

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

### **1. IME LEKA**

VaxigripTetra, 15 mikrograma/0,5 mL + 15 mikrograma/0,5 mL + 15 mikrograma/0,5 mL + 15 mikrograma/0,5 mL, suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: četvorovalentna vakcina protiv gripa (fragmentisani virus, inaktivisana)

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Virus influenza\* (fragmentisan, inaktivisan) sadrži antigene ekvivalentne sledećim sojevima:

(A/Brisbane/02/2018, IVR-190) sličan soju A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09

15 mikrograma hemaglutinina

HA\*\*

(A/Kansas/14/2017, NYMC X-327) sličan soju A/Kansas/14/2017 (H3N2)

15 mikrograma hemaglutinina

HA\*\*

(B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A) sličan soju B/Colorado/06/2017

15 mikrograma hemaglutinina

HA\*\*

(B/Phuket/3073/2013, divlji tip) sličan soju B/Phuket/3073/2013

15 mikrograma hemaglutinina

HA\*\*

\* umnožen na oplodjenim kokošijim jajima iz zdravih jata

\*\* hemaglutinin

Vakcina odgovara preporuci Svetske zdravstvene organizacije (za severnu hemisferu) i odluci Evropske Unije za sezonu 2019/2020.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

VaxigripTetra vakcina može da sadrži tragove jaja, kao što je ovalbumin, tragove neomicina, formaldehida i oktaksinola 9 koji se koriste tokom procesa proizvodnje (videti odeljak 4.3).

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Nakon laganog mućkanja, vakcina je bezbojna, opalescentna tečnost.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### 4.1. Terapijske indikacije

VaxigripTetra je indikovano za aktivnu imunizaciju odraslih i dece od 6 meseci i starije, za prevenciju influence uzrokovane sa dva podtipa influenza A virusa i dva podtipa influenza B virusa sadržana u vakcini. Primena VaxigripTetra vakcine treba da bude zasnovana na zvaničnim nacionalnim preporukama.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Na osnovu kliničkog iskustva sa trovalentnom vakcinom, godišnja revakcinacija se preporučuje obzirom na trajanje imuniteta nakon vakcinacije i zato što sojevi influenza virusa koji cirkulišu u populaciji mogu da se menjaju iz godine u godinu.

Odrasli: jedna doza od 0,5 mL.

##### *Pedijatrijska populacija*

- Deca/ uzrasta od od 6 meseci do 17 godina: jedna doza od 0,5 mL.  
Deci mlađoj od 9 godina koja nisu prethodno vakcinisana, treba primeniti drugu dozu od 0,5 mL nakon 4 nedelje.
- Deca mlađa od 6 meseci: bezbednost i efikasnost VaxigripTetra vakcine nije ustanovljena.

##### Način primene

Vakcinu treba primeniti intramuskularno ili supkutano.

Preporučeno mesto za intramuskularnu aplikaciju je deltoidna regija

*Mere opreza koje je potrebno preduzeti pre rukovanja ili primene leka*

Za uputstvo za pripremu leka pre primene, videti odeljak 6.6.

#### 4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 ili na bilo koju supstancu koja može biti prisutna u tragovima kao što su jaja (ovalbumin i kokošiji proteini), neomicin, formaldehid i oktksinol 9.

Vakcinaciju treba odložiti u slučaju umerene ili teške bolesti praćene groznicom ili akutne bolesti.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kao i sa svim vakcinama koje se primenjuju injekcionim putem, potrebno je osigurati brzu dostupnost odgovarajuće medicinske terapije i nadzor u slučaju anafilaktičke reakcije nakon primene vakcine.

VaxigripTetra se ne sme ni u kom slučaju primeniti intravenski.

Kao i sve ostale vakcine koje se primenjuju intramuskularno, ovu vakcinu treba pažljivo primeniti pacijentima sa trombocitopenijom ili poremećajem krvarenja, jer prilikom intramuskularne primene može doći do krvarenja kod ovih pacijenata.

Sinkopa (nagli gubitak svesti) se može pojaviti nakon, ili čak pre, bilo koje vakcinacije kao psihološki odgovor na injekcionu iglu. Potrebno je sprovesti procedure za sprečavanje povreda uzrokovanih naglim gubitkom svesti i lečenje sinkope.

