

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

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/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-like strain (A/Victoria/4897/2022, IVR-238).....15 mikrograma HA**

A/Darwin/9/2021 (H3N2) - like strain (A/Darwin/9/2021, IVR-228).....15 mikrograma HA**

B/Austria/1359417/2021 - like strain (B/Michigan/01/2021, wild type).....15 mikrograma HA**

B/Phuket/3073/2013 - like strain (B/Phuket/3073/2013, wild type)15 mikrograma HA**

* umnožen na oplodjenim kokošijim jajima iz zdravih jata

** hemaglutinin

za jednu dozu od 0,5 mL

Vakcina odgovara preporuci Svetske zdravstvene organizacije (za severnu hemisferu) i odluci Evropske Unije za sezonu 2023/2024

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

Vakcina VaxigripTetra indikovana je za prevenciju influenza koju uzrokuju dva podtipa influenza A virusa i dva podtipa influenza B virusa sadržana u vakcini putem:

- aktivne imunizacije odraslih, uključujući i trudnice i decu od 6 meseci i starije;
- pasivne zaštite novorođenčadi od rođenja do uzrasta 6 meseci nakon vakcinacije majke u trudnoći (videti odeljke 4.4. 4.6. i 5.1).

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 s obzirom na to da 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 6 meseci do 17 godina: jedna doza od 0,5 mL.

Deci uzrasta mlađeg od 9 godina koja nisu prethodno vakcinisana, treba primeniti drugu dozu od 0,5 mL nakon 4 nedelje.

- Deca uzrasta mlađeg od 6 meseci: bezbednost i efikasnost primene vakcine VaxigripTetra (za aktivnu imunizaciju) nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

- Pasivna zaštita: jedna doza od 0,5 mL primenjena kod trudnice može pružiti zaštitu novorođenčetu od rođenja do 6 meseci života; ipak zaštitu ovim putem neće dobiti sva novorođenčad (videti odeljak 5.1).

Način primene

Vakcinu treba primeniti intramuskularno ili supkutano.

Preporučeno mesto za intramuskularnu primenu je anterolateralna strana butine, natkolenice (ili deltoidna regija ako je telesna masa odgovarajuća) kod dece uzrasta 6 meseci do 35 meseci ili deltoidna regija kod dece uzrasta starijeg od 36 meseci i odraslih.

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

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, potrebno je jasno zabeležiti naziv i broj serije primenjenog 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. Vakcina 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.

Vakcina VaxigripTetra je predviđen da pruži zaštitu od onih sojeva virusa influence od kojih je vakcina proizvedena. Kao i kod ostalih vakcina, vakcinacija vakcinom VaxigripTetra možda neće zaštititi sve vakcinisane osobe. Kod pasivne zaštite, neće sva deca majki vakcinisanih tokom trudnoće biti zaštićena u periodu od 6 meseci nakon rođenja (videti odeljak 5.1).

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

Interferencija sa serološkim testovima, videti odeljak 4.5.

Vakcina VaxigripTetra sadrži kalijum i natrijum

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 špriceve.

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

Kod trudnica postoji povećan rizik od nastanka komplikacija usled gripa, uključujući prevremeni porođaj, hospitalizaciju i smrtni ishod, te trudnice treba vakcinisati protiv gripa. Vakcina VaxigripTetra se može primeniti u svim stadijumima trudnoće.

Više informacija o bezbednosti primene inaktivisanih vakcina protiv gripa dostupno je za drugi i treći trimestar u odnosu na prvi trimestar. Podaci o primeni inaktivisane vakcine protiv gripa, uključujući vakcinu Vaxigrip Tetra i Vaxigrip (trovalentna vakcina protiv gripa), širom sveta nisu ukazali na pojavu neželjenih ishoda ni kod fetusa ni kod majki, kao posledicu primene vakcine. To je odgovaralo rezultatima primećenim u jednom kliničkom ispitivanju u kome su vakcine VaxigripTetra i Vaxigrip primenjene kod trudnica tokom drugog i trećeg trimestru (230 trudnica i 231 živorođeno dete za vakcinu VaxigripTetra i 116 trudnica i 119 živorođene dece za vakcinu Vaxigrip).

