

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vaxigrip Tetra, suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit
Quadrivalent griepvaccin (gesplitst virion, geïnactiveerd)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Griepvirus (geïnactiveerd, gesplitst) van de volgende stammen*:

A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09–achtige stam (A/Victoria/4897/2022, IVR-238)
.....15 microgram HA**

A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2)–achtige stam (A/Croatia/10136RV/2023, X-425A).....
.....15 microgram HA**

B/Austria/1359417/2021-achtige stam (B/Michigan/01/2021, wild type) 15 microgram HA**

B/Phuket/3073/2013-achtige stam (B/Phuket/3073/2013, wild type)..... 15 microgram HA**

Per dosis van 0,5 mL

* gekweekt in bevruchte kippeneieren van gezonde kippen

** hemagglutinine

Dit vaccin voldoet aan de WGO-aanbevelingen (noordelijk halfmond) en het EU-besluit voor het seizoen 2025/2026.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Vaxigrip Tetra kan sporen van eieren, zoals ovalbumine, en van neomycine, formaldehyde en octoxinol-9 bevatten die worden gebruikt tijdens het productieproces (zie rubriek 4.3).

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.

Na zacht schudden ziet het vaccin eruit als een licht witachtige en doorschijnende vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vaxigrip Tetra is geïndiceerd voor de preventie van influenza, veroorzaakt door de twee subtypes van het influenza A-virus en de twee types van het influenza B-virus in het vaccin voor:

- actieve immunisatie van volwassenen, inclusief zwangere vrouwen, en kinderen van 6 maanden en ouder,
- passieve bescherming van baby('s) van geboorte tot minder dan 6 maanden oud, na vaccinatie van zwangere vrouwen (zie rubrieken 4.4, 4.6 en 5.1).

Het gebruik van Vaxigrip Tetra moet gebaseerd zijn op officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Afgaande op de klinische ervaring met het trivalent vaccin wordt jaarlijkse hervaccinatie met griepvaccin aanbevolen gezien de duur van de immuniteit die het vaccin biedt en omdat de circulerende stammen van het griepvirus van jaar tot jaar kunnen veranderen.

Volwassenen: één dosis van 0,5 mL.

Pediatrische patiënten

- Kinderen tussen 6 maanden en 17 jaar: één dosis van 0,5 mL.
Bij kinderen jonger dan 9 jaar die nog niet eerder zijn gevaccineerd, dient na een tussenperiode van ten minste 4 weken een tweede dosis van 0,5 mL te worden gegeven.
- Zuigelingen jonger dan 6 maanden: de veiligheid en werkzaamheid van toediening van Vaxigrip Tetra (actieve immunisatie) zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.
- Met betrekking tot passieve immunisatie: een enkelvoudige dosis van 0,5 mL toegediend aan zwangere vrouwen kan zuigelingen beschermen vanaf de geboorte tot de leeftijd van minder dan 6 maanden; echter, niet al deze zuigelingen, zullen beschermd zijn. (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Het vaccin dient als intramusculaire of subcutane injectie te worden gegeven.

De vookeursplaatsen voor intramusculaire injectie zijn het anterolaterale deel van het bovenbeen (of de deltoïdspier als daar voldoende spiermassa aanwezig is) bij kinderen tussen de 6 en 35 maanden, of de deltoïdspier bij kinderen vanaf 36 maanden en bij volwassenen.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Voor instructies over voorbereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een bestanddeel dat in vorm van sporen aanwezig kan zijn – zoals eieren (ovalbumine, kippeneiwitten), neomycine, formaldehyde en octoxinol-9.

Vaccinatie dient in geval van matige of hevige koorts of acute ziekte te worden uitgesteld.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Zoals voor alle inspuïtbare vaccins, moet er altijd een passende medische behandeling en controle voorhanden zijn, mocht zich na de toediening van het vaccin een anafylactische reactie voordoen.

Vaxigrip Tetra mag in geen geval intravasculair worden toegediend.

Net als bij andere intramusculair toe te dienen vaccins, is bij dit vaccin voorzichtigheid geboden bij toediening aan personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis, aangezien er bij deze personen na intramusculaire toediening een bloeding zou kunnen ontstaan.

Syncope (flauwvallen) kan optreden na, of zelfs vóór een vaccinatie als psychogene reactie op de injectie met een naald. Er dienen procedures te worden voorzien om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen en reacties als syncope te behandelen.

Vaxigrip Tetra is bedoeld om bescherming te bieden tegen de stammen van het griepvirus waarmee het vaccin is samengesteld.

Zoals met alle vaccins is het mogelijk dat Vaxigrip Tetra niet alle gevaccineerden beschermt. In geval van passieve bescherming, zullen niet alle minder dan 6 maanden oude zuigelingen van vrouwen die tijdens de zwangerschap gevaccineerd zijn, beschermd zijn (zie rubriek 5.1).
zullen

De vorming van antilichamen bij patiënten met endogene of iatrogene immunosuppressie kan ontoereikend zijn.

Interferentie met serologische testen

Zie rubriek 4.5.

Vaxigrip Tetra bevat kalium en natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) en minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen “kaliumvrij” en « natriumvrij ».

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd voor Vaxigrip Tetra.

Afgaande op de klinische ervaring met Vaxigrip kan Vaxigrip Tetra tegelijkertijd met andere vaccins worden gegeven. In geval van gelijktijdige toediening dienen er afzonderlijke injectieplaatsen en afzonderlijke injectiespuiten te worden gebruikt.

De immuunreactie kan verminderen als de patiënt een immunosuppressieve behandeling ondergaat.

Na griepvaccinatie werden vals-positieve resultaten waargenomen bij serologische tests waarbij de ELISA-methode werd gebruikt om antistoffen op te sporen tegen HIV1, hepatitis C en vooral HTLV1. De Western Blot techniek weerlegt de vals-positieve ELISA-testresultaten. De voorbijgaande vals-positieve reacties zouden te wijten kunnen zijn aan de IgM-reactie door het vaccin.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Zwangere vrouwen lopen hoog risico op complicaties als gevolg van influenza, waaronder vroegtijdige weeën en bevalling, ziekenhuisopname en overlijden: zwangere vrouwen dienen een influenzavaccin te ontvangen.

