



Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS)

Centar za humane lekove (CHL)

Javni izveštaj procene dokumentacije o leku

(Public assessment report, PAR)

Stručna diskusija

Influvac, 15 mikrograma/doza + 15 mikrograma/doza + 15 mikrograma/doza, suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-like strain (A/Victoria/4897/2022, IVR-238),
A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like strain (A/Darwin/9/2021, SAN-010),
B/Austria/1359417/2021-like strain (B/Austria/1359417/2021, BVR-26)
(vakcina protiv gripa (površinski antigen, inaktivisani))

Broj dozvole: **001355158 2024 (1 x 0,5 mL)**

001355279 2024 (10 x 0,5 mL)

Nosilac dozvole: **VIATRIS HEALTHCARE D.O.O., Bulevar Mihajla Pupina 115 a
Beograd – Novi Beograd**

Ovaj dokument predstavlja stručni zaključak Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) nakon završene procene dokumentacije o leku i daje sažeti pregled obrazloženja na osnovu kojih je doneta odluka o izdavanju dozvole za stavljanje leka u promet za humanu upotrebu. Javni izveštaj procene dokumentacije o leku obuhvata prikaz glavnih delova dokumentacije dostavljene od strane podnosioca zahteva i stručnu procenu koju je izvršila ALIMS, a na osnovu koje je odobreno izdavanje dozvole za stavljanje leka u promet u Republici Srbiji.

Datum objave: 18.06.2025.

SADRŽAJ

I UVOD

II PODACI O KVALITETU LEKA

III PRETKLINIČKI PODACI

IV KLINIČKI PODACI

V PLAN UPRAVLJANJA RIZIKOM (*RISK MANAGEMENT PLAN, RMP*)

VI SVEOBUHVAJNI ZAKLJUČAK, PROCENA ODNOSA KORISTI I RIZIKA I
PREPORUKE

VI DATUM POSLEDNJE REVIZIJE

I UVOD

Na osnovu procene podataka o kvalitetu, bezbednosti i efikasnosti, ALIMS je dana 25.11.2024. izdala dozvolu za stavljanje u promet leka Influvac, 15 mikrograma/doza + 15 mikrograma/doza + 15 mikrograma/doza, suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu nosioca dozvole VIATRIS HEALTHCARE D.O.O., Bulevar Mihajla Pupina 115 a Beograd – Novi Beograd, koji je namenjen za prevenciju gripa, naročito kod osoba koje su pod povećanim rizikom od pratećih komplikacija. Vakcina je indicovana kod odraslih i dece uzrasta od 6 meseci.

Detaljan opis indikacija, načina primene i doziranja za ovaj lek dostupan je u Sažetku karakteristika leka, (SmPC) koji je dostupan na zvaničnoj ALIMS internet stranici: <https://www.alims.gov.rs>

Ime leka	Influvac
Naziv aktivne supstance	A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-like strain (A/Victoria/4897/2022, IVR-238), A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like strain (A/Darwin/9/2021, SAN-010), B/Austria/1359417/2021-like strain (B/Austria/1359417/2021, BVR-26) (vakcina protiv gripa (površinski antigen, inaktivisani))
Farmakoterapijska klasifikacija (ATC kod)	J07BB02
Farmaceutski oblik	suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
Jačina	15 mikrograma/doza + 15 mikrograma/doza + 15 mikrograma/doza
Pakovanje	1 x 0,5 mL 10 x 0,5 mL
Proizvođač	ABBOTT BIOLOGICALS B.V., Holandija, Olst, Veerweg 12
Tip zahteva	Zahtev za dobijanje dozvole za lek sa sopstvenim podacima
Režim izdavanja	Lek se može upotrebljavati u zdravstvenoj ustanovi
Nosilac dozvole	VIATRIS HEALTHCARE D.O.O., Bulevar Mihajla Pupina 115 a Beograd – Novi Beograd
Broj dozvole	001355158 2024 (1 x 0,5 mL) 001355279 2024 (10 x 0,5 mL)
Datum izdavanja	25.11.2024.

Dozvola za stavljanje u promet leka Influvac, 15 mikrograma/doza + 15 mikrograma/doza + 15 mikrograma/doza, suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu je izdata na osnovu Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima ("Sl.glasnik RS" br. 30/2010, 107/2012, 105/2017-dr.zakon i 113/2017-dr.zakon) i Pravilnika o sadržaju zahteva i dokumentacije, kao i načinu dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet (Sl.glasnik RS br. 30/2012, 72/2018 i 94/2018).

II PODACI O KVALITETU LEKA

II.1 Uvod

Influvac je trovalentna, inaktivisana vakcina protiv gripa. Vakcina je sterilna, bistra, vodena suspenzija koje sadrži površinske antigene hemaglutinina i neuraminidaza tri soja virusa gripa u fiziološkom rastvoru puferovanom fosfatom.

Aktivna supstanca trovalentne vakcine protiv gripa Influvac je monovalentni balk (MBV) za svaki od tri soja virusa gripa koji ulaze u sastav ove vakcine (dva tipa A (Influenza tipa A (H1N1), Influenza tipa A (H3N2)) i jednog soja virusa influence tipa B).