Podaci iz četiri kliničke studije sa trovalentnom inaktivisanom vakcinom protiv gripa (Vaxigrip formulacija bez tiomersala), kojom su vakcinisane trudnice tokom drugog ili trećeg trimestra (više od 5000 trudnica i više od 5000 živorođene dece, praćeno još oko 6 meseci nakon porođaja), nisu pokazali neželjene ishode kod fetusa, novorođenčadi, odojčadi i majki kao posledicu vakcinacije.

U kliničkim studijama sprovedenim u Južnoafričkoj Republici i Nepal, nije bilo značajne razlike između Vaxigrip i placebo grupe u pogledu neželjenih ishoda kod fetusa, novorođenčadi, odojčadi i majki (uključujući pobačaj, mrtvorodenu novorođenčad, prevremeni porođaj, malu telesnu masu novorođenčeta na rođenju).

U studiji sprovedenoj u Maliju, nije bilo značajnih razlika između Vaxigrip grupe i kontrolne vakcinisane grupe (četvorovalentnom konjugovanom meningokoknom vakcinom) u pogledu stope prevremeno rođene dece,

mrtvorodenih, novorođenčadi male telesne mase/veličine u odnosu na gestacioni period.

Za dodatne informacije, videti odeljke 4.8.i 5.1.

Studija sprovedena 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 rukovanjamašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

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 uzrasta od 6 meseci do 35 meseci koji su primili dve doze (0,5 mL) 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 uzrasta od 6 do 35 meseci, 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 i 25,8% kod starijih osoba).

U podgrupi dece uzrasta mlađeg od 24 meseci razdražljivost (32,3%) je najčešće prijavljivana neželjena reakcija.

U podgrupi dece uzrasta od 24 do 35 meseci, slabost (26,8%) je bila najčešće prijavljena neželjena reakcija

Ostale najčešće prijavljene neželjene reakcije nakon vakcinacije bile su:

- kod odraslih osoba: glavobolja (27,8%), mialgija (23%) i opšta slabost (19,2%),
- kod starijih osoba : glavobolja (15,6%) i mialgija (13,9%),
- kod dece/adolescenata uzrasta od 9 do 17 godina: mialgija (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%), mialgija (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 17,2%
- Kod dece mlađe od 24 meseca: gubitak apetita (28,9%) neuobičajen plač (27,1%) povraćanje (16,1%) i pospanost (13,9%)
- Kod dece uzrasta od 24 do 35 meseci: glavobolja (11,9%) i mialgija (11,6%).

Sveukupno, neželjena dejstva su generalno bila ređa kod starijih osoba nego kod odraslih i dece.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U nastavku navedeni podaci sažeti su prema učestalosti neželjenih reakcija zabeleženih nakon vakcinacije vakcinom VaxigripTetra tokom kliničkih ispitivanja širom sveta.

Neželjena dejstva su razvrstana prema učestalosti korišćenjem sledeće konvencije:

Veoma često ($\geq 1/10$);

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

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

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

Veoma retko ($< 1/10000$).

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka): neželjene reakcije su prikupljene posle stavljanja vakcine VaxigripTetra u promet na bazi spontanijih prijava. Budući da su ove reakcije prijavljene dobrovoljno iz populacije nepoznate veličine, nije moguće pouzdano proceniti njihovu učestalost. U okviru svake kategorije učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

Odrasli i starije osobe

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.
- podacima koji su dobijeni praćenjem posle stavljanja vakcine u promet širom sveta (*)

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

<i>Vaskularni poremećaji</i>	
Naleti crvenila praćeni osećajem vrućine ⁽⁴⁾	Povremeno
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	
Dispnea ⁽¹⁾	Retko
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	
Dijareja, mučnina ⁽⁵⁾	Povremeno
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	

Hiperhidroza	Retko
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Mijalgija	Veoma često
Artralgija ⁽¹⁾	Retko
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Opšta slabost ⁽⁶⁾ Bol na mestu primene injekcije	Veoma često
Drhtavica, groznica ⁽²⁾ Eritem na mestu primene injekcije, otok na mestu primene injekcije, induracija na mestu primene injekcije	Često
Zamor Ekhimozna na mestu primene injekcije, pruritus na mestu primene injekcije, toplota na mestu primene injekcije	Povremeno
Astenija, bolest slična gripu Nelagoda na mestu primene injekcije ⁽¹⁾	Retko