Vaxigrip Tetra kan toegediend worden in alle stadia van de zwangerschap. Er zijn meer veiligheidsgegevens van geïnactiveerde influenza vaccins beschikbaar voor het tweede en derde trimester van de zwangerschap dan voor het eerste trimester. Gegevens uit het wereldwijd gebruik van

geïnactiveerde influenza vaccins, waaronder Vaxigrip Tetra en Vaxigrip (trivalent geïnactiveerd influenzavaccin) duiden echter niet op enige schadelijke gevolgen voor de foetus en de moeder die te wijten zijn aan het vaccin.

Dit komt overeen met de resultaten waargenomen in één klinische studie waarbij Vaxigrip Tetra en Vaxigrip werden toegediend aan zwangere vrouwen tijdens het tweede of derde trimester (230 blootgestelde zwangerschappen en 231 levendgeborenen voor Vaxigrip Tetra en 116 blootgestelde zwangerschappen en 119 levendgeborenen voor Vaxigrip).

Gegevens uit vier klinische onderzoeken met het trivalente geïnactiveerde influenzavaccin (Vaxigrip thiomersalvrij formulering), welke werden toegediend bij zwangere vrouwen in het tweede of derde trimester (meer dan 5.000 zichtbare zwangerschappen en meer dan 5.000 levende geboortes die werden opgevolgd tot ongeveer 6 maanden postpartum), duiden niet op ongewenste, aan het vaccin toe te wijzen resultaten voor de foetus, pasgeborene, baby en moeder.

In klinische onderzoeken uitgevoerd in Zuid-Afrika en Nepal waren geen significante verschillen zichtbaar met Vaxigrip of placebo gevaccineerde groepen met betrekking tot resultaten voor de foetus, pasgeborene, baby en moeder (inclusief miskraam, doodgeboorte, premature geboorte en laag geboortegewicht).

In een onderzoek uitgevoerd in Mali waren geen significante verschillen zichtbaar tussen de groepen die met Vaxigrip of het controlevaccin (quadrivalent conjugaatvaccin voor meningokokken) werden gevaccineerd met betrekking tot percentage premature geboorte, percentage doodgeboorte en percentage laag geboortegewicht/klein voor zwangerschapsduur.

Zie rubriek 4.8 en 5.1 voor meer informatie.

De resultaten van één dieronderzoek met Vaxigrip Tetra duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling of de vroege postnatale ontwikkeling.

Borstvoeding

Vaxigrip Tetra mag worden gebruikt tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid bij de mens beschikbaar. De resultaten van één dieronderzoek met Vaxigrip Tetra duiden niet op schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid bij wijfjes.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vaxigrip Tetra heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Vaxigrip Tetra werd beoordeeld in zes klinische onderzoeken waarin 3.040 volwassenen in de leeftijd tussen 18 en 60 jaar, 1.392 ouderen van boven de 60 jaar en 429 kinderen tussen 9 en 17 jaar één dosis Vaxigrip Tetra kregen, 884 kinderen tussen 3 en 8 jaar één of

twee doses Vaxigrip Tetra, afhankelijk van hun voorgeschiedenis van griepvaccinatie en 1.614 kinderen van 6 tot 35 maanden twee doses (0,5 mL) Vaxigrip Tetra ontvingen.

De meeste reacties traden gewoonlijk op in de eerste 3 dagen na de vaccinatie, en verdwenen spontaan binnen 1 tot 3 dagen na het ontstaan ervan. Deze reacties waren licht van intensiteit.

De vaakst gemelde bijwerking na de vaccinatie was in alle populaties, waaronder de gehele groep kinderen van 6 tot 35 maanden, pijn op de injectieplaats (tussen 52,8% en 56,5% bij kinderen tussen 3 en 17 jaar en bij volwassenen, bij 26,8 % bij kinderen tussen de 6 en 35 maanden en 25,8% bij ouderen). In de subpopulatie van kinderen jonger dan 24 maanden was prikkelbaarheid (32,3%) de meest gemelde bijwerking.

In de subpopulatie kinderen van 24 tot 35 maanden was de meest gemelde bijwerking algehele malaise (26,8%).

De andere vaakst gemelde bijwerkingen na de vaccinatie waren:

- Bij volwassenen: hoofdpijn (27,8%), myalgie (23%) en malaise (19,2%),
- Bij ouderen: hoofdpijn (15,6%) en myalgie (13,9%),
- Bij kinderen tussen 9 en 17 jaar oud: myalgie (29,1%), hoofdpijn (24,7%), malaise (20,3%) en zwelling op de injectieplaats (10,7%),
- Bij kinderen tussen 3 en 8 jaar oud: malaise (30,7%), myalgie (28,5%), hoofdpijn (25,7%), zwelling op de injectieplaats (20,5%), erytheem op de injectieplaats (20,4%), induratie op de injectieplaats (16,4%), rillen (11,2%),
- Bij alle kinderen van 6 tot 35 maanden oud: koorts (20,4%) en erytheem op de injectieplaats (17,2%),
- Bij kinderen jonger dan 24 maanden oud: verlies van eetlust (28,9%), abnormaal veel huilen (27,1%), braken (16,1%) en sufheid (13,9%),
- Bij kinderen tussen 24 en 35 maanden oud: hoofdpijn (11,9%) en myalgie (11,6%).

Over het algemeen deden de bijwerkingen zich minder vaak voor bij ouderen dan bij volwassenen en kinderen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De onderstaande gegevens geven een overzicht van de frequentie van bijwerkingen die geregistreerd werden na vaccinatie met Vaxigrip Tetra tijdens klinische onderzoeken en wereldwijd postmarketing toezicht.

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie, op basis van de volgende frequentieaanduidingen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$);

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

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);

Zeer zelden ($< 1/10.000$).

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): bijwerkingen werden gemeld na commercieel gebruik van Vaxigrip Tetra op basis van spontane meldingen. Omdat deze reacties vrijwillig worden gemeld uit populaties van onzekere omvang, is het niet mogelijk om hun frequentie betrouwbaar in te schatten.

