

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

VaxigripTetra, suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Četverovalentno cjepivo protiv influence (fragmentirani virion, inaktivirano)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Sljedeći sojevi virusa influence (inaktivirani, fragmentirani) *:

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

A/Thailand/8/2022 (H3N2)-sličan soj (A/California/122/2022, SAN-022).....15 mikrograma HA**

B/Austria/1359417/2021-sličan soj (B/Michigan/01/2021, divlji tip).....15 mikrograma HA**

B/Phuket/3073/2013-sličan soj (B/Phuket/3073/2013, divlji tip).....15 mikrograma HA**

u jednoj dozi (0,5 ml)

* umnoženi na oplodjenim kokošnjim jajima od zdravih pilećih jata

** hemaglutinin

Ovo cjepivo odgovara preporuci (sjeverna hemisfera) Svjetske Zdravstvene Organizacije (SZO) i preporuci EU za sezonu 2024./2025.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

VaxigripTetra može sadržavati tragove jaja, kao što je ovalbumin, neomicin, formaldehid i oktaksinol-9, koji se koriste tijekom proizvodnje (vidjeti dio 4.3).

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Nakon laganog protresanja, cjepivo je bezbojna, opalescentna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

VaxigripTetra je indiciran za prevenciju bolesti influence koju uzrokuju dva podtipa virusa influence A i dva tipa virusa influence B i koji su sadržani u cjepivu za:

- aktivnu imunizaciju odraslih, uključujući i trudnice, i djece starije od 6 mjeseci
- pasivnu zaštitu novorođenčadi od rođenja do 6 mjeseci starosti nakon cijepljenja trudnica (vidjeti dijelove 4.4, 4.6 i 5.1)

Primjena cjepiva VaxigripTetra treba se temeljiti na službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Na temelju kliničkog iskustva s trovalentnim cjepivom, preporučuje se godišnje docjepljivanje cjepivom protiv influence s obzirom na trajanje imuniteta koji pruža cjepivo i zato što se cirkulirajući sojevi virusa influence mogu promijeniti od godine do godine.

Odrasli: jedna doza od 0,5 ml.

Pedijatrijska populacija

- Djeca u dobi od 6 mjeseci do 17 godina: jedna doza od 0,5 ml.
Za djecu mlađu od 9 godina koja nisu prethodno cijepljena, druga doza od 0,5 ml mora se dati u razmaku od najmanje 4 tjedna.
- Novorođenčad mlađa od 6 mjeseci: sigurnost i djelotvornost primjene cjepiva VaxigripTetra (za aktivnu imunizaciju) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.
- Pasivna zaštita: jedna doza od 0,5 ml primijenjena trudnicama može zaštititi novorođenčad od rođenja do 6 mjeseci starosti. Međutim, neće sva novorođenčad biti zaštićena (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Cjepivo se mora primijeniti intramuskularno ili supkutano.

Preporučena mjesta za intramuskularnu primjenu su anterolateralna regija bedra (ili deltoidni mišić ako je mišićna masa primjerena) u djece u dobi od 6 mjeseci do 35 mjeseci ili deltoidni mišić u djece u dobi od 36 mjeseci i odraslih.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka.

Za upute o pripremi cjepiva prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. ili na bilo koje sastojke koji mogu biti prisutni u tragovima kao što su jaja (ovalbumin i pileći proteini), neomicin, formaldehid i oktaksinol-9.

Cijepljenje se treba odgoditi u slučaju umjerene ili ozbiljne bolesti praćene vrućicom ili akutne bolesti.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

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

Kao i kod svih cjepiva koja se injiciraju, potrebno je osigurati brzu dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora za slučaj anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

VaxigripTetra ne smije se ni u kojem slučaju primijeniti intravaskularno.

Kao i sva ostala cjepiva koja se primjenjuju intramuskularno, ovo cjepivo treba pažljivo primjenjivati u osoba s trombocitopenijom ili poremećajem zgrušavanja krvi jer prilikom intramuskularne primjene može doći do krvarenja.

Sinkopa (nesvjestica) se može pojaviti nakon, ili čak prije, bilo kojeg cijepljenja kao psihogena reakcija na ubod igle. Potrebno je osigurati postojanje i provođenje procedura za sprječavanje ozljeda uzrokovanih nesvjesticom te za zbrinjavanje sinkopalnih reakcija.

VaxigripTetra je predviđen za pružanje zaštite od onih sojeva virusa influence od kojih je cjepivo pripremljeno.

Kao i kod ostalih cjepiva, cijepljenje cjepivom VaxigripTetra možda neće zaštititi sve cijepljene osobe.

U pogledu pasivne zaštite, moguće je da neće sva novorođenčad mlađa od 6 mjeseci koju su rodile žene cijepljene tijekom trudnoće neće biti zaštićena (vidjeti dio 5.1).

Kod bolesnika s endogenom ili jatrogenom imunosupresijom stvaranje antitijela može biti nedostatno.

Utjecaj na rezultate seroloških testova
Vidjeti dio 4.5.

VaxigripTetra sadrži kalij i natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija i manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi tj. zanemarive količine kalija i natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s cjepivom VaxigripTetra.

Temeljem kliničkog iskustva s cjepivom Vaxigrip, cjepivo VaxigripTetra može se primijeniti istovremeno s drugim cjepivima. U slučaju istovremene primjene, cjepiva se moraju primijeniti na različita mjesta primjene koristeći odvojene štrcaljke.

Kod bolesnika na imunosupresivnoj terapiji moguć je smanjen imunološki odgovor.

Nakon cijepljenja protiv influence, primijećeni su lažno pozitivni rezultati seroloških testova prilikom primjene ELISA metode za dokazivanje antitijela 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 cijepljenja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Trudnice su pod povećanim rizikom od komplikacija uzrokovanih influencom, uključujući prijevremene trudove i porođaj, hospitalizaciju prilikom poroda i smrt te bi trebale primiti cjepivo protiv influence.

VaxigripTetra može se koristiti u svim stadijima trudnoće.

