

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

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

### 1. IME LEKA

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

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

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

(A/Michigan/45/2015, NYMC X-275) sličan soju A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 HA**	15 mikrograma
(A/Hong Kong/4801/2014, NYMC X-263B) sličan soju A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) HA**	15 mikrograma
(B/Brisbane/60/2008, divlji tip) sličan soju B/Brisbane/60/2008 HA**	15 mikrograma
(B/Phuket/3073/2013, divlji tip) sličan soju B/Phuket/3073/2013 HA**	15 mikrograma

za jednu dozu od 0,5 mL

\* umnožen na oplodjenim kokošijim jajima iz zdravih jata

\*\* hemaglutinin

Vakcina odgovara preporuci Svetske zdravstvene organizacije (za severnu hemisferu) i odluci Evropske Unije za sezonu 2017/2018.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

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

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Nakon laganog mućkanja, vakcina je bezbojna, opalescentna tečnost.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

VaxigripTetra je indikovano za aktivnu imunizaciju odraslih i dece od 3 godine i starije, za prevenciju influenza uzrokovane sa dva podtipa influenza A virusa i dva podtipa influenza B virusa sadržana u vakcini. Primena VaxigripTetra vakcine treba da bude zasnovana na zvaničnim nacionalnim preporukama.

## 4.2. Doziranje i način primene

### Doziranje

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

Odrasli: jedna doza od 0,5 mL.

### *Pedijatrijska populacija*

- Deca/adolescenti uzrasta od 3 do 17 godina: jedna doza od 0,5 mL.  
Deci mlađoj od 9 godina koja nisu prethodno vakcinisana, treba primeniti drugu dozu od 0,5 mL nakon 4 nedelje.
- Deca mlađa od 3 godine: bezbednost i efikasnost VaxigripTetra vakcine nije ustanovljena.

### Način primene

Vakcinu treba primeniti intramuskularno ili supkutano.

Preporučeno mesto za intramuskularnu injekciju je deltoidna regija.

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

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

## 4.3. Kontraindikacije

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

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

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

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

VaxigripTetra se ne sme ni u kom slučaju primeniti intravenski.

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

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

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

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

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

*Interferencija sa serološkim testovima*

videti odeljak 4.5.

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

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

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija sa vakcinom VaxigripTetra.

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

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

Nema dostupnih podataka o primeni vakcine VaxigripTetra kod trudnica.

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

##### Dojenje

Vakcina VaxigripTetra se može primeniti tokom dojenja.

##### Plodnost

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

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

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

#### **4.8. Neželjena dejstva**

##### **a. Sažetak bezbednosnog profila**

Bezbednosne informacije upotrebe vakcine VaxigripTetra procenjene su u pet 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 protiv gripa.

U svim ovim ispitivanjima uporedna vakcina je bila Vaxigrip, trovalentna inaktivisana vakcina protiv gripa proizvođača Sanofi Pasteur.

Ukupni bezbednosni profil vakcine VaxigripTetra bio je uporediv sa vakcinom Vaxigrip.

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 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; 25,8% kod osoba preko 60 godina).

Ostale najčešće prijavljene neželjene reakcije nakon vakcinacije bile su:

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

Sveukupno, neželjena dejstva su generalno bila ređa kod osoba preko 60 godina nego kod odraslih i dece/adolescenata uzrasta od 3 do 17 godina.

b. Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

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

Neželjena dejstva su razvrstana prema učestalosti korišćenjem sledeće konvencije:

Veoma često ( $\geq 1/10$ );

Često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

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

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

Veoma retko ( $< 1/10000$ ).

*Odrasle osobe i osobe preko 60 godina*

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

NEŽELJENE REAKCIJE	UČESTALOST
<b><i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i></b>	
Limfadenopatija <sup>(1)</sup>	Povremeno
<b><i>Poremećaji imunskog sistema</i></b>	
Preosetljivost <sup>(1)</sup> , alergijske reakcije kao što su eritem, urtikarija <sup>(1)</sup> , pruritus <sup>(2)</sup> , generalizovani pruritus <sup>(1)</sup> , alergijski dermatitis <sup>(1)</sup> , angioedem <sup>(1)</sup>	Retko
<b><i>Poremećaji nervnog sistema</i></b>	
Glavobolja	Veoma često
Vrtoglavica <sup>(3)</sup>	Povremeno
Somnolencija, parestezija	Retko
<b><i>Vaskularni poremećaji</i></b>	
Naleti crvenila praćeni osećajem vrućine <sup>(4)</sup>	Povremeno

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

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

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

#### *Pedijatrijska populacija*

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

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

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

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

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

Bezbednosni profil vakcine VaxigripTetra kod dece uzrasta od 3 do 8 godina bio je sličan nakon prve i druge injekcije.