Binnen iedere frequentie categorie worden bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Volwassenen en ouderen

injectieplaats	
Asthenie, griepachtige ziekte	Zelden
Ongemak op de injectieplaats ⁽¹⁾	

⁽¹⁾ Bij volwassenen ⁽²⁾ Soms bij ouderen ⁽³⁾ Zelden bij volwassenen ⁽⁴⁾ Bij ouderen ⁽⁵⁾ Zelden bij ouderen

⁽⁶⁾ Vaak bij ouderen

Pediatrische patiënten

Het onderstaande veiligheidsprofiel is gebaseerd op:

- gegevens van 429 kinderen tussen 9 en 17 jaar die één dosis Vaxigrip Tetra kregen en 884 kinderen tussen 3 en 8 jaar die één dosis of twee doses Vaxigrip Tetra kregen, afhankelijk van hun voorgeschiedenis van griepvaccinatie.
- gegevens van wereldwijd postmarketing toezicht (*).

BIJWERKINGEN	FREQUENTIE
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Trombocytopenie ⁽¹⁾	Soms
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
allergische reacties waaronder anafylactische reacties	Niet bekend*
<i>Psychische stoornissen</i>	
Huilen ⁽²⁾ , rusteloosheid ⁽²⁾	Soms
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Hoofdpijn	Zeer vaak
Duizeligheid ⁽²⁾	Soms
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Diarree, braken ⁽²⁾ , pijn in de bovenbuik ⁽²⁾	Soms
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</i>	
Myalgie	Zeer vaak
Artralgie ⁽²⁾	Soms
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Malaise, rillen ⁽³⁾ Pijn op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats ⁽³⁾ , induratie op de injectieplaats ⁽³⁾	Zeer vaak
Koorts Ecchymose op de injectieplaats	Vaak
Vermoeidheid ⁽²⁾ , Warm aanvoelende injectieplaats ⁽²⁾ , pruritus op de injectieplaats ⁽⁴⁾	Soms

(1) Gemeld bij één kind van 3 jaar
(3) Vaak bij kinderen tussen 9 en 17 jaar

(2) Gemeld bij kinderen tussen 3 en 8 jaar
(4) Gemeld bij kinderen tussen 9 en 17 jaar

Het veiligheidsprofiel zoals hieronder weergegeven, is gebaseerd op:

- gegevens van 1614 kinderen tussen de 6 en 35 maanden oud die twee doses Vaxigrip Tetra ontvingen.
- gegevens van wereldwijd postmarketing toezicht (*).

BIJWERKINGEN	FREQUENTIE
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Overgevoeligheid	Soms
Allergische reacties zoals algemene pruritus, papulaire uitslag	Zelden
Anafylactische reacties	Niet bekend*
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Hoofdpijn ⁽¹⁾	Zeer vaak
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Braken ⁽²⁾	Zeer vaak
Diarree	Soms
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	
Myalgie ⁽³⁾	Zeer vaak
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Prikkelbaarheid ⁽⁴⁾ , verlies van eetlust ⁽⁴⁾ , abnormaal veel huilen ⁽⁵⁾ , algehele malaise ⁽³⁾ , koorts, sufheid ⁽⁵⁾	Zeer vaak
Pijn/gevoeligheid op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats	
Rillingen ⁽¹⁾ Induratie van de injectieplaats, zwelling van de injectieplaats, ecchymose van de injectieplaats	Vaak
Griepachtige ziekte Uitslag op de injectieplaats, pruritus op de injectieplaats	Zelden

(1) Gemeld bij kinderen 24 maanden

(2) Soms bij kinderen 24 maanden

(3) Zelden bij kinderen < 24 maanden

(4) Zelden bij kinderen 24 maanden

(5) Gemeld bij kinderen < 24 maanden

Bij kinderen tussen 6 maanden en 8 jaar was het veiligheidsprofiel van Vaxigrip Tetra na de eerste en de tweede injectie vergelijkbaar, met een trend van lagere incidentie van bijwerkingen na de tweede injectie in vergelijking met de eerste bij kinderen van 6 tot 35 maanden..

Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gemeld na commercieel gebruik van Vaxigrip. Er werd geen oorzakelijk verband met Vaxigrip Tetra vastgesteld.

- **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

Voorbijgaande trombocytopenie ⁽¹⁾, lymfadenopathie ⁽¹⁾

- **Zenuwstelselaandoeningen**

Paraesthesia ⁽¹⁾, Syndroom van Guillain-Barré, neuritis, neuralgie, convulsies, encefalomyelitis

- **Bloedvataandoeningen**

Vasculitis, zoals purpura van Henoch-Schönlein, met in bepaalde gevallen voorbijgaande aantasting van de nieren

⁽¹⁾ Deze bijwerkingen werden alleen gemeld tijdens klinische onderzoeken in sommige leeftijdsgroepen (zie Samenvatting van ongewenste reacties in tabelvorm).

Andere bijzondere populaties

Het veiligheidsprofiel van Vaxigrip Tetra dat werd waargenomen bij een beperkt aantal proefpersonen met comorbiditeiten dat was opgenomen in klinische onderzoeken verschilt niet van het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen in de totale populatie. Daarnaast werden in onderzoeken met Vaxigrip onder patiënten die een niertransplantatie hadden ondergaan en patiënten met astma geen grote verschillen in het veiligheidsprofiel gevonden bij deze populaties.

- Zwangere vrouwen

In klinische onderzoeken bij zwangere vrouwen in Zuid-Afrika en Mali met Vaxigrip (zie rubriek 4.6 en 5.1) kwamen de frequenties van gevraagde lokale en systemische reacties, gemeld binnen 7 dagen na toediening van het vaccin, overeen met de gemelde reacties in de volwassen populatie van klinische onderzoeken met Vaxigrip. In het onderzoek in Zuid-Afrika kwamen lokale reacties vaker voor in de Vaxigrip-groep dan in de placebogroep, in zowel het hiv-negatieve als het hiv-positieve cohort. Er waren in beide cohorten geen andere significante verschillen in gevraagde reacties tussen de Vaxigrip-groep en de placebogroep.

