

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VaxigripTetra suspensie injectabilă în seringă preumplută

Vaccin gripal tetravalent (virion fragmentat, inactivat)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Virus gripal (inactivat, fragmentat) din următoarele tulpini*:

A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 – tulpină similară (A/Brisbane/02/2018, IVR-190)..... 15 micrograme HA**

A/Kansas/14/2017 (H3N2) – tulpină similară (A/Kansas/14/2017, NYMC X-327)..... 15 micrograme HA**

B/Colorado/06/2017 - tulpină similară (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A)..15 micrograme HA**

B/Phuket/3073/2013 - tulpină similară (B/Phuket/3073/2013, tip sălbatic) 15 micrograme HA**

per doză de 0,5 ml

* cultivate în ouă de găină fertilizate, provenite din colectivități de găini sănătoase

** hemaglutinină

Acest vaccin corespunde recomandărilor OMS (Organizația Mondială a Sănătății) (pentru emisfera nordică) și deciziei UE (Uniunii Europene) pentru sezonul 2019/2020.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

VaxigripTetra poate conține urme de ouă, cum este ovalbumina, și de neomicină, formaldehidă și octoxinol-9, folosite în timpul procesului de fabricație (vezi pct. 4.3).

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă în seringă preumplută.

După agitare ușoară, vaccinul este un lichid incolor, opalescent.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

VaxigripTetra este indicat pentru prevenirea bolii gripale provocată de două subtipuri de virus gripal de tip A și de două tipuri de virus gripal de tip B, conținute în vaccin, pentru:

- imunizarea activă a adulților, inclusiv a gravidelor, adolescenților și copiilor cu vârsta de 6 luni și peste
- protecția pasivă a sugarului(sugarilor), de la naștere până la o vârstă mai mică de 6 luni, după vaccinarea prealabilă a gravidelor (vezi pct. 4.4, 4.6 și 5.1).

La utilizarea VaxigripTetra trebuie avute în vedere recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pe baza experienței clinice cu vaccinul trivalent, se recomandă revaccinarea anuală cu vaccin gripal, având în vedere durata imunității asigurate de vaccin și faptul că tulpinile de virus gripal care circulă se pot modifica de la an la an.

Adulți: o doză de 0,5 ml.

Copii și adolescenți

- Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani: o doză de 0,5 ml.
La copiii cu vârsta sub 9 ani, care nu au fost vaccinați anterior, trebuie administrată o a doua doză de 0,5 ml după un interval de cel puțin 4 săptămâni.
- Sugari cu vârsta sub 6 luni: siguranța și eficacitatea administrării VaxigripTetra (imunizare activă) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.
În ceea ce privește protecția pasivă: o doză de 0,5 ml administrată femeilor gravide poate proteja sugarii de la naștere până la o vârstă mai mică de 6 luni; cu toate acestea, nu toți sugarii vor fi protejați (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Vaccinul trebuie administrat prin injectare intramusculară sau subcutanată.

Locurile preferate pentru injectarea intramusculară sunt partea anterolaterală a coapsei (sau mușchiul deltoid dacă masa musculară este adecvată) la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 35 de luni, sau mușchiul deltoid la copiii cu vârsta începând de la 36 de luni, adolescenți și adulți.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Pentru instrucțiuni privind prepararea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la orice componentă care poate fi prezentă sub formă de urme, cum sunt oul (ovalbumină, proteine de pui), neomicină, formaldehidă și octoxinol-9.

Vaccinarea trebuie amânată la persoanele cu afecțiuni febrile moderate sau severe sau cu afecțiuni acute.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Similar tuturor vaccinurilor injectabile, trebuie să fie întotdeauna imediat disponibile tratament medical adecvat și mijloace de supraveghere adecvată în cazul apariției de reacții anafilactice după administrarea vaccinului.

VaxigripTetra nu trebuie în niciun caz administrat intravascular.

Similar altor vaccinuri administrate intramuscular, vaccinul trebuie administrat cu precauție la subiecții cu trombocitopenie sau cu tulburări de coagulare, deoarece în urma administrării intramusculare la acești subiecți poate apărea sângerare.

Poate apărea sincopă (leșin) în urma sau chiar înaintea oricărei vaccinări, ca răspuns psihogen la injectarea cu acul. Trebuie prevăzute proceduri pentru prevenirea vătămării din cauza leșinului și pentru abordarea terapeutică a reacțiilor asociate sincopei.

