

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Influenzavirus (inaktiverat, spjälkat) av följande stammar*:

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

A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2) – liknande stam (A/Croatia/10136RV/2023, X-425A)15 mikrogram HA**

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

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

Per 0,5 ml-dos

* framställda ur befruktade hönsägg från friska flockar

** hemagglutinin

Detta vaccin överensstämmer med rekommendation från WHO (norra hemisfären) och beslut inom EU för säsongen 2025/2026.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

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

3. LÄKEMEDELSTFORM

Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta.

Vaccinet är efter försiktig omskakning en färglös, opaliserande vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

Användning av VaxigripTetra ska bedömas på basis av officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

Vuxna: en dos på 0,5 ml

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Vaccinet ska ges som intramuskulär eller subkutan injektion.

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

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

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

VaxigripTetra får under inga omständigheter administreras intravaskulärt.

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

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

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

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

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

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

Interferens med serologisk testning

Se avsnitt 4.5.

VaxigripTetra innehåller kalium och natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med VaxigripTetra.

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

VaxigripTetra kan användas i alla stadier av graviditeten.

Vad gäller säkerheten hos inaktiverade influensavacciner finns ett större dataunderlag tillgängligt för andra och tredje trimestern än för den första trimestern. Data från global användning av inaktiverade influensavacciner, inklusive VaxigripTetra och Vaxigrip (trivalent inaktiverat influensavaccin), tyder emellertid inte på att vaccinet skulle ha några skadliga effekter på foster eller mödrar.

Detta stämmer överens med observationerna i en klinisk studie där VaxigripTetra och Vaxigrip administrerades till gravida kvinnor under andra eller tredje trimestern (230 exponerade graviditeter och 231 levande födda för Vaxigrip Tetra samt 116 exponerade graviditeter och 119 levande födda för Vaxigrip).

Data från fyra kliniska studier i vilka trivalent inaktiverat influensavaccin (tiomersalfritt Vaxigrip) administrerades till gravida kvinnor under andra eller tredje trimestern (fler än 5 000 exponerade graviditeter och fler än 5 000 levande födda som följdes upp till ungefär 6 månader efter

förlossningen) tydde inte på att vaccinet skulle ha några skadliga effekter på foster, nyfödda, spädbarn eller mödrar.

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

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

För ytterligare information, se avsnitt 4.8 och 5.1.

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

Amning

VaxigripTetra kan användas under amning.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

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

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

De andra biverkningarna som oftast rapporterades efter vaccination var:

- Hos vuxna: huvudvärk (27,8 %), myalgi (23 %) och sjukdomskänsla (19,2 %)
- Hos äldre: huvudvärk (15,6 %) och myalgi (13,9 %)
- Hos barn mellan 9 och 17 år: myalgi (29,1 %), huvudvärk (24,7 %), sjukdomskänsla (20,3 %) och svullnad på injektionsstället (10,7 %)

- Hos barn mellan 3 och 8 år: sjukdomskänsla (30,7 %), myalgi (28,5 %), huvudvärk (25,7 %), svullnad vid injektionsstället (20,5 %), erytem vid injektionsstället (20,4 %), induration vid injektionsstället (16,4 %) och frossa (11,2 %).
- Hos alla barn mellan 6 och 35 månaders ålder: feber (20,4 %) och erytem vid injektionsstället (17,2 %)
- Hos barn yngre än 24 månader: förlust av aptit (28,9 %), onormal gråt (27,1 %), kräkningar (16,1 %) och sömnighet (13,9 %)
- Hos barn mellan 24 och 35 månaders ålder: huvudvärk (11,9 %) och myalgi (11,6 %).