VaxigripTetra je predviđen da pruži zaštitu od onih sojeva virusa influence od kojih je vakcina proizvedena.

Kao i kod svih vakcina, vakcinacija VaxigripTetra vakcinom možda neće zaštititi sve vakcinisane osobe.

Nivo antitela može biti nedovoljan kod osoba sa kongenitalnom ili stečenom imunosupresijom.

*Interferencija sa serološkim testovima*  
videti odeljak 4.5.

Ova vakcina sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalijuma i 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je bez kalijuma i natrijuma.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija sa vakcinom VaxigripTetra.

Na osnovu kliničkog iskustva sa vakcinom Vaxigrip, vakcina VaxigripTetra može se primeniti istovremeno sa drugim vakcinama. U slučaju istovremene primene, vakcine se moraju primeniti na različita injekciona mesta koristeći odvojene špricave.

Kod pacijenata na imunosupresivnoj terapiji moguć je smanjen imunološki odgovor.

Nakon vakcinacije protiv gripa, mogu se dobiti lažno pozitivni rezultati seroloških testova prilikom primene ELISA metode za dokazivanje antitela protiv HIV1, hepatitisa C i posebno HTLV1. Western Blot tehnika osporava lažno pozitivne rezultate ELISA testa. Prolazne lažno pozitivne reakcije mogu biti uzrokovane razvojem IgM nakon vakcinacije.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Inaktivisana vakcina protiv gripa se može koristiti u svim stadijumima trudnoće. Za drugi i treći trimestar su raspoloživi obimniji podaci o bezbednosti u odnosu na prvi trimestar; ipak, podaci o primeni inaktivisane vakcine protiv gripa širom sveta ne ukazuju na bilo kakva štetna dejstva vakcinacije za plod ili majku.

Nema dostupnih podataka o primeni vakcine VaxigripTetra kod trudnica.

Jedno sprovedeno ispitivanje na životinjama ne ukazuje na direktna ili indirektna štetna dejstva vakcine VaxigripTetra na trudnoću, embriofetalni razvoj ili rani postnatalni razvoj.

##### Dojenje

Vakcina VaxigripTetra se može primeniti tokom dojenja.

##### Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju na plodnost kod ljudi. Jedno ispitivanje sprovedeno na životinjama nije ukazivalo na štetna dejstva vakcine VaxigripTetra na plodnost kod žena.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

VaxigripTetra nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

##### a. Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosne informacije upotrebe vakcine VaxigripTetra procenjene su u šest kliničkih ispitivanja, u kojima je primilo jednu dozu vakcine VaxigripTetra 3040 odraslih osoba uzrasta od 18 do 60 godina, 1392 starije osobe preko 60 godina i 429 dece/adolescenata uzrasta od 9 do 17 godina i 884 dece uzrasta od 3 do 8 godina koja su primila jednu ili dve doze vakcine VaxigripTetra zavisno od njihove istorije vakcinacije i 1614 dece od 6 meseci do 35 meseci uzrasta koji su primili dve doze ( 0.5ml) vakcine VaxigripTetra

Najveći broj reakcija obično se javljao tokom prvih 3 dana nakon vakcinacije, a reakcije su prolazile spontano u okviru 1 do 3 dana nakon pojavljivanja. Intenzitet tih reakcija je bio blag.

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije nakon vakcinacije kod svih populacija uključujući sve grupe dece od 6 do 35 meseci uzrasta, bile su bol na mestu primene injekcije (između 52,8% i 56,5% kod dece/adolescenata uzrasta od 3 do 17 godina i kod odraslih osoba; 26,8% kod dece uzrasta od 6 do 35 meseci 25,8% kod osoba preko 60 godina).