Aktivnu supstancu čine inaktivisani površinski antigeni (hemaglutinin i neuraminidaza) virusa influence aktuelnih sojeva prema preporuci SZO za određenu sezonu.

Pomoćne supstance su: kalijum-hlorid; kalijum-dihidrogenfosfat; dinatrijum-fosfat, dihidrat; natrijum-hlorid; kalcijum-hlorid, dihidrat; magnezijum-hlorid, heksahidrat; voda za injekcije

Unutrašnje pakovanje leka je: napunjeni injekcioni špric sa vrhom šprica od stiren-butadien gume, čepom klipa (od bromobutilne gume) i plastičnim klipom.

Vakcina se pakuje, sa ili bez igle. Igla je 25G (16 ili 25mm).

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 ili 10 napunjenih injekcionih špriceva i Uputstvo za lek.

II.2 Aktivna supstanca

Aktivne supstance trovalentne vakcine protiv gripa Influvac čine inaktivisani površinski antigeni (hemaglutinin i neuraminidaza) virusa influence aktuelnih sojeva, odabranih prema preporuci SZO za odgovarajuću sezonu. Sastav vakcine uključuje monovalentne bulkove (MBV) za svaki od tri soja virusa gripa: dva soja tipa A (Influenza tipa A (H1N1) i Influenza tipa A (H3N2)) i jedan soj virusa influence tipa B.

Za polazne materijale, intermedijere i semena sprovedena je odgovarajuća kontrola, u skladu sa važećim standardima. In-procesni kontrolni testovi i zahtevi primenjeni tokom proizvodnje aktivne supstance ocenjeni su kao prihvatljivi. Proizvođači aktivne supstance sprovode proizvodne procese u skladu sa smernicama Dobre proizvođačke prakse (DPP).

Kvalifikacija performansi procesa uspešno je sprovedena na dovoljnom broju serija aktivne supstance čime je potvrđeno da se proces proizvodnje aktivne supstance odvija na konzistentan, robustan i kontrolisan način, čime se obezbeđuje dobijanje proizvoda u skladu sa definisanim kriterijumima kvaliteta.

Aktivna supstanca je detaljno okarakterisana korišćenjem bioloških, imunoloških, genetičkih i fizičko-hemijskih metoda. Potencijalne i postojeće nečistoće su identifikovane i adekvatno se kontrolišu.

Specifikacija aktivne supstance postavljena je u skladu sa relevantnim smernicama i smatra se adekvatnom za kontrolu kvaliteta. Analitičke metode su jasno opisane i, gde je primenjivo, nefarmakopejske metode su validirane u skladu sa ICH smernicama, uz pružene informacije o korišćenim referentnim standardima.

Stabilnost aktivne supstance potvrđena je ispitivanjem više serija. Redovno se svake godine uključuje jedna serija u studije stabilnosti, prema unapred definisanom i odobrenom protokolu, kako bi se obezbedila dugoročna konzistentnost kvaliteta.

II.3 Gotov lek

Influvac je trovalentna, inaktivisana vakcina protiv gripa. Vakcina je sterilna, bistra, vodena suspenzija koje sadrži površinske antigene hemaglutinina i neuraminidaza tri soja virusa gripa u fiziološkom rastvoru puferovanom fosfatom.

Prema godišnjoj preporuci SZO i EMA za severnu hemisferu (sezona 2023/2024) sastav gotovog leka, izražen na jednu dozu 0,5 mL, je:

A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-like strain (A/Victoria/4897/2022, IVR-238) HA**	15 mikrograma
A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like strain (A/Darwin/9/2021, SAN-010) HA**	15 mikrograma
B/Austria/1359417/2021-like strain (B/Austria/1359417/2021, BVR-26) HA**	15 mikrograma

po dozi od 0,5 mL

* umnožen na oplodjenim kokošijim jajima iz zdravih jata

** hemaglutinin

Gotov proizvod je upakovan u napunjen injekcioni špric.

Proizvodnja gotovog leka obavlja se kroz sledeće korake: priprema finalnog balka, koji uključuje kombinovanje monovalentnih balkova aktivnih supstanci i rastvora pufera, sledstvenu filtraciju i aseptično punjenje u špric.

Proizvodni proces se kontroliše kroz kritične procesne parametre, testiranja u toku procesa i kontrolu prilikom puštanja serije leka u promet. Proizvođači gotovog leka sprovode proizvodne procese u skladu sa smernicama Dobre proizvođačke prakse (DPP).

Na osnovu rezultata validacije procesa proizvodnje gotovog leka potvrđena je konzistentnost procesa proizvodnje, i dobijanje proizvoda u skladu sa definisanim kriterijumima kvaliteta.

Specifikacija je u skladu sa zahtevima monografije Ph.Eur. 0869, *Influenza Vaccine (surface antigen, inactivated)*. Specifikacija gotovog leka je dovoljno opravdana i adekvatna za kontrolu kvaliteta gotovog leka.

Sprovedena je sveobuhvatna strategija kontrole gotovog leka. Analitičke metode se sprovode prema propisima (Ph. Eur. /USP), gde je primenljivo, i/ili u skladu sa propisom proizvođača i validirane su prema ICH smernicama sa informacijama o korišćenim referentnim standardima.

