

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Vaxigrip, suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki,
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/Croatia/10136RV/2023 (H3N2)-sličan soj (A/Croatia/10136RV/2023, X-425A)
.....15 mikrograma HA**

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

Po dozi od 0,5 ml

* umnoženi na oplodjenim kokošjim jajima od zdravih pilećih jata
** hemaglutinin

Ovo cjepivo odgovara preporuci (sjeverna hemisfera) Svjetske Zdravstvene Organizacije (SZO) i preporuci EU za sezonu 2025./2026.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

Vaxigrip 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

Vaxigrip je indiciran za prevenciju bolesti influence koju uzrokuju dva podtipa virusa influence A i jedan tip 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 Vaxigrip treba se temeljiti na službenim preporukama o cijepljenju protiv gripe.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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 Vaxigrip (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 (vidjeti dijelove 4.4, 4.6 i 5.1).

Način primjene

Preporučeni način primjene ovog cjepiva je intramuskularno iako se može dati i 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.

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.

Preosjetljivost

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.

Istodobne bolesti

U bolesnika s akutnom bolešću praćenom vrućicom cijepljenje treba odgoditi dok se vrućica ne povuče.

Mjere opreza pri uporabi

Vaxigrip se ne smije ni u kojem slučaju primijeniti intravaskularno.

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije

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

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.

Zaštita

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

Kao i kod ostalih cjepiva, cijepljenje cjepivom Vaxigrip 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).

Imunodeficijencija

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

Sadržaj kalija i natrija

Vaxigrip 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

Cjepivo Vaxigrip može se primijeniti istovremeno s drugim cjepivima ukoliko je potrebno. Podaci koji pokazuju da se cjepivo Vaxigrip može istovremeno primijeniti s drugim cjepivima dostupni su za sljedeća cjepiva: polisaharidno cjepivo protiv pneumokoka, cjepivo protiv tetanusa, difterije, pertusisa, poliomijelitisa (Tdap-IPV) i cjepivo protiv zoster. 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.

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.

Vaxigrip se može koristiti u svim stadijima trudnoće.

Veća količina podataka o sigurnosti inaktiviranih cjepiva protiv influence je raspoloživa za drugo i treće tromjesečje nego za prvo tromjesečje. Podaci o primjeni inaktiviranog cjepiva protiv influence širom svijeta, uključujući Vaxigrip i VaxigripTetra (četverovalentno 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 Vaxigrip i VaxigripTetra primijenjena trudnicama tijekom drugog ili trećeg tromjesečja (116 izloženih trudnoća i 119 poroda žive djece za Vaxigrip i 230 izloženih trudnoća i 231 porod žive djece za VaxigripTetra). Podaci iz četiri klinička ispitivanja cjepiva Vaxigrip primijenjenog 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 Nepal u 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.

Rezultati jednog reproduktivnog ispitivanja na kunićima provedeno s cjepivom VaxigripTetra (60 µg ukupne količine HA/dozi) mogu se ekstrapolirati na cjepivo Vaxigrip (45 µg ukupne količine HA/dozi). Ovo ispitivanje ne ukazuje na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, razvoj zametka ili ploda ili rani poslijeporođajni razvoj.

Dojenje

Cjepivo Vaxigrip se smije primijeniti za vrijeme dojenja.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost cjepiva Vaxigrip procijenjena je u 46 kliničkih ispitivanja, u kojima je otprilike 17900 ispitanika starijih od 6 mjeseci primilo cjepivo Vaxigrip ili VaxigripTetra i iz podataka tijekom praćenja nakon stavljanja cjepiva u promet.

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

Najčešća prijavljivana nuspojava nakon cijepljenja kod svih populacija, uključujući cijelu skupinu djece u dobi od 6 do 35 mjeseci, bila je bol na mjestu primjene.

Tablični prikaz nuspojava

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)

Odrasli i starije osobe

Sigurnosni profil temelji se na:

- podacima iz kliničkih ispitivanja provedenim na više od 8000 odraslih osoba (5064 za Vaxigrip, 3040 za VaxigripTetra) i na više od 5800 odraslih osoba starijih od 60 godina (4468 za Vaxigrip, 1392 za VaxigripTetra),
- podacima koji su dobiveni praćenjem nakon stavljanja cjepiva u promet širom svijeta

U odraslih osoba, najčešće prijavljene nuspojave nakon cijepljenja su bol na mjestu primjene (52,8%), glavobolja (27,8%), mijalgija (23,0%), malaksalost (19,2%).