c. Moguće neželjene reakcije

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

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

• **Poremećaji imunskog sistema**

Teške alergijske reakcije: šok

Alergijske reakcije: osip, generalizovani eritem

• **Poremećaji nervnog sistema**

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

• **Vaskularni poremećaji**

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

d. Ostale posebne populacije

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

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### 4.9. Predoziranje

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

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

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

**ATC šifra:** J07BB02

#### Mehanizam dejstva

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

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

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

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

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

#### Imunogenost vakcine VaxigripTetra u odnosu na Vaxigrip vakcinu

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

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

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

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

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

*Odrasli i osobe preko 60 godina*

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

Rezultati imunogenosti su prikazani u tabeli u nastavku:

**Tabela 1: Rezultati imunogenosti kod odraslih uzrasta od 18 do 60 godina**

Antigen soj	Vaxigrip Tetra N=832	Eksperimentalni Vaxigrip <sup>(a)</sup> (B Victoria) N=140	Odobreni Vaxigrip <sup>(b)</sup> (B Yamagata) N=138
<b>GMT (95% CI)</b>			
<b>A (H1N1)</b> <sup>(c)(d)</sup>	608 (563; 657)	685 (587; 800)	
<b>A (H3N2)</b> <sup>(c)</sup>	498 (459; 541)	629 (543; 728)	
<b>B (Victoria)</b>	708 (661; 760)	735 (615; 879)	204 (170; 243)
<b>B (Yamagata)</b>	1715 (1607; 1830)	689 (556; 854)	1735 (1490; 2019)
<b>SC ili SI % (95% CI)<sup>(e)</sup></b>			
<b>A (H1N1)</b> <sup>(c)(d)</sup>	64,1 (60,7; 67,4)	65,1 (59,2; 70,7)	
<b>A (H3N2)</b> <sup>(c)</sup>	66,2 (62,9; 69,4)	73,4 (67,8; 78,5)	
<b>B (Victoria)</b>	70,9 (67,7; 74,0)	70,0 (61,7; 77,4)	38,4 (30,3; 47,1)
<b>B (Yamagata)</b>	63,7 (60,3; 67,0)	42,1 (33,9; 50,8)	60,9 (52,2; 69,1)
<b>GMTR (95% CI)<sup>(f)</sup></b>			
<b>A (H1N1)</b> <sup>(c)(d)</sup>	9,77 (8,69; 11,0)	10,3 (8,35; 12,7)	
<b>A (H3N2)</b> <sup>(c)</sup>	10,3 (9,15; 11,5)	14,9 (12,1; 18,4)	
<b>B (Victoria)</b>	11,6 (10,4; 12,9)	11,4 (8,66; 15,0)	3,03 (2,49; 3,70)
<b>B (Yamagata)</b>	7,35 (6,66; 8,12)	3,22 (2,67; 3,90)	6,08 (4,79; 7,72)

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

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

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

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

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

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

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

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



**Tabela 2: Rezultati imunogenosti kod osoba preko 60 godina**

Antigen Soj	Vaxigrip Tetra N=831	Ekperimentalni Vaxigrip <sup>(a)</sup> (B Victoria) N=138	Odobreni Vaxigrip <sup>(b)</sup> (B Yamagata) N=137
<b>GMT (95% CI)</b>			
<b>A (H1N1)</b> <sup>(c)(d)</sup>	219 (199; 241)	268 (228; 314)	
<b>A (H3N2)</b> <sup>(c)</sup>	359 (329; 391)	410 (352; 476)	
<b>B (Victoria)</b>	287 (265; 311)	301 (244; 372)	121 (101; 147)
<b>B (Yamagata)</b>	655 (611; 701)	351 (294; 420)	697 (593; 820)
<b>SC ili SI % (95% CI)</b> <sup>(e)</sup>			
<b>A (H1N1)</b> <sup>(c)(d)</sup>	45,6 (42,1; 49,0)	50,2 (44,1; 56,2)	
<b>A (H3N2)</b> <sup>(c)</sup>	47,5 (44,1; 51,0)	48,5 (42,5; 54,6)	
<b>B (Victoria)</b>	45,2 (41,8; 48,7)	43,5 (35,1; 52,2)	21,2 (14,7; 29,0)
<b>B (Yamagata)</b>	42,7 (39,3; 46,2)	28,3 (20,9; 36,5)	38,7 (30,5; 47,4)
<b>GMTR (95% CI)</b> <sup>(f)</sup>			
<b>A (H1N1)</b> <sup>(c)(d)</sup>	4,94 (4,46; 5,47)	6,03 (4,93; 7,37)	
<b>A (H3N2)</b> <sup>(c)</sup>	5,60 (5,02; 6,24)	5,79 (4,74; 7,06)	
<b>B (Victoria)</b>	4,61 (4,18; 5,09)	4,60 (3,50; 6,05)	1,99 (1,70; 2,34)
<b>B (Yamagata)</b>	4,11 (3,73; 4,52)	2,04 (1,71; 2,43)	4,11 (3,19; 5,30)