U podgrupi dece uzrasta od 24 do 35 meseci, slabost je bila najčešće prijavljena neželjena reakcija

Ostale najčešće prijavljene neželjene reakcije nakon vakcinacije bile su:

- kod odraslih osoba: glavobolja (27,8%), mijalgija (23%) i opšta slabost (19,2%),
  - kod osoba preko 60 godina: glavobolja (15,6%) i mijalgija (13,9%),
  - kod dece/adolescenata uzrasta od 9 do 17 godina: mijalgija (29,1%), glavobolja (24,7%), opšta slabost (20,3%) i oticanje na mestu primene injekcije (10,7%),
  - kod dece uzrasta od 3 do 8 godina: opšta slabost (30,7%), mijalgija (28,5%), glavobolja (25,7%), oticanje na mestu primene injekcije (20,5%), eritem na mestu primene injekcije (20,4%), otvrdnuće na mestu primene injekcije (16,4%), drhtavica (11,2%).
  - Kod dece uzrasta od 6 do 35 meseci, groznica ( 20,4%) i eritem na mestu primene
- Kod dece mlađe od 24 meseca: gubitak apetita ( 28,9%) abnormalan plač ( 27,1%) povraćanje ( 16,1%) i pospanost ( 13,9%)
- Kod dece uzrasta od 24 do 35 meseci: glavobolja ( 11,9%) I mijalgija ( 11,6%).

Sveukupno, neželjena dejstva su generalno bila ređa kod osoba preko 60 godina nego kod odraslih i dece

#### b. Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Dolenavedeni podaci sažeti su prema učestalosti neželjenih reakcija zabeleženih nakon vakcinacije vakcinom VaxigripTetra tokom kliničkih ispitivanja.

Neželjena dejstva su razvrstana prema učestalosti korišćenjem sledeće konvencije:

Veoma često ( $\geq 1/10$ );

Često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

Povremeno ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ );

Retko ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ );

Veoma retko ( $< 1/10000$ ).

#### *Odrasle osobe i osobe preko 60 godina*

Dolenavedeni bezbednosni profil zasnovan je na podacima koji su dobijeni u ispitivanju sprovedenom na 3040 odraslih osoba uzrasta od 18 do 60 godina i 1392 osobe starije od 60 godina.

NEŽELJENE REAKCIJE	UČESTALOST
<b><i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i></b>	
Limfadenopatija <sup>(1)</sup>	Povremeno
<b><i>Poremećaji imunskog sistema</i></b>	
Preosetljivost <sup>(1)</sup> , alergijske reakcije kao što su eritem, urtikarija <sup>(1)</sup> , pruritus <sup>(2)</sup> , generalizovani pruritus <sup>(1)</sup> , alergijski dermatitis <sup>(1)</sup> , angioedem <sup>(1)</sup>	Retko
<b><i>Poremećaji nervnog sistema</i></b>	
Glavobolja	Veoma često
Vrtoglavica <sup>(3)</sup>	Povremeno
Somnolencija, parestezija	Retko

NEŽELJENE REAKCIJE	UČESTALOST
<b><i>Vaskularni poremećaji</i></b>	
Naleti crvenila praćeni osećajem vrućine <sup>(4)</sup>	Povremeno
<b><i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i></b>	
Dispnea <sup>(1)</sup>	Retko
<b><i>Gastrointestinalni poremećaji</i></b>	
Dijareja, nauzeja <sup>(5)</sup>	Povremeno
<b><i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i></b>	
Hiperhidroza	Retko
<b><i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i></b>	
Mijalgija	Veoma često
Artralgija <sup>(1)</sup>	Retko
<b><i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i></b>	
Opšta slabost <sup>(6)</sup>	Veoma često
Bol na mestu primene injekcije	
Drhtavica, groznica <sup>(2)</sup>	Često
Eritem na mestu primene injekcije, otok na mestu primene injekcije, induracija na mestu primene injekcije	
Zamor	Povremeno
Ekhimozna na mestu primene injekcije, pruritus na mestu primene injekcije, toplota na mestu primene injekcije	
Astenija, bolest slična gripu	Retko
Nelagoda na mestu primene injekcije <sup>(1)</sup>	

<sup>(1)</sup> Kod odraslih osoba <sup>(2)</sup> Povremeno kod osoba preko 60 godina <sup>(3)</sup> Retko kod odraslih osoba

<sup>(2)</sup> <sup>(4)</sup> Kod osoba preko 60 godina <sup>(5)</sup> Retko kod osoba preko 60 godina <sup>(6)</sup> Često kod osoba preko 60 godina

#### *Pedijatrijska populacija*

Dolenavedeni bezbednosni profil zasniva se na podacima kod 429 dece/adolescenata uzrasta od 9 do 17 godina, koja su primila jednu dozu vakcine VaxigripTetra, kao i kod 884 dece uzrasta od 3 do 8 godina koja su primila jednu ili dve doze vakcine VaxigripTetra zavisno od njihove istorije vakcinacije protiv gripa.