⁽¹⁾ Kod odraslih osoba ⁽²⁾ Povremeno kod starijih osoba ⁽³⁾ Retko kod odraslih osoba

⁽⁴⁾ Kod starijih osoba ⁽⁵⁾ Retko kod starijih osoba ⁽⁶⁾ Često kod starijih osoba

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.
- podacima koji su dobijeni praćenjem posle stavljanja vakcine u promet širom sveta (*)

NEŽELJENE REAKCIJE	UČESTALOST
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Trombocitopenija ⁽¹⁾	Povremeno
Poremećaj imunskog sistema	
Alergijske reakcije (uključujući i anafilaktičke reakcije)	Nepoznato *
Psihijatrijski poremećaji	
Jadikovanje ⁽²⁾ , nemir ⁽²⁾	Povremeno
Poremećaji nervnog sistema	
Glavobolja	Veoma često
Vrtoglavica ⁽²⁾	Povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	
Dijareja, povraćanje ⁽²⁾ , bol u gornjem delu abdomena ⁽²⁾	Povremeno
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Mijalgija	Veoma često

Artralgija ⁽²⁾	Povremeno
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Opšta slabost, drhtavica ⁽³⁾ Bol na mestu primene injekcije, otok na mestu primene injekcije, eritem na mestu primene injekcije ⁽³⁾ , induracija na mestu primene injekcije ⁽³⁾	Veoma često
Groznica Ekhimoza na mestu primene injekcije	Često
Zamor ⁽²⁾ , Toplina na mestu primene injekcije ⁽²⁾ , pruritus na mestu primene injekcije ⁽⁴⁾	Povremeno

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

⁽³⁾ Često kod dece/adolescenata uzrasta od 9 do 17 godina ⁽⁴⁾ 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
- podacima koji su dobijeni praćenjem posle stavljanja vakcine u promet širom sveta (*).

NEŽELJENE REAKCIJE	UČESTALOST
Poremećaji imunskog sistema	
Hipersenzitivnost	Povremeno
Alergijske reakcije kao što je generalizovani svrab, papularni osip	Retko
Anafilaktička reakcija	Nepoznato *
Poremećaji nervnog sistema	
Glavobolja ⁽¹⁾	Veoma često
Gastrointestinalni poremećaji	
Povraćanje, ⁽²⁾	Veoma često
Dijareja	Povremeno
Poremećaji mišićno-skeletnog i vezivnog tkiva	
Mijalgija ⁽³⁾	Veoma često
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Razdražljivost ⁽⁴⁾ Gubitak apetita ⁽⁴⁾ abnormalan plač ⁽⁵⁾ slabost ⁽³⁾ , groznica, pospanost ⁽⁵⁾ , bol na mestu primene/osetljivost na mestu primene, eritem na mestu primene	Veoma često
Drhtavica ⁽¹⁾ Induracija na mestu primene, otok na mestu primene, ehimoza na mestu primene	Često
Osip i pruritus na mestu primene, bolest nalik gripu	Retko

⁽¹⁾Prijavljeno kod dece uzrasta ≥ 24 meseca

⁽²⁾Povremeno kod dece uzrasta ≥ 24 meseca

⁽³⁾Retko kod dece uzrasta <24 meseca

⁽⁴⁾Retko kod dece uzrasta ≥ 24 meseca

⁽⁵⁾Prijavljeno kod dece uzrasta <24 meseca

Kod dece uzrasta od 6 meseci do 8 godina, bezbednosni profil posle primene vakcine VaxigripTetra 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.

Neželjene reakcije

Sledeće neželjene reakcije prijavljene su za vakcinu Vaxigrip nakon stavljanja vakcine u promet. Uzročna veza sa primenom vakcine VaxigripTetra nije dokazana.

- **Poremećaji krvi i limfnog sistema**

Prolazna trombocitopenija ⁽¹⁾, limfadenopatija ⁽¹⁾

- **Poremećaji nervnog sistema**

Parestezija ⁽¹⁾Guillain-Barré sindrom (GBS), neuritis, neuralgija, konvulzije, encefalomijelitis

- **Vaskularni poremećaji**

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

⁽¹⁾ Navedene neželjene reakcije prijavljivane su samo iz kliničkih studija za pojedine uzrasne grupe. (videti tabelarni prikaz neželjenih reakcija).