In één klinisch onderzoek bij zwangere vrouwen met Vaxigrip Tetra in Finland (zie rubriek 4.6 en 5.1) kwamen de frequenties van gevraagde lokale en systemische reacties, gemeld binnen 7 dagen na toediening van Vaxigrip Tetra, overeen met de gemelde reacties bij de niet-zwangere volwassen populatie van klinische onderzoeken met Vaxigrip Tetra, hoewel ze hoger lagen voor sommige bijwerkingen (injectieplaatspijn, malaise, rillingen, hoofdpijn, myalgie).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: www.fagg.be – Afdeling Vigiliantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be – e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Voor Vaxigrip Tetra zijn gevallen van toediening van meer dan de aanbevolen dosis (overdosering) gemeld. Wanneer er bijwerkingen gemeld werden, kwam de informatie overeen met het bekende veiligheidsprofiel van Vaxigrip Tetra in rubriek 4.8 beschreven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Influenzavaccin, ATC-code: J07BB02

Werkingsmechanisme

Vaxigrip Tetra biedt actieve immunisatie tegen vier griepvirusstammen (twee A-subtypes en twee B-types) die het vaccin bevat.

Vaxigrip Tetra wekt de productie van humorale antilichamen tegen de hemagglutinenen op binnen 2 tot 3 weken. Deze antilichamen neutraliseren griepvirussen.

Specifieke waarden van de hemagglutinatieremming (HAI) -antilichaamtiter na vaccinatie met geïnactiveerde griepvirusvaccins zijn niet gecorreleerd met bescherming tegen griepziekten, maar de HAI-antilichaamtiteren zijn gebruikt als maatstaf voor vaccinactiviteit. In enkele humane provocatieonderzoeken zijn HAI-antilichaamtiteren van $\geq 1:40$ gepaard gegaan met bescherming tegen griepziekten bij maximaal 50% van de proefpersonen.

Aangezien griepvirussen constant evolueren, worden de virusstammen die worden geselecteerd voor het vaccin jaarlijks beoordeeld door de WGO.

Er is geen onderzoek verricht naar jaarlijkse hervaccinatie met Vaxigrip Tetra. Afgaande op de klinische ervaring met het trivalent vaccin wordt jaarlijkse griepvaccinatie echter aanbevolen, gezien de duur van de immuniteit die het vaccin biedt en omdat de circulerende stammen van het griepvirus van jaar tot jaar veranderen.

Werkzaamheid van Vaxigrip Tetra

Pediatrische patiënten

- Kinderen van 6 tot 35 maanden oud (actieve immunisatie):

Een gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek is uitgevoerd in 4 regio's (Afrika, Azië, Latijns-Amerika en Europa) tijdens 4 griepseizoenen, bij meer dan 5400 kinderen tussen de 6 en 35 maanden, die twee doses (0,5 mL) Vaxigrip Tetra (N = 2722) of een placebo (N = 2717) ontvingen met een tussenperiode van 28 dagen om de werkzaamheid te beoordelen van Vaxigrip Tetra bij het voorkomen van door laboratoriumonderzoek bevestigde influenza, veroorzaakt door eender welke stam A en/of B en veroorzaakt door op het vaccin gelijkende stammen (zoals vastgesteld door sequentiëring).

Door laboratoriumonderzoek bevestigde influenza werd gedefinieerd als influenza gelijkende ziekte (*influenza-like illness*, ILI) [het optreden van koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (met een duur van ten minste 24 uur) gelijktijdig met ten minste één van de volgende symptomen: hoest, neusverstopping, rinorroe, faryngitis, otitis, braken of diarree], bevestigd door laboratoriumonderzoek door reverse transcriptase polymerasekettingreactie (RT-PCR) en/of een viruscultuur.

Tabel 1: Aantallen griepaanvallen en werkzaamheid van Vaxigrip Tetra tegen laboratorium-bevestigde griepachtige ziekte bij kinderen van 6 tot 35 maanden oud

	Vaxigrip Tetra (N = 2584)		Placebo (N = 2591)		Werkzaamheid
	n	Aantal griepaanvallen (%)	n	Aantal griepaanvallen (%)	% (2-zijdige 95% BI)
Laboratoriumonderzoek bevestigde influenza veroorzaakt door:					
- Eender welke influenza type A of B	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24; 61,66)
- Virusstammen vergelijkbaar met die in het vaccin	26	1,01	85	3,28	69,33 (51,93; 81,03)

N: aantal onderzochte kinderen (volledige set)

n: aantal proefpersonen die voldoen aan het genoemde criterium

BI: Betrouwbaarheidsinterval

Daarnaast werd in een vooraf vastgestelde complementaire analyse aangetoond dat Vaxigrip Tetra 56,6% (95% CI: 37.0; 70.5) ernstige door laboratoriumonderzoek bevestigde influenza als gevolg van eender welke type virusstam kon voorkomen en 71,7% (95% CI: 43.7; 86.9) van ernstige door laboratoriumonderzoek bevestigde influenza als gevolg van op het vaccin gelijkende stammen kon voorkomen. Bovendien hadden proefpersonen die Vaxigrip Tetra ontvingen 59,2% (95% CI: 44.4; 70.4) minder kans op het ervaren van een griepachtige ziekte met noodzaak voor medische zorg dan zij die een placebo ontvingen.

Ernstige door laboratoriumonderzoek bevestigde influenza werd gedefinieerd als ILI laboratoriumbevestigd door RT-PCR en/of virale cultuur met ten minste één van de volgende punten:

- koorts > 39,5°C bij proefpersonen < 24 maanden of ≥ 39,0°C bij proefpersonen ≥ 24 maanden,
 - en/of ten minste één belangrijk ILI symptoom dat dagelijkse activiteit in de weg staat (hoest, neusverstopping, rinorroe, faryngitis, otitis, braken, diarree),
 - en/of één van de volgende voorvallen: otitis media acuta, acute infectie van de onderste luchtwegen (pneumonie, bronchiolitis, bronchitis, kroep), ziekenhuisopname.
- Kinderen van 3 tot 8 jaar oud (actieve immunisatie):
Gebaseerd op de immuunreactie die is waargenomen bij kinderen van 3 tot 8 jaar wordt verwacht dat de werkzaamheid van Vaxigrip Tetra bij deze populatie op zijn minst vergelijkbaar is met de werkzaamheid die is waargenomen bij kinderen van 6 tot 35 maanden (zie 'Kinderen van 6 tot 35 maanden' hierboven en 'Immunogeniciteit van Vaxigrip Tetra' hieronder).

- Zuigelingen jonger dan 6 maanden met een tijdens de zwangerschap gevaccineerde moeder (passieve bescherming):

Zuigelingen die jonger zijn dan 6 maanden lopen hoog risico op influenza, wat kan leiden tot hoge percentages ~~voo~~ ziekenhuisopnames; influenzavaccins zijn in deze leeftijdsgroep echter niet geïndiceerd voor actieve immunisatie.