Veća količina podataka o sigurnosti inaktiviranih cjepiva protiv influence je raspoloživa za drugo i treće tromjesečje u odnosu na prvo tromjesečje. Podaci o primjeni inaktiviranog cjepiva protiv influence širom svijeta, uključujući VaxigripTetra i Vaxigrip (trovalentno inaktivirano cjepivo protiv influence) ne ukazuju na bilo kakve štetne posljedice cijepljenja za majku i fetus. To je odgovaralo rezultatima primijećenim u jednom kliničkom ispitivanju u kojem su cjepiva VaxigripTetra i Vaxigrip primijenjena trudnicama tijekom drugog ili trećeg tromjesečja (230 izloženih trudnoća i 231 porod žive djece za VaxigripTetra i 116 izloženih trudnoća i 119 poroda žive djece za Vaxigrip). Podaci iz četiri klinička ispitivanja trovalentnog inaktiviranog cjepiva protiv influence (Vaxigrip cjepivo koje ne sadrži tiomersal) primijenjeno trudnicama tijekom drugog ili trećeg tromjesečja (više od 5000 izloženih trudnoća i više od 5000 poroda žive djece koja su praćena otprilike 6 mjeseci nakon rođenja) nisu ukazali na bilo kakve štetne posljedice cijepljenja za fetus, novorođenčad i majku.

U kliničkim ispitivanjima provedenim u Južnoj Africi i Nepalju nije bilo značajnih razlika između cjepiva Vaxigrip i skupina koje su primale placebo s obzirom na posljedice za fetus, novorođenčad i majku (uključujući i pobačaj, mrtvorodenčad, prijevremeni porod i nisku porođajnu težinu).

U ispitivanju koje je provedeno u Maliju nije bilo značajnih razlika između skupine koje je primila cjepivo Vaxigrip i skupine koja je primila kontrolno cjepivo (četverovalentno konjugirano meningokokokalno cjepivo) s obzirom na stopu prijevremenog poroda, stopu mrtvorodenčadi i stopu niske porođajne težine/male veličine novorođenčeta za gestacijsku dob.

Za više informacija, vidjeti dijelove 4.8 i 5.1.

Jedno provedeno ispitivanje na životinjama ne ukazuje na izravan ili neizravan štetan učinak cjepiva VaxigripTetra na trudnoću, razvoj zametka ili ploda ili rani poslijeporođajni razvoj.

Dojenje

Cjepivo VaxigripTetra se smije primijeniti za vrijeme dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o plodnosti u ljudi. Jedno ispitivanje provedeno na životinjama nije upućivalo na štetne učinke cjepiva VaxigripTetra na plodnost u žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost cjepiva VaxigripTetra procijenjena je u šest kliničkih ispitivanja, u kojima je 3040 odraslih u dobi od 18 do 60 godina, 1392 odraslih starijih od 60 godina i 429 djece u dobi od 9 do 17 godina, primilo jednu dozu cjepiva VaxigripTetra i 884 djece u dobi od 3 do 8 godina koja su primila jednu ili dvije doze cjepiva VaxigripTetra ovisno o njihovoj povijesti cijepjenja i 1614 djece u dobi od 6 do 35 mjeseci koja su primila dvije doze (0,5 ml) cjepiva VaxigripTetra.

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

Najčešće prijavljivane nuspojave nakon cijepjenja kod svih populacija, uključujući cijelu skupinu djece u dobi od 6 do 35 mjeseci, bile su bol na mjestu primjene (između 52,8 % i 56,5 % u djece u dobi od 3 do 17 godina i u odraslih osoba, 26,8 % u djece u dobi od 6 do 35 mjeseci te 25,8 % u starijih osoba). U podskupini djece u dobi manjoj od 24 mjeseca razdražljivost (32,3 %) je bila najčešće prijavljivana nuspojava.

U podskupini djece u dobi od 24 do 35 mjeseci, malaksalost (26,8 %) je bila najčešće prijavljivana nuspojava.

Ostale najčešće prijavljene nuspojave nakon cijepjenja bile su:

- U odraslih osoba: glavobolja (27,8 %), mijalgija (23 %) i malaksalost (19,2 %),
- U starijih osoba: glavobolja (15,6 %) i mijalgija (13,9 %),
- U djece u dobi od 9 do 17 godina: mijalgija (29,1 %), glavobolja (24,7 %), malaksalost (20,3 %) i otekline na mjestu primjene (10,7 %),
- U djece u dobi od 3 do 8 godina: malaksalost (30,7 %), mijalgija (28,5 %), glavobolja (25,7 %), otekline na mjestu primjene (20,5 %), eritem na mjestu primjene (20,4 %), otvrdnuće na mjestu primjene (16,4 %), drhtanje (11,2 %),

- U sve djece u dobi od 6 do 35 mjeseci: vrućica (20,4 %) i eritem na mjestu primjene (17,2 %),
- U djece mlađe od 24 mjeseca: gubitak apetita (28,9 %), neuobičajeno plakanje (27,1 %), povraćanje (16,1 %) i omamljenost (13,9 %)
- U djece u dobi od 24 do 35 mjeseci: glavobolja (11,9 %) i mijalgija (11,6 %).

Sveukupno, nuspojave su u pravilu bile manje česte u starijih osoba nego u odraslih i djece.

Tablični prikaz nuspojava

Niže navedeni podaci sažimaju učestalost nuspojava koje su zabilježene nakon cijepljenja cjepivom VaxigripTetra tijekom kliničkih ispitivanja i praćenjem nakon stavljanja cjepiva u promet širom svijeta.

Nuspojave su razvrstane prema učestalosti pojavljivanja sukladno sljedećem pravilu:

Vrlo često ($\geq 1/10$);

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$);

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$);

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$);

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$);

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka): nuspojave su prikupljene nakon stavljanja cjepiva VaxigripTetra u promet na temelju spontanijh prijava. Budući da su ove reakcije prijavljene dobrovoljno iz populacije nepoznate veličine, nije moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost.

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su poredane u padajućem nizu prema stupnju ozbiljnosti.