VaxigripTetra este conceput cu scopul de a furniza protecție împotriva acelor tulpini de virus gripal din care este preparat vaccinul.

Similar oricărui vaccin, este posibil ca vaccinarea cu VaxigripTetra să nu ofere protecție tuturor persoanelor vaccinate.

În ceea ce privește protecția pasivă, nu vor fi protejați toți sugarii cu vârsta sub 6 luni, născuți de mame vaccinate în timpul sarcinii (vezi pct. 5.1).

Răspunsul prin formare de anticorpi la pacienții cu imunosupresie endogenă sau iatrogenă poate fi insuficient.

Influențarea testelor serologice

Vezi pct. 4.5.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu VaxigripTetra.

VaxigripTetra poate fi administrat în același timp cu alte vaccinuri, pe baza experienței clinice cu Vaxigrip. În cazul administrării concomitente, trebuie utilizate locuri de injectare separate și seringi separate.

Răspunsul imun poate fi redus la pacienții care urmează un tratament imunosupresor.

După vaccinarea antigripală, s-au observat rezultate fals pozitive ale testelor serologice care utilizează tehnica ELISA pentru detectarea anticorpilor anti-HIV-1, anti-hepatită C și, în special, anti-virus uman de tip 1 cu tropism pentru limfocite T (HTLV-1). Metoda Western Blot infirmă rezultatele fals pozitive ale testelor ELISA. Reacțiile fals pozitive temporare pot fi determinate de apariția anticorpilor de tip IgM după vaccinare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Femeile gravide au un risc crescut de a prezenta complicații ale gripei, inclusiv travaliu și naștere prematură, spitalizare și deces: femeilor gravide trebuie să li se administreze un vaccin gripal.

VaxigripTetra poate fi utilizat pe toată perioada sarcinii.

Comparativ cu primul trimestru, pentru trimestrele al doilea și al treilea există seturi de date mai ample privind siguranța vaccinurilor gripale inactivate; cu toate acestea, datele de la nivel mondial privind utilizarea vaccinurilor gripale inactivate, inclusiv Vaxigrip (vaccin gripal inactivat trivalent) nu indică nicio reacție adversă fetală sau maternă, atribuibilă vaccinului.

Datele din patru studii clinice efectuate cu vaccin gripal inactivat trivalent (Vaxigrip – formularea fără tiomersal), administrat la femeile gravide în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină (peste 5000 de sarcini expuse și peste 5000 de născuți vii, monitorizate pe o perioadă de până la 6 luni post-partum) nu au indicat nicio reacție adversă fetală, la nou-născut, sugar sau la mamă, atribuibilă vaccinului.

În studiile clinice efectuate în Africa de Sud și Nepal, nu au existat diferențe semnificative între grupurile în care s-a administrat Vaxigrip și, respectiv, placebo, în ceea ce privește reacțiile adverse fetale, la nou-născut, sugar și mamă (inclusiv avort spontan, mortinatalitate, naștere prematură, greutate mică la naștere).

În cadrul unui studiu efectuat în Mali, nu au existat diferențe semnificative între grupurile în care s-a administrat Vaxigrip și, respectiv, vaccinul de control (vaccin conjugat meningococic tetravalent), în ceea ce privește frecvența prematurității, a mortinatalității, a greutății mici la naștere/a greutății mici pentru vârsta gestațională.

Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.8 și 5.1.

Un studiu efectuat cu VaxigripTetra la animale nu a evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale sau dezvoltării post-natale timpurii.

Alăptarea

VaxigripTetra poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea la om. Un studiu efectuat la animale cu VaxigripTetra nu a evidențiat efecte dăunătoare asupra fertilității la femele.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

VaxigripTetra nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

a. Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța VaxigripTetra a fost evaluată în cadrul a șase studii clinice în care la 3040 adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani, 1392 vârstnici cu vârsta peste 60 de ani și 429 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani s-a administrat o doză de VaxigripTetra și la 884 copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani cărora li s-au administrat una sau două doze de VaxigripTetra, în funcție de istoricul de vaccinare antigripală al acestora, și la 1614 copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni cărora li s-au administrat două doze (0,5 ml) de VaxigripTetra.

Majoritatea reacțiilor au apărut, de obicei, în primele 3 zile de la vaccinare și s-au remis spontan în interval de 1 până la 3 zile după debut. Intensitatea acestor reacții a fost ușoară.