De werkzaamheid bij zuigelingen van vrouwen die een enkelvoudige dosis van 0,5 mL Vaxigrip Tetra ontvingen in het tweede of derde trimester van de zwangerschap is niet onderzocht; de werkzaamheid bij zuigelingen van vrouwen die een enkelvoudige dosis van 0,5 mL van het trivalente geïnactiveerde vaccin (Vaxigrip) ontvingen in het tweede of derde trimester van de zwangerschap is echter aangetoond en kan naar Vaxigrip Tetra worden geëxtrapoleerd.

De werkzaamheid van het trivalente geïnactiveerde influenzavaccin (Vaxigrip) bij zuigelingen na vaccinatie van zwangere vrouwen in het eerste trimester is in deze studies niet onderzocht. Een noodzakelijke influenza vaccinatie in het eerste semester dient niet te worden uitgesteld (zie rubriek 4.6).

In gerandomiseerde, gecontroleerde, klinische fase IV-onderzoeken in Mali, Nepal en Zuid-Afrika ontvingen ongeveer 5.000 zwangere vrouwen Vaxigrip (trivalent thiomersalvrij influenzavaccin) en ongeveer 5.000 zwangere vrouwen placebo of een controlevaccin (quadrivalent meningokokken conjugaatvaccin tegen) in het tweede of derde trimester van de zwangerschap. De werkzaamheid van het vaccin tegen een door een laboratorium bevestigde influenza infectie bij zwangere vrouwen werd als secundair eindpunt in alle drie onderzoeken beoordeeld

In de in Mali en Zuid-Afrika uitgevoerde studies werd de werkzaamheid van Vaxigrip voor de preventie van influenza bij zwangere vrouwen na vaccinatie in deze trimesters van de zwangerschap (zie tabel 2) aangetoond. In de in Nepal uitgevoerde studie werd de werkzaamheid van Vaxigrip voor de preventie van influenza bij zwangere vrouwen na vaccinatie gedurende de betreffende zwangerschapstrimesters niet aangetoond.

Tabel 2: Percentage griep-aanvallen en werkzaamheid van Vaxigrip t.o.v. door laboratorium bevestigde influenza bij zwangere vrouwen

	Percentage influenza-aanvallen (Elke influenza A of B type) % (n/N)		Werkzaamheid Vaxigrip % (95% BI)
	TIV	Controle*	
Mali	0,5 (11/2.108)	1,9 (40/2.085)	70,3 (42,2 tot 85,8)
	TIV	Placebo	
Zuid-Afrika	1,8 (19/1.062)	3,6 (38/1.054)	50,4 (14,5 tot 71,2)

*Meningokokkenvaccin

N: aantal zwangere vrouwen in de analyse

n: aantal proefpersonen met door laboratorium bevestigde influenza

BI: betrouwbaarheidsinterval

In dezelfde gerandomiseerde, gecontroleerde, klinische fase IV-onderzoeken in Mali, Nepal en Zuid-Afrika werden 4.530 van 4.898 (92%) geboren baby's van vrouwen die in de zwangerschap Vaxigrip (trivalent thiomersalvrij influenzavaccin) ontvingen en 4.532 van 4.868 (93%) geboren baby's van vrouwen die in de zwangerschap een placebo of controlevaccin (quadrivalent meningokokken conjugaatvaccin) ontvingen (zie tabel 3), in het tweede of derde trimester van de zwangerschap, gevolgd tot de leeftijd van ongeveer 6 maanden.

In de onderzoeken werd de werkzaamheid van Vaxigrip voor de preventie van influenza bij zuigelingen tot ongeveer 6 maanden oud na vaccinatie van vrouwen gedurende betreffende trimesters van de zwangerschap bevestigd.

Vrouwen in het eerste zwangerschapstrimester maakten geen deel uit van deze studie ~~toegevoegd~~; de werkzaamheid van Vaxigrip bij zuigelingen van moeders die in het eerste trimester werden gevaccineerd kon daarom niet worden geëvalueerd.

Tabel 3: Percentage griep-aanvallen en werkzaamheid van Vaxigrip t.o.v. een door een laboratorium bevestigde influenza bij baby's na vaccinatie van zwangere vrouwen

	Percentage Influenza- ziekte gevallen (Elke influenza A of B type) % (n/N)		Werkzaamheid Vaxigrip % (95% BI)
	TIV	Controle*	
Mali	2,4 (45/1.866)	3,8 (71/1.869)	37,3 (7,6 tot 57,8)
	TIV	Placebo	
Nepal	4,1 (74/1.820)	5,8 (105/1.826)	30,0 (5 tot 48)
Zuid-Afrika	1,9 (19/1.026)	3,6 (37/1.023)	48,8 (11,6 tot 70,4)

*Meningokokkenvaccin

N: aantal baby's in de analyse

n: aantal proefpersonen met door laboratorium bevestigde influenza

BI: betrouwbaarheidsinterval

De werkzaamheidsgegevens duiden op een afnemende bescherming in die tijd, bij zuigelingen van gevaccineerde moeders na de geboorte.

In de studie uitgevoerd in Zuid-Afrika was de werkzaamheid van het vaccin het hoogst bij zuigelingen van 8 weken of jonger (85,6% [95% BI, 38,3-98,4]) en nam deze na verloop van tijd af; de werkzaamheid van het vaccin was 53,9% (95% BI, 10,4-77,4) bij zuigelingen □8- 16 weken oud en 49,5% (95% BI, 9,9-72,6) voor zuigelingen □16- 24 weken oud.

In de in Mali uitgevoerde studie is eveneens een trend zichtbaar van hogere werkzaamheid van het trivalente geïnactiveerde influenzavaccin bij zuigelingen in de eerste 4 maanden na de geboorte, met minder hoge werkzaamheid in de 5^{de} maand van toezicht en een aanmerkelijke afname in de 6^{de} maand, waarin bescherming niet langer evident is.

De preventie van influenza bij de zuigelingen kan alleen worden verwacht tegen de stammen als de baby(s) van het aan de moeder toegediende vaccin.

