

Sažetak opisa svojstava lijeka

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Influvac Tetra suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki, cjepivo protiv influence (površinski antigeni), inaktivirano

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Površinski antigeni (hemaglutinin i neuraminidaza) virusa influence (inaktivirani) sljedećih sojeva* :

- A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09-sličan soj (A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019, CNIC-1909)	15 mikrograma HA**
- A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)-sličan soj (A/Hong Kong/2671/2019, IVR-208)	15 mikrograma HA**
- B/Washington/02/2019-sličan soj (B/Washington/02/2019, divlji tip)	15 mikrograma HA**
-B/Phuket/3073/2013-sličan soj (B/Phuket/3073/2013, divlji tip)	15 mikrograma HA**

po dozi od 0,5 ml

* umnoženi na oplodjenim kokošjim jajima od zdravih pilećih jata

** hemaglutinin

Ovo cjepivo odgovara preporuci (sjeverna hemisfera) Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) i preporuci EU za sezonu 2020/2021.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

Influvac Tetra može sadržavati ostatne tvari jaja (kao što su ovalbumin, pileći proteini), formaldehid, cetiltrimetilamonijev bromid, polisorbitat 80 ili gentamicin, koji se koriste u proizvodnom postupku (vidjeti dio 4.3.).

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.
Bezbojna i bistra tekućina, napunjena u jednodozne štrcaljke.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Profilaksa influence, posebno kod osoba s povećanim rizikom od povezanih komplikacija.

Influvac Tetra je indiciran kod odraslih i djece starije od 3 godine.
Primjena lijeka Influvac Tetra treba biti u skladu sa službenim preporukama.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli: 0,5 ml.

Pedijatrijska populacija

Djeca u dobi od 3 do 17 godina: 0,5 ml.

Djeca mlađa od 9 godina koja prije nisu bila cijepljena sezonskim cjepivom protiv gripe: drugu dozu od 0,5 ml treba primijeniti nakon intervala od najmanje 4 tjedna.

Djeca mlađa od 3 godine: sigurnost i djelotvornost cjepiva Influvac Tetra nisu ustanovljene.

Način primjene

Cjepivo treba primijeniti intramuskularno ili duboko supkutano.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili tijekom primjene lijeka:

Za uputu o pripremi lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. ili na bilo koji sastojak koji može biti prisutan u tragovima kao što su jaja (ovalbumin, pileći proteini), formaldehid, cetiltrimetilamonijev bromid, polisorbitat 80 ili gentamicin.

Cijepljenje treba odgoditi u osoba s febrilnom bolesti ili u akutnoj infekciji.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kao i kod svih cjepiva koja se injiciraju, u slučaju pojave anafilaktičkog šoka nakon primjene cjepiva, uvijek treba biti na raspolaganju odgovarajuće liječenje i nadgledanje.

Influvac Tetra se ni u kojem slučaju ne smije primijeniti u krvnu žilu.

Kao i kod svih ostalih cjepiva koja se primjenjuju intramuskularno, Influvac Tetra treba pažljivo primjenjivati u osoba s trombocitopenijom ili poremećajem zgrušavanja krvi jer prilikom intramuskularne primjene u ovih osoba može doći do krvarenja.

Reakcije povezane s anksioznošću, uključujući vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili reakcije povezane sa stresom mogu se pojaviti nakon ili čak prije primjene bilo kojeg cjepiva kao psihogeni odgovor na injekciju. To može biti praćeno s više neuroloških znakova kao što su prolazni poremećaj vida, parestezija i tonično-klonički pokreti ekstremiteta tijekom oporavka. Važno je poduzeti mjere u svrhu sprječavanja ozljeda pri gubitku svijesti.

Influvac Tetra nije učinkovit protiv svih mogućih sojeva virusa influence. Influvac Tetra namijenjen je pružanju zaštite protiv onih sojeva virusa od kojih je cjepivo proizvedeno i njima blisko srodnih sojeva.

Kao i kod drugih cjepiva, zaštitni imunosni odgovor možda se neće postići u svih cijepljenih osoba.

Kod bolesnika s endogenom ili jatrogenom imunosupresijom odgovor protutijela može biti nedovoljan.

Interferencija sa serološkim ispitivanjima: vidjeti dio 4.5.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. U slučaju istodobne primjene cjepiva Influvac Tetra i drugih cjepiva, cijepljenje se treba obaviti na različitim udovima. Treba imati na umu da istodobna primjena više cjepiva može pojačati intenzitet nuspojava.