Unutrašnje pakovanje leka je: napunjeni injekcioni špric sa vrhom šprica od stiren-butadien gume, čepom klipa (od bromobutilne gume) i plastičnim klipom.

Vakcina se pakuje, sa ili bez igle. Igla je 25G (16 ili 25mm).

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 ili 10 napunjenih injekcionih špriceva i Uputstvo za lek.

Na osnovu rezultata studije stabilnosti gotovog leka u pakovanju, napunjeni injekcioni špric, prihvaćen je **rok upotrebe gotovog leka:** 1 godina i **uslovi čuvanja:** Čuvati u frižideru (2–8°C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Informacije o razvoju, proizvodnji i kontroli aktivne supstance i gotovog leka su predstavljene na zadovoljavajući način.

III PRETKLINIČKI PODACI

Nisu dostavljene pretkliničke studije sprovedene sa trovalentnom vakcinom Influvac. Uzimajući u obzir da su pretklinički podaci procenjeni i odobreni za tetravalentnu vakcinu Influvac, čija je pretklinička dokumentacija zasnovana na podacima i iskustvu tokom primene trovalentne vakcine, uporedivom toksikološkom profilu trovalentne i tetravalentne vakcine, kao i činjenicu da su bezbednost i efikasnost trovalentne vakcine Influvac potvrđeni tokom dugogodišnje primene u kliničkoj praksi, prihvata se izostavljanje pretkliničkih podataka za trovalentnu vakcinu Influvac.

Procena efikasnosti i bezbednosti će se najvećoj meri oslanjati na kliničke podatke.

Zaključak:

Podnosilac zahteva za izdavanje dozvole za lek je adekvatno odgovorio na zahteve Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije u pogledu pretkliničke dokumentacije. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije je mišljenja da pretklinički podaci ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

IV KLINIČKI PODACI

Dostavljene su kliničke studije u skladu sa zahtevima propisanim Zakonom o lekovima i medicinskim sredstvima i propisima donetim za sprovođenje ovog zakona. Podnosilac zahteva za izdavanje dozvole za lek je adekvatno odgovorio na zahteve Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije u pogledu kliničke dokumentacije.

Vakcina Influvac je indikovana za prevenciju gripa, naročito kod osoba koje su pod povećanim rizikom od pratećih komplikacija. Vakcina je indikovana kod odraslih i dece uzrasta od 6 meseci.

Farmakokinetika

Farmakokinetičke studije nisu sprovedene, jer određivanje farmakokinetičkih parametara (apsorpcija, distribucija, metabolizam i eliminacija) nije relevantno i ne pruža korisne informacije za određivanje preporuka za doziranje.

Efikasnost

U periodu između 1982. i 2013. godine sprovedeno je 86 kliničkih studija sa lekom Influvac, od kojih je 34 studije nakon godišnje izmene sojeva, 18 randomizovanih studija paralelnih grupa, 12 otvorenih nekontrolisanih studija, 10 randomizovanih studija poređenja doze, 6 nerandomizovanih studija

revakcinacije, 4 studije su bile randomizovane prema sastavu serije i dve randomizovane “booster” studije.

Type of study	Number of studies	Study population (number of vaccinated subjects)				
		Healthy adults	Healthy elderly	At-risk adults and elderly	Healthy children	At-risk children
Annual update, open-label*	34	1414	1,287	0	0	0
Randomized, parallel-group	18	1,268	1,261	710	230	0
Randomized, dose-comparison	9	816	0	201	0	0
Non-randomized, dose comparison	1	96	0	0	0	0
Randomized, lot consistency	4	442	29	0	0	0
Randomized, booster	2	60	60	0	0	0
Non-randomized, revaccination	6	350	252	45	0	0
Open, uncontrolled	12	406	160	20	0	52
Total	86	4,852	3,049	976	230	52
Percentage of grand total		53.0	33.3	10.7	2.4	0.6
Grand total				9,159		

Includes M13-998 and S209.2.009 Year 1 and 2

Tabela 1. Kliničke studije sprovedene sa trovalentnom vakcinom Influvac

Primarni parametar praćenja svih studija bio je određivanje imunogenosti vakcine Influvac, a sekundarni parametar praćenja bio je određivanje bezbednosti i podnošljivosti. Zdravi stariji ispitanici, odrasli i stariji sa rizikom i deca sa rizikom su spadali u kategoriju ispitanika kojima se preporučuje vakcinacija protiv virusa gripa u EU. 45% ispitanika se nalazilo u ovoj kategoriji.

U svim gorenavedenim ispitivanjima vakcina Influvac je zadovoljila najmanje jedan od CHMP zahteva, tokom perioda od 30 godina.

Sveukupno, vakcina Influvac je dovela do konzistentnog i zadovoljavajućeg odgovora sa prosečnim stepenom seroprotekcije iznad 80% za odrasle i preko 70% za starije ispitanike, što je u skladu sa CHMP zahtevima.

Odgovor stvaranjem antitela na vakcinu bio je niži kod zdravih starijih ispitanika u odnosu na zdrave odrasle ispitanike uzrasta 18-60 godina i bio je niži za odrasle i starije ispitanike koji spadaju u rizične kategorije u odnosu na zdrave odrasle i zdrave starije ispitanike. Razlog ovoga je taj što starenjem dolazi do slabljenja imunskog odgovora, ali i ove niže vrednosti su zadovoljile CHMP serološke kriterijume imunogenosti kod odraslih i starije populacije ispitanika.