NEŽELJENE REAKCIJE	UČESTALOST
<b><i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i></b>	
Trombocitopenija <sup>(1)</sup>	Povremeno
<b><i>Psihijatrijski poremećaji</i></b>	
Jadikovanje <sup>(2)</sup> , nemir <sup>(2)</sup>	Povremeno

<b><i>Poremećaji nervnog sistema</i></b>	
Glavobolja	Veoma često
Vrtoglavica <sup>(2)</sup>	Povremeno
<b><i>Gastrointestinalni poremećaji</i></b>	
Dijareja, povraćanje <sup>(2)</sup> , bol u gornjem delu abdomena <sup>(2)</sup>	Povremeno
<b><i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i></b>	
Mijalgija	Veoma često
Artralgija <sup>(2)</sup>	Povremeno
<b><i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i></b>	
Opšta slabost, drhtavica <sup>(3)</sup> Bol na mestu primene injekcije, otok na mestu primene injekcije, eritem na mestu primene injekcije <sup>(3)</sup> , induracija na mestu primene injekcije <sup>(3)</sup>	Veoma često
Groznica Ekhimoza na mestu primene injekcije	Često
Zamor <sup>(2)</sup> , Toplina na mestu primene injekcije <sup>(2)</sup> , pruritus na mestu primene injekcije <sup>(4)</sup>	Povremeno

<sup>(1)</sup> Prijavljeno kod jednog deteta uzrasta od 3 godine <sup>(2)</sup> Prijavljeno kod dece uzrasta od 3 do 8 godina

<sup>(2)</sup> <sup>(3)</sup> Često kod dece/adolescenata uzrasta od 9 do 17 godina <sup>(4)</sup> Prijavljeno kod dece/adolescenata uzrasta od 9 do 17 godina

Bezbednosni profil vakcine VaxigripTetra zasnovan je na podacima od 1614 dece uzrasta od 6 do 35 meseci koja su primila dve doze VaxigripTetra

<b>NEŽELJENE REAKCIJE</b>	<b>UČESTALOST</b>
<b><i>Poremećaji imunskog sistema</i></b>	
Hipersenzitivnost	Povremeno
Alergijske reakcije kao što je generalizovani svrab, papularni raš	Retko
<b><i>Poremećaji nervnog sistema</i></b>	
Glavobolja	Veoma često
<b><i>Gastrointestinalni poremećaji</i></b>	
povraćanje, <sup>(2)</sup>	Veoma često
Dijareja	Povremeno
<b><i>Poremećaji mišićno-skeletnog i vezivnog tkiva</i></b>	
Mijalgija <sup>(3)</sup>	Veoma često
<b><i>Opšti poremećaji i stanja na mestu primene</i></b>	
Razdražljivost <sup>(4)</sup> Gubitak apetita <sup>(4)</sup> abnormalan plač <sup>(5)</sup> slabost <sup>(3)</sup> , groznica, pospanost <sup>(5)</sup> , bol na mestu primene/osetljivost na mestu primene, eritem na mestu primene	Veoma često
Drhtavica <sup>(1)</sup> Induracija na mestu primene, otok na mestu primene, ehimoza na mestu primene	Često
Umor <sup>(2)</sup> ,	Retko

Toplina na mestu primene <sup>(2)</sup> , pruritus na mestu primene <sup>(4)</sup>	
--	--

<sup>(1)</sup> Prijavljeno kod dece  $\geq 24$  meseca uzrasta

<sup>(2)</sup> Povremeno kod dece  $\geq 24$  meseca uzrasta

<sup>(3)</sup> Retko kod dece  $< 24$  meseca uzrasta

<sup>(4)</sup> Retko kod dece  $\geq 24$  meseca uzrasta

<sup>(5)</sup> Prijavljeno kod dece  $< 24$  meseca uzrasta

Kod dece od 6 meseci do 8 godina starosti, bezbednosni profil je bio isti nakon prve i druge injekcije sa trendom smanjivanja pojave neželjenih reakcija nakon druge injekcije u poređenju sa prvom kod dece uzrasta od 6 do 35 meseci.

c. Moguće neželjene reakcije

Nema bezbednosnih podataka o vakcini VaxigripTetra nakon njenog stavljanja u promet.

