

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

VaxigripTetra suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

štirivalentno cepivo proti gripi z delci virionov, inaktivirano

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Sevi\* virusa influence (inaktivirani, razcepljeni):

15 mikrogramov HA\*\* seva A/Victoria/4897/2022, IVR-238, ki je podoben sevu A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09

15 mikrogramov HA\*\* seva A/Darwin/9/2021, IVR-228, ki je podoben sevu A/Darwin/9/2021 (H3N2)

15 mikrogramov HA\*\* seva B/Michigan/01/2021, divji tip, ki je podoben sevu B/Austria/1359417/2021

15 mikrogramov HA\*\* seva B/Phuket/3073/2013, divji tip, ki je podoben sevu B/Phuket/3073/2013 v enem odmerku 0,5 ml.

\* pripravljeni na oplojenih kokošjih jajcih zdrave jate  
\*\* hemaglutinina

Sestava cepiva ustreza priporočilom Svetovne zdravstvene organizacije (za severno poloblo) in določilom Evropske zveze za sezono 2023/2024.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Cepivo VaxigripTetra lahko vsebuje sledi jajc kot je ovalbumin, ter neomicina, formaldehida in oktaksinola-9, ki se uporabljajo v procesu izdelave zdravila (glejte poglavje 4.3).

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Cepivo je po rahlem stresanju belkasta opalescentna tekočina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo VaxigripTetra je indicirano za preprečevanje gripe, ki jo povzročajo dva podtipa virusa influence A in dva tipa virusa influence B, vsebovani v cepivu, in sicer za:

- aktivno imunizacijo odraslih, vključno z nosečnicami, in otrok, starih 6 mesecev ali več,
- pasivno imunizacijo dojenčkov od rojstva do starosti manj kot 6 mesecev po cepljenju nosečnic (glejte poglavja 4.4, 4.6 in 5.1).

Cepivo VaxigripTetra uporabljajte po uradnih priporočilih.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Na podlagi kliničnih izkušenj s trivalentnim cepivom se priporoča vsakoletno ponovno cepljenje s cepivom proti gripi zaradi trajanja imunosti, ki jo zagotavlja cepivo, in ker se sevi virusa gripe iz leta v leto spreminjajo.

Odrasli: en odmerek 0,5 ml.

### *Pediatrična populacija*

- Otroci, stari od 6 mesecev do 17 let: en odmerek 0,5 ml.  
Otrokom, mlajšim od 9 let, ki še niso bili cepljeni, je treba dati drugi odmerek 0,5 ml po vsaj 4 tednih.
- Dojenčki, mlajši od 6 mesecev: varnost in učinkovitost dajanja cepiva VaxigripTetra (aktivna imunizacija) še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.  
Pri pasivni imunizaciji: en 0,5 ml odmerek, ki ga prejmejo nosečnice, lahko zaščitijo dojenčke od rojstva do manj kot 6 meseca starosti; vendar vsi dojenčki ne bodo zaščiteni (glejte poglavje 5.1).

### Način uporabe

Cepivo se daje intramuskularno ali subkutano.

Prednostni mesti za intramuskularno injiciranje sta anterolateralni del stegna (ali deltoidna mišica, če je mišična masa zadostna) pri otrocih v starosti od 6 do 35 mesecev in deltoidna mišica pri otrocih, starejših od 36 mesecev, ter pri odraslih.

*Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila.*

Za navodila glede priprave zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

## 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine, katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na katero koli snov, ki bi lahko bila prisotna v sledovih, kot so jajca (na ovalbumin, piščančji proteini), neomicin, formaldehid in oktaksinol-9.

Cepljenje je treba preložiti pri zmerni ali hudi vročinski bolezni ali akutni okužbi.

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Kot pri vseh parenteralnih cepivih je treba zagotoviti ustrezno ukrepanje in nadzor za primer anafilaktične reakcije po cepljenju.

Cepiva VaxigripTetra ne smete nikoli injicirati intravaskularno.

Kot pri vseh cepivih, ki se injicirajo intramuskularno, je treba cepivo uporabljati previdno pri osebah s trombocitopenijo ali z motnjami pri strjevanju krvi, saj se lahko pojavijo krvavitve po intramuskularnem injiciranju.

Po cepljenju ali celo pred cepljenjem se kot psihogeni odziv na injiciranje z iglo lahko pojavi sinkopa (omedlevica). Pripraviti je treba postopke za preprečitev telesne poškodbe zaradi omedlevanja in obravnavanje sinkopalnih reakcij.

Cepivo VaxigripTetra je namenjeno zagotavljanju zaščite proti tistim sevom virusa gripe, iz katerih je pripravljeno.

Kot pri drugih cepivih, cepljenje s cepivom VaxigripTetra ne zaščiti vseh prejemnikov cepiva.

Pri pasivni imunizaciji, ne bodo zaščiteni vsi dojenčki mlajši od 6 mesecev, ki so se rodili ženskam cepljenim med nosečnostjo (glejte poglavje 5.1).

Imunski odziv je lahko nezadosten pri bolnikih z endogeno ali z zdravili povzročeno imunosupresijo.

*Vpliv na serološke teste*

Glejte poglavje 4.5.

Cepivo VaxigripTetra vsebuje kalij in natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol kalija (39 mg) in manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek kar v bistvu pomeni 'brez kalija' in 'brez natrija'.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja s cepivom VaxigripTetra niso izvedli.

Na podlagi kliničnih izkušenj s cepivom Vaxigrip se cepivo VaxigripTetra lahko daje sočasno z drugimi cepivi. Pri sočasnem dajanju je treba uporabiti drugo mesto injiciranja in ločene brizge.

Imunski odziv je lahko zmanjšan, če bolnik prejema imunosupresivno zdravljenje.

Po cepljenju proti gripi so z metodo ELISA ugotavljali lažno pozitivne rezultate seroloških testov za ugotavljanje protiteles proti HIV1, hepatitisu C in zlasti HTLV1. Metoda Western Blot ovrže lažno pozitivne rezultate preiskave ELISA. Prehodne lažno pozitivne reakcije so morda posledica tvorbe IgM zaradi cepiva.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Nosečnost

Nosečnice imajo veliko tveganje za zaplete gripe, vključno s prezgodnjim porodom, sprejemom v bolnišnico in smrtjo; nosečnice naj bodo cepljene s cepivom proti gripi.