Odgovor stvaranjem antitela na vakcinu je bio niži kod dece sa rizikom u poređenju sa zdravom decom, ali ukupni titar antitela inhibicije hemaglutinacije (HI titar) i zahtevani parametri kod dece su bili sličnih vrednosti kao kod odraslih ispitanika.

Kliničke studije bez tiomersala

U periodu od 2002. do 2013. sprovedeno je ukupno 15 studija sa formulacijom Influvac vakcine bez tiomersala, koja je služila ili kao komparator ili kao ispitivani lek (S201.3.118, S201.3.120, S201.3.123, S201.3.124, S201.3.125, S201.3.126, S201.3.127, S201.3.128, S201.3.130, M13-567, M13-998, S201.3.121, S203.3.013, S203.2.009 i S206.3.009).

Sve studije su sprovedene u skladu sa tadašnjim CHMP smernicama CPMP/BWP/214/96 i populacija koja je učestvovala u studijama su bila zdrava deca (≥ 3 godine), zdravi odrasli (≥ 18 godina i ≤ 60 godina) ili zdravi stariji ispitanici (> 60 godina).

Sve navedene studije u formulaciji bez tiomersala ispitivale su imunogenost kod ukupno 1413 odraslih, 1708 starijih ispitanika i 178 dece.

Sve studije su zadovoljile CHMP zahteve za imunogenost vakcine, tj zadovoljile su bar jedan od zadata tri serološka kriterijuma za svaki od sojeva pojedinačno.

Sveukupno, za odrasle od 18 do 60 godina stepen seroprotekcije (HI titar > 40) je iznosio 77%-100%, za sve sojeve; stepen serokonverzije je iznosio 41%-95% i srednja vrednost povećanja (engl. *Mean Fold Increase*) je iznosila 4,4-55,1. Za starije od 60 godina nivo seroprotekcije je bio 48%-100%, stepen serokonverzije 6,7%-93%, a srednja vrednost povećanja 1,7%-40,0%, dok je kod dece uzrasta od 3 do 12 godina stepen seroprotekcije bio 95%-99%, stepen serokonverzije 87%-92%, a srednja vrednost povećanja 17,4-23,3.

Study nr.	Subtype	N	Seroprotection ^a geomean (95%CI)	Seroconversion ^a geomean (95%CI)	Mean Fold Increase ^b geomean (95%CI)
S201.3.118	A-H3N2	83	98 (94 – 100)	70 (60 – 80)	12.4 (8.8 – 17.6)
With thiomersal	A-H1N1	83	84 (77 – 92)	82 (74 – 90)	18.3 (13.9 – 24.2)
	B	83	72 (63 – 82)	67 (57 – 78)	10.3 (7.6 – 14.2)
S201.3.118 Without	A-H3N2	84	98 (94 – 100)	85 (77 – 92)	19.0 (14.1 – 25.7)
Thiomersal	A-H1N1	84	86 (78 – 93)	82 (74 – 90)	22.7 (17.2 – 29.9)
	B	84	77 (68 – 86)	77 (68 – 86)	13.9 (10.6 – 18.3)

^a Percentage and 95% confidence interval ; ^b Geometric mean and 95% confidence interval