Kod bolesnika na imunosupresivnoj terapiji, imunološki odgovor može biti smanjen.

Nakon cijepjenja protiv influence, primijećeni su lažno pozitivni rezultati seroloških testova pri kojima su se ELISA metodom određivala antitijela protiv HIV1, hepatitisa C i posebno HTLV1. Western Blot tehnikom se opovrgavaju lažno pozitivni rezultati ELISA ispitivanja. Moguće je da do prolaznih lažno pozitivnih rezultata dolazi radi IgM odgovora na cjepivo.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inaktivirano cjepivo protiv influence može se koristiti u svim fazama trudnoće. Veći skup podataka o sigurnosti je dostupan za drugo i treće tromjesečje u odnosu na prvo tromjesečje, no podaci iz primjene cjepiva protiv influence diljem svijeta ne upućuju na bilo kakve neželjene ishode cijepjenja po majku i fetus.

Dojenje

Influvac Tetra se može primijeniti za vrijeme dojenja.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Influvac Tetra ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost cjepiva Influvac Tetra ispitivana je u dva klinička ispitivanja u kojima su zdrave odrasle osobe u dobi od 18 godina i starije te zdrava djeca u dobi od 3 do 17 godina primila Influvac Tetra ili trovalentno cjepivo protiv influence Influvac. Djeca u dobi od 3 do 8 godina primila su jednu ili dvije doze cjepiva Influvac Tetra, ovisno o njihovom prijašnjem cijepljenju protiv influence.

Najveći broj reakcija obično se pojavio unutar 3 dana nakon cijepjenja, a prolazile su spontano unutar 1 do 3 dana nakon pojavljivanja. Intenzitet tih reakcija je bio blag.

Najčešće prijavljivanje lokalne nuspojave nakon cijepjenja u kliničkim ispitivanjima kod svih populacija bila je bol na mjestu primjene cjepiva Influvac Tetra.

Najčešće prijavljivane opće nuspojave nakon cijepjenja lijekom Influvac Tetra u kliničkim ispitivanjima kod odraslih osoba i djece u dobi od 6 do 17 godina bile su umor i glavobolja, a kod djece u dobi od 3 do 5 godina omamljenost, razdražljivost i gubitak teka.

Slične su učestalosti nastalih nuspojava primijećene kod primatelja cjepiva Influvac Tetra i trovalentnog cjepiva protiv influence Influvac.

b. Tablični prikaz nuspojava

Za sljedeće nuspojave smatra se da barem postoji mogućnost povezanosti s primjenom cjepiva Influvac Tetra, a primijećene su tijekom kliničkih ispitivanja s cjepivom Influvac Tetra ili su zabilježene nakon stavljanja u promet trovalentnog cjepiva protiv influence Influvac.

Nuspojave su razvrstane prema učestalosti pojavljivanja: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) i nepoznato (nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet; ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Odrasli i starije osobe

Prijavljene nuspojave povezane s primjenom cjepiva Influvac Tetra/Influvac				
MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Nepoznato^a (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sustava				Prolazna trombocitopenija, prolazna limfadenopatija
Poremećaji imunološkog sustava				Alergijske reakcije koje u rijetkim slučajevima mogu uzrokovati šok, angioedem
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja ^b			Neuralgija, parestezija, febrilne konvulzije, neurološki poremećaji kao što su encefalomijelitis, neuritis i Guillain-Barréov sindrom
Krvožilni poremećaji				Vaskulitis koji je u vrlo rijetkim slučajevima udružen s prolaznim zahvaćanjem bubrega
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Znojenje		Generalizirane kožne reakcije uključujući pruritus, urtikariju i nespecifični osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mijalgija, artralgijska		

Prijavljene nuspojave povezane s primjenom cjepiva Influvac Tetra/Influvac				
MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥1/10	Često ≥1/100 do <1/10	Manje često ≥1/1000 do <1/100	Nepoznato^a (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor Lokalne reakcije: bol	Malaksalost, drhtanje Lokalne reakcije: crvenilo, oticanje, ekhimoza, induracija	Vrućica	
^a Budući da su ove reakcije samoinicijativno prijavile osobe iz populacije neodređene veličine, ne može se pouzdano procijeniti njihova učestalost ili utvrditi uzročno-posljedična veza s izloženošću lijeku ^b Često u starijoj populaciji (≥61 godina)				

