

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼ Ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja/nadzora. Ovo će omogućiti da se nove bezbjedonosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na neželjene efekte predmetnog lijeka. Vidjeti sekciju 4.8 u kojoj je naznačen način prijavljivanja neželjenih efekata.

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Vaxigrip Tetra, suspenzija za injekciju u napunjenoj šprici  
Četervalentna vakcina protiv gripe (fragmentirani virion, inaktivirana)

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Sojevi virusa gripe (inaktivirani, fragmentirani)\*:

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

U jednoj dozi od 0,5 mL

\* proizveden u oplodjenim jajima kokoški iz zdravih jata

\*\* hemaglutinin.

Ova vakcina je u skladu sa preporukama SZO (Svjetska zdravstvena organizacija) za sjevernu hemisferu i odlukom EU za sezonu 2020/2021.

Za spisak pomoćnih supstanci vidjeti sekciju 6.1.

Vaxigrip Tetra može sadržavati tragove jaja, kao što je ovalbumin, kao i tragove neomicina, formaldehida i oktaksinola-9, koji se koriste u procesu proizvodnje (vidjeti sekciju 4.3).

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u napunjenoj šprici.

Vakcina je, nakon nježnog protresanja, bezbojna, opalescentna tečnost.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Vaxigrip Tetra je indicirana za prevenciju gripe uzrokovane sa dva virusa influence podtipa A i dva virusa influence tipa B koji se nalaze u vakcini za :

- aktivnu imunizaciju odraslih, uključujući trudnice, i djece nakon navršanih 6 mjeseci i starije.
- pasivnu zaštitu novorođenčadi od rođenja do 6 mjeseci nakon vakcinacije tokom trudnoće (vidjeti sekcije 4.4, 4.6 i 5.1).

Primjena vakcine Vaxigrip Tetra treba se zasnivati na službenim preporukama.

## 4.2. Doziranje i način primjene

### Doziranje

Na osnovu kliničkog iskustva sa trovalentnom vakcinom, preporučuje se godišnja revakcinacija vakcinom protiv gripe, s obzirom na trajanje imuniteta koji pruža vakcina i zato što se cirkulirajući sojevi virusa gripe mogu mijenjati iz godine u godinu.

Odrasli: jedna doza od 0,5 mL.

### *Pedijatrijska populacija*

- Djeca u dobi od 6 mjeseci do 17 godina: jedna doza od 0,5 mL.  
Za djecu mlađu od 9 godina koja nisu prethodno vakcinisana, druga doza od 0,5 mL mora se dati u razmaku od najmanje 4 sedmice.
- Novorođenčad mlađa od 6 mjeseci: sigurnost i efikasnost primjene vakcine Vaxigrip Tetra ( za aktivnu imunizaciju) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.  
Što se tiče pasivne zaštite, jedna doza od 0,5 mL koja se daje trudnicama može zaštititi novorođenčad od rođenja do najmanje 6 mjeseci starosti; međutim, neće sva novorođenčad biti zaštićena (vidjeti sekciju 5.1).

### Način primjene

Vakcina se mora primijeniti intramuskularno ili subkutano.

Poželjna mjesta za intramuskularnu primjenu su anterolateralna regija bedra (ili deltoidni mišić ukoliko postoji adekvatna mišićna masa) kod djece u dobi od 6 mjeseci do 35 mjeseci, ili deltoidni mišić kod djece od 36 mjeseci i starije te odraslih.

### *Mjere predostrožnosti prije rukovanja ili primjene lijeka*

Za upute o pripremi ovog lijeka prije primjene, vidjeti sekciju 6.6.

## 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u sekciji 6.1. ili na bilo koju komponentu koja bi mogla biti prisutna u tragovima, kao što su jaja (ovalbumin, pileći proteini), neomicin, formaldehid i oktksinol-9.

Vakcinaciju treba odgoditi u slučaju umjerene ili ozbiljne bolesti praćene povišenom tjelesnom temperaturom ili akutne bolesti.

## 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, moraju se jasno evidentirati naziv i broj serije primijenjenog lijeka.

Kao i kod svih injektabilnih vakcina, odgovarajuće liječenje i medicinski nadzor trebaju uvijek biti lako dostupni za slučaj pojave anafilaktičke reakcije nakon primjene vakcine.

Vaxigrip Tetra ne bi ni u kom slučaju trebalo aplicirati intravaskularno.

Kao i sve ostale vakcine koje se primjenjuju intramuskularno, i ovu vakcinu treba primjenjivati sa oprezom kod osoba sa trombocitopenijom ili poremećajem zgrušavanja krvi, jer nakon intramuskularne primjene kod ovih osoba može doći do krvarenja.

Sinkopa (gubitak svijesti) se može pojaviti nakon ili čak prije bilo koje vakcinacije, kao psihogena reakcija na ubod igle. Potrebno je osigurati postojanje procedura za sprječavanje ozljeda uzrokovanih nesvjesticom, te za zbrinjavanje sinkopalnih reakcija.

Vaxigrip Tetra je namijenjena za pružanje zaštite od onih sojeva virusa gripe od kojih je vakcina pripremljena.

Kao i kod ostalih vakcina, vakcinacija sa Vaxigrip Tetra možda neće zaštititi sve vakcinisane osobe.

Što se tiče pasivne zaštite neće sva novorođenčad žena vakcinisanih tokom trudnoće koja su mlađa od 6 mjeseci biti zaštićena (vidjeti sekciju 5.1).

Kod bolesnika sa endogenom ili jatrogenom imunosupresijom stvaranje antitijela može biti nedovoljno.

*Uticaj na rezultate seroloških testova*

Vidjeti sekciju 4.5.

Vaxigrip Tetra sadrži kalij i natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol kalija (39 mg) i manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, što znači da u suštini ne sadrži ni kalij ni natrij.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija sa Vaxigrip Tetra.

Na osnovu kliničkog iskustva sa Vaxigripom, Vaxigrip Tetra može se primijeniti istovremeno sa drugim vakcinama. U slučaju istovremene primjene, vakcine se moraju primijeniti na različita mjesta primjene, koristeći posebne šprice.

Kod bolesnika na imunosupresivnoj terapiji moguć je smanjen imunološki odgovor.

Nakon vakcinacije protiv gripe, primijećeni su lažno pozitivni rezultati seroloških testova prilikom primjene ELISA metode za dokazivanje antitijela protiv HIV1, hepatitisa C i posebno HTLV1. Tehnika Western Blot osporava lažno pozitivne rezultate ELISA testa. Prolazni lažno pozitivni rezultati mogu biti uzrokovani razvojem IgM odgovora nakon vakcinacije.