U starijih osoba, najčešće prijavljene nuspojave nakon cijepljenja su bol na mjestu primjene (25,8%), glavobolja (15,6%), mijalgija (13,9%).

Tablica 1: Nuspojave prijavljene u odraslih i starijih osoba

NUSPOJAVA	UČESTALOST
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
limfadenopatija ⁽¹⁾	manje često
prolazna trombocitopenija	nepoznato*
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
alergijske reakcije kao što su preosjetljivost ⁽²⁾ , atopijski dermatitis ⁽²⁾ , koprivnjača ^(2,3) , orofaringealna bol, astma ⁽¹⁾ , alergijski rinitis ⁽²⁾ , rinoreja ⁽¹⁾ , alergijski konjuktivitis ⁽²⁾ , pruritis ⁽⁴⁾ , navala vrućine ⁽⁵⁾	manje često
alergijske reakcije kao što su angioedem ^(2,3) , oticanje lica, eritem, osip, crvenilo ⁽⁵⁾ , erupcija oralne sluznice ⁽⁵⁾ , oralna parestezija ⁽⁵⁾ , iritacija grla, dispneja ^(2,3) , kihanje, začepljenost nosa ⁽²⁾ , kongestija gornjih dišnih putova ⁽²⁾ , očna hiperemija ⁽²⁾ , alergijski dermatitis ⁽²⁾ , generalizirani svrbež ⁽²⁾	rijetko
alergijske reakcije kao što su eritematozni osip, anafilaktička reakcija, šok	nepoznato*
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
smanjen apetit	rijetko
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
glavobolja	vrlo često
omaglica ⁽⁴⁾ , somnolencija ⁽⁴⁾	manje često
hipoestezija ⁽²⁾ , parestezija	rijetko
neuralgija, konvulzije, encefalomijelitis, neuritis, Guillain-Barréov sindrom	nepoznato*
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
vaskulitis kao što je Henoch-Schonleinova purpura, s prolaznim zahvaćanjem bubrega u određenim slučajevima	nepoznato*
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
proljev, mučnina	manje često
abdominalna bol ⁽²⁾ , povraćanje	rijetko
<i>Poremećaji kože i potkožnog sustava</i>	
hiperhidroza ⁽¹⁾	manje često
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
mijalgija	vrlo često
artralgija ⁽¹⁾	manje često
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
bol na mjestu primjene, malaksalost ⁽⁶⁾	vrlo često
vrućica ⁽²⁾ , drhtanje, eritem na mjestu primjene, otvrdnuće na mjestu primjene, oticanje na mjestu primjene	često
astenija ⁽¹⁾ , umor, ekhimoza na mjestu primjene, svrbež na mjestu primjene, toplina na mjestu primjene, nelagoda na mjestu primjenjen	manje često
bolest nalik influenci, eksfolijacija na mjestu primjene ⁽⁵⁾ , preosjetljivost na mjestu primjene ⁽²⁾	rijetko

⁽¹⁾ Rijetko u starijih osoba

⁽²⁾ Zabilježeno tijekom kliničkih ispitivanja u odraslih osoba

⁽³⁾ Nepoznato u starijih osoba

⁽⁴⁾ Rijetko u odraslih osoba

⁽⁵⁾ Zabilježeno tijekom kliničkih ispitivanja u starijih osoba

⁽⁶⁾ Često u starijih osoba

⁽⁷⁾ Manje često u starijih osoba

(*) Nuspojave zabilježene nakon stavljanja cjepiva Vaxigrip ili VaxigripTetra u promet

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil temelji se na:

- podacima iz kliničkih ispitivanja provedenim na 1247 djece u dobi od 3 do 8 godina (363 za Vaxigrip, 884 za VaxigripTetra) i na 725 djece/adolescenata u dobi od 9 do 17 godina (296 za Vaxigrip, 429 za VaxigripTetra),
- podacima iz kliničkog ispitivanja na 1981 djece u dobi od 6 do 35 mjeseci (367 za Vaxigrip, 1614 za VaxigripTetra),
- podacima koji su dobiveni praćenjem nakon stavljanja cjepiva u promet širom svijeta.

Ovisno o povijesti cijepljenja, djeca u dobi od 6 mjeseci do 8 godina primila su jednu ili dvije doze cjepiva Vaxigrip ili VaxigripTetra. Djeca/adolescenti u dobi od 9 do 17 godina primila su jednu dozu.