Cepivo VaxigripTetra se lahko uporablja v vseh obdobjih nosečnosti.

Za drugo in tretje trimesečje obstaja več podatkov o varnosti inaktiviranih cepiv proti gripi kot za prvo trimesečje. Podatki z vsega sveta o uporabi inaktiviranih cepiv proti gripi, vključno s cepivom VaxigripTetra in cepivom Vaxigrip (trivalentno inaktivirano cepivo proti gripi), ne kažejo neželenih izidov za plod ali mater, ki bi jih lahko pripisali cepivu. To je skladno z rezultati klinične študije, izvedene s cepivom VaxigripTetra in cepivom Vaxigrip pri nosečnicah v drugem in tretjem trimesečju (230 izpostavljenih nosečnosti in 231 živorojenih otrok za cepivo VaxigripTetra in 116 izpostavljenih nosečnosti in 119 živorojenih otrok za cepivo Vaxigrip).

Podatki štirih kliničnih študij s trivalentnim inaktiviranim cepivom proti gripi Vaxigrip (formulacija brez tiomersala), uporabljenim pri nosečnicah v drugem ali tretjem trimesečju (več kot 5.000 izpostavljenih nosečnosti in več kot 5.000 živorojenih otrok, spremljanih do približno 6 mesecev po rojstvu) niso pokazali neželenih izidov za plod, novorojenčka, dojenčka ali mater, ki bi jih lahko pripisali cepivu.

V kliničnih študijah opravljenih v Južni Afriki in Nepalju med skupinami s cepivom Vaxigrip in skupinami s placebom niso ugotovili značilnih razlik, kar zadeva izide za plod, novorojenčka,

dojenčka ali mater (vključno s spontanimi splavi, mrtvorajenostjo, prezgodnjim rojstvom oz. majhno telesno maso ob rojstvu).

Študija opravljena v Maliju ni pokazala značilnih razlik med skupino s cepivom Vaxigrip in skupino s kontrolnim cepivom (štirivalentno meningokokno konjugirano cepivo), kar zadeva delež nedonošenosti, delež mrtvorajenosti in deleže majhne porodne teže/majhne velikosti glede na gestacijsko obdobje.

Za dodatne informacije glejte poglavji 4.8 in 5.1.

Ena študija na živalih s cepivom VaxigripTetra ni pokazala neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj ploda ali zgodnji postnatalni razvoj.

### Dojenje

Cepivo VaxigripTetra se lahko uporabi v obdobju dojenja.

### Plodnost

Podatkov o plodnosti pri človeku ni. Ena študija na živalih s cepivom VaxigripTetra ni pokazala škodljivih učinkov na plodnost pri ženskah.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Cepivo VaxigripTetra nima vpliva oziroma ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Varnost cepiva VaxigripTetra so ocenili v šestih kliničnih preskušanjih, pri katerih je 3.040 odraslih, starih od 18 do 60 let, 1.392 starostnikov, starejših od 60 let in 429 otrok, starih od 9 do 17 let, prejelo en odmerek cepiva VaxigripTetra, in 884 otrok, starih od 3 do 8 let, prejelo en ali dva odmerka cepiva VaxigripTetra, glede na anamnezo cepljenja proti gripi, in 1.614 otrok, starih od 6 do 35 mesecev, prejelo dva odmerka (0,5 ml) cepiva VaxigripTetra.

Večina reakcij se je pojavila v prvih 3 dneh po cepljenju in so spontano izzvenele v 1 do 3 dneh po pojavu. Reakcije so bile blage.

Neželeni učinek, o katerem so po cepljenju najpogosteje poročali pri vseh populacijah, vključno s celotno skupino otrok, starih od 6 do 35 mesecev, je bolečina na mestu injiciranja (med 52,8 % in 56,5 % pri otrocih, starih od 3 do 17 let in odraslih, 26,8 % pri otrocih, starih od 6 do 35 mesecev ter 25,8 % pri starostnikih). V podpopulaciji otrok, mlajših od 24 mesecev, je bil najpogosteje zabeležen neželeni učinek razdražljivost (32,3 %).

V podpopulaciji otrok, starih od 24 do 35 mesecev, je bil najpogosteje zabeležen neželeni učinek splošno slabo počutje (26,8 %).

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali po cepljenju, so bili:

- Pri odraslih: glavobol (27,8 %), mialgija (23 %) in splošno slabo počutje (19,2 %),
- Pri starostnikih: glavobol (15,6 %) in mialgija (13,9 %),
- Pri otrocih, starih od 9 do 17 let: mialgija (29,1 %), glavobol (24,7 %), splošno slabo počutje (20,3 %) in otekanje na mestu injiciranja (10,7 %),
- Pri otrocih, starih od 3 do 8 let: splošno slabo počutje (30,7 %), mialgija (28,5 %), glavobol (25,7%), otekanje na mestu injiciranja (20,5 %), eritem na mestu injiciranja (20,4 %), induracija na mestu injiciranja (16,4 %), drgetanje (11,2 %),

- Pri otrocih, starih od 6 do 35 mesecev: zvišana telesna temperatura (20,4 %) in eritem na mestu injiciranja (17,2 %),
- Pri otrocih, mlajših od 24 mesecev: izguba apetita (28,9 %), nenormalen jok (27,1 %), bruhanje (16,1 %) in zaspanost (13,9 %),
- Pri otrocih starih od 24 do 35 mesecev: glavobol (11,9 %) in mialgija (11,6 %).

Na splošno so bili neželeni učinki manj pogosti pri starostnikih, kot pri odraslih in otrocih.