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

Trudnoća

Trudnice su izložene visokom riziku od komplikacija gripa, uključujući prijevremene trudove i porod, hospitalizaciju i smrt: potrebno je da trudnice prime vakcinu protiv gripa.

Vaxigrip Tetra se može koristiti u svim fazama trudnoće.

Najviše podataka o sigurnosti inaktiviranih vakcina protiv gripe dostupno je za razdoblje drugog i trećeg trimestra, u odnosu na prvi trimestar. Podaci o upotrebi inaktiviranih vakcina protiv gripe prikupljeni širom svijeta, uključujući Vaxigrip Tetra i Vaxigrip (trovalentnu inaktiviranu vakcinu protiv gripe), ne ukazuju na bilo kakve fetalne i maternalne neželjene posljedice koje bi se pripisale vakcini.

Ovo je u skladu sa rezultatima zabilježenim u jednoj kliničkoj studiji u kojoj su Vaxigrip Tetra i Vaxigrip bili primjenjivani kod trudnica u drugom ili trećem trimestru (230 izloženih trudnoća i 231 živorođena beba za Vaxigrip Tetra i 116 izloženih trudnoća i 119 živorođenih beba za Vaxigrip).

Podaci iz četiri kliničke studije sa trovalentnom inaktiviranom vakcinom protiv gripa (Vaxigrip bez tiomersala) primijenjene u trudnica tokom drugog ili trećeg trimestra (više od 5.000 izloženih trudnoća i više od 5.000 živorođenih beba praćenih do otprilike 6 mjeseci nakon poroda) nisu ukazali na neželjene ishode kod fetusa, novorođenčadi i majki, koje se mogu pripisati vakcini.

U kliničkim studijama provedenim u Južnoj Africi i Nepal, nije bilo značajnih razlika između Vaxigripa i placebo grupa u pogledu neželjenih ishoda kod fetusa, novorođenčadi i porodilja (uključujući pobačaj, mrtvorodenost, prerano rođenje, manju porođajnu težinu).

U studiji provedenoj u Maliju nije bilo značajnih razlika između grupa sa Vaxigripom i kontrolnim vakcinama (kvadivalentne meningokokne konjugirane vakcine) u pogledu premature stope, stope mrtvorodenosti i male porođajne težine/male gestacijske dobi.

Za dodatne informacije, vidjeti sekcije 4.8 i 5.1.

Jedna studija rađena sa Vaxigrip Tetra na životinjama ne ukazuje na direktne ili indirektne štetne efekte na trudnoću, embrionalno-fetalni razvoj, ili rani postnatalni razvoj.

## Dojenje

Vaxigrip Tetra se može primijeniti za vrijeme dojenja.

## Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju na plodnost kod ljudi. Jedno ispitivanje provedeno na životinjama nije upućivalo na štetne efekte Vaxigrip Tetra na plodnost kod žena.

### **4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama**

Vaxigrip Tetra nema uticaja ili ima neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

### **4.8. Neželjeni efekti**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene Vaxigrip Tetra ocjenjivana je u šest kliničkih ispitivanja, u kojima je 3.040 odraslih osoba starosne dobi od 18 do 60 godina, 1.392 odraslih osoba starijih od 60 godina i 429 djece u dobi od 9 do 17 godina, primilo jednu dozu Vaxigrip Tetra, zatim 884 djece u dobi od 3 do 8 godina koja su primila jednu ili dvije doze Vaxigrip Tetra ovisno o njihovoj historiji vakcinacije protiv gripe, te 1.614 djece u dobi od 6 do 35 mjeseci koja su primila dvije doze (0,5 ml) Vaxigrip Tetra.

Većina reakcija obično se pojavila unutar 3 dana nakon vakcinacije, i prošla spontano unutar 1 do 3 dana nakon pojavljivanja. Intenzitet tih reakcija je bio blag.

Najčešće prijavljivani neželjeni efekti nakon vakcinacije, kod svih populacija, uključujući i čitavu grupu djece u dobi od 6 do 35 mjeseci, bili su bol na mjestu primjene (između 52,8 % i 56,5 % kod djece u dobi od 3 do 17 godina i kod odraslih osoba, 26,8% kod djece u dobi od 6 do 35 mjeseci te 25,8 % kod starijih osoba). U podgrupi populacije djece mlađe od 24 mjeseca, najčešće prijavljivani neželjeni efekat bila je iritabilnost (32,3%).

U podgrupi populacije djece u dobi od 24 do 35 mjeseci, najčešće prijavljivani neželjeni efekat bila je malaksalost (26,8%).

Ostali najčešće prijavljivani neželjeni efekti nakon vakcinacije bili su:

- Kod odraslih osoba: glavobolja (27,8%), mialgija (23%) i malaksalost (19,2%),
- Kod starijih osoba: glavobolja (15,6%) i mialgija (13,9%),
- Kod djece u dobi od 9 do 17 godina: mialgija (29,1%), glavobolja (24,7%), malaksalost (20,3%) i otekline na mjestu primjene (10,7%),
- Kod djece u dobi od 3 do 8 godina: malaksalost (30,7%), mialgija (28,5%), glavobolja (25,7%), otekline na mjestu primjene (20,5%), eritem na mjestu primjene (20,4%), otvrdnuće na mjestu primjene (16,4%), drhtavica (11,2%),
- Kod sve djece u dobi od 6 do 35 mjeseci: groznica (20,4%) i eritem na mjestu primjene (17,2%),
- Kod djece mlađe od 24 mjeseca: gubitak apetita (28,9%), nenormalno plakanje (27,1%), povraćanje (16,1%) te pospanost (13,9%),
- Kod djece u dobi od 24 do 35 mjeseci: glavobolja (11,9%) i mialgija (11,6%).

Sveukupno, neželjeni efekti su uglavnom bili manje česti kod starijih osoba nego kod odraslih i djece.

#### Tabelarni prikaz neželjenih efekata

Dole navedeni podaci sumiraju učestalost neželjenih efekata koji su zabilježeni nakon vakcinacije sa Vaxigrip Tetra tokom kliničkih ispitivanja i praćenja situacije nakon stavljanja lijeka u promet širom svijeta.