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

Tabell över biverkningar

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

Biverkningarna rangordnas under rubriker beroende på frekvens med följande uppdelning:

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

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

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

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$);

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

Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Vuxna och äldre personer

Säkerhetsprofilen som presenteras nedan baseras på:

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

BIVERKNINGAR	FREKVENS
Blodet och lymfsystemet	
Lymfadenopati ⁽¹⁾	Mindre vanliga
Immunsystemet	
Överkänslighet ⁽¹⁾ , allergiska reaktioner såsom angioödem ⁽¹⁾ , allergisk dermatit ⁽¹⁾ , allmän klåda ⁽¹⁾ , urtikaria ⁽¹⁾ , klåda ⁽²⁾ , erytem	Sällsynta
Anafylaktiska reaktioner	Ingen känd*
Centrala och perifera nervsystemet	
Huvudvärk	Mycket vanliga
Yrsel ⁽³⁾	Mindre vanliga
Parestesier, sömnighet	Sällsynta
Blodkärll	
Värmevallningar ⁽⁴⁾	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Dyspné ⁽¹⁾	Sällsynta
Magtarmkanalen	
Diarré, illamående ⁽⁵⁾	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	
Hyperhidros	Sällsynta

BIVERKNINGAR	FREKVENS
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Myalgi	Mycket vanliga
Artralgi ⁽¹⁾	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Sjukdomskänsla ⁽⁶⁾ Smärta vid injektionsstället	Mycket vanliga
Frossa, feber ⁽²⁾ Erytem vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället, induration vid injektionsstället	Vanliga
Trötthet Ekkymos vid injektionsstället, klåda vid injektionsstället, värmekänsla vid injektionsstället	Mindre vanliga
Asteni, influensaliknande sjukdom Obehag vid injektionsstället ⁽¹⁾	Sällsynta

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

⁽⁶⁾ Vanliga hos äldre

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen som presenteras nedan är baserad på:

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

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

BIVERKNINGAR	FREKVENS
Feber Ekkymos vid injektionsstället	Vanliga
Trötthet ⁽²⁾ , Värmekänsla vid injektionsstället ⁽²⁾ , klåda vid injektionsstället ⁽⁴⁾	Mindre vanliga

⁽¹⁾ Rapporterat hos barn på 3 år

⁽²⁾ Rapporterat hos barn mellan 3 och 8 år

⁽³⁾ Vanliga hos barn mellan 9 och 17 år

⁽⁴⁾ Rapporterat hos barn mellan 9 och 17 år

Säkerhetsprofilen som presenteras nedan är baserad på:

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

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

⁽¹⁾ Rapporterat hos barn minst 24 månader

⁽²⁾ Mindre vanliga hos barn 24 månader och äldre

⁽³⁾ Sällsynt hos barn yngre än 24 månader

⁽⁴⁾ Sällsynta hos barn 24 månader och äldre

⁽⁵⁾ Rapporterat hos barn yngre än 24 månader

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

Biverkningar

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

- **Blodet och lymfsystemet**

Övergående trombocytopeni ⁽¹⁾, lymfadenopati ⁽¹⁾

- **Centrala och perifera nervsystemet**

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

- **Blodkärlet**

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

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

Andra särskilda populationer

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

- Gravida kvinnor

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Influensavaccin, ATC-kod: J07BB02.

Verkningsmekanism

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

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

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

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

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

Effekt av VaxigripTetra

Pediatrisk population

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

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

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

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

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

N: Antal analyserade barn (hela gruppen)

n: antal undersökta som uppfyller det angivna kriteriet

CI = konfidensintervall

En fördefinierad kompletterande analys visade att VaxigripTetra förhindrade 56,6 % (95% KI: 37.0; 70.5) av influensafallen av influensaliknande sjukdom bekräftad i laboratorietest oavsett virustam, och 71,7 % (95% KI: 43.7; 86.9) av influensafallen av svår influensaliknande sjukdom bekräftad i laboratorietest orsakad av vaccinliknande stammar. Hos försökspersoner som fick VaxigripTetra var sannolikheten för influensa som kräver vård 59,2 % (95% KI: 44.4; 70.4) mindre jämfört med försökspersoner som fick placebo.