Reacția adversă raportată cel mai frecvent după vaccinare, la toate grupele de pacienți, inclusiv întregul grup de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni, a fost durerea la nivelul locului de injectare (între 52,8% și 56,5% dintre copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani, 26,8% dintre copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni și 25,8% dintre vârstnici). La subgrupul copiilor cu vârsta mai mică de 24 de luni, iritabilitatea (32,3%) a fost reacția adversă cel mai frecvent raportată.

La subgrupul copiilor cu vârsta cuprinsă între 24 și 35 de luni, reacția adversă cel mai frecvent raportată a fost starea generală de rău (26,8%).

Celelalte reacții adverse raportate cel mai frecvent după vaccinare au fost:

- La adulți: cefalee (27,8%), mialgie (23%) și stare generală de rău (19,2%),
- La vârstnici: cefalee (15,6%) și mialgie (13,9%),
- La copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani: mialgie (29,1%), cefalee (24,7%), stare generală de rău (20,3%) și edem la nivelul locului de injectare (10,7%),
- La copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani: stare generală de rău (30,7%), mialgie (28,5%), cefalee (25,7%), edem la nivelul locului de injectare (20,5%), eritem la nivelul locului de injectare (20,4%), indurație la nivelul locului de injectare (16,4%), tremor (11,2%).
- La toți copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni: febră (20,4%) și eritem la nivelul locului de injectare (17,2%),
- La copii cu vârsta sub 24 de luni: pierdere a apetitului alimentar (28,9%), plâns anormal (27,1%), vărsături (16,1%) și somnolență (13,9%),
- La copii cu vârsta cuprinsă între 24 și 35 de luni: cefalee (11,9%) și mialgie (11,6%).

Cumulat, reacțiile adverse au fost în general mai puțin frecvente la vârstnici decât la adulți, adolescenți și copii.

b. Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Datele de mai jos rezumă frecvențele reacțiilor adverse care s-au înregistrat după vaccinarea cu VaxigripTetra în timpul studiilor clinice.

Evenimentele adverse sunt grupate pe categorii de frecvență utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$);

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$);

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$);

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$);

Foarte rare ($< 1/10000$).

Adulți și vârstnici

Profilul de siguranță prezentat mai jos se bazează pe date provenite de la 3040 de adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani și 1392 de vârstnici cu vârsta peste 60 ani.

REAȚII ADVERSE	FRECVENȚĂ
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Limfadenopatie ⁽¹⁾	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Hipersensibilitate ⁽¹⁾ , reacții alergice, cum sunt eritemul, urticaria ⁽¹⁾ , pruritul ⁽²⁾ , pruritul generalizat ⁽¹⁾ , dermatita alergică ⁽¹⁾ , angioedemul ⁽¹⁾	Rare
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Cefalee	Foarte frecvente
Amețeală ⁽³⁾	Mai puțin frecvente
Somnolență, parestezie	Rare
<i>Tulburări vasculare</i>	
Hiperemie facială ⁽⁴⁾	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	
Dispnee ⁽¹⁾	Rare
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Diaree, greață ⁽⁵⁾	Mai puțin frecvente
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	

REAȚII ADVERSE	FRECVENȚĂ
Hiperhidroză	Rare
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Mialgie	Foarte frecvente
Artralgie ⁽¹⁾	Rare
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Stare generală de rău ⁽⁶⁾	Foarte frecvente
Durere la nivelul locului de injectare	
Tremor, febră ⁽²⁾	Frecvente
Eritem la nivelul locului de injectare, edem la nivelul locului de injectare, indurație la nivelul locului de injectare	
Fatigabilitate	Mai puțin frecvente
Echimoză la nivelul locului de injectare, prurit la nivelul locului de injectare, căldură la nivelul locului de injectare	
Astenie, boală asemănătoare gripei	Rare
Senzație de disconfort la nivelul locului de injectare ⁽¹⁾	

⁽¹⁾ La adulți ⁽²⁾ Mai puțin frecvente la vârstnici ⁽³⁾ Rare la adulți ⁽⁴⁾ La vârstnici ⁽⁵⁾ Rare la vârstnici

⁽⁶⁾ Frecvente la vârstnici

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță prezentat mai jos se bazează pe datele provenite de la 429 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani, cărora li s-a administrat o doză de VaxigripTetra, și de la 884 copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani, cărora li s-au administrat una sau două doze de VaxigripTetra în funcție de istoricul de vaccinare antigripală al acestora.