Immunogeniciteit van Vaxigrip Tetra

In klinische onderzoeken bij volwassenen tussen 18 en 60 jaar, bij ouderen van boven de 60 jaar, bij kinderen tussen 3 en 8 jaar en bij kinderen van 6 tot 35 maanden is de Vaxigrip Tetra immuunreactie vastgesteld voor de geometrische gemiddelde HAI-antilichaamtiter (GMT) op dag 21 (voor volwassenen) en op dag 28 (voor kinderen), het HAI-seroconversiepercentage (4-voudige verhoging in reciproke titer of verandering van niet detecteerbaar [< 10] naar een reciproke titer van ≥ 40), en de HAI-GMTR (titers post-/prevaccinatietiters).

In één klinisch onderzoek bij volwassenen tussen 18 en 60 jaar en bij kinderen tussen 9 en 17 jaar is een beschrijving gegeven van de immuunrespons van Vaxigrip Tetra voor de geometrische gemiddelde HAI (GMT) op dag 21. In een ander klinisch onderzoek bij kinderen tussen 9 en 17 jaar werd de immuunrespons van Vaxigrip Tetra beschreven.

Eén klinisch onderzoek uitgevoerd bij zwangere vrouwen beschreef de immuunrespons van Vaxigrip Tetra voor HAI GMT op dag 21, HAI seroconversie en HAI GMTR na één dosis toegediend tijdens het

tweede of derde trimester van de zwangerschap. In dit onderzoek werd de transplacentaire overdracht geëvalueerd met behulp van HAI GMT's van het bloed van de moeder, het bloed van de navelstreng en de verhouding navelstrengbloed/bloed van de moeder bij de bevalling.

Vaxigrip Tetra wekte een significante immuunrespons op tegen de 4 griepstammen in het vaccin.

Volwassenen en ouderen

In totaal 832 volwassenen tussen 18 en 60 jaar en 831 ouderen van boven de 60 jaar kregen één dosis Vaxigrip Tetra waarna de immuunreactie werd beoordeeld.

De immunogeniciteitsresultaten worden weergegeven in de onderstaande tabellen:

Tabel 4: Immunogeniciteitsresultaten bij volwassenen tussen 18 en 60 jaar en bij ouderen ouder dan 60 jaar oud

	18 t/m 60 jaar	Ouder dan 60 jaar
Antigeenstam	N = 832	N = 831
GMT (95% BI)		
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% BI) ^(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% BI) ^(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 = aantal proefpersonen met beschikbare gegevens voor het bedoelde eindpunt

(a) GMT: Geometric Mean Titer (antilichaamtiter); BI: Betrouwbaarheidsinterval N = 833 voor leeftijd 18-60 jaar

(b) N = 832 voor leeftijd ouder dan 60 jaar

(c) SC: seroconversie of significante toename: voor proefpersonen met een prevaccinatietiter < 10 (1/dil), het aandeel proefpersonen met een post-vaccinatietiter ≥ 40 (1/dil) en voor proefpersonen met een prevaccinatietiter ≥ 10 (1/dil), aandeel van proefpersonen met een ≥ viervoudige toename van pre- naar postvaccinatietiter

(d) GMTR: Geometrisch gemiddelde van individuele titer-ratios (post-/prevaccinatietiters)

Zwangere vrouwen en transplacentaire overdracht

In totaal kregen 230 zwangere vrouwen tijdens het tweede of derde trimester van hun zwangerschap Vaxigrip Tetra (van 20 tot 32 weken zwangerschap).

Immunogeniciteitsresultaten per HAI-methode bij zwangere vrouwen, 21 dagen na vaccinatie met Vaxigrip Tetra, staan in tabel 5 vermeld.

Tabel 5: Immunogeniciteitsresultaten per HAI-methode bij zwangere vrouwen, 21 dagen na vaccinatie met Vaxigrip Tetra

Antigeenstam	QIV N=216
	GMT (95% BI)
A (H1N1)*	525 (466; 592)
A (H3N2)*	341 (286; 407)
B1 (Victoria)*	568 (496; 651)
B2 (Yamagata)*	993 (870; 1134)
	≥4-voudige stijging 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% BI) (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-achtig virus; A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-achtig virus;

B1: B/Brisbane/60/2008-achtig virus (B/Victoria-lijn);

B2: B/Phuket/3073/2013-achtig virus (B/Yamagata-lijn)

N: aantal proefpersonen met beschikbare gegevens voor het overwogen eindpunt

GMT: Geometrische gemiddelde titer; BI: Betrouwbaarheidsinterval

(a) SC: Seroconversie of belangrijke toename: voor proefpersonen met een titer vóór vaccinatie <10 (1/dil), aandeel proefpersonen met een titer na vaccinatie ≥40 (1/dil) en voor proefpersonen met een titer vóór vaccinatie ≥10 (1/dil), aandeel proefpersonen met een ≥ viervoudige toename van titer vóór tot na vaccinatie

(b) GMTR: Geometrisch gemiddelde van individuele titer (titer na/vóór vaccinatie)

De beschrijvende beoordeling van immunogeniciteit via de HAI-methode, bij de bevalling, in het bloedstaal van de moeder (BL03M) en in het bloedstaal van de navelstreng (BL03B) en van de transplacentaire overdracht (BL03B/ BL03M) wordt weergegeven in tabel 6.

Tabel 6: Beschrijvende beoordeling immunogeniciteit via de HAI-methode van Vaxigrip Tetra, bij de bevalling

Antigeenstam	QIV N=178
	BL03M (bloed van de moeder) GMT (95% BI)
A (H1N1)*	304 (265; 349)
A (H3N2)*	178 (146; 218)
B1 (Victoria)*	290 (247; 341)
B2 (Yamagata)*	547 (463; 646)
	BL03B (navelstrengbloed) GMT (95% BI)
A (H1N1)*	576 (492; 675)
A (H3N2)*	305 (246; 379)
B1 (Victoria)*	444 (372; 530)
B2 (Yamagata)*	921 (772; 1099)
	Transplacentaire overdracht: BL03B/BL03M§ GMT (95% BI)
A (H1N1)*	1,89 (1,72; 2,08)
A (H3N2)*	1,71 (1,56; 1,87)

Antigeenstam	QIV N=178
B1 (Victoria)*	1,53 (1,37; 1,71)
B2 (Yamagata)*	1,69 (1,54; 1,85)

N: aantal proefpersonen met beschikbare gegevens voor het overwogen eindpunt: vrouwen die QIV kregen, bevielen ten minste 2 weken na de injectie en met beschikbaar navelstrengbloed en bloed van de moeder op het moment van de bevalling.