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

- feber $> 39,5$ °C hos försökspersoner < 24 månader eller $\geq 39,0$ °C hos försökspersoner ≥ 24 månader

- och/eller åtminstone ett betydande symtom på influensaliknande sjukdom som förhindrar daglig aktivitet (hosta, nästäppa, snuva, halsfluss, öroninflammation, kräkningar, diarré)
- och/eller en av följande händelser: akut mellanöroninflammation, akut infektion i nedre luftvägarna (lunginflammation, bronkiolit, luftvägsskatarr, krupp), inläggning på sjukhus.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Meningokockvaccin

N: Antal analyserade gravida kvinnor

n: antal individer med laboratoriebekräftad influensa

KI: konfidensintervall

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

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

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

	Andel influensaanfall (Influensa A eller B oavsett typ) % (n/N)		Effekt av Vaxigrip % (95 % KI)
	Trivalent influensavaccin	Kontrollvaccin*	
Mali	2,4 (45/1 866)	3,8 (71/1 869)	37,3 (7,6 till 57,8)
	Trivalent influensavaccin	Placebo	
Nepal	4,1 (74/1 820)	5,8 (105/1 826)	30,0 (5 till 48)
Sydafrika	1,9 (19/1 026)	3,6 (37/1 023)	48,8 (11,6 till 70,4)

*Meningokockvaccin

N: Antal analyserade spädbarn

n: antal individer med laboratoriebekräftad influensa

KI: konfidensintervall

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

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

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

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

Immunogenicitet för VaxigripTetra

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

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

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

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

Vuxna och äldre personer

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

Immunogenicitetsresultaten visas i tabellen nedan:

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

	18–60 år	Över 60 år
Antigenstam	N=832	
GMT (95 % CI)		
A (H1N1) ^{(a)(b)}	608 (563;657)	219 (199; 241)
A (H3N2)	498 (459; 541)	359 (329; 391)
B (Victoria)	708 (661; 760)	287 (265; 311)
B (Yamagata)	1715 (1607; 1830)	655 (611; 701)
SC % (95 % CI) ^(c)		
A (H1N1) ^{(a)(b)}	64,1 (60,7; 67,4)	45,6 (42,1; 49,0)
A (H3N2)	66,2 (62,9; 69,4)	47,5 (44,1; 51,0)
B (Victoria)	70,9 (67,7; 74,0)	45,2 (41,8; 48,7)
B (Yamagata)	63,7 (60,3; 67,0)	42,7 (39,3; 46,2)
GMTR (95 % CI) ^(d)		
A (H1N1) ^{(a)(b)}	9,77 (8,69; 11,0)	4,94 (4,46; 5,47)
A (H3N2)	10,3 (9,15; 11,5)	5,60 (5,02; 6,24)
B (Victoria)	11,6 (10,4; 12,9)	4,61 (4,18; 5,09)
B (Yamagata)	7,35 (6,66; 8,12)	4,11 (3,73; 4,52)

N=antal patienter med tillgängliga data för den avsedda ändpunkten

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

(a) N=833 för åldersgruppen 18–60 år

(b) N=832 för åldersgruppen över 60 år

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

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

Gravida kvinnor och passage över placentan

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

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

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

Antigenstam	Fyrvalent influensavaccin N = 216
GMT (95 % CI)	
A (H1N1)*	525 (466; 592)
A (H3N2)*	341 (286; 407)
B1 (Victoria)*	568 (496; 651)
B2 (Yamagata)*	993 (870; 1 134)
≥ 4-faldig ökning, n (%) ^(a)	
A (H1N1)*	38,0 (31,5; 44,8)
A (H3N2)*	59,3 (52,4; 65,9)
B1 (Victoria)*	61,1 (54,3; 67,7)