Tabela 2. Serološki parametri za studiju S201.3.118

Study nr.	Subtype	N	Seroprotection ^a geomean (95%CI)	Seroconversion ^a geomean (95%CI)	Mean Fold Increase ^b geomean (95%CI)	CHMP require- ment met ^c
Adults (≥ 18 and ≤ 60 years of age)						
S201.3.120	A-H3N2	60	100 (94 – 100)	87 (75 – 94)	14.9 (10.7 – 20.8)	Yes
	A-H1N1	60	100 (94 – 100)	95 (86 – 99)	40.3 (29.7 – 54.7)	
	B	60	100 (94 – 100)	93 (84 – 98)	17.0 (13.4 – 21.5)	
S201.3.123	A-H3N2	53	96 (87 – 100)	87 (75 – 95)	12.3 (8.8 – 17.2)	Yes
	A-H1N1	53	89 (77 – 96)	79 (66 – 89)	15.9 (10.4 – 24.3)	
	B	53	85 (72 – 93)	74 (60 – 85)	8.5 (6.0 – 12.0)	
S201.3.124	A-H3N2	61	97 (89 – 100)	89 (78 – 95)	23.5 (16.6 – 33.1)	Yes
	A-H1N1	61	100 (94 – 100)	80 (68 – 89)	15.9 (10.8 – 23.4)	
	B	61	97 (89 – 100)	77 (65 – 87)	12.4 (8.9 – 17.2)	
S201.3.125	A-H3N2	58	100 (94 – 100)	76 (63 – 86)	11.0 (7.3 – 16.7)	Yes
	A-H1N1	58	88 (77 – 95)	55 (42 – 68)	8.1 (5.2 – 12.8)	
	B	58	90 (79 – 96)	74 (61 – 85)	10.2 (7.2 – 14.4)	
S201.3.126	A-H3N2	59	100 (94 – 100)	41 (28 – 54)	5.0 (3.3 – 7.6)	Yes
	A-H1N1	59	97 (88 – 100)	64 (51 – 76)	11.8 (7.4 – 18.9)	
	B	59	80 (67 – 89)	41 (28 – 54)	4.9 (3.1 – 7.7)	
S201.3.127	A-H3N2	58 ^d	97 (88 – 100)	89 (78 – 96)	48.0 (30.9 – 74.7)	Yes
	A-H1N1	57 ^d	100 (94 – 100)	82 (69 – 91)	22.3 (14.5 – 34.4)	
	B	57 ^d	98 (91 – 100)	66 (52 – 78)	9.5 (5.9 – 15.3)	
S201.3.128	A-H3N2	57	90 (79 – 96)	83 (70 – 91)	33.3 (19.5 – 57.0)	Yes
	A-H1N1	57	100 (94 – 100)	90 (79 – 96)	39.8 (24.7 – 64.1)	
	B	57	93 (83 – 98)	88 (76 – 95)	22.8 (15.2 – 34.2)	
S201.3.130	A-H3N2	52	98 (90 – 100)	92 (82 – 98)	55.1 (36.8 – 82.5)	Yes
	A-H1N1	52	98 (90 – 100)	92 (82 – 98)	46.7 (30.6 – 71.3)	
	B	52	86 (74 – 94)	75 (61 – 86)	16.6 (11.3 – 24.2)	
M13-567	A-H3N2	58	100 (94 – 100)	88 (77 – 95)	29.8 (19.6, 45.1)	Yes
	A-H1N1	58	100 (94 – 100)	81 (69 – 90)	19.1 (12.2, 29.8)	
	B	58	90 (79 – 96)	74 (61 – 85)	15.0 (10.1, 22.3)	
M13-998	A-H3N2	60	98 (91 – 100)	67 (53 – 78)	8.4 (5.7, 12.6)	Yes
	A-H1N1	60	97 (89 – 100)	60 (47 – 72)	9.6 (6.1, 15.2)	
	B	60	83 (72 – 92)	53 (40 – 66)	4.4 (3.1, 6.2)	

^a Percentage and 95% confidence interval ; ^b Geometric mean- and 95% confidence interval

^c At least one of the three criteria was met for each of the three strains

Tabela 3. Serološki parametri na osnovu HI-titra za godišnje studije kod odraslih ispitanika

Study nr.	Subtype	N	Seroprotection ^a geomean (95%CI)	Seroconversion ^a geomean (95%CI)	Mean Fold Increase ^b geomean (95%CI)	CHMP requirement met ^c
Elderly (>60 years of age)						
S201.3.120	A-H3N2	53	96 (87 – 100)	72 (58 – 83)	10.9 (7.2 – 16.4)	yes
	A-H1N1	53	98 (90 – 100)	75 (62 – 86)	9.5 (6.7 – 13.5)	
	B	53	98 (90 – 100)	79 (66 – 89)	9.1 (6.6 – 12.6)	
S201.3.123	A-H3N2	55	100 (94 – 100)	78 (65 – 88)	9.3 (6.5 – 13.5)	yes
	A-H1N1	55	84 (71 – 92)	40 (27 – 54)	3.4 (2.5 – 4.8)	
	B	55	89 (78 – 96)	42 (29 – 56)	4.0 (2.9 – 5.6)	
S201.3.124	A-H3N2	56	93 (83 – 98)	86 (74 – 94)	14.4 (10.1 – 20.6)	yes
	A-H1N1	56	91 (80 – 97)	50 (36 – 64)	4.9 (3.5 – 6.9)	
	B	56	89 (78 – 96)	64 (50 – 77)	5.7 (4.1 – 8.0)	
S201.3.125	A-H3N2	60	95 (86 – 99)	50 (37 – 63)	3.5 (2.7 – 4.5)	yes
	A-H1N1	60	67 (53 – 78)	25 (15 – 38)	2.5 (2.0 – 3.0)	
	B	60	78 (66 – 88)	53 (40 – 66)	4.3 (3.3 – 5.7)	
S201.3.126	A-H3N2	60	100 (94 – 100)	57 (43 – 69)	7.4 (5.0 – 11.1)	yes
	A-H1N1	60	88 (77 – 95)	80 (68 – 89)	23.7 (16.4 – 34.3)	
	B	60	77 (64 – 87)	40 (28 – 53)	5.7 (3.6 – 8.9)	
S201.3.127	A-H3N2	60	95 (86 – 99)	63 (50 – 75)	8.1 (5.6 – 11.6)	yes
	A-H1N1	60	100 (94 – 100)	27 (16 – 40)	2.5 (1.9 – 3.4)	
	B	60	97 (88 – 100)	27 (16 – 40)	2.5 (1.9 – 3.3)	
S201.3.128	A-H3N2	58	88 (77 – 95)	45 (32 – 59)	6.0 (3.6 – 10.0)	yes
	A-H1N1	58	81 (69 – 90)	40 (27 – 53)	4.5 (3.1 – 6.6)	
	B	58	53 (40 – 67)	33 (21 – 46)	2.7 (2.0 – 3.8)	
S201.3.130	A-H3N2	60	97 (88 – 100)	42 (29 – 55)	3.7 (2.7 – 5.0)	yes
	A-H1N1	60	87 (75 – 94)	45 (32 – 58)	3.8 (2.7 – 5.3)	
	B	60	65 (52 – 77)	7 (2 – 16)	1.7 (1.4 – 2.0)	
M13-567	A-H3N2	60	98 (91 – 100)	60 (47 – 72)	9.6 (6.2 – 14.9)	yes
	A-H1N1	60	90 (80 – 96)	55 (42 – 68)	7.3 (5.0 – 10.6)	
	B	60	70 (57 – 81)	43 (31 – 57)	4.8 (3.5 – 6.6)	
M13-998	A-H3N2	58	100 (94 – 100)	41 (29 – 55)	3.1 (2.3 – 4.1)	yes
	A-H1N1	58	100 (94 – 100)	38 (26 – 52)	3.1 (2.3 – 4.1)	
	B	58	67 (54 – 79)	33 (21 – 46)	2.9 (2.0 – 4.1)	