REAȚII ADVERSE	FRECVENȚĂ
<i>Tulburări hematologice și limfatic</i>	
Trombocitopenie ⁽¹⁾	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări psihice</i>	
Gemete ⁽²⁾ , agitație ⁽²⁾	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Cefalee	Foarte frecvente
Amețeală ⁽²⁾	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Diaree, vărsături ⁽²⁾ , durere în abdomenul superior ⁽²⁾	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Mialgie	Foarte frecvente
Artralgie ⁽²⁾	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Stare generală de rău, tremor ⁽³⁾	Foarte frecvente
Durere la nivelul locului de injectare, edem la nivelul locului de injectare, eritem la nivelul locului de injectare ⁽³⁾ , indurație la nivelul locului de injectare ⁽³⁾	
Febră	Frecvente
Echimoză la nivelul locului de injectare	
Fatigabilitate ⁽²⁾ , Căldură la nivelul locului de injectare ⁽²⁾ , prurit la nivelul locului de injectare ⁽⁴⁾	Mai puțin frecvente

⁽¹⁾ Raportată la un copil cu vârsta de 3 ani

⁽²⁾ Raportate la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani

⁽³⁾ Frecvente la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani ⁽⁴⁾ Raportat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani

Profilul de siguranță prezentat mai jos se bazează pe datele provenite de la 1614 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni, cărora li s-au administrat două doze de VaxigripTetra.

REAȚII ADVERSE	FRECVENȚĂ
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente
Reacții alergice, cum sunt pruritul generalizat, erupția papulară	Rare
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Cefalee ⁽¹⁾	Foarte frecvente
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Vărsături ⁽²⁾	Foarte frecvente
Diaree	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Mialgie ⁽³⁾	Foarte frecvente
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Iritabilitate ⁽⁴⁾ , pierdere a apetitului alimentar ⁽⁴⁾ , plâns anormal ⁽⁵⁾ , stare generală de rău ⁽³⁾ , febră, somnolență ⁽⁵⁾ , durere/sensibilitate la nivelul locului de injectare, eritem la nivelul locului de injectare	Foarte frecvente
Tremor ⁽¹⁾ Indurație la nivelul locului de injectare, edem la nivelul locului de injectare, echimoză la nivelul locului de injectare	Frecvente
Erupție la nivelul locului de injectare, prurit la nivelul locului de injectare, boală asemănătoare gripei	Rare

⁽¹⁾ Raportate la copii cu vârsta ≥ 24 de luni

⁽²⁾ Mai puțin frecvente la copii cu vârsta ≥ 24 de luni

⁽³⁾ Rare la copii cu vârsta < 24 de luni

⁽⁴⁾ Rare la copii cu vârsta ≥ 24 de luni

⁽⁵⁾ Raportate la copii cu vârsta < 24 de luni

La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 8 ani, profilul de siguranță al VaxigripTetra a fost similar după prima și a doua injecție, cu o tendință de incidență mai mică a reacțiilor adverse după cea de-a doua injecție la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni, comparativ cu prima administrare.

c. Evenimente adverse potențiale

Nu există date privind siguranța provenite din cadrul experienței ulterioare punerii pe piață pentru VaxigripTetra.

Cu toate acestea, s-au raportat următoarele reacții adverse la Vaxigrip în timpul studiilor clinice sau în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, iar acestea pot apărea la persoanele cărora li se administrează VaxigripTetra.

- ***Tulburări ale sistemului imunitar***

Reacții alergice severe: șoc

Reacții alergice: erupție cutanată tranzitorie, eritem generalizat

- ***Tulburări ale sistemului nervos***

Sindrom Guillain-Barré (SGB), nevrită, nevralgie, convulsii, encefalomielită

- ***Tulburări vasculare***

Vasculită, cum este purpura Henoch-Schönlein, cu afectare renală tranzitorie în anumite cazuri

d. Alte grupe speciale de pacienți

Profilul de siguranță al VaxigripTetra observat la un număr limitat de subiecți cu comorbidități înrolați în studiile clinice nu diferă de cel observat la populația generală. Mai mult, studiile efectuate cu Vaxigrip la pacienți cu transplant renal și pacienți cu astm bronșic nu au evidențiat diferențe majore din punct de vedere al profilului de siguranță al Vaxigrip la aceste grupe de pacienți.