Međutim, sledeće neželjene reakcije prijavljene su za vakcinu Vaxigrip za vreme kliničkih ispitivanja ili nakon stavljanja vakcine u promet i mogu se pojaviti kod osoba koje su primile vakcinu VaxigripTetra.

• **Poremećaji imunskog sistema**

Teške alergijske reakcije: šok

Alergijske reakcije: osip, generalizovani eritem

• **Poremećaji nervnog sistema**

*Guillain-Barré* sindrom (GBS), neuritis, neuralgija, konvulzije, encefalomijelitis

• **Vaskularni poremećaji**

Vaskulitis kao što je *Henoch-Schönlein* purpura, u nekim slučajevima povezani sa prolaznim zahvatanjem bubrega

d. Ostale posebne populacije

Bezbednosni profil vakcine VaxigripTetra praćen tokom kliničkog ispitivanja na ograničenom broju ispitanika sa komorbiditetima ne razlikuje se od onog koji je primećen u opštoj populaciji. Takođe, ispitivanja sprovedena sa vakcinom Vaxigrip nisu pokazala veće razlike u bezbednosnom profilu kod ispitanika kojima je transplantiran bubreg i kod astmatičnih pacijenata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### 4.9. Predoziranje

Nisu zabeleženi slučajevi predoziranja za vakcinu VaxigripTetra. Prijavljivani su slučajevi primene više od preporučene doze vakcine Vaxigrip (predoziranje). Neželjene reakcije koje su prijavljene odgovarale su poznatom bezbednosnom profilu vakcine Vaxigrip.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Vakcine protiv gripa (influence)

**ATC šifra:** J07BB02

### Mehanizam dejstva

VaxigripTetra omogućava aktivnu imunizaciju protiv četiri soja virusa gripa (dva A podtipa i dva B podtipa) koji su sadržani u vakcini.

VaxigripTetra indukuje stvaranje humoralnih antitela protiv hemaglutinina unutar 2 do 3 nedelje. Ova antitela neutrališu virus influence.

Specifični nivoi titra antitela inhibicije hemaglutinacije (engl. *hemagglutination-inhibition*, IH) nakon vakcinacije inaktivisanom vakcinom protiv virusa gripa nisu povezani sa zaštitom od gripa, ali titar antitela IH korišćen je kao mera aktivnosti vakcine. U nekim ispitivanjima na ljudima, titar antitela IH od  $\geq 1:40$  bio je povezan sa zaštitom od gripa kod do 50% ispitanika.

Budući da virusi gripa kontinuirano evoluiraju, Svetska Zdravstvena Organizacija (SZO) svake godine preispituje izabrane sojeve virusa u vakcini.

Godišnja revakcinacija vakcinom VaxigripTetra nije ispitivana. Međutim, na osnovu kliničkog iskustva sa trovalentnom vakcinom, preporučuje se godišnja vakcinacija vakcinom protiv gripa obzirom na trajanje imuniteta nakon vakcine i zato što se cirkulišući sojevi virusa gripa menjaju iz godine u godinu.

### Efikasnost VaxigripTetra

#### Pedijatrijska populacija

##### Deca uzrasta od 6 do 35 meseci

Randomizovana placebo kontrolisana studija sprovedena u 4 regiona ( Afrika, Azija, Latinska Amerika I Evropa) tokom 4 sezone gripa, kod više od 5400 dece uzrasta od 6 do 35 meseci , koja su primila dve doze ( 0.5ml) VaxigripTetra je primilo ( N=2722) a ( N= 2717) je primilo placebo 28 dana , da bi se procenila efikasnost VaxigripTetra za sprečavanje laboratorijski potvrđene bolesti od gripa izazvane bilo kojim sojem A i/ili B,ili uzrokovanom sličnim sojevima

Laboratorijski potvrđena bolest gripa je definisana kao bolest slična gripu (sa pojavom temperature  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ( koja traje najmanje 24 sata) istovremeno sa najmanje jednim od sledećih simptoma: kašalj, nazalna kongestija, rinoreja, faringitis, otitis, povraćanje, ili dijareja) laboratorijski potvrđena reakcijom lanca reverzna transkriptaza polimeraza (RT-PCR) ili izolovanjem virusa na kulturi tkiva.