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

B1: B/Brisbane/60/2008-achtig virus (B/Victoria-lijn)

B2: B/Phuket/3073/2013-achtig virus (B/Yamagata-lijn)

§ Als een moeder X baby's heeft, worden haar titerwaarden X keer geteld

Bij de bevalling komt het hoger aantal antilichamen in het navelstrengstaal in vergelijking met het staal van de moeder overeen met transplacentaire antilichaamoverdracht van de moeder naar de pasgeborene na vaccinatie van vrouwen met Vaxigrip Tetra tijdens het tweede of derde trimester van de zwangerschap. Deze gegevens komen overeen met de passieve bescherming aangetoond in zuigelingen vanaf de geboorte tot ongeveer 6 maanden na vaccinatie met Vaxigrip van vrouwen tijdens het tweede of derde trimester van de zwangerschap in onderzoeken uitgevoerd in Mali, Nepal en Zuid-Afrika (zie subrubriek Werkzaamheid van Vaxigrip Tetra).

Pediatrijsche patiënten

– Kinderen tussen 9 en 17 jaar oud:

Bij in totaal 429 kinderen tussen 9 en 17 jaar die één dosis Vaxigrip Tetra kregen, was de immunorespons tegen de 4 stammen in het vaccin vergelijkbaar met de immunorespons die werd opgewekt bij volwassenen tussen 18 en 60 jaar.

– Kinderen tussen 6 maanden en 8 jaar oud:

In totaal 863 kinderen tussen 3 en 8 jaar kregen één dosis of twee doses Vaxigrip Tetra, afhankelijk van hun voorgeschiedenis van eerdere griepvaccinatie.

Kinderen die een schema met één dosis of twee doses Vaxigrip Tetra kregen, vertoonden na de laatste dosis van het respectieve schema een vergelijkbare immunorespons.

Naast de werkzaamheid van Vaxigrip Tetra werd de immunogeniciteit van twee doses van 0,5 mL Vaxigrip Tetra beoordeeld 28 dagen na het ontvangen van de laatste injectie Vaxigrip Tetra met behulp van de HAI methode bij 341 kinderen van 6 tot 35 maanden.

De immunogeniciteitsresultaten worden weergegeven in onderstaande tabel:

Tabel 7: Immunogeniciteitsresultaten bij kinderen tussen 6 maanden en 8 jaar oud

Antigeenstam	6-35 maanden N = 341	3-8 jaar N = 863
GMT (95% BI)		
A (H1N1)	641 (547; 752)	971 (896; 1052)
A (H3N2)	1071 (925; 1,241)	1568 (1451; 1695)
B (Victoria)	623 (550; 706)	1050 (956; 1154)
B (Yamagata) ^(a)	1010 (885; 1153)	1173 (1078; 1276)
SC % (95% BI) ^(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% BI) ^(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=aantal proefpersonen met beschikbare gegevens voor het betreffende eindpunt
 GMT: geometrische gemiddelde titer; CI: betrouwbaarheidsinterval

- (a) N = 862 voor leeftijd 3-8 jaar
 (b) SC: seroconversie of significante toename: voor proefpersonen met een prevaccinatietiter <10 (1/dil), het aandeel proefpersonen met een postvaccinatietiter ≥ 40 (1/dil) en voor proefpersonen met een prevaccinatietiter ≥ 10 (1/dil), het aandeel proefpersonen met een \geq viervoudige stijging van de postvaccinatietiter ten opzichte van de prevaccinatietiter
 (c) GMTR: Geometrisch gemiddelde van afzonderlijke titer verhoudingen (post-/prevaccinatietiters)

Deze immunogeniciteitsgegevens bieden ondersteunende informatie als aanvulling op de vaccin-werkzaamheidsgegevens die beschikbaar zijn voor deze populatie (zie Werkzaamheid van Vaxigrip Tetra).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en lokale toxiciteit, reproductieve toxiciteit en ontwikkelingstoxiciteit en veiligheidsfarmacologieonderzoeken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Bufferoplossing:

- Natriumchloride
- Kaliumchloride
- Dinatriumfosfaat dihydraat
- Kaliumdiwaterstoffosfaat
- Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

1 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 mL suspensie in een voorgevulde spuit (type I glas) met bevestigde naald en met een plunjerstopper (elastomeer chlorobutyl of bromobutyl) – doos van 1, 10 of 20.

0,5 mL suspensie in een voorgevulde spuit (type I glas) met een plunjerstopper (elastomeer bromobutyl) en een tipcap.

- Doos met 1, 10 of 20 voorgevulde spuit(en) zonder naald(en).
- Doos met 1 of 10 voorgevulde spuit(en) met losse naald(en) (roestvrij staal) met veiligheidsschild (polycarbonaat).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het vaccin moet bij voorkeur op kamertemperatuur komen vóór gebruik.

Schudden vóór gebruik.