În studiile clinice efectuate cu Vaxigrip la gravide, în Africa de Sud și Mali (vezi pct. 4.6 și 5.1), frecvențele reacțiilor adverse locale și sistemice așteptate, raportate în decurs de 7 zile de la administrarea vaccinului, au fost concordante cu cele raportate la populația adultă în timpul studiilor clinice efectuate cu Vaxigrip. În cadrul studiului efectuat în Africa de Sud, reacțiile adverse locale au fost mai frecvente în grupul la care s-a administrat Vaxigrip, decât în grupul la care s-a administrat placebo, atât în cohorta HIV-negativă, cât și în cohorta HIV-positivă. Nu au existat alte diferențe semnificative în ceea ce privește reacțiile adverse așteptate între grupurile la care s-a administrat Vaxigrip și, respectiv, placebo, din ambele cohorte.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478 - RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu a fost documentat pentru VaxigripTetra. Au fost raportate cazuri de administrare a unor doze de Vaxigrip mai mari decât cea recomandată (supradozaj). Atunci când au fost raportate reacții adverse, informațiile au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al Vaxigrip.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vaccin gripal, codul ATC: J07BB02.

Mecanism de acțiune

VaxigripTetra oferă imunizare activă împotriva a patru tulpini de virus gripal (două subtipururi A și două tipuri B) conținute în vaccin.

VaxigripTetra induce formarea de anticorpi umorali împotriva hemaglutininelor în decurs de 2 până la 3 săptămâni. Acești anticorpi neutralizează virusurile gripale.

Anumite valori ale titrurilor de anticorpi de hemaglutinare-inhibare (HAI) după vaccinare cu vaccinuri cu virus gripal inactivat nu au fost corelate cu protecția față de boala gripală, însă titrurile de anticorpi HAI au fost utilizate ca măsură a activității vaccinului. În cadrul unora dintre studiile de expunere la om,

titrurile de anticorpi HAI $\geq 1:40$ au fost asociate cu protecția împotriva bolii gripale la până la 50% din subiecți.

Având în vedere că virusurile gripale evoluează constant, tulpinile virale selectate în vaccin sunt analizate anual de către OMS.

Nu a fost investigată revaccinarea anuală cu VaxigripTetra. Cu toate acestea, pe baza experienței clinice cu vaccinul trivalent, se recomandă vaccinarea anuală împotriva virusului gripal, având în vedere durata imunității asigurate de vaccin și faptul că tulpinile de virus gripal care circulă se pot modifica de la an la an.

Eficacitatea VaxigripTetra

Copii și adolescenți

- Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni (imunizare activă):

Un studiu randomizat, controlat cu placebo, a fost efectuat în 4 regiuni (Africa, Asia, America Latină și Europa) pe parcursul a 4 sezoane gripale, la peste 5400 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni cărora li s-au administrat două doze (0,5 ml) de VaxigripTetra (N= 2722) sau placebo (N = 2717) la un interval de 28 de zile, pentru a evalua eficacitatea VaxigripTetra în prevenirea bolii gripale confirmată prin investigații de laborator, cauzată de oricare dintre tulpinile A și/sau B și cauzată de tulpini similare cu cele conținute de vaccin (determinate prin secvențiere).

Boala gripală confirmată prin investigații de laborator a fost definită ca boală asemănătoare gripei (ILI *influenza like-illness*) (apariția febrei $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (care durează cel puțin 24 de ore) concomitent cu cel puțin unul dintre următoarele simptome: tuse, congestie nazală, rinoree, faringită, otită, vărsături sau diaree), confirmată de către laborator prin reacția în lanț a enzimei polimerază revers transcriptază (RL-PRT) și/sau cultură virală.

Tabelul 1: Incidența episoadelor gripale și eficacitatea VaxigripTetra împotriva bolii gripale confirmată prin investigații de laborator la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni

	Vaxigrip Tetra (N=2584)		Placebo (N=2591)		Eficacitate
	n	Incidența episoadelor gripale (%)	n	Incidența episoadelor gripale (%)	% (dublu test ÎÎ 95%)
Boală gripală confirmată prin investigații de laborator cauzată de:					
- Orice tulpină tip A sau B	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24; 61,66)
- Tulpini virale similare celor conținute de vaccin	26	1,01	85	3,28	69,33 (51,93; 81,03)

N: Număr de copii evaluați (set complet)

n: numărul de subiecți care îndeplinesc criteriile enumerate

ÎÎ: Interval de încredere

În plus, o analiză complementară predefinită a arătat că VaxigripTetra a prevenit 56,6% (ÎÎ 95%: 37,0; 70,5) din bolile gripale severe, confirmate prin investigații de laborator, cauzate de oricare dintre tulpini și 71,7% (ÎÎ 95%: 43,7; 86,9) dintre bolile gripale confirmate prin investigații de laborator, cauzate de tulpini similare cu cele conținute de vaccin. În plus, la subiecții la care s-a administrat VaxigripTetra a fost cu 59,2% (ÎÎ 95%: 44,4; 70,4) mai puțin probabil să apară o boală gripală, comparativ cu subiecții la care s-a administrat placebo.