#### Prikaz neželenih učinkov v preglednici

Spodnji podatki povzemajo pogostnost neželenih učinkov, ki so bili zabeleženi po cepljenju s cepivom VaxigripTetra med kliničnimi preskušnji in v obdobju po prihodu zdravila na trg

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti z naslednjim dogovorom:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ );

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ );

Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ );

Redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ );

Zelo redki ( $< 1/10.000$ );

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): o neželenih učinkih so poročali po komercialni uporabi cepiva VaxigripTetra in sicer na osnovi spontanega poročanja. Ker gre za spontano poročanje populacije negotove velikosti, ni mogoče zanesljivo oceniti njihove pogostnosti.

V posameznih skupinah so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, glede na resnost od najvišje proti najnižji.

#### *Odrasli in starostniki*

Spodaj predstavljen varnostni profil temelji na:

- podatkih, zbranih pri 3.040 odraslih, starih od 18 do 60 let, in 1.392 starostnikih, starejših od 60 let.
- podatkih zbranih v obdobju po prihodu zdravila na trg (\*).

NEŽELENI UČINKI	POGOSTNOST
<b><i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i></b>	
limfadenopatija <sup>(1)</sup>	Občasni
<b><i>Bolezni imunskega sistema</i></b>	
preobčutljivost <sup>(1)</sup> , alergijske reakcije, kot so angioedem <sup>(1)</sup> , alergijski dermatitis <sup>(1)</sup> , generalizirani pruritus <sup>(1)</sup> , urtikarija <sup>(1)</sup> , pruritus <sup>(2)</sup> , eritem	Redki
anafilaktične reakcije	Neznana*
<b><i>Bolezni živčevja</i></b>	
glavobol	Zelo pogosti
omotica <sup>(3)</sup>	Občasni
parestezija, somnolenca	Redki
<b><i>Žilne bolezni</i></b>	
vročinski oblivi <sup>(4)</sup>	Občasni
<b><i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i></b>	
dispneja <sup>(1)</sup>	Redki
<b><i>Bolezni prebavil</i></b>	
diareja, navzea <sup>(5)</sup>	Občasni
<b><i>Bolezni kože in podkožja</i></b>	
hiperhidroza	Redki
<b><i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i></b>	
mialgija	Zelo pogosti
artralgija <sup>(1)</sup>	Redki
<b><i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i></b>	

splošno slabo počutje <sup>(6)</sup> bolečina na mestu injiciranja	Zelo pogosti
drgetanje, zvišana telesna temperatura <sup>(2)</sup> eritem na mestu injiciranja, otekanje na mestu injiciranja, induracija na mestu injiciranja	Pogosti
utrujenost ekhimoza na mestu injiciranja, pruritus na mestu injiciranja, občutek toplote na mestu injiciranja	Občasni
astenija, bolezen, podobna gripi neprijeten občutek na mestu injiciranja <sup>(1)</sup>	Redki

<sup>(1)</sup> Pri odraslih <sup>(2)</sup> Občasni pri starostnikih <sup>(3)</sup> Redki pri odraslih

<sup>(4)</sup> Pri starostnikih <sup>(5)</sup> Redki pri starostnikih <sup>(6)</sup> Pogosti pri starostnikih

### Pediatrična populacija

Spodaj prikazan varnostni profil temelji na:

- podatkih pridobljenih pri 429 otrocih, starih od 9 do 17 let, ki so prejeli en odmerek cepiva VaxigripTetra, in 884 otrocih, starih od 3 do 8 let, ki so prejeli enega ali več odmerkov cepiva VaxigripTetra, glede na anamnezo cepljenja proti gripi.
- podatkih zbranih po prihodu zdravila na trg<sup>(\*)</sup>.

NEŽELENI UČINKI	POGOSTNOST
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
trombocitopenija <sup>(1)</sup>	Občasni
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
alergijske vključno z anafilaktičnimi reakcijami	Neznana*
<b>Psihiatrične motnje</b>	
stokanje <sup>(2)</sup> , nemir <sup>(2)</sup>	Občasni
<b>Bolezni živčevja</b>	
glavobol	Zelo pogosti
omotica <sup>(2)</sup>	Občasni
<b>Bolezni prebavil</b>	
diareja, bruhanje <sup>(2)</sup> , bolečine v zgornjem delu trebuha <sup>(2)</sup>	Občasni
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
mialgija	Zelo pogosti
artralgija <sup>(2)</sup>	Občasni
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
splošno slabo počutje, drgetanje <sup>(3)</sup> bolečina na mestu injiciranja, otekanje na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja <sup>(3)</sup> , induracija na mestu injiciranja <sup>(3)</sup>	Zelo pogosti
zvišana telesna temperatura ekhimoza na mestu injiciranja	Pogosti
utrujenost <sup>(2)</sup> Občutek toplote na mestu injiciranja <sup>(2)</sup> , pruritus na mestu injiciranja <sup>(4)</sup>	Občasni

<sup>(1)</sup> Poročano pri enem otroku, starem 3 leta

<sup>(2)</sup> Poročano pri otrocih, starih od 3 do 8 let

<sup>(3)</sup> Pogosti pri otrocih, starih od 9 do 17 let

<sup>(4)</sup> Poročano pri otrocih, starih od 9 do 17 let

Spodaj predstavljen varnostni profil temelji na:

- podatkih 1.614 otrok, starih od 6 do 35 mesecev, ki so prejeli dva odmerka cepiva VaxigripTetra
- podatkih zbranih po prihodu zdravila na trg<sup>(\*)</sup>.