Neželjeni efekti su razvrstani prema učestalosti pojavljivanja u skladu sa sljedećim pravilom:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ );

Često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ );

Manje često ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ );

Rijetko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ );

Vrlo rijetko ( $< 1/10.000$ ).

Nije poznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka): neželjeni efekti su zabilježeni nakon komercijalne upotrebe Vaxigrip Tetra na bazi spontanog prijavljivanja. Zbog toga što su ovi efekti prijavljeni dobrovoljno od strane populacija nepoznate veličine, nije moguće pouzdano utvrditi njihovu učestalost.

U sklopu svake grupe učestalosti, neželjeni efekti su predstavljeni po redoslijedu od težih ka blažim.

#### *Odrasli i starije osobe*

Dole prikazani sigurnosni profil se zasniva:

- na podacima dobijenim od 3.040 odraslih osoba u dobi od 18 do 60 godina i 1.392 osobe starije od 60 godina,
- na podacima dobijenim na osnovu praćenja situacije nakon stavljanja lijeka u promet širom svijeta(\*).

<b>NEŽELJENI EFEKTI</b>	<b>UČESTALOST</b>
<b><i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i></b>	
Limfadenopatija <sup>(1)</sup>	Manje često
<b><i>Poremećaji imunološkog sistema</i></b>	
Preosjetljivost <sup>(1)</sup> , alergijske reakcije kao što su angioedem <sup>(1)</sup> , alergijski dermatitis <sup>(1)</sup> , generalizirani svrbež <sup>(1)</sup> , koprivnjača <sup>(1)</sup> , svrbež <sup>(2)</sup> , eritem	Rijetko
Anafilaktičke reakcije	Nije poznato*
<b><i>Poremećaji nervnog sistema</i></b>	
Glavobolja	Vrlo često
Omaglica <sup>(3)</sup>	Manje često
Parestezija, somnolencija	Rijetko
<b><i>Vaskularni poremećaji</i></b>	
Napadi vrućine <sup>(4)</sup>	Manje često
<b><i>Poremećaji respiratornog, torakalnog i medijastinalnog sistema</i></b>	
Dispneja <sup>(1)</sup>	Rijetko
<b><i>Gastrointestinalni poremećaji</i></b>	
Proljev, mučnina <sup>(5)</sup>	Manje često
<b><i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i></b>	
Hiperhidroza	Rijetko
<b><i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i></b>	
Mialgija	Vrlo često
Artralgija <sup>(1)</sup>	Rijetko
<b><i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i></b>	
Malaksalost <sup>(6)</sup> Bol na mjestu primjene	Vrlo često
Drhtanje, vrućica <sup>(2)</sup> Eritem na mjestu primjene, oteklina na mjestu primjene, otvrdnuće na mjestu primjene	Često
Umor Ekhimozna na mjestu primjene, svrbež na mjestu primjene, toplina na mjestu primjene	Manje često
Astenija, bolest slična gripi Nelagoda na mjestu primjene <sup>(1)</sup>	Rijetko

<sup>(1)</sup> Kod odraslih <sup>(2)</sup> Manje često kod starijih <sup>(3)</sup> Rijetko kod odraslih <sup>(4)</sup> Kod starijih <sup>(5)</sup> Rijetko kod starijih <sup>(6)</sup> Često kod starijih

#### *Pedijatrijska populacija*

Dolje prikazani sigurnosni profil se zasniva:

- na podacima dobijenim od 429 djece u dobi od 9 do 17 godina, koja su primila jednu dozu vakcine Vaxigrip Tetra i od 884 djece u dobi od 3 do 8 godina koja su primila jednu ili dvije doze vakcine Vaxigrip Tetra ovisno o njihovoj istoriji vakcinacije protiv gripe.
- na podacima dobijenim na osnovu praćenja situacije nakon stavljanja lijeka u promet širom svijeta(\*).

NEŽELJENI EFEKTI	UČESTALOST
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	
Trombocitopenija <sup>(1)</sup>	Manje često
<b>Poremećaji imunološkog sistema</b>	
Alergijske uključujući i anafilaktičke reakcije	Nije poznato*
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Naricanje <sup>(2)</sup> , nemir <sup>(2)</sup>	Manje često
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	
Glavobolja	Vrlo često
Omaglica <sup>(2)</sup>	Manje često
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	
Proliv, povraćanje <sup>(2)</sup> , bolovi u gornjem dijelu abdomena <sup>(2)</sup>	Manje često
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	
Mialgija	Vrlo često
Artralgija <sup>(2)</sup>	Manje često
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Malaksalost, drhtavica <sup>(3)</sup>	Vrlo često
Bol na mjestu primjene, oteklina na mjestu primjene, eritem na mjestu primjene <sup>(3)</sup> , otvrdnuće na mjestu primjene <sup>(3)</sup>	
Groznica	Često
Ekhimoza na mjestu primjene	
Umor <sup>(2)</sup>	Manje često
Toplina na mjestu primjene <sup>(2)</sup> , svrbež na mjestu primjene <sup>(4)</sup>	

<sup>(1)</sup> Prijavljeno kod jednog djeteta u dobi od 3 godine

<sup>(2)</sup> Prijavljeno kod djece u dobi od 3 do 8 godina

<sup>(3)</sup> Često kod djece u dobi od 9 do 17 godina

<sup>(4)</sup> Prijavljeno kod djece u dobi od 9 do 17 godina

Ispod prikazani sigurnosni profil se zasniva:

- na podacima dobijenim od 1.614 djece u dobi od 6 do 35 mjeseci, koja su primila dvije doze Vaxigrip Tetra
- na podacima dobijenim na osnovu praćenja situacije nakon stavljanja lijeka u promet širom svijeta\*).