Afecțiunile gripale severe confirmate prin investigații de laborator au fost definite ca boli asemănătoare gripei, confirmate prin investigația de laborator RL-PRT și/sau culturi virale, având cel puțin unul dintre următoarele elemente:

- febră $> 39,5^{\circ}\text{C}$ pentru subiecții cu vârsta < 24 de luni sau $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ pentru subiecții cu vârsta ≥ 24 de luni,

- și/sau cel puțin un simptom semnificativ de boală asemănătoare gripei care împiedică activitatea zilnică (tuse, congestie nazală, rinoree, faringită, otită, vărsături, diaree);
- și/sau unul dintre următoarele evenimente: otită medie acută, infecție acută la nivelul tractului respirator inferior (pneumonie, bronșiolită, bronșită, crup), spitalizare.

- Copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani (imunizare activă):

Pe baza răspunsurilor imune observate la copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani, eficacitatea VaxigripTetra la această populație este de așteptat să fie cel puțin similară cu eficacitatea observată la copiii cu vârste între 6 și 35 de luni (vezi „Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni” de mai sus și „Imunogenicitatea VaxigripTetra” de mai jos).

- Sugari cu vârsta sub 6 luni, născuți de femei gravide vaccinate (protecție pasivă):

Sugarii cu vârsta sub 6 luni au un risc crescut de gripă, care determină incidențe crescute ale spitalizării; cu toate acestea, vaccinurile gripale nu sunt indicate pentru imunizarea activă la această grupă de vârstă.

Nu a fost studiată eficacitatea la sugarii femeilor cărora li s-a administrat o singură doză a 0,5 ml de VaxigripTetra în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină; cu toate acestea, eficacitatea la sugarii femeilor cărora li s-a administrat o singură doză de vaccin gripal inactivat trivalent (Vaxigrip) în al doilea sau al treilea trimestru a fost demonstrată în cadrul studiilor clinice și poate fi extrapolată la VaxigripTetra.

Eficacitatea vaccinului gripal inactivat trivalent (Vaxigrip) la sugari, după vaccinarea femeii gravide în timpul primului trimestru nu a fost evaluată în cadrul acestor studii. Nu trebuie amânată vaccinarea gripală necesară în primul trimestru (vezi pct. 4.6).

În studiile clinice randomizate, controlate, de fază IV, efectuate în Mali, Nepal și Africa de Sud, s-a administrat Vaxigrip la aproximativ 5000 de gravide (vaccin gripal trivalent, fără tiomersal) și placebo sau vaccin de control (vaccin conjugat meningococic tetravalent) la aproximativ 5000 de gravide, în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină. La femeile gravide, eficacitatea vaccinului împotriva gripei confirmate prin investigații de laborator a fost evaluată ca un criteriu final secundar în toate cele trei studii.

Aceste studii efectuate în Mali și Africa de Sud au demonstrat eficacitatea Vaxigrip în prevenirea gripei la gravide, după administrarea vaccinului în timpul acestor trimestre de sarcină (vezi tabelul 2). În studiul efectuat în Nepal, eficacitatea Vaxigrip în prevenirea gripei la femeile gravide după vaccinarea în timpul acestor trimestre de sarcină nu a fost demonstrată.

Tabelul 2: Frecvența episoadelor de gripă și eficacitatea Vaxigrip raportată la cazurile de gripă confirmată prin teste de laborator la femeile gravide

	Frecvența episoadelor de gripă (Orice tip de virus gripal A sau B) % (n/N)		Eficacitatea Vaxigrip % (ÎI 95%)
	VGT	Control*	
Mali	0,5 (11/2108)	1,9 (40/2085)	70,3 (42,2 până la 85,8)
	VGT	Placebo	
Africa de Sud	1,8 (19/1062)	3,6 (38/1054)	50,4 (14,5 până la 71,2)

* vaccin meningococic

N: Numărul femeilor gravide incluse în analiză

n: numărul subiecților cu gripă confirmată prin teste de laborator

ÎI: Interval de Încredere

În cadrul aceluiași studii clinice randomizate, controlate, de fază IV, efectuate în Mali, Nepal și Africa de Sud, 4530 din 4898 (92%) sugari născuți de femei gravide cărora li s-a administrat Vaxigrip (vaccin gripal trivalent fără tiomersal) și 4532 din 4868 (93%) sugari născuți de femei gravide cărora li s-a

administrat placebo sau vaccin de control (vaccin conjugat meningococic tetravalent) (tabelul 3) în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină, au fost monitorizați până la vârsta de aproximativ 6 luni.