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.

Trudnice

U kliničkim studijama sprovedenim na trudnicama u Južnoafričkoj Republici i Maliju sa vakcinom Vaxigrip (videti odeljke 4.6 i 5.1), učestalost prijavljenih lokalnih i sistemskih reakcija 7 dana posle vakcinacije, bila je u skladu sa učestalošću prijavljenom kod odraslih tokom studija sprovedenih sa vakcinom Vaxigrip. U studiji u Južnoafričkoj Republici lokalne reakcije su bile mnogo češće u grupi koja je primila vakcinu Vaxigrip nego u placebo grupi kod obe i HIV pozitivne i HIV negativne kohorte. Drugih značajnih razlika između Vaxigrip i placebo grupe nije bilo.

U kliničkom ispitivanju sprovedenom sa vakcinom VaxigripTetra na trudnicama u Finskoj (videti odeljke 4.6. i 5.1) učestalosti lokalnih i sistemskih reakcija prikupljenih putem sistematskog prijavljivanja unutar 7 dana nakon primene vakcine VaxigripTetra odgovarale su onima prijavljenim kod odrasle populacije žena koje nisu bole trudne tokom kliničkih ispitivanja sa vakcinom VaxigripTetra, iako su za neke neželjene reakcije bile veće (bol na mestu primene, malaksalost, drhtanje, glavobolja, mijalgija).

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
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Prijavljivani su slučajevi primene veće od preporučene doze vakcine Vaxigrip Tetra (predoziranje).

Neželjene reakcije koje su prijavljene odgovarale su poznatom bezbednosnom profilu vakcine VaxigripTetra navedenim u odeljku 4.8.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: vakcine; vakcine protiv gripa (influenca)

ATC šifra: J07BB02

Mehanizam dejstva

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

Vakcina 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 s obzirom na to da trajanje imuniteta nakon vakcine i zato što se cirkulišući sojevi virusa gripa menjaju iz godine u godinu.

Efikasnost vakcine VaxigripTetra

Pedijatrijska populacija

- Deca uzrasta od 6 do 35 meseci (aktivna imunizacija)

Randomizovana placebo kontrolisana studija sprovedena je u 4 regiona (Afrika, Azija, Latinska Amerika i Evropa) tokom 4 sezone gripa, na više od 5400 dece uzrasta od 6 do 35 meseci, koja su primila dve doze (0,5 mL) VaxigripTetra (N=2722), ili placebo (N= 2717) u razmaku od 28 dana kako bi se procenila efikasnost vakcine VaxigripTetra u prevenciji laboratorijski potvrđenih slučajeva gripa uzrokovanih bilo kojim sojem A i/ili B i uzrokovanih vakcini sličnim sojevima.

Laboratorijski potvrđena bolest gripa je definisana kao bolest slična gripu ILI (engl. *influenza like-illness*), sa pojavom temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (koja traje najmanje 24 sata) istovremeno sa najmanje još jednim od sledećih simptoma: kašalj, nazalna kongestija, rinoreja, faringitis, otitis, povraćanje, ili dijareja) laboratorijski potvrđena lančanom reakcijom polimeraze reverzne transkriptaze (RT-PCR) ili kulturi virusa..

Tabela 1 Stopa epizode gripa i efikasnost VaxigripTetra protiv laboratorijski potvrđene bolesti kod dece uzrasta od 6 do 35 meseci

	Vaxigrip Tetra (N=2584)		Placebo (N=2591)		Efikasnost
	n	Napad gripa (%)	n	Napad gripa (%)	% (dvostrani 95%CI)
Laboratorijski potvrđena bolest izazvana:					

Virus influenza A ili B tip	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24; 61,66)
Sojevi virusa slični onima u vakcini	26	1,01	85	3,28	69,33(51,93; 81,03)

N: broj analizirane dece (ukupna populacija)

n: broj ispitanika 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 bilo kojim sojem virusa gripa, a 71,7% (95% CI: 43,7; 86,9) ozbiljnih laboratorijski potvrđenih bolesti gripa izazvanih sojevima sličnim onima u vakcini. Pored toga, ispitanici koji primaju Vaxigrip Tetra su bili 59,2% (95% CI: 44,4; 70,4) sa manjom verovatnoćom da dobiju grip od ispitanika koji primaju placebo.