NEŽELJENI EFEKTI	UČESTALOST
<b>Poremećaji imunološkog sistema</b>	
Preosjetljivost	Manje često
Alergijske reakcije kao što su generalizirani svrbež, papularni osip	Rijetko
Anafilaktičke reakcije	Nije poznato*
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	
Glavobolja <sup>(1)</sup>	Vrlo često
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	
Povraćanje <sup>(2)</sup>	Vrlo često
Proljev	Manje često
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	
Mialgija <sup>(3)</sup>	Vrlo često
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Iritabilnost <sup>(4)</sup> , gubitak apetita <sup>(4)</sup> , nenormalno plakanje <sup>(5)</sup> , malaksalost <sup>(3)</sup> , groznica, pospanost <sup>(5)</sup>	Vrlo često
Bol/osjetljivost na mjestu primjene injekcije, eritem na mjestu primjene injekcije	
Drhtavica <sup>(1)</sup>	Često
Otvrdnuće na mjestu primjene, oteklina na mjestu primjene, ekhimoza na mjestu primjene	
Bolest slična gripi	Rijetko
Osip na mjestu primjene, svrbež na mjestu primjene	

<sup>(1)</sup> Prijavljeno kod djece uzrasta ≥24 mjeseca

<sup>(2)</sup> Manje često kod djece ≥24 mjeseca

<sup>(3)</sup> Rijetko kod djece < 24 mjeseca

<sup>(4)</sup> Rijetko kod djece ≥24 mjeseca

<sup>(5)</sup> Prijavljeno kod djece < 24 mjeseca

Kod djece u dobi od 6 mjeseci do 8 godina, sigurnosni profil Vaxigrip Tetra bio je sličan nakon prve i druge injekcije, sa trendom manje incidence neželjenih efekata nakon druge injekcije u odnosu na prvu kod djece u dobi od 6 do 35 mjeseci.

### Neželjeni efekti

Slijedeći neželjeni efekti su bili prijavljeni nakon komercijalne upotrebe Vaxigripa. Nije ustanovljena uzročno-posljedična veza sa Vaxigrip Tetra.

- **Poremećaji krvi i limfnog sistema**

Prolazna trombocitopenija <sup>(1)</sup>, limfadenopatija <sup>(1)</sup>

- **Poremećaji nervnog sistema**

Parestezija<sup>(1)</sup>, Guillain-Barre-ov sindrom (GBS), neuritis, neuralgija, konvulzije, encefalomijelitis

- **Vaskularni poremećaji**

Vaskulitis, kao što je Henoch-Schonlein purpura, povezan s prolaznim zahvaćanjem bubrega u nekim slučajevima.

<sup>(1)</sup> Ovi neželjeni efekti zabilježeni su u toku kliničkih ispitivanja samo kod nekih starosnih grupa (vidjeti Tabela prikaz neželjenih efekata).

### Ostale posebne populacije

Sigurnosni profil za Vaxigrip Tetra zapažen tokom kliničkih ispitivanja na ograničenom broju ispitanika sa komorbiditetima ne razlikuje se od onog koji je primijećen u opštoj populaciji. Takođe, ispitivanja provedena sa vakcinom Vaxigrip nisu pokazala veće razlike u sigurnosnom profilu kod ispitanika kojima je transplantiran bubrež i kod astmatičnih bolesnika.

### Trudnice

U kliničkim ispitivanjima provedenim na trudnicama u Južnoj Africi i Maliju s Vaxigripom (vidjeti sekcije 4.6 i 5.1), učestalost lokalnih i sistemskih izazvanih reakcija prijavljenih u roku od 7 dana nakon primjene vakcine, bila je u skladu sa onima prijavljenim za odraslu populaciju za vrijeme provođenja kliničkih studija provedenih sa Vaxigripom. U studiji provedenoj u Južnoj Africi, lokalne reakcije su bile češće u grupi koja je primala Vaxigrip nego u placebo grupi u obje HIV-negativne i HIV-pozitivne kohorte. Nije bilo drugih značajnih razlika u izazvanim reakcijama između Vaxigrip i placebo grupa u obje kohorte.

U jednoj kliničkoj studiji provedenoj na trudnicama u Finskoj sa vakcinom Vaxigrip Tetra (vidjeti sekcije 4.6 i 5.1), učestalosti lokalnih i sistemskih izazvanih efekata prijavljenih u roku od 7 dana nakon primjene vakcine Vaxigrip Tetra bile su u skladu s onima prijavljenim za odrasle osobe koje nisu bile trudne za vrijeme kliničkih studija provedenih sa vakcinom Vaxigrip Tetra iako su bile veće za neke neželjene efekte (bol na mjestu primjene, malaksalost, drhtavica, glavobolja, mialgija).

### Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALMBIH.

Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9. Predoziranje

Prijavljivani su slučajevi primjene više od preporučene doze vakcine (predoziranje) za Vaxigrip Tetra. Prijavljeni neželjeni efekti su odgovarali poznatom sigurnosnom profilu za Vaxigrip Tetra opisanom u sekciji 4.8.

### 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

#### 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Vakcina protiv gripe, ATC oznaka: J07BB02.

Vaxigrip Tetra je biološki lijek.

##### Mehanizam djelovanja

Vaxigrip Tetra omogućava aktivnu imunizaciju protiv četiri soja virusa influence (dva A podtipa i dva B tipa) koji su sadržani u vakcini.

Vaxigrip Tetra podstiče stvaranje humoralnih antitijela protiv hemaglutinina unutar 2 do 3 sedmice. Ova antitijela neutraliziraju virus gripe.

Specifični nivoi titra antitijela inhibicije hemaglutinacije (HAI) nakon vakcinacije inaktiviranom vakcinom protiv virusa gripe nisu povezani sa zaštitom od gripe, ali titar antitijela HAI korišten je kao mjera aktivnosti vakcine. U nekim ispitivanjima na ljudima, titar antitijela HAI od  $\geq 1:40$  bio je povezan sa zaštitom od gripe do 50% ispitanika.

Budući da virusi influence kontinuirano evoluiraju, Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) svake godine revidira izabrane sojeve virusa u vakcini.

Godišnja revakcinacija sa Vaxigrip Tetra nije bila predmet ispitivanja. Međutim, na osnovu kliničkog iskustva sa trovalentnom vakcinom, preporučuje se godišnja vakcinacija protiv gripe, s obzirom na trajanje imuniteta koji pruža vakcina i zato što se cirkulirajući sojevi virusa gripe mijenjaju iz godine u godinu.

##### Efikasnost Vaxigrip Tetra

###### *Pedijatrijska populacija*

- Djeca u dobi od 6 do 35 mjeseci (aktivna imunizacija):

Jedna randomizirana placebo-kontrolisana studija provedena je na 4 kontinenta (Afrika, Azija, Latinska Amerika i Evropa) u toku 4 sezone gripe, na preko 5.400 djece u dobi od 6 do 35 mjeseci koja su primila dvije doze (0,5 mL) vakcine Vaxigrip Tetra (N=2.722), ili placebo (N=2.717) u razmaku od 28 dana kako bi se izvršila procjena efikasnosti vakcine Vaxigrip Tetra za prevenciju laboratorijski potvrđene bolesti gripe uzrokovanom bilo kojim sojem A odnosno B i uzrokovanom sojevima sličnim vakcini (kao što je utvrđeno sekvencioniranjem).