Studiile confirmă eficacitatea Vaxigrip în prevenirea gripei la sugari, de la naștere până la vârsta de aproximativ 6 luni, după vaccinarea femeilor în timpul acestor trimestre de sarcină. Femeile aflate în primul trimestru de sarcină nu au fost incluse în aceste studii; în consecință, eficacitatea Vaxigrip la sugarii născuți de mame vaccinate în primul trimestru nu a putut fi evaluată.

Tabelul 3: Frecvența episoadelor de gripă și eficacitatea Vaxigrip raportate la cazurile de gripă confirmată prin teste de laborator, la sugari, după vaccinarea prealabilă a femeilor gravide

	Frecvența episoadelor de gripă (Orice tip de virus gripal A sau B) % (n/N)		Eficacitatea Vaxigrip % (ÎI 95%)
	VGT	Control*	
Mali	2,4 (45/1866)	3,8 (71/1869)	37,3 (7,6 până la 57,8)
	VGT	Placebo	
Nepal	4,1 (74/1820)	5,8 (105/1826)	30,0 (5 până la 48)
Africa de Sud	1,9 (19/1026)	3,6 (37/1023)	48,8 (11,6 până la 70,4)

* Vaccin meningococic

N: Numărul sugariilor incluși în analiză

n: numărul subiecților cu gripă confirmată prin teste de laborator

ÎI: Interval de Încredere

Datele privind eficacitatea au indicat o diminuare, în timp, după naștere, a protecției la sugarii născuți de mame vaccinate.

În studiul efectuat în Africa de Sud, eficacitatea vaccinării a fost cea mai mare la sugarii cu vârsta de 8 săptămâni sau mai mică (85,8% [ÎI 95%, 38,3 până la 98,4]) și a scăzut de-a lungul timpului; eficacitatea vaccinării a fost de 25,5% (ÎI 95%, -67,9 până la 67,8) pentru sugarii cu vârsta >8 până la 16 săptămâni și de 30,4% (ÎI 95%, -154,9 până la 82,6) pentru sugarii cu vârsta >16 până la 24 de săptămâni.

În studiul efectuat în Mali, există și tendința unei eficacități mai mari a vaccinului gripal inactivat trivalent la sugari în timpul primelor 4 luni după naștere, cu o eficacitate mai mică în timpul lunii a 5-a de supraveghere și cu o scădere marcată în timpul lunii a 6-a, în care nu se mai evidențiază protecția.

Este de așteptat ca prevenirea bolii gripale să se realizeze doar dacă sugarul(sugarii) este(sunt) expus(expuși) la tulpinile incluse în vaccinul administrat mamei.

Imunogenicitatea VaxigripTetra

Studiile clinice efectuate la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani, la vârstnici cu vârsta peste 60 de ani, la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani și începând cu 6 până la 35 de luni au evaluat răspunsul imun la VaxigripTetra, din punct de vedere al titrului de anticorpi HAI pe baza mediilor geometrice (TMG) la ziua 21 (pentru adulți) și la ziua 28 (pentru copii), al vitezei de seroconversie HAI (creștere de 4 ori a titrului reciproc sau modificarea de la o valoare nedetectabilă [<10] la un titru reciproc ≥ 40) și al RTMG HAI (titruri post-vaccinare/pre-vaccinare).

Un studiu clinic efectuat la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani a descris răspunsul imun la VaxigripTetra, din punct de vedere al titrului de anticorpi HAI TMG, la ziua 21. Un alt studiu clinic efectuat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani a descris răspunsul imun la VaxigripTetra.

VaxigripTetra a indus un răspuns imun semnificativ la cele 4 tulpini de virus gripal conținute în vaccin.

Adulți și vârstnici

Au fost evaluați cu privire la răspunsul imun un total de 832 adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani și 831 vârstnici cu vârsta peste 60 de ani după administrarea unei doze de VaxigripTetra.