U djece u dobi od 6 mjeseci do 8 godina sigurnosni profil bio je sličan nakon prve i druge injekcije s trendom niže učestalosti nuspojava u djece od 6 do 35 mjeseci nakon druge injekcije u usporedbi s prvom injekcijom.

U djece/adolescente u dobi od 9 do 17 godina, najčešće prijavljene nuspojave nakon cijepljenja su bol na mjestu primjene (65,3%), mialgija (29,1%), glavobolja (28,6%), slabost (20,3%), drhtanje (13,0%), eritem na mjestu primjene (11,7%) i oticanje na mjestu primjene (11,4%).

U djece u dobi od 3 do 8 godina, najčešće prijavljene nuspojave nakon bilo kojeg cijepljenja bile su bol na mjestu primjene (59,1%), slabost (30,7%), eritem na mjestu primjene (30,3%), mialgija (28,5%), glavobolja (25,7%), oticanje na mjestu primjene (22,1%), otvrdnuće na mjestu primjene (17,6%) i drhtanje (11,2%).

U djece u dobi od 6 do 35 mjeseci, najčešće prijavljene nuspojave nakon bilo kojeg cijepljenja bile su bol/osjetljivost na mjestu primjene (29,4%), vrućica (20,4%) i eritem na mjestu primjene (17,2%).

- U subpopulaciji u dobi od 6 do 23 mjeseca, najčešće prijavljene nuspojave nakon bilo kojeg cijepljenja bile su razdražljivost (34,9%), neuobičajen plač (31,9%), gubitak apetita (28,9%), pospanost (19,2%) i povraćanje (17,0%),
- U subpopulaciji u dobi od 24 do 35 mjeseci, najčešće prijavljene nuspojave nakon bilo kojeg cijepljenja bile su slabost (26,8%), mialgija (14,5%), glavobolja (11,9%).

Tablica 2. Nuspojave prijavljene u djece i adolescenata u dobi od 6 mjeseci do 17 godina

Organski sustav/ Nuspojava	Učestalost			
	Djeca u dobi od 6-35 mjeseci		Djeca u dobi od 3-8 godina	Djeca i adolescenti u dobi od 9-17 godina
	Dob od 6-23 mjeseci	Dob od 24-35 mjeseci		
Poremaćaji krvi i limfnog sustava				
- limfadenopatija	nepoznato *		manje često	nepoznato *
- trombocitopenija	nepoznato *		manje često	nepoznato *
Poremećaji imunološkog sustava				
- Alergijske reakcije kao što su: • orofaringealna bol • preosjetljivost • osip • koprivnjača • pruritus • generalizirani osip, papulozan osip • eritematozni osip, dispneja, anafilaktička reakcija, angioedem, šok	- manje često - nepoznato * nepoznato * rijetko nepoznato *		manje često - manje često manje često manje često - nepoznato *	- - manje često manje često nepoznato * - nepoznato *
Poremećaji metabolizma i prehrane				
- smanjen apetit	vrlo često	rijetko	-	-
Psihijatrijski poremećaji				
- neuobičajen plač	vrlo često	-	-	-
- razdražljivost	vrlo često	rijetko	-	-
- nemir		-	manje često	-
- stenjanje		-	manje često	-
Poremećaji živčanog sustava				
- glavobolja	-	vrlo često	vrlo često	vrlo često
- pospanost	vrlo često	-	-	-
- vrtoglavica		-	manje često	manje često
- neuralgija, neuritis i Guillain-Barréov sindrom		-	nepoznato *	nepoznato *
- parestezija, konvulzije, encefalomijelitis		nepoznato *	nepoznato *	nepoznato *
Krvožilni poremećaji				
- vasculitis kao što je Henoch-Schonleinova purpura, s prolaznim zahvaćanjem bubrega u određenim slučajevima	nepoznato *		nepoznato *	nepoznato *
Poremećaji probavnog sustava				
- dijareja	često		manje često	manje često
- abdominalna bol		-	manje često	-
- povraćanje	vrlo često	manje često	manje često	-