Tabela 1 procenat napada gripa I efikasnost VaxigripTetra protiv laboratorijski potvrđene bolesti kod dece uzrasta od 6 do 35 meseci

	<u>Vaxigrip Tetra</u> (N=2.584)		<u>Placebo</u> (N=2.591)		<u>Efikasnost</u>
	<u>n</u>	<u>Napad gripa</u> (%)	<u>n</u>	<u>Napad gripa</u> (%)	<u>%(2-sided</u> <u>95%CI)</u>
<u>Laboratorijski potvrđena</u> <u>bolest izazvana:</u>					
<u>Virus influenza Aili B tip</u>	<u>122</u>	<u>4.72</u>	<u>255</u>	<u>9.84</u>	<u>52.03</u> <u>(40.24;</u> <u>61.66)</u>
<u>Sojevi virusa slični onima u</u> <u>vakcini</u>	<u>26</u>	<u>1.01</u>	<u>85</u>	<u>3.28</u>	<u>69.33(51.93;</u> <u>81.03)</u>

N: broj analizirane dece (ukupno)

N: broj subjekata koji ispunjavaju nabrojane stavke

CI-interval pouzdanosti

Pored toga, unapred definisana komplementarna analiza pokazala je da je Vaxigrip Tetra sprečila 56,6% (95% CI: 37.0; 70.5) ozbiljnih laboratorijski potvrđenih bolesti izazvanih virusom gripa, a 71.7% (95% CI: 43.7; 86.9) ozbiljnih



laboratorijski potvrđenih bolesti gripa izazvanih sojevima sličnim onima u vakcini.. Pored toga, subjekti koji primaju Vaxigrip su bili 59,2% (95% CI: 44,4; 70,4) sa manjom verovatnoćom da dobiju grip od ispitanika koji primaju placebo. Ozbiljne laboratorijski potvrđene bolesti su definisane kao ILI laboratorijski potvrđene RT-PCR ili izolovanjem na kulturi tkiva koje imaju najmanje jednu od nabrojanih stavki:

-temperatura >39,5<sup>0</sup>C za decu mlađu od 24 meseca ili ≥39<sup>0</sup>C za decu ≥ 24 meseca

i/ili najmanje jedan signifikantni ILI symptom koji sprečava dnevne aktivnosti ( kašalj, nazalna kongestija, rinoreja, faringitis, otitis. Povraćanje, dijareja)

i/ili jedan od sledećih stanja: akutno zapaljenje srednjeg uha, akutna infekcija donjih disajnih puteva ( pneumonija, bronchitis, bronchiolitis, krup),stacionarno lečenje.

#### Deca uzrasta od 3 do 8 godina

Na osnovu imunoloških odgovora zabeleženih kod dece od 3 do 8 godina, očekuje se da će efikasnost Vaxigrip Tetra kod te populacije biti slična efikasnosti kao kod dece od 6 do 35 meseci.

( videti: Deca uzrasta od 6 do 35 meseci)

#### Imunogenost vakcine VaxigripTetra

Kliničke studije sprovedene na odraslim osobama uzrasta od 18 do 60 godina, na osobama starijim od 60 godina i deci uzrasta od 3 do 8 godina procenile su neinferiornost VaxigripTetra vakcine u odnosu na vakcinu Vaxigrip obzirom na IH geometrijsku srednju vrednost titra antitela (engl. *Geometric mean antibody titer*, GMT) na 21. dan (za odrasle) i 28. dan (za decu), IH stopu serokonverzije (porast recipročnog titra za četiri puta ili promena od nemerljive vrednosti [ $<10$ ] do recipročnog titra od  $\geq 40$ ) i IH GMT odnos (titar pre i posle vakcinacije).