^a Percentage and 95% confidence interval ; ^b Geometric mean- and 95% confidence interval

^c At least one of the three criteria was met for each of the three strains

Tabela 4. Serološki parametri na osnovu HI-titra za godišnje studije kod starijih ispitanika

Vaccine	Subtype	N	Seroprotection ^a geomean (95%CI)	Seroconversion ^a geomean (95%CI)	Mean Fold Increase ^b geomean (95%CI)
Influvac [®]	A-H3N2	125	99 (96 – 100)	75 (67 – 82)	14.4 (10.7 – 19.3)
	A-H1N1	125	89 (82 – 94)	78 (69 – 85)	15.8 (12.6 – 19.9)
	B	125	90 (83 – 94)	76 (68 – 83)	14.7 (11.4 – 19.0)
Fluad [®]	A-H3N2	126	100 (97 – 100)	83 (75 – 89)	17.6 (13.1 – 23.7)
	A-H1N1	126	84 (77 – 90)	69 (60 – 77)	12.0 (9.4 – 15.2)
	B	126	94 (89 – 98)	81 (73 – 87)	16.2 (12.9 – 20.5)
Invivac [®]	A-H3N2	121	100 (97 – 100)	75 (67 – 83)	13.6 (10.1 – 18.1)
	A-H1N1	121	90 (83 – 95)	79 (70 – 85)	13.9 (11.0 – 17.5)
	B	121	94 (88 – 98)	79 (71 – 86)	14.9 (11.6 – 19.1)

^a Percentage and 95% confidence interval ; ^b Geometric mean and 95% confidence interval

Tabela 5. Serološki parametri za studiju S206.3.009

Vaccine	Subtype	N	Seroprotection ^a geomean (95%CI)	Seroconversion ^a geomean (95%CI)	Mean Fold Increase ^b geomean (95%CI)
Children					
Influvac®	A-H3N2	178	98 (95 – 100)	87 (81 – 92)	19.7 (15.7 – 24.7)
	A-H1N1	178	99 (97 – 100)	87 (81 – 91)	17.4 (14.3 – 21.2)
	B	178	95 (91 – 98)	92 (87 – 96)	23.3 (18.7 – 28.9)
Agrippal®	A-H3N2	95	99 (94 – 100)	80 (71 – 88)	11.7 (8.7 – 15.7)
	A-H1N1	95	99 (94 – 100)	82 (73 – 89)	12.9 (9.9 – 16.7)
	B	95	93 (85 – 97)	86 (78 – 92)	15.5 (12.1 – 19.9)
Adults					
Influvac®	A-H3N2	178	93 (88 – 96)	89 (83 – 93)	19.4 (16.1 – 23.5)
	A-H1N1	178	100 (98 – 100)	90 (84 – 94)	11.1 (9.5 – 13.0)
	B	178	98 (95 – 100)	89 (83 – 93)	16.0 (13.1 – 19.5)
Agrippal®	A-H3N2	90	87 (78 – 93)	77 (67 – 85)	13.3 (10.0 – 17.6)
	A-H1N1	90	99 (94 – 100)	72 (62 – 81)	5.5 (4.4 – 6.9)
	B	90	94 (88 – 98)	81 (71 – 89)	10.2 (7.8 – 13.3)
Elderly					
Influvac®	A-H3N2	149	95 (91 – 98)	93 (88 – 97)	40.0 (31.3 – 51.2)
	A-H1N1	149	99 (96 – 100)	79 (72 – 85)	9.4 (7.5 – 11.6)
	B	149	95 (90 – 98)	88 (82 – 93)	18.1 (14.4 – 22.8)
Agrippal®	A-H3N2	73	92 (83 – 97)	84 (73 – 91)	24.8 (17.0 – 36.0)
	A-H1N1	73	100 (95 – 100)	78 (67 – 87)	7.1 (5.5 – 9.1)
	B	73	93 (85 – 98)	77 (65 – 86)	10.7 (7.7 – 15.0)

^a Percentage and 95% confidence interval ; ^b Geometric mean and 95% confidence interval