Organski sustav/ Nuspojava	Učestalost			
	Djeca u dobi od 6-35 mjeseci		Djeca u dobi od 3-8 godina	Djeca i adolescenti u dobi od 9-17 godina
	Dob od 6-23 mjeseci	Dob od 24-35 mjeseci		
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva				
- mijalgija	rijetko	vrlo često	vrlo često	vrlo često
- artralgiya	-	-	manje često	-
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				
Reakcije na mjestu primjene				
- bol/osjetljivost na mjestu primjene, eritem na mjestu primjene	vrlo često		vrlo često	vrlo često
- oticanje na mjestu primjene	često		vrlo često	vrlo često
- induracija na mjestu primjene	često		vrlo često	često
- ekhimoza na mjestu primjene	često		često	često
- svrbež na mjestu primjene	rijetko		manje često	manje često
- toplina na mjestu primjene	-		manje često	manje često
- nelagoda na mjestu primjene	-		-	manje često
- osip na mjestu primjene	rijetko		-	-
Sistemske reakcije				
- slabost	rijetko	vrlo često	vrlo često	vrlo često
- drhtanje	-	često	vrlo često	vrlo često
- vrućica	vrlo često		često	često
- umor	-		manje često	manje često
- astenija	-		-	manje često
- plač	-		manje često	-
- bolest nalik influenci	rijetko		-	-

(*) Nuspojave prijavljene nakon stavljanje lijekova Vaxigrip ili VaxigripTetra u promet

Ostale posebne populacije

Iako je uključen samo ograničen broj ispitanika s komorbiditetima, ispitivanja provedena s ispitanicima s komorbiditetima kao što su ispitanici s transplantiranim bubregom ili astmatični ispitanici, nisu pokazala veće razlike u sigurnosnom profilu cjepiva Vaxigrip i VaxigripTetra u tim populacijama.

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 jednom kliničkom ispitivanju provedenom s cjepivima Vaxigrip i VaxigripTetra na trudnicama u Finskoj (vidjeti dijelove 4.6. i 5.1) učestalosti lokalnih i sistemskih reakcija bile su u skladu s onima prijavljenim u odrasloj populaciji žena koje nisu trudne tijekom kliničkih ispitivanja s cjepivom Vaxigrip ili VaxigripTetra, iako su za neke nuspojave bile veće (bol na mjestu primjene, eritem na mjestu primjene, malaksalost, drhtanje, glavobolja, mialgija).

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 Vaxigrip više od preporučene (predoziranje). Nuspojave koje su prijavljene odgovarale su poznatom sigurnosnom profilu cjepiva Vaxigrip opisanom u dijelu 4.8.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Vaxigrip omogućuje aktivnu imunizaciju protiv tri soja virusa influence (dva A podtipa i jedan B tip) koji su sadržani u cjepivu.

Vaxigrip potiče stvaranje humoralnih protutijela protiv hemaglutinina unutar 2 do 3 tjedna. Ta protutijela neutraliziraju virus influence.

U dojenčadi u dobi manje od 6 mjeseci koje su rodile žene cijepljene cjepivom Vaxigrip tijekom trudnoće, zaštita je posljedica transplacentarnog prijenosa ovih neutralizirajućih protutijela.

Specifične razine titra protutijela inhibicije hemaglutinacije (engl. *hemagglutination-inhibition*, HAI) nakon cijepljenja inaktiviranim cjepivom protiv virusa influence nisu povezane sa zaštitom od influence, ali titar protutijela HAI korišten je kao mjera aktivnosti cjepiva. U nekim ispitivanjima na ljudima, titar protutijela HAI 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.

Preporučuje se godišnje cijepljenje cjepivom protiv influence s obzirom na trajanje imuniteta koje pruža cjepivo i zato što se cirkulirajući sojevi virusa influence mijenjaju iz godine u godinu.

Djelotvornost

Podaci o djelotvornosti su dostupni za trudnice i dojenčadi u dobi manje od 6 mjeseci koje su rodile žene cijepljene tijekom trudnoće (pasivna zaštita).

Ispitivanja djelotvornosti cjepiva Vaxigrip nisu provedena na djecu i adolescente u dobi od 9 do 17 godina, u odrasle i starije osobe.

U djece u dobi od 6 do 35 mjeseci i u dobi od 3 do 8 godina (aktivna imunizacija), djelotvornost cjepiva Vaxigrip temelji se na ekstrapolaciji djelotvornosti cjepiva VaxigripTetra.

- *Dojenčad mlađa od 6 mjeseci koju su rodile žene cijepljene tijekom trudnoće (pasivna zaštita)*
Dojenčad 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 u dojenčadi žena koje su primile jednu dozu cjepiva Vaxigrip od 0,5 ml tijekom drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće pokazana je u kliničkim ispitivanjima.