Ozbiljne laboratorijski potvrđene gripom izazvane bolesti su definisane kao ILI (engl. *Influenza Like Illness*) laboratorijski potvrđene RT-PCR ili kulturom virusa koje imaju najmanje jednu od nabrojanih simptoma:

- temperatura $>39,5^{\circ}\text{C}$ za decu mlađu od 24 meseca ili $\geq 39^{\circ}\text{C}$ za decu ≥ 24 meseca
- i/ili najmanje jedan signifikantni *Influenza Like Illness* simptom koji sprečava dnevne aktivnosti (kašalj, nazalna kongestija, rinoreja, faringitis, otitis, povraćanje, dijareja)
- i/ili jedno od sledećih stanja: akutno zapaljenje srednjeg uha, akutna infekcija donjih disajnih puteva (pneumonija, bronhitis, bronhiolitis, krup), bolničko lečenje.

- Deca uzrasta od 3 do 8 godina (aktivna imunizacija)

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

(videti: „Deca uzrasta od 6 do 35 meseci“ prethodno navedeno i „Imunogenost vakcine Vaxigrip Tetra“ u nastavku).

- Deca uzrasta mlađeg od 6 meseci pasivno imunizovana vakcinacijom majki tokom trudnoće

Deca uzrasta mlađeg od 6 meseci su u povećanom riziku obolevanja od gripa, što u velikom stepenu dovodi do hospitalizacije: međutim, vakcina protiv gripa nije indikovana za aktivnu imunizaciju ove uzrasne grupe.

Efikasnost kod novorođenčadi čije su majke primile jednu dozu 0,5 mL vakcine Vaxigrip Tetra tokom drugog ili trećeg trimestra nije proučavana. Međutim, efikasnost kod novorođenčadi čije su majke primile jednu dozu od 0,5 mL trovalentne vakcine - Vaxigrip, tokom drugog i trećeg trimestra, dokazana je u kliničkim ispitivanjima i može biti ekstrapolisana na vakcinu Vaxigrip Tetra.

Efikasnost trovalentne vakcine Vaxigrip kod novorođenčadi majki koje su vakcinisane tokom prvog trimestra trudnoće nije proučavana tokom ovih studija. Ukoliko je neophodna, tokom prvog trimestra trudnoće, vakcinacija ne treba da se odlaže (videti odeljak 4.6).

U randomizovanim, kontrolisanim studijama faze IV sprovedenim u Maliju, Nepal i onih u Južnoafričkoj Republici, oko 5000 trudnica vakcinisano je Vaxigrip trovalentnom vakcinom bez tiomersala, a oko 5000 trudnica primilo je placebo ili kontrolnu vakcinu (četvorovalentna konjugovana meningokokna vakcina) tokom drugog ili trećeg trimestra trudnoće. Efikasnost vakcine protiv laboratorijski dokazanog virusa influence kod trudnica procenjivana je kao sekundarni parametar praćenja u ovim studijama.

Studije sprovedene u Maliju i Južnoafričkoj Republici pokazale su efikasnost vakcine Vaxigrip u prevenciji gripa kod trudnica nakon vakcinacije tokom ova dva trimestra (videti tabelu 2). U studiji sprovedenoj u Nepal u efikasnost vakcine Vaxigrip u prevenciji gripa kod trudnica nakon vakcinacije tokom ovih trimestara nije dokazana.

Tabela 2. Stopa epizode gripa i efikasnost vakcine Vaxigrip protiv laboratorijski potvrđenog virusa influence kod trudnica

	Stopa epizode gripa (bilo koji tip virusa influence A ili B) %(n/N)		Efikasnost vakcine Vaxigrip % (95% CI)
	Vaxigrip	Kontrola*	
Mali	0,5 (11/2108)	1,9 (40/2085)	70,3 (42,2 ; 85,8)

	Vaxigrip	Placebo	
Južnoafrička Republika	1,8 (19/1062)	3,6 (38/1054)	50,4 (14,5 ; 71,2)