Laboratorijski potvrđena gripa definisana je kao bolest slična gripi (ILI) [pojava groznice  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (koja traje barem 24 sata) istovremeno sa barem jednim od slijedećih simptoma: kašalj, začepljenje u nosu, rinoreja, faringitis, otitis, povraćanje, ili proliv], laboratorijski potvrđeno lančanom reakcijom polimeraze uz prethodnu reverznu transkripciju (RT-PCR) odnosno virusnom kulturom.

**Tabela 1: Stope napada gripe i efikasnost vakcine Vaxigrip Tetra protiv laboratorijski potvrđene gripe kod djece u dobi od 6 do 35 mjeseci**

	Vaxigrip Tetra (N=2.584)		Placebo (N=2.591)		Efikasnost
	n	Stopa napada gripe (%)	n	Stopa napada gripe (%)	% (2-strano 95% CI)



<b>Laboratorijski potvrđena gripa uzrokovana:</b>					
<b>- Bilo kojim tipom A ili B virusa gripe</b>	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24; 61,66)
<b>- Sojevima virusa sličnim onima koje sadrži vakcina</b>	26	1,01	85	3,28	69,33 (51,93; 81,03)

N: broj analizirane djece (puni set)

n: broj ispitanika koji zadovoljavaju navedenu tačku

CI: interval pouzdanosti

Pored toga, prethodno definisana komplementarna analiza je pokazala da je sa Vaxigrip Tetra spriječeno 56,6% (95% CI: 37,0; 70,5) teških slučajeva laboratorijski potvrđene gripe uzrokovane bilo kojim sojem, te 71,7% (95% CI: 43,7; 86,9) teških slučajeva laboratorijski potvrđene gripe uzrokovane sojevima sličnim onima u vakcini.

Nadalje, vjerovatnoća da ispitanici koji su primali Vaxigrip Tetra dobiju bolničku gripu bila je 59,2% (95% CI: 44,4; 70,4) manja nego kod ispitanika koji su primali placebo.

Teški slučajevi laboratorijski potvrđene gripe definisani su kao ILI laboratorijski potvrđeni putem RT-PCR-a odnosno virusne kulture uz bar jedan od slijedećih simptoma:

- groznica > 39,5°C za ispitanike < 24 mjeseca ili ≥ 39,0°C za ispitanike ≥ 24 mjeseca,
  - odnosno barem jedan značajan ILI simptom koji onemogućuje svakodnevne aktivnosti (kašalj, začepljenje nosa, rinoreja, faringitis, otitis, povraćanje, proliv),
  - odnosno jedan od slijedećih segmenata: akutni otitis media, akutna infekcija donjih respiratornih organa (upala pluća, bronhiolitis, bronhitis, krup), hospitalizacija.
- Djeca u dobi od 3 do 8 godina (aktivna imunizacija):

Na osnovu imunoloških odgovora primijećenih kod djece u dobi od 3 do 8 godina, očekuje se da efikasnost Vaxigrip Tetra kod ove populacije bude u najmanju ruku slična kao i efikasnost primijećena kod djece uzrasta od 6 do 35 mjeseci (vidi "Djeca u dobi od 6 do 35 mjeseci" u prethodnom tekstu, te "Imunogenost Vaxigrip Tetra" u tekstu koji slijedi).

- Novorođenčad mlađa od 6 mjeseci rođena od žena vakcinisanih tokom trudnoće (pasivna zaštita):

Djeca mlađa od 6 mjeseci su pod visokim rizikom od gripe, što rezultira visokom stopom hospitalizacije; međutim vakcine protiv gripe nisu indicirane za aktivnu imunizaciju u ovoj starosnoj grupi.

Efikasnost kod novorođenčadi žena koje su primile jednu dozu od 0,5 mL Vaxigrip Tetra tokom drugog ili trećeg trimestra trudnoće nije ispitana; međutim, efikasnost kod novorođenčadi žena koje su primile jednu dozu od 0,5 mL trovalentne inaktivirane vakcine protiv gripe (Vaxigrip) tokom drugog ili trećeg trimestra dokazana je u kliničkim ispitivanjima i može se ekstrapolirati na Vaxigrip Tetra.

Efikasnost trovalentne inaktivirane vakcine protiv gripa (Vaxigrip) kod novorođenčadi žena koje su vakcinisane tokom prvog tromjesečja nije ispitivana u ovim studijama. Neophodna vakcinacija protiv gripe tokom prvog tromjesečja ne smije se odlagati (vidjeti sekciju 4.6).

U randomiziranim, kontrolisanim kliničkim studijama faze IV provedenim na Maliju, Nepal i Južnoj Africi, oko 5.000 trudnica je primilo Vaxigrip (trovalentna vakcina protiv gripe bez tiomersala) a oko 5.000 trudnica je primilo placebo ili kontrolnu vakcinu (kvadrivalentna meningokokna konjugirana vakcina) tokom drugog ili trećeg trimestra trudnoće. Efikasnost vakcine protiv laboratorijski potvrđene gripe kod trudnica ocijenjena je kao sekundarna završna tačka u sve tri studije.

Studije provedene na Maliju i Južnoafričkoj Republici pokazale su efikasnost Vaxigripa za prevenciju gripa kod trudnica nakon vakcinacije tokom ovih trimestara trudnoće (vidjeti tabelu 2). U studiji koja je provedena u Nepal u nije dokazana efikasnost Vaxigripa za prevenciju gripa kod trudnica nakon vakcinacije u tim trimestrima trudnoće.

**Tabela 2: Stopa napada gripe i efikasnosti Vaxigripa protiv laboratorijski potvrđene gripe kod trudnica**

	Stopa napada gripe (Bilo koji tip gripe A ili B) % (n / N)		Efikasnost Vaxigripa % (95% CI)
	Vaxigrip	Kontrol*	
Mali	0,5 (11/2,108)	1,9 (40/2,085)	70,3 (42,2; 85,8)
	Vaxigrip	Placebo	
Južna Afrika	1,8 (19/1,062)	3,6 (38/1,054)	50,4 (14,5; 71,2)

\*Meningokokna vakcina

N: Broj trudnica uključenih u ispitivanje

n: broj osoba sa laboratorijski potvrđenom gripom

CI: Interval pouzdanosti

U istim randomiziranim, kontrolisanim kliničkim studijama faze IV provedenim u Maliju, Nepal u i Južnoj Africi, 4.530 od 4.898 (92%) novorođenčadi rođene od trudnica koje su primile Vaxigrip (trovalentnu vakcinu protiv gripe bez tiomersala) i 4.532 od 4.868 (93%) novorođenčadi rođene od trudnica koje su primile placebo ili kontrolnu vakcinu (četverovalentnu meningokoknu konjugovanu vakcinu) (vidjeti tabelu 3) tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće, praćeno je otprilike do uzrasta od 6 mjeseci.