Djelotvornost cjepiva Vaxigrip u dojenčadi nakon cijepljenja trudnica tijekom prvog tromjesečja nije ispitivana u ovim ispitivanjima. Potrebno cijepljenje protiv influence tijekom prvog tromjesečja ne treba odgađati (vidjeti dio 4.6).

U randomiziranim, kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze IV, provedenim u Maliju, Nepal i Južnoj Africi otprilike 5000 trudnica je primilo cjepivo Vaxigrip i 5000 trudnica je primilo placebo ili kontrolno cjepivo (četverovalentno meningokokno konjugirano cjepivo) tijekom drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće. Djelotvornost cjepiva protiv laboratorijski potvrđene influenze 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 influenze u trudnica nakon cijepljenja tijekom ovih tromjesečja trudnoće (vidjeti Tablicu 3). U ispitivanju provedenom u Nepal u djelotvornost cjepiva Vaxigrip u prevenciji influenze u trudnica nakon cijepljenja tijekom ovih tromjesečja trudnoće nije dokazana.

Tablica 3: Stopa napadaja influence i učinkovitost cjepiva Vaxigrip protiv laboratorijski potvrđene influenze 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 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 4: 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 cijepljene 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 cjepiva Vaxigrip 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.

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

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

Randomizirano ispitivanje kontrolirano placebo 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 5: 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 Vaxigrip 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“ ispod).

Imunogenost

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 Vaxigrip (TIV) i VaxigripTetra (QIV) s obzirom na HAI geometrijsku sredinu titra protutijela (engl. *Geometric mean antibody titer*, GMT) na dan 21 (za odrasle) i dan 28 (za djecu), HAI stopu serokonverzije (porast recipročnog titra za četiri puta ili promjena od nemjerljive vrijednosti < 10] do recipročnog titra od ≥ 40), i HAI GMTR (titar prije i poslije cijepjenja).

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 i Vaxigrip s obzirom na HAI (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 i Vaxigrip s obzirom na HAI GMT na 21. dan, HAI stopu serokonverzije i HAI GMTR nakon jedne primijenjene doze tijekom drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće. U ovom ispitivanju pri porodu je procijenjen prijenos preko posteljice s obzirom na HAI GMT u majčinoj krvi, u krvi iz pupčane vrpce i iz omjera krvi iz pupčane vrpce i majčine krvi.

Sveukupno, Vaxigrip je izazvao imunološki odgovor na 3 soja virusa influence koja su sadržana u cjepivu.

U djece u dobi od 3 godine, u odraslih osoba uključujući trudnice i starije osobe, Vaxigrip je bio imunogen kao i VaxigripTetra za zajedničke sojeve.

Postojanost protutijela ocijenjena je u odraslih, starijih osoba i djece u dobi od 6 do 35 mjeseci. Trajanje imuniteta izazvanog nakon cijepljenja trajalo je najmanje 12 mjeseci.

- Odrasli i starije osobe

Imunološki odgovor u odraslih osoba u dobi od 18 do 60 godina i starijih osoba u dobi iznad 60 godina koji su primili jednu dozu cjepiva Vaxigrip ili VaxigripTetra opisan je u jednom kliničkom ispitivanju.

Rezultati imunogenosti HAI metodom u odraslih u dobi od 18 do 60 godina i u starijih osoba u dobi iznad 60 godina prikazani su u tablici 6.

Tablica 6: Rezultati imunogenosti u odraslih od 18 do 60 godina i u osoba starijih od 60 godina, 21 dan nakon cijepljenja s cjepivom Vaxigrip ili VaxigripTetra