Kliničko ispitivanje sprovedeno na odraslim osobama uzrasta od 18 do 60 godina i deci/adolescentima uzrasta od 9 do 17 godina, opisalo je imunološki odgovor na vakcinu VaxigripTetra u odnosu na vakcinu Vaxigrip obzirom na IH geometrijsku srednju vrednost titra antitela (GMT) na 21. dan. Drugo kliničko ispitivanje sprovedeno na deci/adolescentima uzrasta od 9 do 17 godina opisalo je samo imunološki odgovor na vakcinu VaxigripTetra.

VaxigripTetra je izazvao značajni imunološki odgovor na 4 soja virusa gripa koja su sadržana u vakcini.

U svim ispitivanjima je imunološki odgovor izazvan vakcinom VaxigripTetra protiv tri zajednička soja virusa bio jednak odgovoru izazvanom vakcinom Vaxigrip.

VaxigripTetra je izazvao superiorniji imunološki odgovor u odnosu na vakcinu Vaxigrip protiv dodatnog soja B, sadržanog u vakcini VaxigripTetra.

#### *Odrasli i osobe preko 60 godina*

Ukupno 1114 odraslih osoba uzrasta od 18 do 60 godina i 1111 osoba starijih od 60 godina primilo je jednu dozu vakcine VaxigripTetra ili jednu dozu vakcine Vaxigrip.

Rezultati imunogenosti su prikazani u tabeli u nastavku:

**Tabela 2: Rezultati imunogenosti kod odraslih uzrasta od 18 do 60 godina**

	<b>18 to 60 godina</b>	<b>Preko 60 godina</b>
<b>Antigen soj</b>	<b>N=832</b>	<b>N=831</b>
<b>GMT (95% CI)</b>		
<b>A (H1N1)</b> <sup>(a)(b)</sup>	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 (1607; 1830)	655 (611; 701)

SC % (95% CI) <sup>(c)</sup>		
A (H1N1) <sup>(a)(b)</sup>	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) <sup>(d)</sup>		
A (H1N1) <sup>(a)(b)</sup>	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=broj ispitanika sa dostupnim podacima za posmatrani parametar praćenja ishoda

GMT: geometrijska srednja vrednost titra (engl. *Geometric Mean Titer*); GMTR: geometrijska srednja vrednost odnosa titra (engl. *Geometric Mean Titer Ratio*); CI: interval pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*); SC: serokonverzija (engl. *Seroconversion*); SI: značajni porast (engl. *Significant Increase*)

<sup>(a)</sup> Eksperimentalni TIV [trivalentna inaktivisana vakcina protiv gripa] koji sadrži A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) i B/Brisbane/60/2008 (soj Victoria)

<sup>(b)</sup> Sezona 2014.-2015. odobreni TIV koji sadrži A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) i B/Massachusetts/2/2012 (soj Yamagata)

<sup>(c)</sup> Objedinjena TIV grupa uključuje učesnike vakcinisane eksperimentalnom vakcinom Vaxigrip ili odobrenom vakcinom Vaxigrip, N=278

<sup>(d)</sup> N=833 za grupu koja je primila vakcinu Vaxigrip Tetra

<sup>(e)</sup> Za ispitanike sa titrom pre vakcinacije <10 (1/razblaženje), odnos ispitanika sa titrom nakon vakcinacije ≥40 (1/razblaženje) i za ispitanike sa titrom pre vakcinacije ≥10 (1/razblaženje), odnos ispitanika sa povećanjem titra pre vakcinacije u odnosu na titar posle vakcinacije za ≥ 4 puta

<sup>(f)</sup> Geometrijska srednja vrednost individualnih odnosa (titra pre i posle vakcinacije)

Rezultati imunogenosti su prikazani u tabeli ispod:

Pedijatrijska populacija - Deca od 9 do 17 godina: Kod ukupno 429 dece starosti od 9 do 17 godina koje su primile jednu dozu Vaxigrip Tetra, imunski odgovor na 4 soja sadržan u vakcini bio je sličan imunskom odgovoru indukovanom kod odraslih od 18 do 60 godina. –

Deca od 6 do 8 godina života:

Ukupno 863 dece od 3 do 8 godina dobilo je jednu ili dve doze Vaxigrip Tetra u zavisnosti od njihove prethodne istorije vakcinacije protiv gripa. Deca koja su primila jednu ili dve doze Vaxigrip Tetra predstavila su sličan imunski odgovor nakon poslednje doze kod odgovarajućeg rasporeda. Pored efikasnosti Vaxigrip Tetra, imunogenost dve 0,5 ml doze Vaxigrip Tetra je procenjena 28 dana nakon prijema poslednje injekcije Vaxigrip Tetra pomoću HAI metode kod 341 dece od 6 do 35 meseci starosti.