Ove studije su potvrdile efikasnost Vaxigripa za prevenciju gripa kod novorođenčadi od rođenja do otprilike 6 mjeseci nakon vakcinacije žena tokom tih trimestra trudnoće. Žene u prvom trimestru trudnoće nisu bile uključene u ove studije; efikasnost Vaxigripa kod novorođenčadi rođene od majki vakcinisanih tokom prvog tromjesečja stoga nije mogla biti ocijenjena.

**Tabela 3: Stopa napada gripe i efikasnost Vaxigripa protiv laboratorijski potvrđene gripe kod novorođenčadi nakon vakcinacije kod trudnica**

	Stopa napada gripe (Bilo koji tip gripe A ili B) % (n / N)		Efikasnost Vaxigripa % (95% CI)
	Vaxigrip	Kontrol*	
Mali	2,4 (45/1,866)	3,8 (71/1,869)	37,3 (7,6; 57,8)
	Vaxigrip	Placebo	
Nepal	4,1 (74/1,820)	5,8 (105/1,826)	30,0 (5; 48)
Južna Afrika	1,9 (19/1,026)	3,6 (37/1,023)	48,8 (11,6; 70,4)

\*Meningokokna vakcina

N: Broj trudnica uključenih u ispitivanje

n: broj osoba sa laboratorijski potvrđenom gripom

CI: Interval pouzdanosti

Podaci o efikasnosti ukazuju na slabiju zaštitu djece rođene od vakcinisanih majki u vremenu nakon rođenja.

U ispitivanju koje je provedeno u Južnoj Africi, efikasnost vakcine bila je najveća kod djece u dobi od 8 sedmica ili mlađe (85,8% [95% CI, 38,3 do 98,4]) i smanjivala se s vremenom; efikasnost vakcine bila je 25,5% (95% CI, -67,9 do 67,8) za dojenčad od 8 do 16 sedmica starosti i 30,4% (95% CI, -154,9 do 82,6) za dojenčad od 16 do 24 sedmice starosti.

U ispitivanju koje je provedeno na Maliju, također postoji trend veće efikasnosti trovalentne inaktivirane vakcine protiv gripe kod novorođenčadi u prva 4 mjeseca nakon rođenja, uz nižu efikasnost u 5-tom mjesecu i značajan pad u 6-tom mjesecu kada zaštita više nije evidentna.

Prevenција od gripe može se očekivati samo ako su novorođenčad izložena sojevima uključenim u vakcinu koju je primila majka.

#### Imunogenost Vaxigrip Tetra

U sklopu kliničkih ispitivanja provedenih na odraslim osobama u dobi od 18 do 60 godina, na osobama starijim od 60 godina, djeci u dobi od 3 do 8 godina, te u dobi od 6 do 35 mjeseci, vršena je procjena imunološkog odgovora na Vaxigrip Tetra, s obzirom na HAI geometrijsku sredinu titra antitijela (GMT) na dan 21 (za odrasle) i dan 28 (za djecu), HAI stopu serokonverzije (porast recipročnog titra za četiri puta ili promjena od nemjerljive vrijednosti [ $<10$ ] do recipročnog titra od  $\geq 40$ ), i HAI GMTR (titar prije i poslije vakcinacije).

Jedno kliničko ispitivanje, provedeno na odraslim osobama u dobi od 18 do 60 godina i djeci u dobi od 9 do 17 godina, opisalo je imunološki odgovor na Vaxigrip Tetra s obzirom na HAI (GMT) na dan 21. Jedno drugo kliničko ispitivanje provedeno na djeci u dobi od 9 do 17 godina opisalo je imunološki odgovor na Vaxigrip Tetra.

U jednoj kliničkoj studiji provedenoj na trudnicama dat je opis imunološkog odgovora na Vaxigrip Tetra za HAI GMT na Dan 21, HAI stopu serokonverzije, te HAI GMTR nakon jedne doze date u drugom ili trećem trimestru trudnoće. U sklopu ove studije je vršena ocjena transplacentalnog prenosa uz korištenje HAI GMT majčine krvi, krvi iz pupčane vrpce i odnosa majčine i krvi iz pupčane vrpce na porodu.

Vaxigrip Tetra je izazvala značajan imunološki odgovor na 4 soja virusa gripe koja su sadržana u vakcini.

#### *Odrasli i starije osobe*

Ukupno 832 odrasle osobe u dobi od 18 do 60 godina i 831 osoba starija od 60 godina bili su predmet procjene u pogledu imunološkog odgovora nakon jedne doze Vaxigrip Tetra.

Rezultati imunogenosti prikazani su u tabeli u nastavku:

**Tabela 4: Rezultati imunogenosti kod odraslih osoba u dobi od 18 do 60 godina te kod starijih osoba starijih od 60 godina**

Antigen soja	18 do 60 godina starosti N=832	Stariji od 60 godina N=831
<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)
<b>C% (95% CI) <sup>(c)</sup></b>		
<b>A (H1N1)</b> <sup>(a)(b)</sup>	64,1 (60,7; 67,4)	45,6 (42,1; 49,0)
<b>A (H3N2)</b>	66,2 (62,9; 69,4)	47,5 (44,1; 51,0)
<b>B (Victoria)</b>	70,9 (67,7; 74,0)	45,2 (41,8; 48,7)
<b>B (Yamagata)</b>	63,7 (60,3; 67,0)	42,7 (39,3; 46,2)
<b>GMTR (95% CI) <sup>(d)</sup></b>		

<b>A (H1N1)</b> <sup>(a)(b)</sup>	9,77 (8,69; 11,0)	4,94 (4,46; 5,47)
<b>A (H3N2)</b>	10,3 (9,15; 11,5)	5,60 (5,02; 6,24)
<b>B (Victoria)</b>	11,6 (10,4; 12,9)	4,61 (4,18; 5,09)
<b>B (Yamagata)</b>	7,35 (6,66; 8,12)	4,11 (3,73; 4,52)