NEŽELENI UČINKI	POGOSTNOST
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
preobčutljivost	Občasni

alergijske reakcije, kot sta generaliziran pruritus, papularni izpuščaj	Redki
anafilaktične reakcije	Neznana*
<b>Bolezni živčevja</b>	
glavobol <sup>(1)</sup>	Zelo pogosti
<b>Bolezni prebavil</b>	
bruhanje <sup>(2)</sup>	Zelo pogosti
diareja	Občasni
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
mialgija <sup>(3)</sup>	Zelo pogosti
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
razdražljivost <sup>(4)</sup> , izguba apetita <sup>(4)</sup> , nenormalen jok <sup>(5)</sup> , splošno slabo počutje <sup>(3)</sup> , zvišana telesna temperatura, zaspanost <sup>(5)</sup> , bolečina/občutljivost na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja	Zelo pogosti
drgetanje <sup>(1)</sup> zatrldina na mestu injiciranja, oteklost na mestu injiciranja, ekhimoze na mestu injiciranja	Pogosti
gripi podobna bolezen izpuščaj na mestu injiciranja, srbenje na mestu injiciranja	Redki

<sup>(1)</sup> Poročano pri otrocih, starih  $\geq 24$  mesecev

<sup>(2)</sup> Občasni pri otrocih, starih  $\geq 24$  mesecev

<sup>(3)</sup> Redki pri otrocih, starih  $< 24$  mesecev

<sup>(4)</sup> Redki pri otrocih, starih  $\geq 24$  mesecev

<sup>(5)</sup> Poročano pri otrocih, starih  $< 24$  mesecev

Pri otrocih, starih od 6 mesecev do 8 let, je bil varnostni profil cepiva VaxigripTetra po prvem in drugem injiciranju podoben; pri otrocih, starih od 6 do 35 mesecev je obstajal trend manjše pojavnosti neželenih učinkov po drugi injekciji v primerjavi s prvo.

### Neželeni učinki

Po tržni uporabi cepiva Vaxigrip so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Vzročna povezanost s cepivom VaxigripTetra ni bila ugotovljena.

- **Bolezni krvi in limfatičnega sistema**  
prehodna trombocitopenija <sup>(1)</sup>, limfadenopatija <sup>(1)</sup>

- **Bolezni živčevja**  
parestezija <sup>(1)</sup>, sindrom Guillain- Barré (GBS), nevritis, nevralgija, konvulzije, encefalomyelitis

- **Žilne bolezni**  
vaskulitis, kot je Henoch- Schönleinova purpura, ki je v nekaterih primerih povezana s prehodno okvaro ledvic

<sup>(1)</sup> Te neželene učinke so poročali med kliničnimi preskušnji le v nekaterih starostnih skupinah (glejte preglednico neželenih učinkov).

### Druge posebne populacije

Varnostni profil cepiva VaxigripTetra, ki so ga opazili pri omejenem številu preskušancev s sočasnimi boleznimi, ki so sodelovali v kliničnih študijah, se ni razlikoval od tistega pri splošni populaciji. Poleg tega študije, izvedene s cepivom Vaxigrip pri bolnikih s presajeno ledvico in astmatičnih bolnikih, niso pokazale večjih razlik pri varnostnem profilu cepiva Vaxigrip pri teh populacijah.

- Nosečnice

V kliničnih študijah s cepivom Vaxigrip pri nosečnicah, opravljenih v Južni Afriki in Maliju (glejte poglavji 4.6 in 5.1), so se pogostnosti lokalnih in sistemskih reakcij, po katerih so poizvedovali in so



bile zabeležene v 7 dneh po uporabi cepiva, skladale s tistimi, o katerih so poročali v odrasli populaciji med kliničnimi študijami s cepivom Vaxigrip. V študiji, opravljeni v Južni Afriki, so bile lokalne reakcije v skupini s cepivom Vaxigrip pogostejše kot v skupini s placebom tako v HIV-negativni kot v HIV-pozitivni kohorti. Ne v eni ne v drugi kohorti med skupino s cepivom Vaxigrip in skupino s placebom ni bilo drugih značilnih razlik glede reakcij, po katerih so poizvedovali.

V eni klinični študiji, izvedeni s cepivom VaxigripTetra pri nosečnicah na Finskem (glejte poglavji 4.6 in 5.1), so se pogostnosti lokalnih in sistemskih reakcij, zabeležene v 7 dneh po uporabi cepiva VaxigripTetra, skladale s tistimi, o katerih so poročali v nenoseči odrasli populaciji med kliničnimi študijami, izvedenimi s cepivom VaxigripTetra, vendar so med nosečnicami pogosteje zabeležili neželene učinke kot so bolečina na mestu injiciranja, splošno slabo počutje, mraženje, glavobol, mialgija.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

NEŽELENE UČINKE JE TREBA TAKOJ SPOROČITI CENTRALNEMU REGISTRU ZA NEŽELENE UČINKE PRI CEPLJENJU NA NACIONALNI INŠTITUT ZA JAVNO ZDRAVJE.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri cepivu VaxigripTetra so poročali o dajanju večjega odmerka, kot je priporočen (prevelikega odmerka). Poročani neželeni učinki po takem cepljenju so bili v skladu z znanim varnostnim profilom cepiva VaxigripTetra opisanim v poglavju 4.8.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: cepiva proti gripi, oznaka ATC: J07BB02.

#### Mehanizem delovanja

Cepivo VaxigripTetra zagotavlja aktivno imunizacijo proti štirim sevom virusa gripe (dvema podtipoma A in dvema tipoma B), ki jih cepivo vsebuje.

Cepivo VaxigripTetra spodbudi razvoj humoralnih protiteles proti hemaglutininu v 2 do 3 tednih. Ta protitelesa nevtralizirajo virus gripe.

Specifične ravni titra protiteles za zaviranje hemaglutinina (haemagglutination-inhibition (HAI)) po cepljenju s cepivi, ki vsebujejo inaktivirani virus gripe, niso povezane z zaščito proti gripi, vendar se titri protiteles HAI uporabljajo kot merilo aktivnosti cepiva. Pri nekaterih študijah, v katerih so ljudje bili izpostavljeni, so bili titri protiteles HAI  $\geq 1 : 40$  povezani z zaščito proti gripi pri do 50 % preskušancev.

Ker se virusi gripe nenehno spreminjajo, SZO letno revidira seve, izbrane za cepivo. Vsakoletno ponovno cepljenje z cepivom VaxigripTetra ni raziskano. Vendar se na podlagi kliničnih preskušanj s trivalentnim cepivom priporoča vsakoletno ponovno cepljenje proti gripi zaradi trajanja imunosti, ki jo zagotavlja cepivo, ker se sevi virusov influence, ki krožijo, vsako leto spreminjajo.