Odrasli i starije osobe

Niže prikazani sigurnosni profil temelji se na:

- podacima koji su dobiveni u ispitivanju provedenom na više od 3040 odraslih osoba u dobi od 18 do 60 godina i 1392 osobe starije od 60 godina.
- podacima koji su dobiveni praćenjem nakon stavljanja cjepiva u promet širom svijeta (*)

NUSPOJAVA	UČESTALOST
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
Limfadenopatija ⁽¹⁾	Manje često
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
Preosjetljivost ⁽¹⁾ , alergijske reakcije kao što su angioedem ⁽¹⁾ alergijski dermatitis ⁽¹⁾ , generalizirani svrbež ⁽¹⁾ , koprivnjača ⁽¹⁾ , svrbež ⁽²⁾ , eritem	Rijetko
Anafilaktičke reakcije	Nepoznato*
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
Glavobolja	Vrlo često
Omaglica ⁽³⁾	Manje često
Parestezija, somnolencija,	Rijetko
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
Navale vrućine ⁽⁴⁾	Manje često
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</i>	
Dispneja ⁽¹⁾	Rijetko
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
Proljev, mučnina ⁽⁵⁾	Manje često
<i>Poremećaji kože i potkožnog sustava</i>	
Hiperhidroza	Rijetko
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
Mijalgija	Vrlo često
Artralgija ⁽¹⁾	Rijetko
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
Malaksalost ⁽⁶⁾	Vrlo često

Bol na mjestu primjene	
Drhtanje, vrućica ⁽²⁾	Često
Eritem na mjestu primjene, oteklina na mjestu primjene, otvrdnuće na mjestu primjene	
Umor	Manje često
Ekhimoza na mjestu primjene, svrbež na mjestu primjene, toplina na mjestu primjene	
Astenija, bolest slična gripi	Rijetko
Nelagoda na mjestu primjene ⁽¹⁾	

⁽¹⁾ U odraslih osoba

⁽²⁾ Manje često u starijih osoba

⁽³⁾ Rijetko u odraslih osoba

⁽⁴⁾ U starijih osoba

⁽⁵⁾ Rijetko u starijih osoba

⁽⁶⁾ Često u starijih osoba

Pedijatrijska populacija

Niže prikazani sigurnosni profil temelji se na:

- podacima od 429 djece u dobi od 9 do 17 godina koja su primila jednu dozu cjepiva VaxigripTetra i od 884 djece u dobi od 3 do 8 godina koja su primila jednu ili dvije doze cjepiva VaxigripTetra ovisno o njihovoj povijesti cijepljenja protiv influence
- podacima koji su dobiveni praćenjem nakon stavljanja cjepiva u promet širom svijeta (*).

NUSPOJAVE	UČESTALOST
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Trombocitopenija ⁽¹⁾	Manje često
Poremećaji imunološkog sustava	
Alergijske reakcije (uključujući i anafilaktičke reakcije)	Nepoznato*
Psihijatrijski poremećaji	
Jadikovanje ⁽²⁾ , nemir ⁽²⁾	Manje često
Poremećaji živčanog sustava	
Glavobolja	Vrlo često
Omaglica ⁽²⁾	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	
Proljev, povraćanje ⁽²⁾ , bolovi u gornjem dijelu trbuha ⁽²⁾	Manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Mijalgija	Vrlo često
Artralgija ⁽²⁾	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Malaksalost, drhtanje ⁽³⁾	Vrlo često
Bol na mjestu primjene, oteklina na mjestu primjene, eritem na mjestu primjene ⁽³⁾ , otvrdnuće na mjestu primjene ⁽³⁾	
Vrućica	Često
Ekhimoza na mjestu primjene	Manje često
Umor ⁽²⁾ , Toplina na mjestu primjene ⁽²⁾ , svrbež na mjestu primjene ⁽⁴⁾	

⁽¹⁾ Prijavljeno kod jednog djeteta u dobi od 3 godine

⁽²⁾ Prijavljeno u djece u dobi od 3 do 8 godina

⁽³⁾ Često u djece u dobi od 9 do 17 godina

⁽⁴⁾ Prijavljeno u djece u dobi od 9 do 17 godina

Niže prikazani sigurnosni profil temelji se na:

- podacima od 1614 djece u dobi od 6 do 35 mjeseci koja su primila dvije doze cjepiva VaxigripTetra
- podacima iz koji su dobiveni praćenjem nakon stavljanja cjepiva u promet širom svijeta (*).

NUSPOJAVE	UČESTALOST
Poremećaji imunološkog sustava	

Preosjetljivost	Manje često
Alergijske reakcije kao što su generalizirani svrbež, papularni osip	Rijetko
Anafilaktičke reakcije	Nepoznato*
Poremećaji živčanog sustava	
Glavobolja ⁽¹⁾	Vrlo često
Poremećaji probavnog sustava	
Povraćanje ⁽²⁾	Vrlo često
Proljev	Manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Mijalgija ⁽³⁾	Vrlo često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Razdražljivost ⁽⁴⁾ , gubitak apetita ⁽⁴⁾ , neuobičajeno plakanje ⁽⁵⁾ , malaksalost ⁽³⁾ , vrućica, omamljenost ⁽⁵⁾ Bol/osjetljivost na mjestu primjene, eritem na mjestu primjene	Vrlo često
Drhtanje ⁽¹⁾ Otvrdnuće na mjestu primjene, oteklina na mjestu primjene, ekhimoza na mjestu primjene	Često
Bolest nalik gripi Osip na mjestu primjene, svrbež na mjestu primjene	Rijetko

⁽¹⁾ Prijavljeno u djece u dobi ≥ 24 mjeseca

⁽²⁾ Manje često u djece u dobi ≥ 24 mjeseca

⁽³⁾ Rijetko u djece u dobi < 24 mjeseca

⁽⁴⁾ Rijetko u djece u dobi ≥ 24 mjeseca

⁽⁵⁾ Prijavljeno u djece u dobi < 24 mjeseca

Sigurnosni profil cjepiva VaxigripTetra u djece u dobi od 6 mjeseci do 8 godina bio je sličan nakon prve i druge injekcije s trendom niže učestalosti nuspojave u djece od 6 do 35 mjeseci nakon druge injekcije u usporedbi s prvom injekcijom.