	Odrasli dob od 18 do 60 godina			Starije osobe stariji od 60 godina		
Antigen Soj	Alternativni TIV ^(a) (B Victoria) N=140	Odobreni TIV ^(b) (B Yamagata) N=138	QIV N=832	Alternativni TIV ^(a) (B Victoria) N=138	Odobreni TIV ^(b) (B Yamagata) N=137	QIV N=831
	GMT (95% CI)					
A (H1N1) ^{(c)(d)}	685 (587; 800)		608 (563; 657)		268 (228; 314)	219 (199; 241)
A (H3N2) ^(c)	629 (543; 728)		498 (459; 541)		410 (352; 476)	359 (329; 391)
B (Victoria)	735 (615; 879)	-	708 (661; 760)	301 (244; 372)	-	287 (265; 311)
B (Yamagata)	-	1735 (1490; 2019)	1715 (1607; 1830)	-	697 (593; 820)	655 (611; 701)
	SC % ^(e) (95% CI)					
A (H1N1) ^{(c)(d)}	65,1 (59,2; 70,7)		64,1 (60,7; 67,4)		50,2 (44,1; 56,2)	45,6 (42,1; 49,0)
A (H3N2) ^(c)	73,4 (67,8; 78,5)		66,2 (62,9; 69,4)		48,5 (42,5; 54,6)	47,5 (44,1; 51,0)
B (Victoria)	70,0	-	70,9	43,5	-	45,2

	Odrasli dob od 18 do 60 godina			Starije osobe stariji od 60 godina		
Antigen Soj	Alternativni TIV ^(a) (B Victoria) N=140	Odobreni TIV ^(b) (B Yamagata) N=138	QIV N=832	Alternativni TIV ^(a) (B Victoria) N=138	Odobreni TIV ^(b) (B Yamagata) N=137	QIV N=831
	(61,7; 77,4)		(67,7; 74,0)	(35,1; 52,2)		(41,8; 48,7)
B (Yamagata)	-	60,9 (52,2; 69,1)	63,7 (60,3; 67,0)	-	38,7 (30,5; 47,4)	42,7 (39,3; 46,2)
	GMTR ^(f) (95% CI)					
A (H1N1) ^{(c)(d)}	10,3 (8,35; 12,7)		9,77 (8,69; 11,0)		6,03 (4,93; 7,37)	4,94 (4,46; 5,47)
A (H3N2) ^(c)	14,9 (12,1; 18,4)		10,3 (9,15; 11,5)		5,79 (4,74; 7,06)	5,60 (5,02; 6,24)
B (Victoria)	11,4 (8,66; 15,0)	-	11,6 (10,4; 12,9)	4,60 (3,50; 6,05)	-	4,61 (4,18; 5,09)
B (Yamagata)	-	6,08 (4,79; 7,72)	7,35 (6,66; 8,12)	-	4,11 (3,19; 5,30)	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) Alternativno TIV cjepivo koje sadrži sojeve A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) i B/Brisbane/60/2008 (Victoria linija)
- (b) 2014-2015 odobreno TIV cjepivo koje sadrži A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), and B/Massachusetts/2/2012 (Yamagata linija)
- (c) Objedinjena TIV grupa uključuje ispitanika bilo alternativnim ili odobrenim TIV cjepivom, N=278 odraslih a N=275 starijih osoba
- (d) N=833 za QIV u odraslih; N=832 za QIV u starijih osoba
- (e) 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
- (f) GMTR: Geometrijska sredina individualnih omjera titara (titra prije i poslije cijepljenja)

- *Trudnice i prijenos preko posteljice*

U kliničkom ispitivanju ukupno je 116 trudnica primilo cjepivo Vaxigrip i 230 trudnica primilo cjepivo VaxigripTetra tijekom drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće (od 20. do 32. tjedna trudnoće).

Rezultati imunogenosti dobiveni HAI metodom u trudnica, 21 dan nakon cijepljenja cjepivom Vaxigrip ili VaxigripTetra prikazani su u tablici 7.

Tablica 7: Rezultati imunogenosti dobiveni HAI metodom u trudnica, 21 dan nakon cijepljenja cjepivom Vaxigrip ili VaxigripTetra

Antigen soj	TIV (B Victoria) N=109	QIV N=216
	GMT (95% CI)	
A (H1N1)*	638 (529; 769)	525 (466; 592)
A (H3N2)*	369 (283; 483)	341 (286; 407)
B1 (Victoria)*	697 (569; 855)	568 (496; 651)
B2 (Yamagata)*	-	993 (870; 1134)
	≥4-puta povećanje n (%) ^(a)	
A (H1N1)*	41,3 (31,9; 51,1)	38,0 (31,5; 44,8)
A (H3N2)*	62,4 (52,6; 71,5)	59,3 (52,4; 65,9)

Antigen soj	TIV (B Victoria) N=109	QIV N=216
B1 (Victoria)*	60,6 (50,7; 69,8)	61,1 (54,3; 67,7)
B2 (Yamagata)*	-	59,7 (52,9; 66,3)
	GMTR (95% CI) ^(b)	
A (H1N1)*	5,26 (3,66; 7,55)	3,81 (3,11; 4,66)
A (H3N2)*	9,23 (6,56; 13,0)	8,63 (6,85; 10,9)
B1 (Victoria)*	9,62 (6,89; 13,4)	8,48 (6,81; 10,6)
B2 (Yamagata)*	-	6,26 (5,12; 7,65)

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/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): ovaj soj je uvršten u sastav TIV cjepiva;

B2: B/Phuket/3073/2013-sličan soj (B/Yamagata lineage): ovaj soj je uvršten u sastav TIV cjepiva.