### Učinkovitost cepiva VaxigripTetra

#### *Pediatrična populacija*

- Otroci, stari od 6 do 35 mesecev (aktivna imunizacija):

V 4 regijah (Afrika, Azija, Latinska Amerika in Evropa) so v obdobju 4 sezon gripe izvedli randomizirano, s placebom kontrolirano študijo pri več kot 5.400 otrocih v starosti od 6 do 35 mesecev. Otroci so v presledku 28 dni prejeli ali dva odmerka (0,5 ml) cepiva VaxigripTetra (N = 2.722) ali placebo (N = 2.717). Namen študije je bil oceniti učinkovitost cepiva VaxigripTetra za preprečitev laboratorijsko potrjene gripe, ki je povzročena s katerim koli sevom A in/ali B ter povzročena s sevi, podobnimi tistim v cepivu (kot je bilo ugotovljeno s sekvenciranjem).

Laboratorijsko potrjena gripa je bila opredeljena kot gripi podobna bolezen (GPB) [pojav zvišane telesne temperature  $\geq 38$  °C (ki traja vsaj 24 ur) sočasno z vsaj enim od naslednjih simptomov: kašljem, zamašenostjo nosu, rinorejo, faringitisom, otitisom, bruhanjem ali drisko], laboratorijsko potrjena z verižno reakcijo s polimerazo z reverzno transkriptazo (RT-PCR) in/ali virusno kulturo.

#### **Preglednica 1: Deleži zbolelih z gripo in učinkovitost cepiva VaxigripTetra proti laboratorijsko potrjeni gripi pri otrocih starih od 6 do 35 mesecev**

	VaxigripTetra (N = 2.584)		Placebo (N = 2.591)		Učinkovitost % (2-stranski 95 % IZ)
	n	Delež zbolelih z gripo (%)	n	Delež zbolelih z gripo (%)	
<b>Laboratorijsko potrjena gripa, ki jo povzroča:</b>					
– kateri koli tip virusov influence A ali B	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24; 61,66)
– sevi virusov, podobni tistim v cepivu	26	1,01	85	3,28	69,33 (51,93; 81,03)

N: število analiziranih otrok (polni nabor)

n: število preskušancev, ki so izpolnili navedeno postavko

IZ: interval zaupanja

Poleg tega je vnaprej določena komplementarna analiza pokazala, da je cepivo VaxigripTetra preprečilo 56,6 % (95% IZ: 37,0; 70,5) laboratorijsko potrjenih hudih primerov gripe zaradi katerega koli seva ter 71,7 % (95% IZ: 43,7; 86,9) laboratorijsko potrjenih hudih primerov gripe zaradi sevov, podobnih tistim v cepivu. Dodatno so imeli preskušanci, ki so prejeli cepivo VaxigripTetra, tudi 59,2 % (95% IZ: 44,4; 70,4) manjšo verjetnost, da zbolijo za gripo, ki zahteva zdravstveno oskrbo, kakor preskušanci, ki so prejeli placebo.

Laboratorijsko potrjena huda gripa je bila opredeljena kot GPB, laboratorijsko potrjena z RT-PCR in/ali virusno kulturo z vsaj enim od naslednjega:

- zvišana telesna temperatura  $> 39,5$  °C pri preskušancih v starosti  $< 24$  mesecev ali  $\geq 39,0$  °C pri preskušancih v starosti  $\geq 24$  mesecev,
- in/ali vsaj en značilen simptom GPB, ki je preprečil dnevno dejavnost (kašelj, zamašenost nosu, rinoreja, faringitis, otitis, bruhanje, driska),
- in/ali eden od naslednjih dogodkov: akutno vnetje srednjega ušesa, akutna okužba spodnjih dihal (pljučnica, bronhiolitis, bronhitis, krup), sprejem v bolnišnico.

- Otroci stari od 3 do 8 let (aktivna imunizacija):

Na podlagi imunskega odziva, ugotovljenega pri otrocih v starosti od 3 do 8 let, je pričakovati, da je učinkovitost cepiva VaxigripTetra v tej populaciji vsaj podobna učinkovitosti, ugotovljeni pri otrocih v starosti od 6 do 35 mesecev (glejte "Otroci v starosti od 6 do 35 mesecev", zgoraj, in "Imunogenost cepiva VaxigripTetra", spodaj).

- Dojenčki, mlajši od 6 mesecev, rojeni cepljenim nosečnicam (pasivna imunizacija):  
Dojenčki, mlajši od 6 mesecev, imajo veliko tveganje za gripo, ki povzroči velike deleže sprejemov v bolnišnico, toda cepiva proti gripi niso indicirana za aktivno imunizacijo v tej starostni skupini.

Učinkovitost pri dojenčkih žensk, ki so prejele en 0,5-ml odmerek cepiva VaxigripTetra v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti, ni bila raziskana. Vendar pa je bila v kliničnih preskušanjih dokazana učinkovitost pri dojenčkih žensk, ki so v drugem ali tretjem trimesečju prejele en 0,5-ml odmerek trivalentnega inaktiviranega cepiva proti gripi (cepivo Vaxigrip) in to je mogoče ekstrapolirati na cepivo VaxigripTetra.

V teh preskušanjih niso raziskovali učinkovitosti trivalentnega inaktiviranega cepiva proti gripi (cepivo Vaxigrip) pri dojenčkih nosečnic, ki so cepivo prejele v prvem trimesečju. Potrebna cepjenja proti gripi v prvem trimesečju se ne sme odlagati (glejte poglavje 4.6).

V randomiziranih, kontroliranih kliničnih študijah IV. faze, opravljenih v Maliju, Nepalju in Južni Afriki, je v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti približno 5000 nosečnic prejelo cepivo Vaxigrip (trivalentno cepivo proti gripi brez tiomersala), približno 5000 nosečnic pa placebo ali kontrolno cepivo (štirivalentno meningokokno konjugirano cepivo). Učinkovitost cepiva proti laboratorijsko potrjeni gripi pri nosečnicah je bila ocenjena kot sekundarni opazovani dogodek v vseh treh študijah.