Nuspojave

Sljedeće nuspojave prijavljene su nakon stavljanja u promet cjepiva Vaxigrip. Uzročna povezanost s cjepivom VaxigripTetra nije ustanovljena.

- **Poremećaji krvi i limfnog sustava**

Prolazna trombocitopenija ⁽¹⁾, limfadenopatija ⁽¹⁾

- **Poremećaji živčanog sustava**

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

- **Krvožilni poremećaji**

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

⁽¹⁾ Ove su nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja samo u određenim dobnim skupinama (vidjeti tablični prikaz nuspojave).

Ostale posebne populacije

Sigurnosni profil cjepiva VaxigripTetra praćen tijekom kliničkog ispitivanja na ograničenom broju ispitanika s komorbiditetima ne razlikuje se od onog koji je primijećen u općoj populaciji. Također, ispitivanja provedena s cjepivom Vaxigrip nisu pokazala veće razlike u sigurnosnom profilu kod ispitanika kojima je transplantiran bubreg i kod astmatičnih bolesnika.

- Trudnice

U kliničkim ispitivanjima provedenim na trudnicama u Južnoj Africi i Maliju sa cjepivom Vaxigrip (vidjeti dijelove 4.6 i 5.1) učestalost lokalnih i sistemskih reakcija prikupljenih putem poticanog prijavljivanja unutar 7 dana nakon primjene cjepiva bila je u skladu s onom prijavljenom u odrasloj populaciji tijekom kliničkih ispitivanja s cjepivom Vaxigrip. U ispitivanju provedenom u Južnoj Africi, lokalne reakcije su bile učestalije u skupini koja je primila Vaxigrip u odnosu na skupinu koja je primila placebo u HIV pozitivnoj i u HIV negativnoj kohorti. Nisu prijavljene druge značajne razlike u poticanim prijavama reakcija između skupine koja je primila cjepivo Vaxigrip i skupine koja je primila placebo u obje kohorte.

U kliničkom ispitivanju provedenom s cjepivom VaxigripTetra na trudnicama u Finskoj (vidjeti dijelove 4.6 i 5.1) učestalosti lokalnih i sistemskih reakcija prikupljenih putem poticanog prijavljivanja unutar 7 dana nakon primjene cjepiva VaxigripTetra odgovarale su onima prijavljenim u odrasloj populaciji žena koje nisu trudne tijekom kliničkih ispitivanja s cjepivom VaxigripTetra, iako su za neke nuspojave bile veće (bol na mjestu primjene, malaksalost, drhtanje, glavobolja, mijalgija).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Prijavljeni su slučajevi primjene doze cjepiva VaxigripTetra više od preporučene (predoziranje). Nuspojave koje su prijavljene odgovarale su poznatom sigurnosnom profilu cjepiva VaxigripTetra opisanom u dijelu 4.8.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

VaxigripTetra omogućuje aktivnu imunizaciju protiv četiri soja virusa influence (dva A podtipa i dva B tipa) koji su sadržani u cjepivu.

VaxigripTetra potiče stvaranje humoralnih antitijela protiv hemaglutinina unutar 2 do 3 tjedna. Ta antitijela neutraliziraju virus influence.

Specifične razine titra antitijela inhibicije hemaglutinacije (engl. *hemagglutination-inhibition*, IH) nakon cijepjenja inaktiviranim cjepivom protiv virusa influence nisu povezane sa zaštitom od influence, ali titar antitijela IH korišten je kao mjera aktivnosti cjepiva. U nekim ispitivanjima na ljudima, titar antitijela IH od $\geq 1:40$ bio je povezan sa zaštitom od influence u do 50 % ispitanika.

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

Godišnje docjepljivanje s cjepivom VaxigripTetra nije ispitivano. Međutim, na temelju kliničkog iskustva s trovalentnim cjepivom, preporučuje se godišnje cijepljenje cjepivom protiv influence s obzirom na trajanje imuniteta koji pruža cjepivo i zato što se cirkulirajući sojevi virusa influence mijenjaju od godine do godine.

Djelotvornost cjepiva VaxigripTetra

Pedijatrijska populacija

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

Randomizirano ispitivanje kontrolirano placebom provedeno je u 4 regije (Afrika, Azija, Latinska Amerika i Europa) tijekom 4 sezone influence, u više od 5400 djece u dobi od 6 do 35 mjeseci koja su primila dvije doze (0,5 ml) cjepiva VaxigripTetra (N=2722) ili placebo (N=2717) u razmaku od 28 dana kako bi se procijenila djelotvornost cjepiva VaxigripTetra u prevenciji laboratorijski potvrđene bolesti influence koja je uzrokovana bilo kojim sojem A i/ili B te sličnim sojevima koji se nalaze u cjepivu (kao što je određeno sekvencioniranjem).

Laboratorijski potvrđena bolest influence je bila definirana kao bolest nalik influenci (ILI) [pojava vrućice $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (koja traje najmanje 24 sata) istovremeno s pojavom barem jednog od sljedećih simptoma: kašalj, nazalna kongestija, rinoreja, faringitis, otitis, povraćanje ili proljev] koja je laboratorijski potvrđena lančanom reakcijom polimeraze reverzne transkriptaze (RT-PCR) i/ili virusnom kulturom.

