (10,4; 12,9)	4,61 (4,18; 5,09)
<b>B (Yamagata)</b>	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; GMTR: Verhältnis der geometrischen Mittelwert; KI: Konfidenzintervall

<sup>(a)</sup>N = 833 in der Altersgruppe der 18–60-Jährigen.

<sup>(b)</sup>N = 832 in der Altersgruppe der über 60-Jährigen.

<sup>(c)</sup>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.

<sup>(d)</sup>GMTR: Geometrisches Mittel der individuellen Verhältnisse (Titer nach/vor Impfung).

#### Schwangere und transplazentare Übertragung

Insgesamt erhielten 230 Schwangere während des zweiten oder dritten Trimenon der Schwangerschaft (20. bis 32. Schwangerschaftswoche) VaxigripTetra.

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

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

Antigen-Stamm	QIV N = 216
<b>GMT (95 % KI)</b>	
<b>A (H1N1)*</b>	525 (466; 592)
<b>A (H3N2)*</b>	341 (286; 407)
<b>B1 (Victoria)*</b>	568 (496; 651)
<b>B2 (Yamagata)*</b>	993 (870; 1134)
<b>&gt; 4-facher Anstieg n (%)<sup>(a)</sup></b>	
<b>A (H1N1)*</b>	38,0 (31,5; 44,8)
<b>A (H3N2)*</b>	59,3 (52,4; 65,9)
<b>B1 (Victoria)*</b>	61,1 (54,3; 67,7)
<b>B2 (Yamagata)*</b>	59,7 (52,9; 66,3)
<b>GMTR (95 % KI)<sup>(b)</sup></b>	
<b>A (H1N1)*</b>	3,81 (3,11; 4,66)
<b>A (H3N2)*</b>	8,63 (6,85; 10,9)
<b>B1 (Victoria)*</b>	8,48 (6,81; 10,6)
<b>B2 (Yamagata)*</b>	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

<sup>(a)</sup>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

<sup>(b)</sup>GMTR: Verhältnis der geometrischen Mittelwerte der Titer (Titer nach/vor Impfung)

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.

**Tabelle 6: Immunogenitätsbeurteilung von VaxigripTetra nach HAI-Methode zum Zeitpunkt der Geburt**

Antigen-Stamm	QIV N = 178
<b>BL03M (mütterliches Blut) GMT (95 % KI)</b>	
A (H1N1)*	304 (265; 349)
A (H3N2)*	178 (146; 218)
B1 (Victoria)*	290 (247; 341)
B2 (Yamagata)*	547 (463; 646)
<b>BL03B (Nabelschnurblut) GMT (95 % KI)</b>	
A (H1N1)*	576 (492; 675)
A (H3N2)*	305 (246; 379)
B1 (Victoria)*	444 (372; 530)
B2 (Yamagata)*	921 (772; 1099)
<b>Transplazentare Übertragung: BL03B/BL03M<sup>§</sup> GMT (95 % KI)</b>	
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)

<sup>§</sup>Wenn eine Mutter x Kinder zur Welt bringt, werden ihre Titerwerte x-mal gezählt

Der höhere Antikörperspiegel in der Nabelschnurprobe ist im Vergleich zur mütterlichen Probe zum Zeitpunkt der Geburt ist in Übereinstimmung mit der transplazentaren Übertragung von Antikörpern von der Mutter auf das Neugeborene nach einer Impfung von Frauen mit VaxigripTetra 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 VaxigripTetra“).

#### 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 einzige Dosis VaxigripTetra erhielten, war die Immunantwort auf die 4 im Impfstoff enthaltenen Stämme 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 VaxigripTetra.

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

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

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

**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
<b>GMT (95 %-KI)</b>		
<b>A (H1N1)</b>	641 (547; 752)	971 (896; 1.052)
<b>A (H3N2)</b>	1.071 (925; 1.241)	1.568 (1.451; 1.695)
<b>B (Victoria)</b>	623 (550; 706)	1.050 (956; 1.154)
<b>B (Yamagata)<sup>(a)</sup></b>	1.010 (885; 1.153)	1.173 (1.078; 1.276)
<b>SK % (95 %-KI)<sup>(b)</sup></b>		
<b>A (H1N1)</b>	90,3 (86,7; 93,2)	65,7 (62,4; 68,9)
<b>A (H3N2)</b>	90,3 (86,7; 93,2)	64,8 (61,5; 68,0)
<b>B (Victoria)</b>	98,8 (97,0; 99,7)	84,8 (82,3; 87,2)
<b>B (Yamagata)<sup>(a)</sup></b>	96,8 (94,3; 98,4)	88,5 (86,2; 90,6)
<b>GMTR (95 %-KI)<sup>(c)</sup></b>		
<b>A (H1N1)</b>	36,6 (30,8; 43,6)	6,86 (6,24; 7,53)
<b>A (H3N2)</b>	42,6 (35,1; 51,7)	7,49 (6,72; 8,35)
<b>B (Victoria)</b>	100 (88,9; 114)	17,1 (15,5; 18,8)
<b>B (Yamagata)<sup>(a)</sup></b>	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; GMTR: Verhältnis der geometrischen Mittelwert; KI: Konfidenzintervall; SK: Serokonversion; SA: signifikanter Anstieg.

<sup>(a)</sup>N = 862 in der Altersgruppe der 3–8-Jährigen.

<sup>(b)</sup>SK: 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.

<sup>(c)</sup>GMTR: Geometrisches Mittel der individuellen Verhältnisse (Titer nach/vor Impfung).

Diese Immunogenitätsdaten bieten unterstützende Informationen zusätzlich zu den Daten zur Wirksamkeit, welche von dieser Bevölkerungsgruppe verfügbar sind (siehe „Wirksamkeit von VaxigripTetra“).

## 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, Reproduktionstoxizität 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
- Dinatriumphosphat-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 im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas Ph. Eur. Typ I) mit aufgesetzter Kanüle, mit Kolbenstopfen (Chlorobutyl-Elastomer oder Bromobutyl). Packungsgrößen zu 1, 10 oder 20 Stück.

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas Ph. Eur. Typ I) ohne Kanüle, mit Kolbenstopfen (Chlorobutyl-Elastomer oder Bromobutyl). Packungsgrößen zu 1, 10 oder 20 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Den Impfstoff vor Verabreichung Zimmertemperatur erreichen lassen.

Vor Gebrauch schütteln. Vor der Verabreichung Sichtkontrolle durchführen.

Der Impfstoff darf nicht verwendet werden, falls Fremdpartikeln in der Suspension vorliegen.

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



**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Sanofi Pasteur Europe  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Frankreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z. Nr.: 137203

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 30.09.2016

**10. STAND DER INFORMATION**

August 2020

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.