Študiji, opravljeni v Maliju in Južni Afriki, sta pokazali učinkovitost cepiva Vaxigrip za preprečevanje gripe pri nosečnicah po cepljenju v teh trimesečjih nosečnosti (glejte preglednico 2). V študiji, opravljeni v Nepalju, učinkovitost cepiva Vaxigrip za preprečevanje gripe pri nosečnicah po cepljenju v teh trimesečjih nosečnosti ni bila dokazana.

**Preglednica 2:** Deleži zbolelih z gripo in učinkovitost cepiva Vaxigrip proti laboratorijsko potrjeni gripi pri nosečnicah

	Delež zbolelih z gripo (katera koli gripa tipa A ali B) % (n/N)		Učinkovitost cepiva Vaxigrip % (95 % IZ)
	TIV**	Kontrola*	
<b>Mali</b>	0,5 (11/2.108)	1,9 (40/2.085)	70,3 (42,2 do 85,8)
	TIV**	Placebo	
<b>Južna Afrika</b>	1,8 (19/1.062)	3,6 (38/1.054)	50,4 (14,5 to 71,2)

\* Meningokokno cepivo

\*\* TIV: inaktivirano trivalentno cepivo proti gripi

N: število nosečnic, vključenih v analizo

n: število preskušancev z laboratorijsko potrjeno gripo

IZ: interval zaupanja

V istih randomiziranih, kontroliranih kliničnih študijah IV. faze v Maliju, Nepalju in Južni Afriki so do približno 6. meseca starosti spremljali 4530 od 4898 (92 %) dojenčkov, rojenih nosečnicam, ki so v drugem ali tretjem trimesečju prejele cepivo Vaxigrip (trivalentno cepivo proti gripi brez tiomersala), in 4532 od 4868 (93 %) dojenčkov, rojenih nosečnicam, ki so v drugem ali tretjem trimesečju prejele placebo ali kontrolno cepivo (kvadrivalentno meningokokno konjugirano cepivo) (glejte preglednico 3).

Študije so potrdile učinkovitost cepiva Vaxigrip za preprečevanje gripe pri dojenčkih od rojstva do približno 6. meseca starosti po cepljenju žensk v teh trimesečjih nosečnosti.

Ženske v prvem trimesečju nosečnosti v te študije niso bile vključene; učinkovitosti cepiva Vaxigrip pri dojenčkih mater, cepljenih v prvem trimesečju, zato ni bilo mogoče oceniti.

**Preglednica 3:** Delež zbolelih z gripo in učinkovitost cepiva Vaxigrip proti laboratorijsko potrjeni gripi pri dojenčkih po cepljenju nosečnic

	Delež zbolelih z gripo (katera koli gripa tipa A ali B) % (n/N)		Učinkovitost cepiva Vaxigrip % (95 % IZ)
	TIV**	Kontrola*	
<b>Mali</b>	2,4 (45/1.866)	3,8 (71/1.869)	37,3 (7,6 do 57,8)
	TIV**	Placebo	
<b>Nepal</b>	4,1 (74/1.820)	5,8 (105/1.826)	30,0 (5 do 48)
<b>Južna Afrika</b>	1,9 (19/1026)	3,6 (37/1023)	48,8 (11,6 do 70,4)

\* Meningokokno cepivo

\*\* TIV: inaktivirano trivalentno cepivo proti gripi

N: število dojenčkov, vključenih v analizo

n: število preskušancev z laboratorijsko potrjeno gripo.

IZ: interval zaupanja

Podatki o učinkovitosti kažejo zmanjševanje zaščite dojenčkov, rojenih cepljenim materam, do časa po rojstvu.

V študijah, opravljenih v Južni Afriki, je bilo cepivo najbolj učinkovito pri dojenčkih, starih 8 tednov ali manj (85,8 % [95 % IZ 38,3 do 98,4]) in učinkovitost se je sčasoma zmanjšala; pri dojenčkih, starih od 8 do 16 tednov, je bila učinkovitost cepiva 25,5 % (95 % IZ -67.9 do 67.8), in pri dojenčkih starih od 16 do 24 tednov, 30,4 % (95 % IZ -154.9 do 82.6).

Tudi v študiji, opravljeni v Maliju, je obstajal trend k večji učinkovitosti trivalentnega inaktiviranega cepiva proti gripi v prvih 4 mesecih po rojstvu, z zmanjšanjem učinkovitosti v 5. mesecu spremljanja in opaznim padcem v 6. mesecu, ko zaščita ni več dokazljiva.

Preprečitev gripe je mogoče pričakovati le, če je dojenček/so dojenčki izpostavljeni sevom, ki jih je vključevalo pri materi uporabljeno cepivo.

### Imunogenost cepiva VaxigripTetra

V kliničnih študijah, izvedenih pri odraslih, starih od 18 do 60 let, starostnikov, starejših od 60 let, otrocih, starih od 3 do 8 let in od 6 do 35 mesecev, so ocenili imunski odziv cepiva VaxigripTetra na podlagi geometrične sredine titrov protiteles HAI (Geometric mean antibody titer, GMT) po 21 dneh (pri odraslih) in po 28 dneh (pri otrocih), stopnje serološke konverzije protiteles HAI (4-kratno povečanje recipročnega titra ali spremembe od nezaznavnega [ $<10$ ] do recipročnega titra  $\geq 40$ ), ter HAI GMTR (titri po cepljenju/pred cepljenjem).

V eni klinični študiji, izvedeni pri odraslih, starih od 18 do 60 let, in otrocih, starih od 9 do 17 let, so opisali imunski odziv pri cepivu VaxigripTetra na podlagi HAI GMT po 21 dneh. V drugi klinični študiji, izvedeni pri otrocih, starih od 9 do 17 let, so opisali imunski odziv pri cepivu VaxigripTetra.

V eni klinični študiji pri nosečnicah so dokumentirali imunski odziv s cepivom VaxigripTetra z GMT HAI 21. dan, deležem serokonverzije HAI in GMTR HAI po enem odmerku cepiva, uporabljenem v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti. Prehajanje skozi placento so v tej študiji ocenili z GMT HAI v materini krvi, popkovnični krvi in razmerjem med popkovnično in materino krvjo ob porodu.