* meningokokna vakcina

N: broj trudnica uključen u analizu

n: broj ispitanika sa laboratorijski potvrđenim virusom influence

CI: interval poverenja

U istim randomizovanim, kontrolisanim, kliničkim studijama faze IV u Maliju, Nepal u Južnoafričkoj Republici, 4530 od 4898 (92%) novorođenčadi majki koje su u trudnoći primile vakcinu Vaxigrip tokom drugog ili trećeg trimestra i 4532 od 4868 (93%) novorođenčadi majki koje su u trudnoći primile placebo ili kontrolnu vakcinu (četvorovalentnu konjugovanu meningokoknu vakcinu) tokom drugog ili trećeg trimestra (videti tabelu 3), praćeno je približno do uzrasta od 6 meseci.

Ove studije su potvrdile efikasnost vakcine Vaxigrip u prevenciji gripa kod novorođenčadi od rođenja do otprilike 6 meseci života nakon vakcinacije majki u drugom i trećem trimestru trudnoće. Žene u prvom trimestru trudnoće nisu bile uključene u ispitivanja, te efikasnost vakcine Vaxigrip kod novorođenčadi čije su majke primile vakcinu tokom prvog trimestra trudnoće ne može biti procenjena.

Tabela 3: Stopa epizode gripa i efikasnost vakcine Vaxigrip protiv laboratorijski potvrđenog virusa influence kod novorođenčadi čije su majke primile vakcinu tokom trudnoće

	Stopa epizode gripa (bilo koji tip virusa influence A ili B) %(n/N)		Efikasnost vakcine Vaxigrip % (95% CI)
	Vaxigrip	Kontrola*	
Mali	2,4 (45/1866)	3,8 (71/1869)	37,3 (7,6 ; 57,8)

	Vaxigrip	Placebo	
Nepal	4,1 (74/1820)	5,8 (105/1826)	30,0 (5; 48)
Južnoafrička Republika	1,9 (19/1026)	3,6 (37/1023)	48,8 (11,6 ; 70,4)

* meningokokna vakcina

N: Broj trudnica uključene u analizu

n: broj ispitanika sa laboratorijski potvrđenim virusom influence

CI: interval poverenja

Podaci o efikasnosti pokazuju slabljenje zaštite tokom vremena kod novorođenčadi čije su majke vakcinisane tokom trudnoće.

U studiji sprovedenoj u Južnoafričkoj Republici efikasnost vakcine je bila najveća kod novorođenčadi uzrasta 8 nedelja ili mlađih ((85,8% [95% CI, 38,3 do 98,4]) i smanjivala se tokom vremena. Efikasnost vakcine bila je 25,5% (95% CI, -67,9 do 67,8) za novorođenčad uzrasta od 8 do 16 nedelja i 30,4% (95% CI, -154,9 do 82,6) za novorođenčad uzrasta od 16 do 24 nedelja.

U studiji sprovedenoj u Maliju, takođe postoji tendencija veće efikasnosti vakcine Vaxigrip tokom prva 4 meseca nakon rođenja, uz smanjenje tokom 5. meseca praćenja i značajnim padom tokom 6. meseca, kada efikasnost više nije bila prisutna.

Prevenција gripa kod novorođenčadi može se očekivati samo ukoliko su novorođenčad bila izložena sojevima koji su bili uključeni u vakcine koje su primile majke u trudnoći.

Imunogenost vakcine VaxigripTetra

Kliničke studije sprovedene na odraslim osobama uzrasta od 18 do 60 godina, na osobama starijim od 60 godina, deci uzrasta od 3 do 8 godina i uzrasta od 6 do 35 meseci procenile su imunski odgovor vakcine VaxigripTetra u odnosu 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 (povećanje recipročnog titra za četiri puta ili promena od nemerljive vrednosti [<10] do recipročnog titra od ≥ 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 imunski odgovor na vakcinu VaxigripTetra s obzirom na IH geometrijsku srednju vrednost titra antitela (GMT) na 21. dan. Drugo kliničko ispitivanje sprovedeno samo na deci/adolescentima uzrasta od 9 do 17 godina opisalo je imunski odgovor na vakcinu VaxigripTetra.