Tablica 1: Stope napadaja influence i djelotvornost cjepiva VaxigripTetra protiv laboratorijski potvrđene bolesti influence u djece u dobi od 6 do 35 mjeseci

	VaxigripTetra (N=2584)		Placebo (N=2591)		Djelotvornost
	N	Stopa napadaja influence (%)	n	Stopa napadaja influence (%)	% (dvostrani 95 % CI)
Laboratorijski potvrđena bolest influence uzrokovana:					
- bilo kojim tipom influence tipa A ili B	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24; 61,66)
- virusnim sojevima sličnim onima koji su sadržani u cjepivu	26	1,01	85	3,28	69,33 (51,93; 81,03)

N: broj ispitane djece (cijela skupina)

n: broj ispitanika koji ispunjavaju navedeni kriterij

CI: interval pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*)

Također, unaprijed definirana komplementarna analiza pokazala je da je VaxigripTetra spriječio 56,6% (95% CI: 37,0; 70,5) laboratorijski potvrđenih teških bolesti influence uzrokovanih bilo kojim sojem te 71,7% (95% CI: 43,7; 86,9) laboratorijski potvrđenih teških bolesti influence uzrokovanih sojevima koji su slični onima u cjepivu. Nadalje, za ispitanike koji su primali cjepivo VaxigripTetra bilo je 59,2% (95% CI: 44,4; 70,4) manje vjerojatno da će oboljeti od influence koja zahtijeva medicinsko zbrinjavanje nego za ispitanike koji su primali placebo.

Laboratorijski potvrđene teške bolesti influence bile su definirane kao bolest nalik influenci koja je laboratorijski potvrđena RT-PCR-om i/ili virusnom kulturom s najmanje jednim od sljedećih simptoma:

- vrućica $> 39,5^{\circ}\text{C}$ za ispitanike u dobi < 24 mjeseca ili $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ za ispitanike u dobi ≥ 24 mjeseca,
- i/ili najmanje jedan značajan simptom bolesti nalik influenci koji ometa dnevnu aktivnost (kašalj, rinoreja, faringitis, otitis, povraćanje, proljev),

- i/ili jedan od sljedećih događaja: akutna upala srednjeg uha, akutna infekcija donjeg dijela dišnog sustava (pneumonija, bronhiolitis, bronhitis, krup), hospitalizacija bolesnika.

- Djeca u dobi od 3 do 8 godina (aktivna imunizacija)

Na temelju imunoloških odgovora opaženih u djece u dobi od 3 do 8 godina, očekuje se da će djelotvornost cjepiva VaxigripTetra u ovoj populaciji biti barem slična djelotvornosti opaženoj u djece od 6 do 35 mjeseci (vidjeti „Djeca u dobi od 6 do 35 mjeseci“ iznad i „Imunogenost cjepiva VaxigripTetra“ ispod).

- Novorođenčad mlađa od 6 mjeseci koju su rodile žene cijepljene tijekom trudnoće (pasivna zaštita)

Novorođenčad mlađa od 6 mjeseci pod većim je rizikom od influence koja rezultira visokim stopama hospitalizacije. Međutim, cjepiva protiv influence nisu indicirana za aktivnu imunizaciju u toj dobnoj skupini.

Djelotvornost nije ispitivana u novorođenčadi žena cijepljenih sa jednom dozom cjepiva VaxigripTetra od 0,5 ml tijekom drugog ili trećeg tromjesečja, međutim dokazana je djelotvornost u novorođenčadi žena cijepljenih sa jednom dozom trovalentnog inaktiviranog cjepiva protiv influence (Vaxigrip) od 0,5 ml tijekom drugog ili trećeg tromjesečja i može se ekstrapolirati na VaxigripTetra. Djelotvornost trovalentnog inaktiviranog cjepiva protiv influence (Vaxigrip) u novorođenčadi žena cijepljenih u prvom tromjesečju nije ispitivan u tim ispitivanjima. Potrebna cijepljenja protiv influence ne treba odgoditi u prvom tromjesečju (vidjeti dio 4.6).

U randomiziranim, kontroliranim ispitivanjima faze IV provedenim u Maliju, Nepal i Južnoj Africi otprilike 5000 trudnica je primilo Vaxigrip (trovalentno inaktivirano cjepivo bez tiomersala) i otprilike 5000 trudnica je primilo placebo ili kontrolno cjepivo (četverovalentno konjugirano meningokokalno cjepivo) tijekom drugog ili trećeg tromjesečja. Djelotvornost cjepiva protiv laboratorijski potvrđene influence u trudnica je procijenjena kao sekundarna mjera ishoda u sva tri ispitivanja.

Ispitivanja provedena u Maliju i Južnoj Africi su pokazala djelotvornost cjepiva Vaxigrip u prevenciji influence u trudnica nakon cijepljenja tijekom drugog ili trećeg tromjesečja (vidjeti Tablicu 2). U ispitivanju provedenom u Nepal, djelotvornost cjepiva Vaxigrip u prevenciji influence u trudnica nakon cijepljenja tijekom drugog i trećeg tromjesečja nije dokazana.

Tablica 2: Stopa napadaja influence i učinkovitost cjepiva Vaxigrip protiv laboratorijski potvrđene influence u trudnica

	Stopa napadaja influence (bilo koji A ili B tip influence) % (n/N)		Djelotvornost cjepiva Vaxigrip % (95 % CI)
	TIV	Kontrola*	
Mali	0,5 (11/2108)	1,9 (40/2085)	70,3 (42,2 to 85,8)
	TIV	Placebo	
Južna Afrika	1,8 (19/1062)	3,6 (38/1054)	50,4 (14,5 to 71,2)

*meningokokalno cjepivo

N: broj trudnica uključenih u analizu

n: broj ispitanika sa laboratorijski potvrđenom influencom

CI: interval pouzdanosti

U istim randomiziranim, kontroliranim ispitivanjima faze IV koja su provedena u Maliju, Nepal i Južnoj Africi 4530 od 4898 (92 %) novorođenčadi žena koje su primile Vaxigrip (trovalentno inaktivirano cjepivo bez tiomersala) i 4532 od 4868 (93 %) novorođenčadi žena koje su primile

placebo ili kontrolno cjepivo (četverovalentno konjugirano meningokokalno cjepivo) (vidjeti tablicu 3) tijekom drugog ili trećeg tromjesečja je praćeno do otprilike 6 mjeseci starosti.