Tabela 6. Serološki parametri za studiju S201.3.121

Study nr.	Subtype	N	Seroprotection ^a geomean (95%CI)	Seroconversion ^a geomean (95%CI)	Mean Fold Increase ^b geomean (95%CI)
Adults (≥ 18 and ≤ 60 years of age)					
S203.3.013	A-H3N2	500	94 (92 – 96)	64 (60 – 69)	9.3 (8.0 – 10.8)
	A-H1N1	500	90 (87 – 93)	56 (51 – 60)	6.9 (6.0 – 8.0)
	B	500	93 (90 – 95)	48 (43 – 52)	4.8 (4.2 – 5.4)
Elderly ≥ 61 years of age)					
S203.3.013	A-H3N2	503	93 (90 – 95)	40 (36 – 44)	3.9 (3.5 – 4.5)
	A-H1N1	503	72 (68 – 76)	34 (30 – 38)	2.9 (2.6 – 3.2)
	B	503	78 (74 – 82)	31 (27 – 35)	2.6 (2.4 – 2.9)

^a Percentage and 95% confidence interval ; ^b Geometric mean and 95% confidence interval

Tabela 7. Serološki parametri za studiju S203.3.013.

Study nr.	Subtype	N	Seroprotection ^a geomean (95%CI)	Seroconversion ^a geomean (95%CI)	Mean Fold Increase ^b geomean (95%CI)
S203.2.009					
Elderly (>60 years of age)					
Year 1	A-H3N2	206	91 (86 – 95)	71 (65 – 77)	12.8 (10.3 – 16.0)
	A-H1N1	206	76 (69 – 81)	55 (48 – 62)	6.5 (5.4 – 7.9)
	B	206	48 (41 – 55)	37 (31 – 44)	3.9 (3.3 – 4.6)
Year 2^c	A-H3N2	143	93 (88-976)	65.0 (57-73)	8.5 (6.5-11.1)
	A-H1N1	143	60.1 (57-73)	61.1 (52-68)	7.7 (6.1-9.7)
	B	143	35 (27-43)	16.1 (11-23)	1.9 (1.6-2.2)

^a Percentage and 95% confidence interval ; ^b Geometric mean and 95% confidence interval

^c 48 of 143 subjects also received Influvac® in Year 1, the B strain was in same in both seasons

Tabela 8. Serološki parametri za studiju S203.2.009, prva i druga godina

Dugoročna imunogenost

Podaci o dugoročnoj imunogenosti Influvac vakcine su dostupni za 205 ispitanika za period do 6 meseci nakon vakcinacije i za 192 ispitanika za period od godinu dana nakon vakcinacije. PIK titra anti-HA antitela se postiže nakon 3 nedelje posle čega ova vrednost polako počinje da opada, ali se zadržava kontinuirana protekcija od virusa gripa tokom cele sezone virusa influence.

Posebne populacije pacijenata

Pedijatrijska populacija

Postoje ograničeni podaci o upotrebi Influvac vakcine kod pedijatrijske populacije. U priloženoj dokumentaciji nalazi se pet studija u pedijatrijskoj populaciji, opisanih u literaturi, koje su sprovedene sa formulacijom koja sadrži tiomersal i koje potvrđuju efikasnost ove vakcine kod pedijatrijske populacije. Kako je u studiji S201.3.118 pokazano da nema značajnih razlika u imunogenosti i reaktogenosti formulacije sa i bez tiomersala, predstavljeni literaturni podaci se mogu koristiti i za vakcinu koja ne sadrži ovaj konzervans.

Protocol Nr.	Title	Objective	Year of vacci- nation	Study design ^a	N	Data included for assessment of (n)		
						Immuno- genicity/ Efficacy ^b	Reacto- genicity	AE
H201.901	Reactogenicity and immunogenicity of Influvac in high-risk children between 6 months and 4 years of age.	Immunogenicity and safety in high risk children (6 months to 4 years) suffering from chronic respiratory or congenital heart disease.	1994/ 1995	O, R	52	51	52	52
Jansen et al ³⁰	Investigator-initiated in children with history of respiratory tract infections	Evaluate whether influenza vaccination with or without heptavalent pneumococcal conjugate vaccination reduces influenza and acute otitis media	2003-2005	DB, R, MC	384	-	-	-
Bueving et al ³¹	Investigator-initiated in children with asthma	Immunogenicity and safety in children (6 to 18 years) with asthma	1999/2000 2000/2001	PC	347	-	-	-
Schaad et al ³²	Investigator-initiated in children with cystic fibrosis	Immunogenicity and safety 11 young children (1-6 years old) and 53 adolescents (> 6 years old) with cystic fibrosis	1994/ 1995	O, R, AC, MC	64	-	-	-
Ghendon et al ³³	Investigator-initiated field study in (pre-) school children	Immunogenicity and in safety mass immunization program of 40,611 pre-school and school children (3 17 years of age).*	2001/2002	Field study	28,309	-	-	-
Subtotal					29,156			

* Number estimated from publication

Tabela 9. Studije u pedijatrijskoj populaciji sa vakcinom koja sadrži tiomersal

Literaturne studije imunogenosti sprovedene na deci obuhvataju preko 40000 dece i pokazuju uporedive rezultate sa studijama sprovedenim na odraslima.