(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 HAI 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 8.

Tablica 8: Opisna ocjena imunogenosti cjepiva Vaxigrip ili VaxigripTetra pri porodu dobivena HAI metodom

Antigen soj	TIV (B Victoria) N=89	QIV N=178
	BL03M (majčina krv)	
	GMT (95% CI)	
A (H1N1)*	411 (332; 507)	304 (265; 349)
A (H3N2)*	186 (137; 250)	178 (146; 218)
B1 (Victoria)*	371 (299; 461)	290 (247; 341)
B2 (Yamagata)*	-	547 (463; 646)
	BL03B (krv iz pupčane vrpce)	
	GMT (95% CI)	
A (H1N1)*	751 (605; 932)	576 (492; 675)
A (H3N2)*	324 (232; 452)	305 (246; 379)
B1 (Victoria)*	608 (479; 772)	444 (372; 530)
B2 (Yamagata)*	-	921 (772; 1099)
	Prijenos preko posteljice: BL03B/BL03M**	
	GMT (95% CI)	
A (H1N1)*	1,83 (1,64; 2,04)	1,89 (1,72; 2,08)
A (H3N2)*	1,75 (1,55; 1,97)	1,71 (1,56; 1,87)
B1 (Victoria)*	1,64 (1,46; 1,85)	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 QIV ili TIV cjepivo protiv influence te rodile najmanje 2 tjedna nakon cijepljenja, uz dostupnu krv iz pupčane vrpce i majčinom krvi s poroda.

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

*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): ovaj soj je uvršten u sastav TIV cjepiva;

B2: B/Phuket/3073/2013-sličan soj (B/Yamagata lineage): ovaj soj je uvršten u sastav TIV cjepiva.

§ Ako majka ima X beba, vrijednost njezinog titra računa se X puta

Pri porodu veća razina protutijela u uzorku krvi iz pupčane vrpce u usporedbi s uzorkom majčine krvi odgovara prijenosu protutijela preko posteljice s majke na novorođenče nakon što su majke cijepljene cjepivom Vaxigrip ili 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).

Pedijatrijska populacija

- Djeca u dobi od 9 do 17 godina
Na ukupnom broju od 55 djece u dobi od 9 do 17 godina koja su primila jednu dozu cjepiva Vaxigrip i 429 djece koja su primila jednu dozu cjepiva VaxigripTetra, imunološki odgovor na sojeve virusa sadržana u cjepivu je bio sličan imunološkom odgovoru u odraslih osoba u dobi od 18 do 60 godina.
- Djeca u dobi od 3 do 8 godina
U jednom kliničkom ispitivanju opisan je imunološki odgovor u djece u dobi od 3 do 8 godina koja su primila jednu ili dvije doze cjepiva Vaxigrip ili VaxigripTetra od 0,5 ml, ovisno o njihovoj provijesti cijepljenja protiv influence.
Djeca koja su primila jednu ili dvije doze cjepiva Vaxigrip ili VaxigripTetra pokazala su sličan imunološki odgovor nakon posljednje doze primljene po planu.
Rezultati imunogenosti HAI metodom 28 dana nakon posljednje doze prikazani su u tablici 9.
- Djeca u dobi od 6 do 35 mjeseci
U jednom kliničkom ispitivanju opisan je imunološki odgovor u djece u dobi od 6 do 35 mjeseci koja su primila dvije doze cjepiva Vaxigrip ili VaxigripTetra od 0,5 ml.
Rezultati imunogenosti HAI metodom 28 dana nakon posljednje doze prikazani su u tablici 9.