Pedijatrijska populacija

Djeca (u dobi od 3 do 17 godina) Prijavljene nuspojave povezane s primjenom cjepiva Influvac Tetra/Influvac				
MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥1/10	Često ≥1/100 do <1/10	Manje često ≥1/1000 do <1/100	Nepoznato^a (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sustava				Prolazna trombocitopenija, prolazna limfadenopatija
Poremećaji imunološkog sustava				Alergijske reakcije koje u rijetkim slučajevima mogu uzrokovati šok, angioedem
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja ^d Omamljenost ^b			Neuralgija, parestezija, febrilne konvulzije, neurološki poremećaji kao što su encefalomijelitis, neuritis i Guillain-Barréov sindrom
Krvožilni poremećaji				Vaskulitis koji je u vrlo rijetkim slučajevima udružen s prolaznim zahvaćanjem bubrega
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Znojenje ^c		Generalizirane kožne reakcije uključujući pruritus, urtikariju i nespecifični osip
Poremećaji metabolizma i prehrane	Gubitak teka ^b			
Poremećaji probavnog sustava	Gastrointestinalni simptomi ^d	Proljev ^b , povraćanje ^b		
Psihijatrijski poremećaji	Razdražljivost ^b			

Djeca (u dobi od 3 do 17 godina) Prijavljene nuspojave povezane s primjenom cjepiva Influvac Tetra/Influvac				
MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥1/10	Često ≥1/100 do <1/10	Manje često ≥1/1000 do <1/100	Nepoznato^a (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mijalgija ^d	Artralgija ^d		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor ^d , malaksalost ^d Lokalne reakcije: bol ^c , crvenilo ^c , oticanje ^c , induracija ^c	Vrućica ^c , drhtanje ^d Lokalne reakcije: ekhimoza ^c		
^a Budući da su ove reakcije samoinicijativno prijavile osobe iz populacije neodređene veličine, ne može se pouzdano procijeniti njihova učestalost ili utvrditi uzročno-posljedična veza s izloženošću lijeku ^b Potaknuti simptom prijavljen u djece u dobi od 3 do 5 godina ^c Potaknuti simptom prijavljen u djece u dobi od 3 do 17 godina ^d Potaknuti simptom prijavljen u djece u dobi od 6 do 17 godina				

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Ne očekuje se da bi predoziranje moglo imati bilo kakav neželjeni učinak.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Cjepiva protiv influence, ATK oznaka: J07BB02.

Mehanizam djelovanja:

Influvac Tetra omogućuje aktivnu imunizaciju protiv četiri soja virusa influence: A/(H1N1) soja, A/(H3N2) soja i dva B soja (po jedan iz svake linije; B/(Victoria) i B/(Yamagata)). Influvac Tetra, proizveden jednakim proizvodnim postupcima kao i trovalentno cjepivo protiv influence Influvac, potiče stvaranje humoralnih antitijela protiv hemaglutinina. Ta antitijela neutraliziraju virus influence. Specifične razine titra antitijela koja dovode do inhibicije hemaglutinacije (engl. *hemagglutination-inhibition*, IH) nakon cijepljenja inaktiviranim cjepivom protiv influence nisu povezane sa zaštitom od influence, već je titar IH antitijela korišten je kao mjera aktivnosti cjepiva. Imunološki odgovor se obično postiže unutar 2 do 3 tjedna. Trajanje postvakcinalnog imuniteta na homologne sojeve ili sojeve koji su usko vezani za sojeve cjepiva varira, ali obično traje 6 do 12 mjeseci.

Farmakodinamički učinci:

Imunogenost cjepiva Influvac Tetra u usporedbi s trovalentnim cjepivom Influvac:

Klinička ispitivanja provedena na odraslim osobama u dobi od 18 godina i starijima (INFQ3001) te u djece u dobi od 3 do 17 godina (INFQ3002) procijenila su sigurnost i imunogenost cjepiva Influvac

Tetra te neinferiornost naspram trovalentnog cjepiva protiv influence Influvac s obzirom na geometrijsku sredinu postvakcinalnog titra IH antitijela (engl. *Geometric mean antibody titer*, GMT).

U oba ispitivanja imunološki odgovor na tri soja potaknut cjepivom Influvac Tetra nije bio slabiji od odgovora potaknutog trovalentnim cjepivom protiv influence Influvac. Influvac Tetra potaknuo je bolji imunološki odgovor na dodatni B soj uključen u cjepivo Influvac Tetra u usporedbi s trovalentnim cjepivom protiv influence Influvac.