Kliničko ispitivanje sprovedeno na trudnicama opisalo je imunski odgovor na vakcinu VaxigripTetra s obzirom na IH GMT na 21. dan, IH stopu serokonverzije i IH GMTR nakon jedne primenjene doze tokom drugog ili trećeg trimestra trudnoće. U ovom ispitivanju tokom porođaja je procenjen prenos preko posteljice s obzirom na IH GMT u majčinoj krvi, u krvi iz pupčane vrpce i iz odnosa krvi iz pupčane vrpce i majčine krvi posle porođaja.

Vakcina VaxigripTetra je izazvala značajni imunski odgovor na 4 soja virusa gripa koja su sadržana u vakcini.

Odrasli i starije osobe

Kod ukupno 832 odrasle osobe uzrasta od 18 do 60 godina i 831 osobe starije od 60 godina procenjivan je imunski odgovor nakon jedan doze vakcine VaxigripTetra.

Rezultati imunogenosti su prikazani u tabeli u nastavku:

Tabela 4: Rezultati imunogenosti kod odraslih uzrasta od 18 do 60 godina i kod starijih od 60 godina

Antigen soj	18 do 60 godina	Preko 60 godina
	N=832	N=831
GMT (95% CI)		
A (H1N1) ^{(a)(b)}	608 (563; 657)	219 (199; 241)
A (H3N2)	498 (459; 541)	359 (329; 391)
B (Victoria)	708 (661; 760)	287 (265; 311)
B (Yamagata)	1715 (1607; 1830)	655 (611; 701)
SC % (95% CI) ^(c)		
A (H1N1) ^{(a)(b)}	64,1 (60,7; 67,4)	45,6 (42,1; 49,0)
A (H3N2)	66,2 (62,9; 69,4)	47,5 (44,1; 51,0)
B (Victoria)	70,9 (67,7; 74,0)	45,2 (41,8; 48,7)

B (Yamagata)	63,7 (60,3; 67,0)	42,7 (39,3; 46,2)
GMTR (95% CI) ^(a)		
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=broj ispitanika sa dostupnim podacima za posmatrani parametar praćenja ishoda

GMT: geometrijska srednja vrednost titra (engl. *Geometric Mean Titer*); CI: interval pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*);

(a) N=833 za grupu životnog doba od 18-60 godina

(b) N=832 za grupu životnog doba preko 60 godina

c) SC: serokonverzija (engl. *Seroconversion*) 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

d) GMTR: geometrijska srednja vrednost odnosa titra (engl. *Geometric Mean Titer Ratio*);

Trudnice i prenos preko posteljice

Ukupno je 230 trudnica primilo vakcinu VaxigripTetra tokom drugog ili trećeg trimestra trudnoće (od 20. do 32. nedelje trudnoće).

Rezultati imunogenosti dobijeni IH metodom kod trudnica, 21 dan nakon imunizacije vakcinom VaxigripTetra prikazani su u tabeli 5

Tabela 5: Rezultati imunogenosti dobijeni IH metodom kod trudnica, 21 dan nakon imunizacije vakcinom VaxigripTetra

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

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

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

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

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

N=broj ispitanika sa dostupnim podacima za posmatrani parametar praćenja ishoda

GMT: Geometrijska sredina titra (engl. *Geometric Mean Titer*); CI: Interval poverenja (engl. *Confidence Interval*);

(a) SC: serokonverzija ili značajni porast: za ispitanike sa titrom pre vakcinacije <10 (L/razređenje), odnos ispitanika sa titrom posle vakcinacije ≥ 40 (L/razređenje) i za ispitanike sa titrom pre vakcinacije ≥ 10 (L/razređenje), odnos ispitanika sa povećanjem titra posle vakcinacije u odnosu na titar pre vakcinacije za ≥ 4 puta

(b) GMTR: Geometrijska sredina individualnih odnosa titara (titra pre i posle vakcinacije)

Opisna ocena imunogenosti IH metodom posle porođaja, u uzorku krvi majke (BL03M), u uzorku krvi iz pupčane rpe (BL03B) i iz prenosa preko posteljice (BL03B/BL03M) prikazana je u tabeli 6.

Tabela 6: Opisna ocena imunogenosti vakcine VaxigripTetra pri porođaju dobijena IH metodom

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

N=broj ispitanika sa dostupnim podacima za posmatrani parametar praćenja ishoda: žene koje su primile vakcinu VaxigripTetra i porodile se najmanje 2 nedelje posle vakcinacije, uz dostupnu krv iz pupčane vrpce i majčinom krvi sa porođaja.