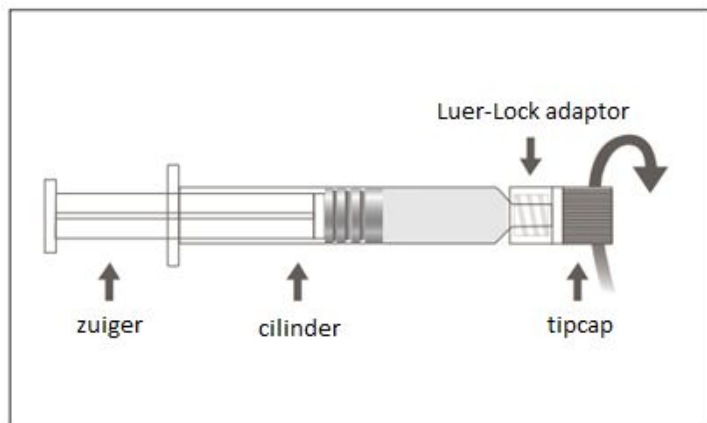
Vorbereiding voor toediening

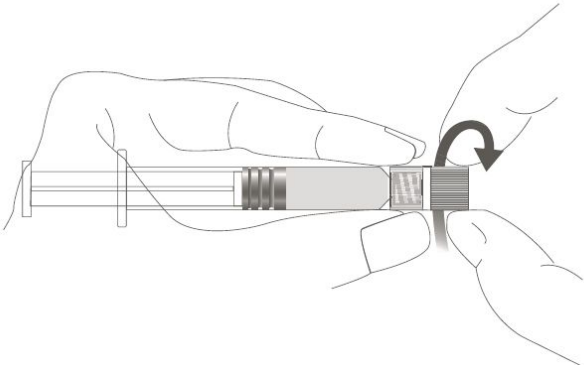
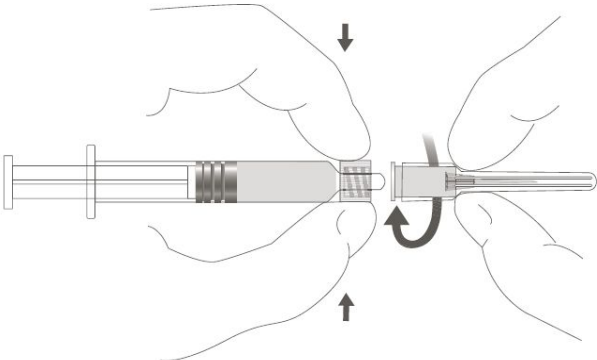
Doe een visuele inspectie van de spuit met suspensie voor injectie voorafgaand aan het toedienen. In geval van vreemde deeltjes, lekkage, voortijdige activering van de zuiger of defecte tipcap, gooit u de voorgevulde spuit weg.

De spuit is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik en mag niet opnieuw worden gebruikt.

Instructies voor gebruik van de voorgevulde Luer-Lock spuit:

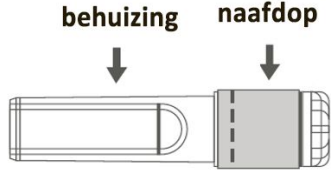
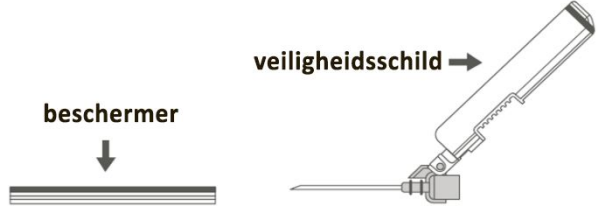
Afbeelding A: Luer-Lock-spuit met harde tipcap



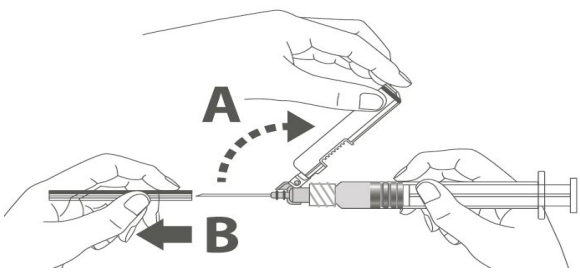
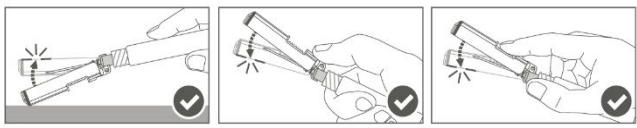
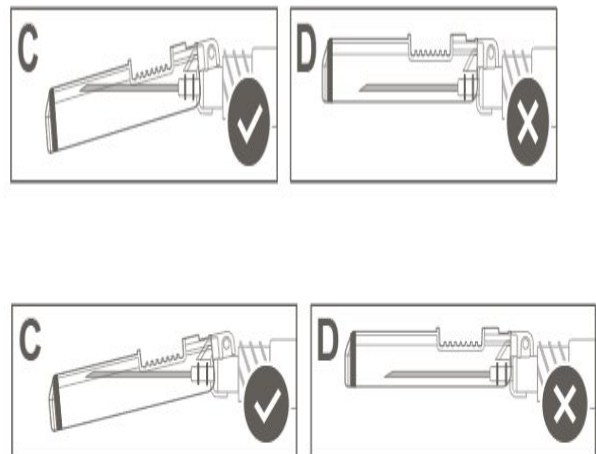
<p>Stap 1: Houd de Luer-Lock adaptor in één hand vast (voorkomt dat u de zuiger of cilinder van de spuit vasthoudt) en schroef de tipcap los door deze te draaien.</p>	
<p>Stap 2: Om de naald aan de spuit te bevestigen, draait u de naald voorzichtig in de Luer-Lock adaptor tot u lichte weerstand voelt.</p>	

<Instructies voor gebruik van de veiligheidsnaald in een voorgevulde spuit met Luer-Lock:

Volg stap 1 en 2 hierboven om de Luer-Lock spuit en naald voor te bereiden voor bevestiging.

<p>Afbeelding B: veiligheidsnaald (in behuizing)</p>	<p>Afbeelding C: onderdelen van de veiligheidsnaald (kant-en-klaar)</p>
	

Stap 3: Trek de behuizing van de veiligheidsnaald in rechte lijn van de naald. De naald is bedekt door het veiligheidsschild en de beschermer.

<p>Stap 4:</p> <p>A: Verwijder het veiligheidsschild van de naald in de richting van de cilinder volgens de getoonde hoek.</p> <p>B: Trek de beschermer in rechte lijn van de naald.</p>	
<p>Stap 5: Nadat de injectie is voltooid, vergrendel (activeer) het veiligheidsschild door één van de drie (3) geïllustreerde éénhandige technieken: oppervlak-, duim- of vingeractivatie.</p> <p>Opmerking: Activatie wordt bevestigd door een hoorbare en/of voelbare “klik.”</p>	
<p>Stap 6: Controleer visueel de activatie van het veiligheidsschild. Het veiligheidsschild moet volledig vergrendeld (geactiveerd) zijn zoals getoond in Afbeelding C.</p> <p>Afbeelding D toont dat het veiligheidsschild NIET volledig is vergrendeld (niet geactiveerd).</p>	

Opgelet: Probeer niet het veiligheidsapparaat te ontgrendelen (deactiveren) door de naald met kracht uit het veiligheidsschild te halen.>

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail

94250 Gentilly
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE: BE501511

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23.09.2016

Datum van laatste verlenging: 15.12.2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 05/2025.