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

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

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

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

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

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

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

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

### Pedijatrijska populacija

- Deca uzrasta od 9 do 17 godina:

Na ukupnom broju od 429 dece/adolescenata uzrasta od 9 do 17 godina koja su primila jednu dozu vakcine VaxigripTetra, imunološki odgovor na 4 soja virusa sadržana u vakcini je bio sličan imunološkom odgovoru kod odraslih osoba uzrasta od 18 do 60 godina.

- Deca uzrasta od 3 do 8 godina:

Ukupno je 1242 dece uzrasta od 3 do 8 godina primilo jednu ili dve doze vakcine VaxigripTetra, u zavisnosti od njihove istorije vakcinacije protiv gripa.

Deca koja su primila jednu ili dve doze vakcine VaxigripTetra pokazala su sličan imunološki odgovor nakon poslednje doze primljene po planu. Rezultati imunogenosti prikazani su u tabeli u nastavku:

**Tabela 3: Rezultati imunogenosti kod dece uzrasta od 3 do 8 godina**

Antigen Soj	Vaxigrip Tetra N=863	Eksperimentalni Vaxigrip <sup>(a)</sup> (B Victoria) N=176	Odobreni Vaxigrip <sup>(b)</sup> (B Yamagata) N=168
<b>GMT (95% CI)</b>			
A (H1N1) <sup>(c)</sup>	971 (896; 1052)	1141 (1006; 1295)	
A (H3N2) <sup>(c)</sup>	1568 (1451; 1695)	1746 (1551; 1964)	
B (Victoria) <sup>(d)</sup>	1050 (956; 1154)	1120 (921; 1361)	170 (125; 232)
B (Yamagata) <sup>(e)(f)</sup>	1173 (1078; 1276)	217 (171; 276)	1211 (1003; 1462)
<b>SC ili SI % (95% CI)<sup>(g)</sup></b>			
A (H1N1) <sup>(c)</sup>	65,7 (62,4; 68,9)	65,7 (60,4; 70,7)	
A (H3N2) <sup>(c)</sup>	64,8 (61,5; 68,0)	67,7 (62,5; 72,6)	
B (Victoria) <sup>(d)</sup>	84,8 (82,3; 87,2)	90,3 (85,0; 94,3)	38,5 (31,1; 46,2)
B (Yamagata) <sup>(e)(f)</sup>	88,5 (86,2; 90,6)	46,0 (38,4; 53,7)	89,9 (84,3; 94,0)
<b>GMTR (95% CI)<sup>(h)</sup></b>			
A (H1N1) <sup>(c)</sup>	6,86 (6,24; 7,53)	7,65 (6,54; 8,95)	
A (H3N2) <sup>(c)</sup>	7,49 (6,72; 8,35)	7,61 (6,69; 9,05)	
B (Victoria) <sup>(d)</sup>	17,1 (15,5; 18,8)	17,8 (14,5; 22,0)	3,52 (2,93; 4,22)
B (Yamagata) <sup>(e)(f)</sup>	25,3 (22,8; 28,2)	4,60 (3,94; 5,37)	30,4 (23,8; 38,4)

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

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

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

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

<sup>(c)</sup> Objedinjena TIV grupa uključuje učesnike vakcinisane eksperimentalnom vakcinom Vaxigrip ili odobrenom vakcinom Vaxigrip, N=344

<sup>(d)</sup> N=169 za grupu koja je primila vakcinu Vaxigrip (B Yamagata)

<sup>(e)</sup> N=862 za grupu koja je primila vakcinu VaxigripTetra

<sup>(f)</sup> N=175 za grupu koja je primila vakcinu Vaxigrip (B Victoria)

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

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

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

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Nije primjenjivo.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Rastvor pufera:

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

## **6.2. Inkompatibilnost**

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

## **6.3. Rok upotrebe**

1 godina.

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

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

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

Unutrašnje pakovanje leka je napunjeni injekcioni špric (staklo tip 1) koji sadrži 0,5 mL suspenzije sa pričvršćenom iglom, zaštitom za iglu i čepom klipa (elastomer hlorobutil ili bromobutil). Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 napunjeni injekcioni špric i Uputstvo za lek.

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

Vakcina je potrebno da dostigne sobnu temperaturu pre upotrebe.

Promućkati pre upotrebe. Pre primene vizuelno pregledati vakcinu.

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

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

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

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

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

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

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

Datum prve dozvole: 05.11.2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Novembar, 2018.