B2 (Yamagata)*	59,7 (52,9; 66,3)
	GMTR (95 % CI) ^(b)
A (H1N1)*	3,81 (3,11; 4,66)
A (H3N2)*	8,63 (6,85; 10,9)
B1 (Victoria)*	8,48 (6,81; 10,6)
B2 (Yamagata)*	6,26 (5,12; 7,65)

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

B1: B/Brisbane/60/2008-liknande virus (B/Victoria-härstamning);

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

N: antal patienter med tillgängliga data för den avsedda ändpunkten

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

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

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

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

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

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

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

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

B1: B/Brisbane/60/2008-liknande virus (B/Victoria-härstamning)

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

§ Om modern föder X barn räknas hennes titervärden X gånger

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

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

Pediatrisk population

- Barn mellan 9 och 17 år:

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

- Barn mellan 6 månader och 8 år:

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

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

Immunogenicitetsresultaten visas i tabellen nedan:

Tabell 7: Immunogenicitet barn mellan 6 månader och 8 år

Antigenstam	6–35 månader	3–8 år N=863
GMT (95 % CI)		
A (H1N1)	641 (547; 752)	971 (896; 1052)
A (H3N2)	1 071 (925; 1,241)	1568 (1451; 1695)
B (Victoria)	623 (550; 706)	1050 (956; 1154)
B (Yamagata) ^(a)	1 010 (885; 1,153)	1173 (1078; 1276)
SC % (95 % CI) ^(b)		
A (H1N1)	90,3 (86,7; 93,2)	65,7 (62,4; 68,9)
A (H3N2)	90,3 (86,7; 93,2)	64,8 (61,5; 68,0)
B (Victoria)	98,8 (97,0; 99,7)	84,8 (82,3; 87,2)
B (Yamagata) ^(a)	96,8 (94,3; 98,4)	88,5 (86,2; 90,6)
GMTR (95 % CI) ^(c)		
A (H1N1)	36,6 (30,8; 43,6)	6,86 (6,24; 7,53)
A (H3N2)	42,6 (35,1; 51,7)	7,49 (6,72; 8,35)
B (Victoria)	100 (88,9; 114)	17,1 (15,5; 18,8)
B (Yamagata) ^(a)	93,9 (79,5; 111)	25,3 (22,8; 28,2)

N=antal patienter med tillgängliga data för den avsedda ändpunkten

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

(a) N=862 för gruppen 3–8 år

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Buffertlösning:

- Natriumklorid
- Kaliumklorid
- Dinatriumfosfatdihydrat
- Kaliumdivätefosfat
- Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

1 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vaccinet bör anta rumstemperatur före användning.

Skaka före användning.

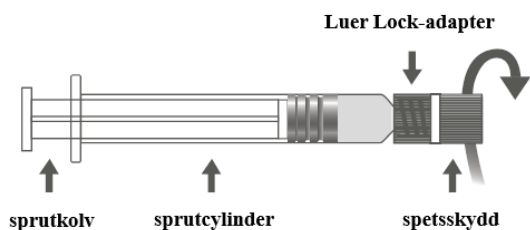
Förberedelse för administrering

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

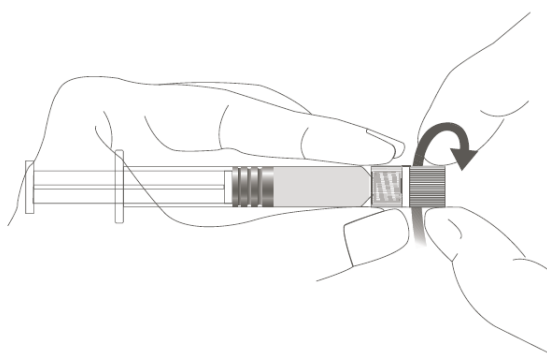
Sprutan är endast avsedd för engångsbruk och får inte återanvändas.