*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 (B/Victoria lineage);

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

§ Ako majka ima X beba, vrednost njenog titra računa se X puta

Pri porođaju veći nivo antitela u uzorku krvi iz pupčane vrpce u poređenju sa uzorkom majčine krvi odgovara prenosu antitela preko posteljice sa majke na novorođenče nakon što su majke imunizovane vakcinom VaxigripTetra tokom drugog ili trećeg trimestra trudnoće.

Ovi podaci odgovaraju pasivnoj zaštiti koja je dokazana kod novorođenčadi od rođenja do uzrasta od približno 6 meseci nakon što su majke imunizovane vakcinom Vaxigrip tokom drugog ili trećeg trimestra trudnoće u ispitivanjima sprovedenim u Maliju, Nepal i Južnoafričkoj Republici (videti odeljak Efikasnost vakcine VaxigripTetra).

Pedijatrijska populacija

- Deca od 9 do 17 godina:

Kod ukupno 429 dece uzrasta od 9 do 17 godina koja su primila jednu dozu Vaxigrip Tetra imunski odgovor na 4 soja virusa sadržanih u vakcini bio je sličan imunskom odgovoru kod odraslih uzrasta 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 imala su sličan imunski odgovor nakon poslednje doze primljene po rasporedu.

Pored efikasnosti vakcine 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 deteta uzrasta od 6 do 35 meseci.

Rezultati imunogenosti prezentovani su u tabeli u nastavku.

Tabela 7. Rezultati imunogenosti kod dece uzrasta od 6 meseci do 8 godina

Antigen soj	Uzrast od 6-35meseci N=341	Uzrast od 3-8godina N=863
GMT(95%CI)		
A (H1N1)	641 (547; 752)	971 (896; 1,052)
A (H3N2)	1071 (925; 1241)	1568 (1451; 1695)
B (Victoria)	623 (550; 706)	1050 (956; 1154)
B (Yamagata)^(a)	1010 (885; 1153)	1173 (1078; 1276)
SC % (95% CI)^(b)		
A (H1N1)	90,3 (86,7; 93,2)	65,7 (62,4; 68,9)
A (H3N2)	90,3 (86,7; 93,2)	64,8 (61,5; 68,0)
B (Victoria)	98,8 (97,0; 99,7)	84,8 (82,3; 87,2)
B (Yamagata)^(a)	96,8 (94,3; 98,4)	88,5 (86,2; 90,6)
GMTR(95% CI)^(c)		
A (H1N1)	36,6 (30,8; 43,6)	6,86 (6,24; 7,53)
A (H3N2)	42,6 (35,1; 51,7)	7,49 (6,72; 8,35)
B (Victoria)	100 (88,9; 114)	17,1 (15,5; 18,8)
B (Yamagata)^(a)	93,9 (79,5; 111)	25,3 (22,8; 28,2)

N=broj ispitanika sa dostupnim podacima za posmatrani parametar praćenja ishoda

GMT: geometrijska srednja vrednost titra (engl. *Geometric Mean Titer*); CI: interval pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*);

(a) N=862 za grupu uzrasta od 3-8 godina

(b) SC: serokonverzija (engl. *Seroconversion*) Za ispitanike sa titrom pre vakcinacije <10 (L/razblaženje), odnos ispitanika sa titrom nakon vakcinacije ≥40 (L/razblaženje) i za ispitanike sa titrom pre vakcinacije ≥10 (L/razblaženje), odnos ispitanika sa povećanjem titra pre vakcinacije u odnosu na titar posle vakcinacije za ≥ 4 puta

c) GMTR: geometrijska srednja vrednost odnosa titra (engl. *Geometric Mean Titer Ratio*);

Podaci iz studija imunogenosti obezbedili su dodatne informacije uz podatke navedene u odeljku Efikasnost vakcine VaxigripTetra.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nije primenjivo.

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 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 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

AMICUS SRB D.O.O.

Milorada Jovanovića 9, Beograd

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

Broj dozvole: 000454484 2023

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

Datum prve dozvole: 05.11.2018.

Datum obnove dozvole: 15.04.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2024.