Ispitivanja su potvrdila djelotvornost cjepiva Vaxigrip za prevenciju influence u novorođenčadi žena cijepljenih tijekom drugog i trećeg tromjesečja od rođenja pa sve do otprilike 6 mjeseci starosti. Žene u prvom tromjesečju trudnoće nisu bile uključene u ova ispitivanja te djelotvornost cjepiva Vaxigrip u novorođenčadi žena cijepljenih tijekom prvog tromjesečja nije mogla biti procijenjena.

Tablica 3: Stope napadaja influence i djelotvornost cjepiva Vaxigrip protiv laboratorijski potvrđene influence u novorođenčadi čije su majke cijepljene tijekom trudnoće

	Stopa napadaja influence (bilo koji A ili B tip influence) % (n/N)		Djelotvornost cjepiva Vaxigrip % (95 % CI)
	TIV	Kontrola*	
Mali	2,4 (45/1866)	3,8 (71/1869)	37,3 (7,6 do 57,8)
	TIV	Placebo	
Nepal	4,1 (74/1820)	5,8 (105/1826)	30,0 (5 do 48)
Južna Afrika	1,9 (19/1026)	3,6 (37/1023)	48,8 (11,6 do 70,4)

*meningokokalno cjepivo

N: broj trudnica uključenih u analizu

n: broj ispitanika sa laboratorijski potvrđenom influencom

CI: interval pouzdanosti

Podaci o djelotvornosti cjepiva upućuju na smanjenje zaštite u novorođenčadi čije su majke cijepljenje tijekom trudnoće nakon rođenja.

U ispitivanju provedenom u Južnoj Africi učinkovitost cjepiva bila je najveća u novorođenčadi u dobi od 8 tjedana ili mlađe (85,6 % [95 % CI, 38,3-98,4]) te se smanjila tijekom vremena. Djelotvornost cjepiva je bila 25,5 % (95% CI, -67,9 do 67,8) u novorođenčadi od 8-16 tjedana starosti i 30,4 % (95% CI, -154,9 do 8,6) u novorođenčadi 16-24 tjedana starosti.

U ispitivanju provedenom u Maliju je također uočen trend veće djelotvornosti inaktiviranog trovalentnog cjepiva protiv influence u novorođenčadi tijekom prva 4 mjeseca nakon rođenja, sa smanjenjem djelotvornosti unutar 5. mjeseca nakon praćenja i značajnim padom unutar 6. mjeseca nakon čega zaštita više nije bila prisutna.

Prevenција od bolesti influence može se očekivati samo ako je novorođenčad bila izložena sojevima sadržanim u cjepivu koje je primijenjeno majci.

Imunogenost cjepiva VaxigripTetra

Klinička ispitivanja provedena na odraslim osobama u dobi od 18 do 60 godina, na osobama starijim od 60 godina, djeci u dobi od 3 do 8 godina i djeci u dobi od 6 do 35 mjeseci procijenila su imunološki odgovor cjepiva VaxigripTetra s obzirom na IH geometrijsku sredinu titra antitijela (engl. *Geometric mean antibody titer*, GMT) na dan 21 (za odrasle) i dan 28 (za djecu), IH stopu serokonverzije (porast recipročnog titra za četiri puta ili promjena od nemjerljive vrijednosti [<10] do recipročnog titra od ≥ 40), i IH GMTR (titar prije i poslije cijepljenja).

Kliničko ispitivanje provedeno na odraslim osobama u dobi od 18 do 60 godina i djece u dobi od 9 do 17 godina, opisalo je imunološki odgovor na cjepivo VaxigripTetra s obzirom na IH (GMT) na dan 21. Drugo kliničko ispitivanje provedeno na djeci u dobi od 9 do 17 godina opisalo je imunološki odgovor na cjepivo VaxigripTetra.

Kliničko ispitivanje provedeno na trudnicama opisalo je imunološki odgovor na cjepivo VaxigripTetra s obzirom na IH GMT na 21. dan, IH stopu serokonverzije i IH GMTR nakon jedne primijenjene doze tijekom drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće. U ovom ispitivanju pri porodu je procijenjen prijenos preko posteljice s obzirom na IH GMT u majčinoj krvi, u krvi iz pupčane vrpce i iz omjera krvi iz pupčane vrpce i majčine krvi.

VaxigripTetra je izazvao značajni imunološki odgovor na 4 soja virusa influence koja su sadržana u cjepivu.

Odrasli i starije osobe

Ukupno je 832 odraslih osoba u dobi od 18 do 60 godina i 831 osoba starijih od 60 godina bilo ispitano s obzirom na imunološki odgovor nakon jedne doze cjepiva VaxigripTetra.

Rezultati imunogenosti su prikazani u tablici u nastavku:

Tablica 4: Rezultati imunogenosti u odraslih od 18 do 60 godina i u osoba starijih od 60 godina

Antigen soja	Dob od 18 do 60 godina	Stariji od 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)^(d)		
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 s dostupnim podacima za promatranu mjeru ishoda

GMT: Geometrijska sredina titra (engl. *Geometric Mean Titer*)

(a) N=833 za dobnu skupinu između 18 i 60 godina

(b) N=832 za dobnu skupinu iznad 60 godina

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

(d) GMTR: Geometrijska sredina individualnih omjera titara (titra prije i poslije cijepljenja)

Trudnice i prijenos preko posteljice

Ukupno je 230 trudnica primilo cjepivo VaxigripTetra tijekom drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće (od 20. do 32. tjedna trudnoće).

Rezultati imunogenosti dobiveni IH metodom u trudnica, 21 dan nakon cijepljenja cjepivom VaxigripTetra prikazani su u tablici 5.

Tablica 5: Rezultati imunogenosti dobiveni IH metodom u trudnica, 21 dan nakon cijepljenja cjepivom VaxigripTetra

Antigen soja	QIV 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 s dostupnim podacima za promatrane mjere ishoda

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

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

(b) GMTR: Geometrijska sredina individualnih omjera titara (titra prije i poslije cijepljenja)

Opisna ocjena imunogenosti IH metodom pri porodu, u uzorku krvi majke (BL03M), u uzorku krvi iz pupčane vrpce (BL03B) te iz prijenosa preko posteljice (BL03B/BL03M) prikazana je u tablici 6.