Odrasle osobe od 18 godina i starije:

U kliničkom ispitivanju INFQ3001, 1535 odraslih osoba u dobi od 18 godina i stariji primili su jednu dozu cjepiva Influvac Tetra, a 442 ispitanika jednu dozu trovalentnog cjepiva Influvac:

Tablica: Postvakcinalni GMT

Odrasle osobe u dobi od 18 do 60 godina	Influvac Tetra N=768	Influvac ¹ N=112	Influvac ² N=110
GMT (95% interval pouzdanosti)			
A/H1N1	272,2 (248,0; 298,8)	304,4 (235,1; 394,1)	316,0 (245,1; 407,3)
A/H3N2	442,4 (407,6; 480,2)	536,5 (421,7; 682,6)	417,0 (323,7; 537,1)
B (Yamagata) ³	162,5 (147,8; 178,7)	128,7 (100,3; 165,2)	81,7 (60,7; 109,9)
B (Victoria) ⁴	214,0 (195,5; 234,3)	85,1 (62,6; 115,6)	184,7 (139,0; 245,3)

Starije osobe u dobi od 61 godine i starije	Influvac Tetra N=765	Influvac ¹ N=108	Influvac ² N=110
GMT (95% interval pouzdanosti)			
A/H1N1	127,2 (114,9; 140,9)	142,4 (107,6; 188,3)	174,2 (135,9; 223,3)
A/H3N2	348,5 (316,8; 383,5)	361,5 (278,3; 469,6)	353,4 (280,7; 445,0)
B (Yamagata) ³	63,7 (57,7; 70,4)	57,4 (43,6; 75,7)	27,3 (20,7; 36,0)
B (Victoria) ⁴	109,4 (98,1; 122,0)	48,0 (34,6; 66,6)	106,6 (79,7; 142,8)

N = broj ispitanika uključenih u analizu djelotvornosti

¹ sadrži A/H1N1, A/H3N2 i B (linija Yamagata)

² sadrži A/H1N1, A/H3N2 i B (linija Victoria)

³ soj B koji preporučuje SZO za sezonu 2014/2015 NH za trovalentna cjepiva

⁴ dodatni soj B koji preporučuje SZO za sezonu 2014./2015. NH za četverovalentna cjepiva

Pedijatrijska populacija

Djeca u dobi od 3 do 17 godina:

U kliničkom ispitivanju INFQ3002, 402 djece u dobi od 3 do 17 godina primilo je jednu ili dvije doze cjepiva Influvac Tetra, a 798 djece primilo je jednu ili dvije doze trovalentnog cjepiva Influvac ovisno o njihovoj povijesti vakcinacije protiv influence.

Tablica: Postvakcinalni GMT

Djeca u dobi od 3 do 17 godina	Influvac Tetra N=396	Influvac¹ N=389	Influvac² N=399
	GMT (95 % Interval pouzdanosti)		
A/H1N1	546,2 (487,1; 612,6)	605,6 (536,3; 83,8)	633,1 (562,8; 712,2)
A/H3N2	1161,5 (1035,8; 1302,5)	1075,4 (947,7; 1220,3)	1306,4 (1162,5; 1468,1)
B (Yamagata) ³	280,8 (246,2; 320,1)	269,0 (232,8; 310,7)	38,3 (31,9; 46,1)
B (Victoria) ⁴	306,7 (266,0; 353,6)	104,5 (86,8; 125,8)	361,4 (311,0; 420,0)

N = broj ispitanika uključenih u analizu djelotvornosti

¹ sadrži A/H1N1, A/H3N2 i B (linija Yamagata)

² sadrži A/H1N1, A/H3N2 i B (linija Victoria)

³ B soj koji preporučuje SZO za sezonu 2016/2017. NH za trovalentna cjepiva

⁴ dodatni B soj koji preporučuje SZO za sezonu 2016/2017 NH za četverovalentna cjepiva

Europska agencija za lijekove odgodila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja s cjepivom Influvac Tetra u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i ispitivanja lokalne toksičnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti i sigurnosne farmakologije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Kalijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, magnezijev klorid heksahidrat i voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3. Rok valjanosti

1 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki s ili bez igle (staklo tip I), pakiranje od 1 ili 10.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije uporabe cjepivo treba postići sobnu temperaturu.
Protresti prije uporabe. Prije primjene vizualno pregledati cjepivo.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-942056158

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07. svibanj 2019./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01. rujna 2020.