Rezultatele privind imunogenicitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Tabelul 4: Rezultatele privind imunogenicitatea la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani și la vârstnici cu vârsta peste 60 de ani

Tulpina de antigen	Vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani N=832	Vârsta peste 60 de ani N=831
TMG (ÎI 95%)		
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 % (ÎI 95%) ^(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)
RTMG (ÎI 95%) ^(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 = număr de subiecți pentru care sunt disponibile date pentru criteriul final de evaluare luat în considerare

TMG: Titrul pe baza mediilor geometrice; ÎI: Interval de încredere.

- (a) N = 833 pentru grupul cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani
- (b) N = 832 pentru grupul cu vârsta peste 60 ani
- (c) SC: Seroconversie sau creștere semnificativă: pentru subiecții cu un titru pre-vaccinare <10 (1/dil), proporția de subiecți cu un titru post-vaccinare ≥40 (1/dil), iar pentru subiecții cu un titru pre-vaccinare ≥10 (1/dil), proporția de subiecți cu o creștere ≥ de patru ori a titrului post-vaccinare față de titrul pre-vaccinare
- (d) RTMG: Media geometrică a rapoartelor titrurilor individuale (titruri post-vaccinare/pre-vaccinare)

Copii și adolescenți

- Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani:

La un total de 429 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani, cărora li s-a administrat o doză de VaxigripTetra, răspunsul imun împotriva celor 4 tulpini conținute în vaccin a fost similar cu răspunsul imun indus la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani.

- Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 8 ani:

La un total de 863 copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani s-au administrat una sau două doze de VaxigripTetra, în funcție de istoricul de vaccinare antigripală al acestora.

Copiii cărora li s-a administrat o schemă de vaccinare cu una sau două doze de VaxigripTetra au prezentat un răspuns imun similar după ultima doză din schema respectivă.

În plus față de eficacitatea VaxigripTetra, imunogenicitatea după administrarea a două doze de 0,5 ml de VaxigripTetra a fost evaluată la 28 de zile de la ultima injecție cu VaxigripTetra prin metoda HAI la 341 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni.

Rezultatele privind imunogenicitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Tabelul 5: Rezultatele privind imunogenicitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 8 ani

Antigen tulpină	Vârsta cuprinsă între 6-35 de luni N=341	Vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani N=863
TMG (Î 95%)		
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 % (Î 95%)^(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)
RTMG (Î 95%)^(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 = număr de subiecți pentru care sunt disponibile date pentru criteriul final de evaluare luat în considerare

TMG: Titrul pe baza mediilor geometrice; Î: Interval de încredere

(a) N = 862 pentru grupul cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani

(b) SC: Seroconversie sau creștere semnificativă pentru subiecții cu un titru pre-vaccinare <10 (1/dil), proporția de subiecți cu un titru post-vaccinare ≥40 (1/dil), iar pentru subiecții cu un titru pre-vaccinare ≥10 (1/dil), proporția de subiecți cu o creștere ≥ de patru ori a titrului post-vaccinare față de titrul pre-vaccinare

(c) RTMG: Media geometrică a rapoartelor titrurilor individuale (titruri post-vaccinare/pre-vaccinare)

Aceste date privind imunogenicitatea oferă informații suplimentare care susțin în plus datele privind eficacitatea vaccinului disponibile pentru această populație (vezi Eficacitatea VaxigripTetra).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze repetate și toxicitatea locală, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării și evaluarea siguranței.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Soluția tampon:

- Clorură de sodiu
- Clorură de potasiu
- Fosfat disodic dihidrat
- Dihidrogenofosfat de potasiu
- Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

1 an

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se păstra seringă în cutie pentru a fi protejată de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml de suspensie în seringă preumplută (sticlă de tip I) cu ac atașat, prevăzută cu piston cu dop (elastomer clorobutilic sau bromobutilic) - mărimi de ambalaj de 1, 10 sau 20.

0,5 ml de suspensie în seringă preumplută (sticlă de tip I) fără ac, prevăzută cu piston cu dop (elastomer clorobutilic sau bromobutilic) - mărimi de ambalaj de 1, 10 sau 20.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Vaccinul trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.

A se agita înainte de utilizare. A se inspecta vizual înainte de administrare.

Vaccinul nu trebuie utilizat dacă sunt prezente particule în suspensie.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9198/2016/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2019