Tablica 6: Opisna ocjena imunogenosti cjepiva VaxigripTetra pri porodu dobivena IH metodom

Antigen soja	Četveroalentno cjepivo protiv influence 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)
	Prijenos 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 s dostupnim podacima za promatrane mjere ishoda: žene koje su primile četverovalentno cjepivo protiv influence te rodile najmanje 2 tjedna nakon cijepljenja, uz dostupnu krv iz pupčane vrpce i majčinom krvi s poroda.

*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, vrijednost njezinog titra računa se X puta

Pri porodu veća razina antitijela u uzorku krvi iz pupčane vrpce u usporedbi s uzorkom majčine krvi odgovara prijenosu antitijela preko posteljice s majke na novorođenče nakon što su majke cijepljene cjepivom VaxigripTetra tijekom drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće.

Ovi podaci odgovaraju pasivnoj zaštiti koja je dokazana u novorođenčadi od rođenja do starosti od približno 6 mjeseci nakon što su majke cijepljene cjepivom Vaxigrip tijekom drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće u ispitivanjima provedenim u Maliju, Nepal i Južnoj Africi (vidjeti dio Djelotvornost cjepiva VaxigripTetra).

Pedijatrijska populacija

- Djeca u dobi od 9 do 17 godina:

Na ukupnom broju od 429 djece u dobi od 9 do 17 godina koja su primila jednu dozu cjepiva VaxigripTetra, imunološki odgovor na 4 soja virusa sadržana u cjepivu je bio sličan imunološkom odgovoru u odraslih osoba u dobi od 18 do 60 godina.

- Djeca u dobi od 6 mjeseci do 8 godina:

Ukupno je 863 djece u dobi od 3 do 8 godina primilo jednu ili dvije doze cjepiva VaxigripTetra, ovisno o njihovoj povijesti cijepljenja protiv influence.

Djeca koja su primila jednu ili dvije doze cjepiva VaxigripTetra pokazala su sličan imunološki odgovor nakon posljednje doze primljene po planu.

Osim djelotvornosti cjepiva VaxigripTetra, imunogenost dvije 0,5-ml doze cjepiva VaxigripTetra ispitana je 28 dana nakon primjene posljednje injekcije cjepiva VaxigripTetra metodom inhibicije hemaglutinacije u 341 djetetu u dobi od 6 do 35 mjeseci.

Rezultati imunogenosti prikazani su u tablici u nastavku:

Tablica 7: Rezultati imunogenosti u djece u dobi od 6 mjeseci do 8 godina

Antigen soja	Dob od 6 do 35 mjeseci	Dob od 3 do 8 godina
	N=341	N=863
	GMT (95 % CI)	
A (H1N1)	641 (547; 752)	971 (896; 1052)
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 s dostupnim podacima za promatrane mjere ishoda

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

(a) N=862 za dobnu skupinu između 3 i 8 godina

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

(c) GMTR: Geometrijska sredina individualnih omjera titara (titra prije i poslije cijepljenja)

Ovi podaci o imunogenosti pružaju dodatne informacije postojećim podacima o djelotvornosti cjepiva dostupnima za ovu populaciju (vidjeti Djelotvornost cjepiva VaxigripTetra).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Otopina pufera:

- natrijev klorid
- kalijev klorid
- natrijev hidrogenfosfat dihidrat
- kalijev dihidrogenfosfat
- voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

1 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo tip I) s pričvršćenom iglom, opremljenoj s čepom klipa (elastomer klorobutil ili bromobutil) – pakiranje od 1, 10 ili 20.

0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo tip I) opremljenoj s čepom klipa (elastomer bromobutil) i zatvaračem štrcaljke.

- Pakiranje od 1, 10 ili 20 napunjenih štrcaljki bez igle.
- Pakiranje od 1 ili 10 napunjenih štrcaljki sa zasebnom iglom (nehrđajući čelik) sa sigurnosnom zaštitom (polikarbonat).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije uporabe cjepivo treba postići sobnu temperaturu.

Protresti prije uporabe.

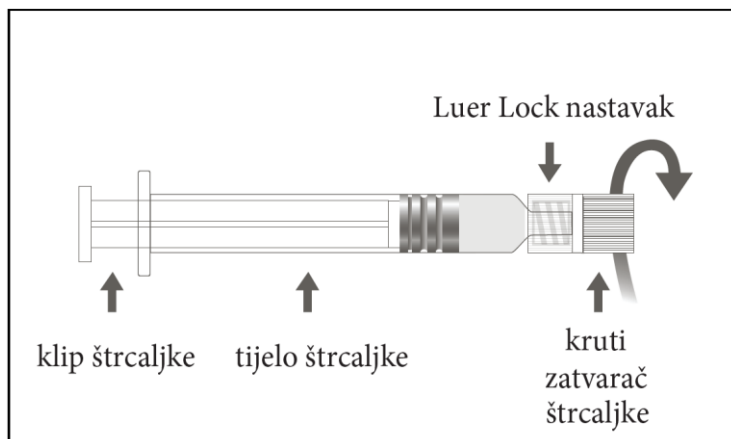
Priprema za primjenu

Prije primjene treba vizualno pregledati štrcaljku sa suspenzijom za injekciju. Bacite napunjenu štrcaljku u slučaju da primijetite bilo kakve strane čestice, curenje, prerano aktiviranje klipa ili neispravno brtvljenje vrha.

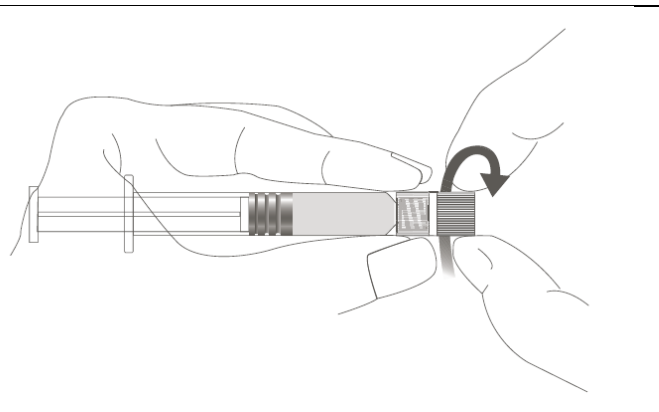
Štrcaljka je namijenjena za jednokratnu uporabu i ne smije se ponovno koristiti.