N= broj ispitanika s dostupnim podacima za posmatranu mjeru ishoda

GMT: Geometrijska sredina titra; CI: Interval pouzdanosti;

(a) N=833 za grupu u dobi od 18 do 60 godina

(b) N=832 za grupu starijih od 60 godina

(c) SC: Serokonverzija ili značajni porast: za ispitanike s titrom prije vakcinacije <10 (1/razrjeđenje), omjer ispitanika sa titrom nakon vakcinacije ≥40 (1/razrjeđenje) i za ispitanike s titrom prije vakcinacije ≥10 (1/razrjeđenje), omjer ispitanika sa povećanjem titra prije vakcinacije u odnosu na titar poslije vakcinacije za ≥ 4 puta

(d) GMTR: Geometrijska sredina individualnih omjera titra (titri prije i poslije vakcinacije)

### Trudnice i transplacentalni prenos

Ukupno je 230 trudnica primilo Vaxigrip Tetra u drugom ili trećem trimestru trudnoće (od 20. do 32. sedmice trudnoće).

Rezultati imunogenosti po metodi HAI, kod trudnica 21 dan nakon vakcinacije Vaxigripom Tetra, dati su u tabeli 5.

**Tabela 5: Rezultati imunogenosti po metodi HAI kod trudnica 21 dan nakon vakcinacije Vaxigripom Tetra**

Antigen soja	QIV N=216	
	GMT (95% CI)	
<b>A (H1N1)*</b>	525 (466; 592)	
<b>A (H3N2)*</b>	341 (286; 407)	
<b>B1 (Victoria)*</b>	568 (496; 651)	
<b>B2 (Yamagata)*</b>	993 (870; 1134)	
	≥4-struko povećanje n (%) <sup>(a)</sup>	
<b>A (H1N1)*</b>	38,0 (31,5; 44,8)	
<b>A (H3N2)*</b>	59,3 (52,4; 65,9)	
<b>B1 (Victoria)*</b>	61,1 (54,3; 67,7)	
<b>B2 (Yamagata)*</b>	59,7 (52,9; 66,3)	
	GMTR (95% CI) <sup>(b)</sup>	
<b>A (H1N1)*</b>	3,81 (3,11; 4,66)	
<b>A (H3N2)*</b>	8,63 (6,85; 10,9)	
<b>B1 (Victoria)*</b>	8,48 (6,81; 10,6)	
<b>B2 (Yamagata)*</b>	6,26 (5,12; 7,65)	

\*A/H1N1: A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-sličan soj;

A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) -sličan soj;

B1: B/Brisbane/60/2008-sličan soj (loza B/Victoria);

B2: B/Phuket/3073/2013-sličan soj (loza B/Yamagata)

N: broj subjekata sa dostupnim podacima za razmatrani krajnji parametar praćenja

GMT: Geometrijska sredina titra; CI: Interval pouzdanosti

(a) SC: Serokonverzija ili značajni porast: za ispitanike s titrom prije vakcinacije <10 (1/razrjeđenje), omjer ispitanika sa titrom nakon vakcinacije ≥40 (1/razrjeđenje) i za ispitanike s titrom prije vakcinacije ≥10 (1/razrjeđenje), omjer ispitanika s povećanjem titra prije vakcinacije u odnosu na titar poslije vakcinacije za ≥ 4 puta

(b) GMTR: Geometrijska sredina individualnih omjera titra (titri prije i poslije vakcinacije)

Opisna ocjena imunogenosti po metodi HAI, na porodu, u uzorku krvi majke (BL03M) te u uzorku krvi pupčane vrpce (BL03B) te transplacentalnog prenosa (BL03B/BL03M) data je u tabeli 6.

**Tabela 6: Opisna ocjena imunogenosti po metodi HAI za Vaxigrip Tetra, na porodu**

Antigen Strain	QIV N=178
	<b>BL03M (majčina krv) GMT (95% CI)</b>
A (H1N1)*	304 (265; 349)
A (H3N2)*	178 (146; 218)
B1 (Victoria)*	290 (247; 341)
B2 (Yamagata)*	547 (463; 646)
	<b>BL03B (krv pupčane vrpce) GMT (95% CI)</b>
A (H1N1)*	576 (492; 675)
A (H3N2)*	305 (246; 379)
B1 (Victoria)*	444 (372; 530)
B2 (Yamagata)*	921 (772; 1099)
	<b>Transplacentalni prenos: BL03B/BL03M§ GMT (95% CI)</b>
A (H1N1)*	1,89 (1,72; 2,08)
A (H3N2)*	1,71 (1,56; 1,87)
B1 (Victoria)*	1,53 (1,37; 1,71)
B2 (Yamagata)*	1,69 (1,54; 1,85)

N: broj subjekata sa dostupnim podacima za razmatrani krajnji parametar praćenja: žene koje su primile QIV, koje su se porodile najmanje 2 sedmice nakon injekcije i sa dostupnom krvi pupčane vrpce i majčinom krvi na porodu.

\*A/H1N1: A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-sličan soj; A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-sličan soj;

B1: B/Brisbane/60/2008-sličan soj (loza B/Victoria)

B2: B/Phuket/3073/2013-sličan soj (loza B/Yamagata)

§ Ako majka ima X beba, vrijednosti titra se kod nje broje X puta

Na porodu je viši nivo antitijela u uzorku pupčane vrpce u odnosu na uzorak majčine krvi konzistentan sa transplacentalnim prenosom antitijela sa majke na novorođenče nakon vakcinacije žena Vaxigripom Tetra u drugom ili trećem trimestru trudnoće.

Ovi podaci su u skladu sa pasivnom zaštitom pokazanom kod novorođenčadi od rođenja do otprilike 6 mjeseci starosti nakon vakcinacije žena u drugom ili trećem trimestru trudnoće vakcinom Vaxigrip u studijama provedenim u Maliju, Nepalju i Južnoj Africi (vidi podsekciju Efikasnost za Vaxigrip Tetra).

#### *Pedijatrijska populacija*

- Djeca u dobi od 9 do 17 godina:

Kod ukupno 429 djece u dobi od 9 do 17 godina koja su primila jednu dozu Vaxigrip Tetra, imunološki odgovor na 4 soja virusa sadržana u vakcini bio je sličan imunološkom odgovoru u odraslih osoba u dobi od 18 do 60 godina.