Bruksanvisning för förfylld Luer Lock-spruta:

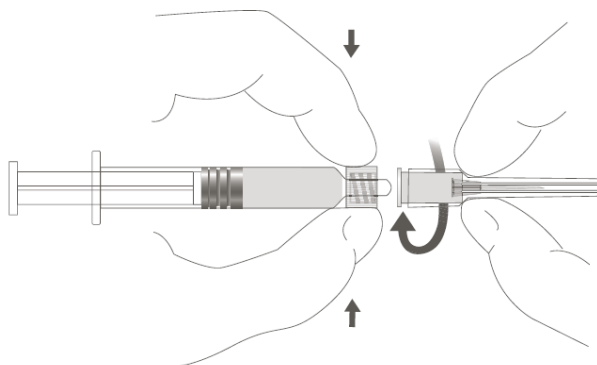
Bild A: Luer Lock-spruta med styvt spetssskydd



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

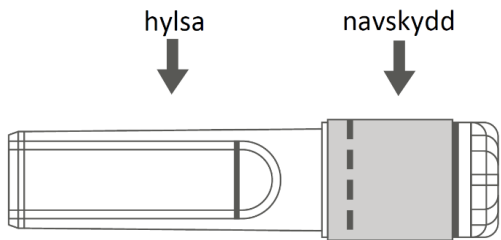


Steg 2: Fäst nålen vid sprutan genom att försiktigt vrida fast nålen i Luer Lock-kopplingen på sprutan, tills du känner ett litet motstånd.



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

Följ Steg 1 och 2 ovan för att bereda Luer Lock-sprutan och nålen för fästsättning.

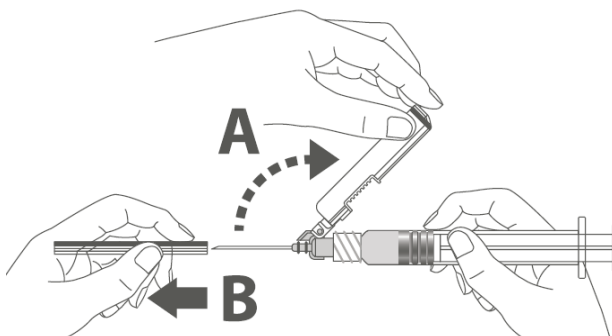
Bild B: Nål med nålskydd (inuti hylsa)	Bild C: Delar av nål med nålskydd (förberett för användning)
	

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

Steg 4:

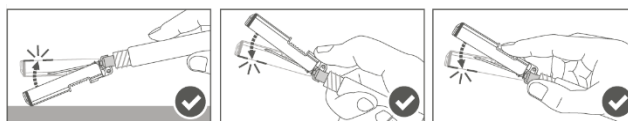
A: Lyft nålskyddet bort från nålen och bakåt mot sprutcylindern till den vinkel som visas i bilden.

B: Dra skyddsdel rakt av nålen.

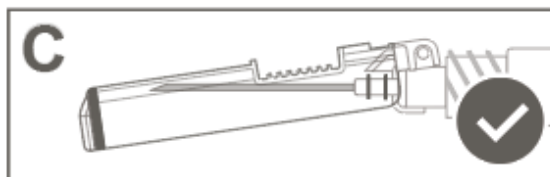


Steg 5: Efter injektionen ska nålskyddet låsas (aktiveras) genom att använda en av de tre (3) **enhandsteknikerna** som visas i bilden: aktivering mot en yta, med tummen eller med fingret.

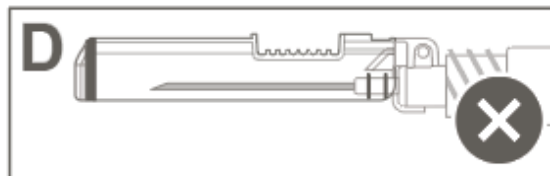
Observera: Aktiveringen har lyckats när du hör och/eller känner ett "klick".



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



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



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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

53400

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-11-25
Datum för det förnyade godkännandet: 2021-06-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-02