Cepivo VaxigripTetra je sprožilo pomemben imunski odziv na 4 seve virusa gripe, ki jih cepivo vsebuje.

## Odrasli in starostniki

Skupno 832 odraslih, starih od 18 do 60 let in 831 starostnikov, starejših od 60 let, je bilo ocenjenih v smislu imunskega odziva po prejemu enega odmerka cepiva VaxigripTetra.

Rezultati imunogenosti so prikazani v spodnjih preglednicah:

**Preglednica 4: Rezultati imunogenosti pri odraslih, starih od 18 do 60 let in pri starostnikih, starejših od 60 let**

Sev antigena	starost 18 do 60 let	starost nad 60 let
	N=832	N=831
<b>GMT (95-odstotni IZ)</b>		
A (H1N1) <sup>(a)(b)</sup>	608 (563;657)	219 (199; 241)
A (H3N2)	498 (459; 541)	359 (329; 391)
B (Victoria)	708 (661; 760)	287 (265; 311)
B (Yamagata)	1.715 (1607; 1830)	655 (611; 701)
<b>SC % (95-odstotni IZ) <sup>(c)</sup></b>		
A (H1N1) <sup>(a)(b)</sup>	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)
<b>GMTR (95-odstotni IZ) <sup>(d)</sup></b>		
A (H1N1) <sup>(a)(b)</sup>	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 (number) = število preskušancev, za katere obstajajo razpoložljivi podatki za ta opazovani dogodek

GMT: geometrična sredina titrov; IZ: interval zaupanja

(a) N = 833 za starostno skupino 18-60 let

(b) N=832 za starostno skupino nad 60 let

(c) SC (Seroconversion): serološka konverzija ali pomemben porast: Za preskušance s titrom pred cepljenjem <10 (1/dil), delež preskušancev s titrom po cepljenju  $\geq 40$  (1/dil) in za preskušance s titrom pred cepljenjem  $\geq 10$  (1/dil), delež preskušancev z  $\geq$  štitokratnim povečanjem titra po cepljenju v primerjavi s titrom pred cepljenjem

(d) GMTR: Geometrična sredina posameznih titer razmerij (titeri pred cepljenjem/po cepljenju)

## Nosečnice in prehajanje skozi placento

Cepivo VaxigripTetra je v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti (od 20. do 32. tedna nosečnosti) prejelo skupno 230 nosečnic.

Rezultati imunogenosti po metodi HAI pri nosečnicah 21 dni po cepljenju s cepivom VaxigripTetra so prikazani v preglednici 5.

**Preglednica 5: Rezultati imunogenosti po metodi HAI pri nosečnicah 21 dni po cepljenju s cepivom VaxigripTetra**

Antigenski sev	QIV N = 216
	GMT (95 % IZ)
A (H1N1)*	525 (466; 592)
A (H3N2)*	341 (286; 407)
B1 (Victoria)*	568 (496; 651)
B2 (Yamagata)*	993 (870; 1134)
<b><math>\geq 4</math>-kraten porast n (%) <sup>(a)</sup></b>	
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)

Antigenski sev	QIV N = 216
	<b>GMTR (95 % IZ) <sup>(b)</sup></b>
<b>A (H1N1)*</b>	3,81 (3,11; 4,66)
<b>A (H3N2)*</b>	8,63 (6,85; 10,9)
<b>B1 (Victoria)*</b>	8,48 (6,81; 10,6)
<b>B2 (Yamagata)*</b>	6,26 (5,12; 7,65)

\*A/H1N1: virus, podoben virusu A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09, A/H3N2: virus, podoben virusu A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2), B1: virus, podoben virusu B/Brisbane/60/2008 (linija B/Victoria), B2: virus, podoben virusu B/Phuket/3073/2013 (linija B/Yamagata)

N: število preskušancev, za katere obstajajo razpoložljivi podatki za ta opazovani dogodek.

GMT: geometrična sredina titrov, IZ: interval zaupanja.

(a) SC: (Seroconversion): serološka konverzija ali pomemben porast: Za preskušance s titrom pred cepljenjem <10 (1/dil), delež preskušancev s titrom po cepljenju  $\geq 40$  (1/dil) in za preskušance s titrom pred cepljenjem  $\geq 10$  (1/dil), delež preskušancev z  $\geq$  štitokratnim povečanjem titra po cepljenju v primerjavi s titrom pred cepljenjem.

(b) GMTR: Geometrična sredina posameznih titer razmerij (titri pred cepljenjem/po cepljenju).

Opisna ocena imunogenosti po metodi HAI ob porodu v vzorcu materine krvi (BL03M) in vzorcu popkovnične krvi (BL03B) ter prehajanje skozi placento (BL03B/BL03M) so prikazani v preglednici 6.

### Preglednica 6: Opisna ocena imunogenosti po metodi HAI za cepivo VaxigripTetra ob porodu

Antigenski sev	QIV N = 178
	<b>BL03M (Materina kri)† GMT (95 % IZ)</b>
<b>A (H1N1)*</b>	304 (265; 349)
<b>A (H3N2)*</b>	178 (146; 218)
<b>B1 (Victoria)*</b>	290 (247; 341)
<b>B2 (Yamagata)*</b>	547 (463; 646)
	<b>BL03B (Popkovnična kri)** GMT (95 % IZ)</b>
<b>A (H1N1)*</b>	576 (492; 675)
<b>A (H3N2)*</b>	305 (246; 379)
<b>B1 (Victoria)*</b>	444 (372; 530)
<b>B2 (Yamagata)*</b>	921 (772; 1099)
	<b>Prehajanje skozi placento BL03B/BL03M§ GMT (95 % IZ)</b>
<b>A (H1N1)*</b>	1,89 (1,72; 2,08)
<b>A (H3N2)*</b>	1,71 (1,56; 1,87)
<b>B1 (Victoria)*</b>	1,53 (1,37; 1,71)
<b>B2 (Yamagata)*</b>	1,69 (1,54; 1,85)

N: število preskušancev, za katere obstajajo razpoložljivi podatki za ta opazovani dogodek: ženske, ki so prejele QIV in so rodile vsaj 2 tedna po injkciji ter pri katerih sta bili na voljo popkovnična kri in materina kri ob času poroda.