- Djeca u dobi od 6 mjeseci do 8 godina:

Ukupno 863 djece u dobi od 3 do 8 godina primilo je jednu ili dvije doze Vaxigrip Tetra, ovisno o njihovoj istoriji vakcinacije protiv gripe.

Djeca koja su primila jednu ili dvije doze Vaxigrip Tetra pokazala su sličan imunološki odgovor nakon posljednje doze primljene prema rasporedu.

Pored efikasnosti Vaxigrip Tetra, procjena imunogenosti dvije doze Vaxigrip Tetra od 0,5 mL vršena je 28 dana nakon prijema zadnje injekcije Vaxigrip Tetra metodom HAI na 341 djetetu u dobi od 6 do 35 mjeseci.

Rezultati imunogenosti prikazani su u tabeli u nastavku:

**Tabela 7: Rezultati imunogenosti kod djece u dobi od 6 mjeseci do 8 godina**

Antigen soja	Dob od 6-35 mjeseci N=341	Dob od 3-8 godina N=863
	<b>GMT (95% CI)</b>	
A (H1N1)	641 (547; 752)	971 (896; 1.052)
A (H3N2)	1.071 (925; 1,241)	1.568 (1451; 1.695)

<b>B (Victoria)</b>	623 (550; 706)	1.050 (956; 1.154)
<b>B (Yamagata) <sup>(a)</sup></b>	1.010 (885; 1.153)	1.173 (1078; 1.276)
<b>SC% (95% CI) <sup>(b)</sup></b>		
<b>A (H1N1)</b>	90,3 (86,7; 93,2)	65,7 (62,4; 68,9)
<b>A (H3N2)</b>	90,3 (86,7; 93,2)	64,8 (61,5; 68,0)
<b>B (Victoria)</b>	98,8 (97,0; 99,7)	84,8 (82,3; 87,2)
<b>B (Yamagata) <sup>(a)</sup></b>	96,8 (94,3; 98,4)	88,5 (86,2; 90,6)
<b>GMTR (95% CI) <sup>(c)</sup></b>		
<b>A (H1N1)</b>	36,6 (30,8; 43,6)	6,86 (6,24; 7,53)
<b>A (H3N2)</b>	42,6 (35,1; 51,7)	7,49 (6,72; 8,35)
<b>B (Victoria)</b>	100 (88,9; 114)	17,1 (15,5; 18,8)
<b>B (Yamagata) <sup>(a)</sup></b>	93,9 (79,5; 111)	25,3 (22,8; 28,2)

N=broj ispitanika s dostupnim podacima za posmatrane mjere ishoda

GMT: Geometrijska sredina titra; CI: Interval pouzdanosti;

(a) N=862 za grupu ispitanika u dobi od 3 do 8 godina

(b) SC: Serokonverzija ili značajni porast: za ispitanike s titrom prije vakcinacije <10 (1/razrjeđenje), omjer ispitanika sa titrom nakon vakcinacije ≥40 (1/razrjeđenje) i za ispitanike s titrom prije vakcinacije ≥10 (1/razrjeđenje), omjer ispitanika sa povećanjem titra prije vakcinacije u odnosu na titar poslije vakcinacije za ≥ 4 puta

(c) GMTR: Geometrijska sredina individualnih omjera titra (titri prije i poslije vakcinacije)

Ovi podaci o imunogenosti daju nam dodatne potvrđne informacije pored podataka o efikasnosti vakcine koji postoje za ovu populaciju (vidi Efikasnost za Vaxigrip Tetra).

## 5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Nije primjenjivo.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja ponovljenih doza i ispitivanja lokalne toksičnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti i sigurnosnih farmakoloških studija.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih supstanci

Puferski rastvor:

- Natrij hlorid
- Kalij hlorid
- Dinatrij fosfat dihidrat
- Kalij dihidrogen fosfat
- Voda za injekcije

### 6.2. Inkompatibilnosti

U odsustvu studija kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati sa drugim lijekovima.

### 6.3. Rok valjanosti

1 godina

### 6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju lijeka

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C). Ne zamrzavati. Čuvati špricu u vanjskoj kutiji u cilju zaštite od svjetlosti.

### 6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

0,5 mL suspenzije u napunjenoj šprici (staklo tipa I) sa priloženom iglom, opremljenom sa čepom klipa (elastomer hlorobutil ili bromobutil) - pakovanje sa 1, 10 ili 20 šprica u kutiji.

0,5 mL suspenzije u napunjenoj šprici (staklo tipa I) bez igle, opremljenom sa čepom klipa (elastomer hlorobutil ili bromobutil) - pakovanje sa 1, 10 ili 20 šprica u kutiji.

Moguće je da se na tržištu ne nalaze sve veličine pakovanja.

#### **6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Vakcina treba postići sobnu temperaturu prije primjene.

Prije upotrebe protresti. Vizuelno pregledati prije primjene.

Vakcina se ne smije upotrebljavati u slučaju da se uoči prisustvo nepoznatih čestica u suspenziji.

Svaki neiskorišteni medicinski proizvod ili otpadni materijal treba odložiti u skladu sa lokalnim propisima.

#### **6.7. Režim izdavanja**

ZU-Lijek se upotrebljava u zdravstvenim ustanovama sekundarnog i tercijarnog nivoa.

#### **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

##### **Proizvođač (administrativno sjedište)**

Sanofi Pasteur  
14, Espace Henry Vallée  
69007 Lion  
Francuska

##### **Proizvođač gotovog lijeka**

Sanofi Pasteur  
Parc industriel d'Incarville  
27100 Val de Reui  
Francuska

Sanofi Pasteur  
Campus Mérieux 1541  
avenue Marcel Mérieux  
69280 Marcy l'Etoile  
Francuska

Sanofi-AventisZrt.  
Campona utca1. (Harbor Park)  
1225 Budimpešta  
Mađarska

##### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Sanofi d.o.o.  
Fra Anđela Zvizdovića 1/8  
Sarajevo  
Bosna i Hercegovina

#### **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Vaxigrip Tetra, (15 + 15 + 15 + 15) mikrograma/0,5 ml, suspenzija za injekciju u napunjenoj šprici, 1 šprica: 04-07.3-1-1370/17 od 07.03.2018.

Vaxigrip Tetra, (15 + 15 + 15 + 15) mikrograma/0,5 ml, suspenzija za injekciju u napunjenoj šprici, 10 šprica: 04-07.3-1-1415/17 od 07.03.2018.

#### **9. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Juli 2020.