**Tabela 3. Rezultati imunogenosti kod dece uzrasta od 6 meseci do 8 godina**

Antigen Soj	Uzrast od 6-35 meseci	Uzrast od 3-8 godina
	N=341	N=863
GMT (95% CI)		
A (H1N1)	641 (547; 752)	971 (896; 1,052)
A (H3N2)	1,071 (925; 1,241)	1,568 (1,451; 1,695)
B (Victoria)	623 (550; 706)	1,050 (956; 1,154)
B (Yamagata) <sup>(a)</sup>	1,010 (885; 1,153)	1,173 (1,078; 1,276)
SC % (95% CI) <sup>(b)</sup>		
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) <sup>(a)</sup>	96.8 (94.3; 98.4)	88.5 (86.2; 90.6)

GMTR (95% CI) <sup>(c)</sup>		
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) <sup>(a)</sup>	93.9 (79.5; 111)	25.3 (22.8; 28.2)

GMT: geometrijska srednja vrednost titra (engl. *Geometric Mean Titer*); GMTR: geometrijska srednja vrednost odnosa titra (engl. *Geometric Mean Titer Ratio*); CI: interval pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*); SC: serokonverzija (engl. *Seroconversion*); SI: značajni porast (engl. *Significant Increase*)

<sup>(a)</sup> Eksperimentalni TIV [trivalentna inaktivisana vakcina protiv gripa] koji sadrži A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) i B/Brisbane/60/2008 (soj Victoria)

<sup>(b)</sup> Sezona 2014.-2015. odobreni TIV koji sadrži A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) i B/Massachusetts/2/2012 (soj Yamagata)

<sup>(c)</sup> Objedinjena TIV grupa uključuje učesnike vakcinisane eksperimentalnom vakcinom Vaxigrip ili odobrenom vakcinom Vaxigrip, N=275

<sup>(d)</sup> N=832 za grupu koja je primila vakcinu VaxigripTetra

<sup>(e)</sup> Za ispitanike sa titrom pre vakcinacije <10 (1/razblaženje), odnos ispitanika sa titrom nakon vakcinacije ≥40 (1/razblaženje) i za ispitanike sa titrom pre vakcinacije ≥10 (1/razblaženje), odnos ispitanika sa povećanjem titra pre vakcinacije u odnosu na titar posle vakcinacije za ≥ 4 puta

<sup>(f)</sup> Geometrijska srednja vrednost individualnih odnosa (titra pre i posle vakcinacije)

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja za vakcinu VaxigripTetra u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije za prevenciju infekcije gripom (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni u pedijatrijskoj populaciji).

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Nije primjenjivo.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i lokalne toksičnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Rastvor pufera:

- natrijum-hlorid
- kalijum-hlorid
- natrijum-hidrogenfosfat, dihidrat
- kalijum–dihidrogenfosfat
- voda za injekcije

### 6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ova vakcina se ne sme mešati sa drugim lekovima.

### 6.3. Rok upotrebe

1 godina.

### 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje leka je napunjeni injekcioni špric (staklo tip 1) koji sadrži 0,5 mL suspenzije sa pričvršćenom iglom, zaštitom za iglu i čepom klipa (elastomer hlorobutil ili bromobutil).

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 napunjeni injekcioni špric i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Vakcina je potrebno da dostigne sobnu temperaturu pre upotrebe.

Promućkati pre upotrebe. Pre primene vizuelno pregledati vakcinu.

Vakcina se ne sme upotrebiti ako su u suspenziji prisutne strane čestice.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

SANOFI-AVENTIS D.O.O. BEOGRAD  
Španskih boraca 3/VI  
Beograd - Novi Beograd

#### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj prve dozvole: 515-01-03918-17-001

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 05.11.2018.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA** Avgust 2019