\*A/H1N1: virus, podoben virusu A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09, A/H3N2: virus, podoben virusu A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2), B1: virus, podoben virusu B/Brisbane/60/2008 (linija B/Victoria), B2: virus, podoben virusu B/Phuket/3073/2013 (linija B/Yamagata).

§ Če ima mati X otrok, so vrednosti njenih titrov štete X-krat.

Ob porodu je višja raven protiteles v vzorcu popkovnične krvi v primerjavi z vzorcem materine krvi skladna s prehajanjem protiteles skozi placento med materjo in otrokom po cepljenju žensk s cepivom VaxigripTetra v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti.

Ti podatki se skladajo s pasivno zaščito, ugotovljeno pri dojenčkih od rojstva do približno 6 meseca starosti po cepljenju žensk v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti s cepivom Vaxigrip v študijah v Maliju, Nepalju in Južni Afriki (glejte podpoglavje Učinkovitost cepiva VaxigripTetra).

## Pediatrična populacija

- Otroci, stari od 9 do 17 let:

Pri skupno 429 otrocih, starih od 9 do 17 let, ki so prejeli en odmerek cepiva VaxigripTetra, je bil imunski odziv proti 4 sevom, ki jih vsebuje cepivo, podoben, kot pri odraslih, starih od 18 do 60 let.

- Otroci, stari od 6 mesecev do 8 let:

Skupno 863 otrok, starih od 3 do 8 let, je prejelo enega ali dva odmerka cepiva VaxigripTetra, glede na predhodno anamnezo cepljenja.

Pri otrocih, ki so prejeli en ali dva odmerka cepiva VaxigripTetra, je bil imunski odziv po zadnjem odmerku v pripadajočem razporedu.

Poleg učinkovitosti cepiva VaxigripTetra so pri 341 otrocih v starosti od 6 do 35 mesecev ocenili tudi imunogenost dveh 0,5-ml odmerkov cepiva VaxigripTetra, in sicer z uporabo metode HAI 28 dni po prejemu zadnje injekcije cepiva VaxigripTetra.

Rezultati imunogenosti so prikazani v spodnji preglednici:

### Preglednica 7: Rezultati imunogenosti pri otrocih, starih od 6 mesecev do 8 let

Sev antigena	starost 6-35 mesecev	starost 3-8 let
	N=341	N=863
<b>GMT (95-odstotni IZ)</b>		
<b>A (H1N1)</b>	641 (547; 752)	971 (896; 1.052)
<b>A (H3N2)</b>	1.071 (925; 1.241)	1.568 (1.451; 1.695)
<b>B (Victoria)</b>	623 (550; 706)	1.050 (956; 1.154)
<b>B (Yamagata) <sup>(a)</sup></b>	1.010 (885; 1.153)	1.173 (1.078; 1.276)
<b>SC % (95-odstotni IZ) <sup>(b)</sup></b>		
<b>A (H1N1)</b>	90,3 (86,7; 93,2)	65,7 (62,4; 68,9)
<b>A (H3N2)</b>	90,3 (86,7; 93,2)	64,8 (61,5; 68,0)
<b>B (Victoria)</b>	98,8 (97,0; 99,7)	84,8 (82,3; 87,2)
<b>B (Yamagata) <sup>(a)</sup></b>	96,8 (94,3; 98,4)	88,5 (86,2; 90,6)
<b>GMTR (95-odstotni IZ) <sup>(c)</sup></b>		
<b>A (H1N1)</b>	36,6 (30,8; 43,6)	6,86 (6,24; 7,53)
<b>A (H3N2)</b>	42,6 (35,1; 51,7)	7,49 (6,72; 8,35)
<b>B (Victoria)</b>	100 (88,9; 114)	17,1 (15,5; 18,8)
<b>B (Yamagata) <sup>(a)</sup></b>	93,9 (79,5; 111)	25,3 (22,8; 28,2)

N = število preskušancev, za katere obstajajo razpoložljivi podatki za ta opazovani dogodek

GMT: geometrična sredina titrov; IZ: interval zaupanja

(a) N = 862 za starostno skupino 3-8 let

(b) SC: serološka konverzija ali pomemben porast: Za preskušance s titrom pred cepljenjem <10 (1/dil), delež preskušancev s titrom po cepljenju ≥40 (1/dil) in za preskušance s titrom pred cepljenjem ≥10 (1/dil), delež preskušancev z ≥ štirikratnim povečanjem titra po cepljenju v primerjavi s titrom pred cepljenjem

(c) GMTR: Geometrična sredina posameznih titer razmerij (titri pred cepljenjem/po cepljenju)

Ti podatki o imunogenosti prinašajo podporne informacije poleg podatkov o učinkovitosti cepiva, ki so na voljo za to populacijo (glejte "Učinkovitost cepiva VaxigripTetra").

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in lokalne toksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ter farmakološke varnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Puferna raztopina:

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

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

1 leto

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

0,5 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo vrste I) z nameščeno iglo, opremljeni z batnim zamaškom (klorobutilni ali bromobutilni elastomer) – velikost pakiranja 1, 10 ali 20.

0,5 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo vrste I) brez nameščene igle, opremljeni z batnim zamaškom (klorobutilni ali bromobutilni elastomer) – velikost pakiranja 1, 10 ali 20.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Cepivo je treba pred cepljenjem ogreti na sobno temperaturo.

Pred uporabo pretresite. Pred uporabo je treba cepivo vizualno pregledati.

Če opazite delce v suspenziji, cepiva ne uporabite.

Neuporabljen cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

SANOFI PASTEUR; 14 Espace Henry Vallée; 69007 Lyon – Francija



**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/16/02251/001

H/16/02251/003

H/16/02251/005

H/16/02251/007

H/16/02251/009

H/16/02251/011

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 24.10.2016

Datum zadnjega podaljšanja: 21.01.2021

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

21.07.2023