Bezbednost

Od 6948 ispitanika uključenih u analizu bezbednosti primene vakcine Influvac, zabeležena je pojava *unsolicited* neželjenih događaja kod 4866 ispitanika. Neželjeni događaj koji je zahtevao terapiju i koji se desio do 21 dan nakon vakcinacije prijavljen je kod 599 ispitanika (12,3%). Najčešće prijavljeni neželjeni događaj kod odraslih i starijih ispitanika bila je glavobolja (2,5% kod odraslih, odnosno 1,0% kod starijih). Odrasli i stariji pacijenti sa rizikom prijavili su glavobolju i infekcije gornjih respiratornih puteva (1,2%, odnosno 1,5%). Kod dece sa rizikom po zdravlje samo dva neželjena događaja (kratke febrilne episode praćene kašljom) su bila povezana sa primenom vakcine.

Podaci o reaktogenosti od 1982. godine odnosili su se na lokalna neželjena dejstva (vezana za injekciono mesto) i sistemska neželjena dejstva.

Najčešće lokalne reakcije su bile osetljivost na mestu primene i bol na blagi pritisak kod zdravih odraslih ispitanika (39,1% odnosno 35,0% ispitanika) i starijih ispitanika (17,5% odnosno 9,6% ispitanika). U populaciji odraslih/starijih ispitanika koji su imali neki rizik najčešći je bio bol prilikom blagog pritiska (20,0%), dok je kod dece koja su imala neki rizik bilo crvenilo na injekcionom mestu kod šestoro dece (11,8%), ekhinomikoze (5,9%), induracije (7,8%). Kod zdrave dece prijavljeni su bol u jedanaestoro dece (4,8%) i pruritus kod jednog deteta (0,4%).

Najčešće sistemske reakcije bile su glavobolja i umor i javile su se sa učestalosti od 11,9%, odnosno 14,0% kod odraslih ispitanika, 7,7%, odnosno 7,6% kod starijih ispitanika, 13,8%, odnosno 12,1% kod odraslih/starijih koji su imali neki rizik. Najčešće sistemske reakcije za decu koja su imala neki rizik bile su groznica (27,4%), insomnija i povećana iritabilnost (oba 25,5%), povećano plakanje i gubitak apetita (oba 15,7%), pojačano znojenje i slabost (oba 11,5%). Kod zdrave dece zabeleženi su samo glavodolja i povraćanje (0,4%).

Najčešće prijavljeno neželjeno dejstvo vakcine bez tiomersala (procenjena kod 1353 odrasla pacijenta, 1529 starija pacijenta i 230 dece) je bila glavobolja, kod 1,9% odraslih, 0,7% starijih, dok kod dece nije zabeležena. Sva ostala neželjena dejstva su prijavljena kod manje od 1% ispitanika.

Tokom postmarketinškog praćenja formulacije bez tiomersala, pacijenti su primili preko 200 miliona doza vakcine, dok je prijavljeno ukupno 6076 neželjenih reakcija na lek, od kojih je 3437 spadalo u kategoriju ozbiljnih.

Profil neželjenih reakcija u pedijatrijskoj populaciji bio je sličan profilu zabeleženom kod odraslih ispitanika.

Povoljan bezbednosni profil Influvac vakcine potvrđen je i tokom dugogodišnjeg postmarketinškog praćenja.

Zaključak:

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije je mišljenja da klinički podaci ukazuju da korist od primene vakcine **Influvac** za aktivnu prevenciju gripa, naročito kod osoba koje su pod povećanim rizikom od pratećih komplikacija, kod odraslih i dece uzrasta od 6 meseci prevazilazi rizik.

V PLAN UPRAVLJANJA RIZIKOM (*RISK MANAGEMENT PLAN, RMP*)

Dostavljen je EU Plan upravljanja rizikom (RMP) u kom su opisane aktivnosti farmakovigilance i intervencije čija je svrha identifikacija, karakterizacija, prevencija ili minimiziranje rizika u vezi sa primenom vakcine Influvac.

U okviru bezbednosne specifikacije RMP-a navodi se da nema značajnih identifikovanih, potencijalnih ili pak rizika usled nedostatka informacija, koji bi zahtevali dalju karakterizaciju uz pomoć dodatnih aktivnosti farmakovigilance ili minimizaciju uz pomoć dodatnih mera minimizacije rizika. Svi rizici primene opisani su u informacijama o leku (sažetak karakteristika leka i uputstvo za lek).

VI SVEOBUH VATNI ZAKLJUČAK, PROCENA ODNOSA KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Kvalitet ovog leka se smatra prihvatljivim, ako se koristi u skladu sa uslovima navedenim u SmPC-u. Relevantne karakteristike kvaliteta ovog leka su adekvatno definisane i kontrolišu se na odgovarajući način.

Na osnovu dostupnih podataka, odnos koristi i rizika prilikom primene leka Influvac, 15 mikrograma/doza + 15 mikrograma/doza + 15 mikrograma/doza, suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu u predloženoj indikaciji se smatra prihvatljivim.

Na osnovu dostavljene dokumentacije ALIMS je izdala dozvolu za stavljanje u promet leka Influvac, 15 mikrograma/doza + 15 mikrograma/doza + 15 mikrograma/doza, suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu dana 25.11.2024.

VI DATUM POSLEDNJE REVIZIJE

17.06.2025.