Upute za uporabu Luer Lock napunjene štrcaljke:

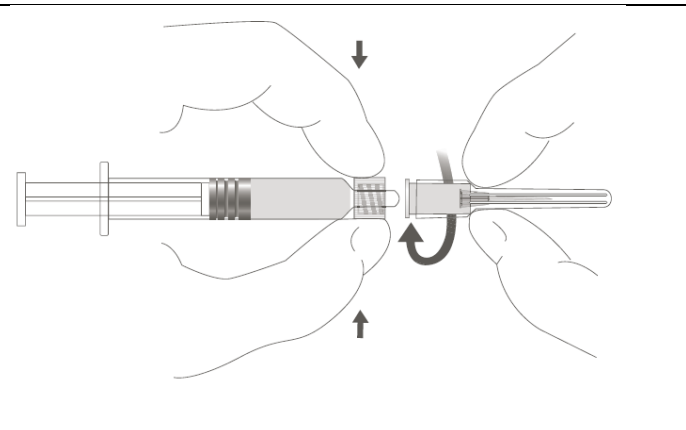
Slika A: Luer Lock štrcaljka s krutim zatvaračem štrcaljke



Korak 1: Okretanjem odvijte zatvarač štrcaljke držeći Luer Lock nastavak jednom rukom (izbjegavajte držati za klip ili tijelo štrcaljke).



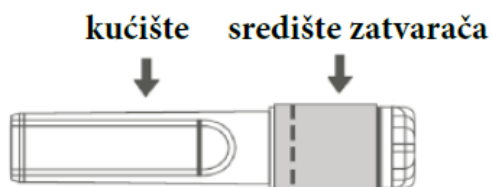
Korak 2: Za pričvršćivanje igle na štrcaljku, nježno zavrtnite iglu u Luer Lock nastavak štrcaljke dok ne osjetite blagi otpor.



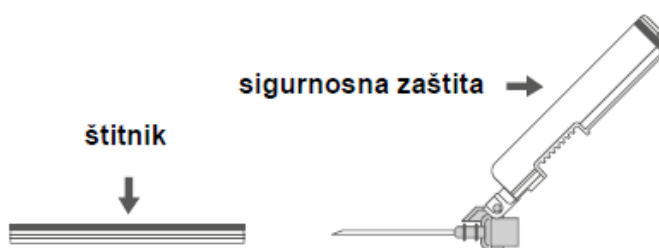
Upute za uporabu igle sa sigurnosnom zaštitom s Luer Lock napunjenom štrcaljkom:

Slijedite gore navedene korake 1 i 2 kako biste pripremili Luer Lock štrcaljku i iglu za pričvršćivanje.

Slika B: Igla sa sigurnosnom zaštitom (unutar kućišta)



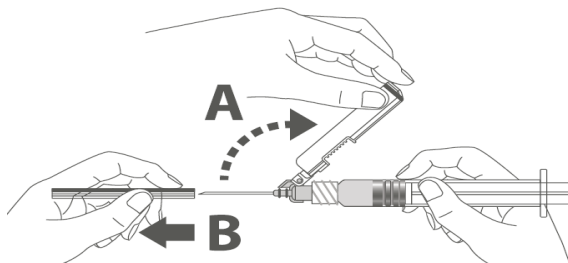
Slika C: Komponente igle sa sigurnosnom zaštitom (pripremljene za uporabu)



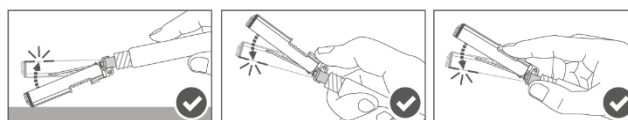
Korak 3: Ravno izvucite kućište igle sa sigurnosnom zaštitom. Igla je prekrivena sigurnosnom zaštitom i štitičnikom.

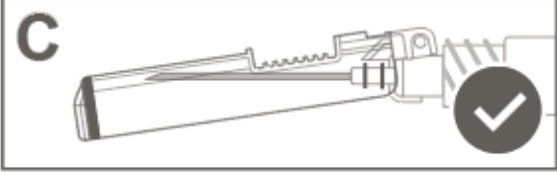
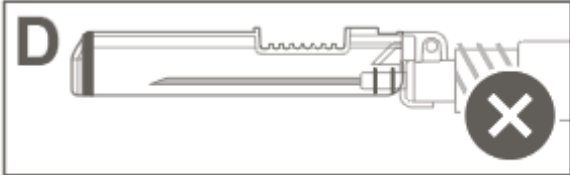
Korak 4:

- A:** Pomaknite sigurnosnu zaštitu od igle prema cijevi štrcaljke do prikazanog kuta.
- B:** Ravno povucite štitičnik.



Korak 5: Nakon što je ubrizgavanje završeno, zaključajte (aktivirajte) sigurnosnu zaštitu pomoću jedne od tri (3) prikazane tehnike **jednom rukom**:



<p>aktivacija površinom, palcem ili prstom.</p> <p>Napomena: Aktivacija se potvrđuje zvučnim i/ili taktilnim “klikom.”</p>	
<p>Korak 6: Vizualno provjerite aktivaciju sigurnosne zaštite. Sigurnosna zaštita mora biti potpuno zaključana (aktivirana) kao što je prikazano na Slici C.</p> <p>Slika D prikazuje da sigurnosna zaštita NIJE potpuno zaključana (nije aktivirana).</p>	 

Oprez: Ne pokušavajte otključati (deaktivirati) sigurnosni uređaj izvlačenjem igle iz sigurnosnog štitnika.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francuska

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

HR-H-888872987

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. kolovoza 2016.
Datum posljednje obnove odobrenja: 04. siječnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06. lipnja 2024.