Tablica 9: Rezultati imunogenosti u djece u dobi od 6 do 35 mjeseci i od 3 do 8 godina, 28 dana nakon posljednje doze cjepiva Vaxigrip ili VaxigripTetra

	Djeca dob od 6-35 mjeseci			Djeca dob od 3-8 godina		
Antigen soj	Alternativno cjepivo TIV ^(a) (B Victoria) N=172	Odobreno cjepivo TIV ^{(b) (c)} (B Yamagata) N=178	QIV N=341	Alternativno cjepivo TIV ^(a) (B Victoria) N=176	Odobreno cjepivo TIV ^(b) (B Yamagata) N=168	QIV N=863
	GMT (95% CI)					
A (H1N1) ^(d)	637 (500; 812)	628 (504; 781)	641 (547; 752)	1141 (1006; 1295)		971 (896; 1052)
A (H3N2) ^(d)	1021 (824; 1266)	994 (807; 1224)	1071 (925; 1241)	1746 (1551; 1964)		1568 (1451; 1695)
B (Victoria) ^(e)	835 (691; 1008)	-	623 (550; 706)	1120 (921; 1361)	-	1050 (956; 1154)
B (Yamagata) ^{(f) (g)}	-	1009 (850; 1198)	1010 (885; 1153)	-	1211 (1003; 1462)	1173 (1078; 1276)
	SC % ^(h) (95% CI)					
A (H1N1) ^(d)	87,2 (81,3; 91,8)	90,4 (85,1; 94,3)	90,3 (86,7; 93,2)	65,7 (60,4; 70,7)		65,7 (62,4; 68,9)
A (H3N2) ^(d)	88,4 (82,6; 92,8)	87,6 (81,9; 92,1)	90,3 (86,7; 93,2)	67,7 (62,5; 72,6)		64,8 (61,5; 68,0)
B (Victoria) ^(e)	99,4 (96,8; 100,0)	-	98,8 (97,0; 99,7)	90,3 (85,0; 94,3)	-	84,8 (82,3; 87,2)
B (Yamagata) ^{(f) (g)}	-	99,4 (96,9; 100,0)	96,8 (94,3; 98,4)	-	89,9 (84,3; 94,0)	88,5 (86,2; 90,6)
	GMTR ⁽ⁱ⁾ (95% CI)					
A (H1N1) ^(d)	35,3 (27,4; 45,5)	40,6 (32,6; 50,5)	36,6 (30,8; 43,6)	7,65 (6,54; 8,95)		6,86 (6,24; 7,53)
A (H3N2) ^(d)	44,1 (33,1; 58,7)	37,1 (28,3; 48,6)	42,6 (35,1; 51,7)	7,61 (6,69; 9,05)		7,49 (6,72; 8,35)
B (Victoria) ^(e)	114 (94,4; 138)	-	100 (88,9; 114)	17,8 (14,5; 22,0)	-	17,1 (15,5; 18,8)
B (Yamagata) ^{(f) (g)}	-	111 (91,3; 135)	93,9 (79,5; 111)	-	30,4 (23,8; 38,4)	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) Alternativno TIV cjepivo koje sadrži A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) i B/Brisbane/60/2008 (Victoria linija)

(b) 2014-2015 odobreno TIV cjepivo koje sadrži A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) i B/Massachusetts/2/2012 (Yamagata linija)

(c) doza do 0,5 ml za djecu od 6 do 35 mjeseci

(d) za djecu od 3 do 8 godina: skupna TIV grupa uključuje ispitanike cijepljene alternativnim ili odobrenim TIV cjepivom, N=344

(e) N=169 za TIV grupu (B Yamagata) u djece od 3 do 8 godina

(f) N=862 za QIV grupu u djece od 3 do 8 godina

(g) za grupu s alternativnim TIV cjepivom: N=171 za djecu od 6 do 35 mjeseci; N=175 za djecu od 3 do 8 godina

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

(i) GMTR: Geometrijska sredina individualnih omjera titara (titar prije i poslije cijepjenja)

Ovi podaci o imunogenosti pružaju dodatne informacije postojećim podacima o djelotvornosti cjepiva dostupnima za djecu od 6 do 35 mjeseci (vidjeti Djelotvornost).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Podaci na životinjama dobiveni za cjepivo VaxigripTera (60 µg ukupne količine HA/dozi) mogu se elstrapolirati na cjepivo Vaxigrip (45 µg ukupne količine/dozi): ovi podaci nisu otkrili neočekivane nalaze ili toksičnost za ciljne organe.

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.

Cjepivo Vaxigrip je stabilno 72 sata na temperaturi do 25°C ± 2°C. Ovo nisu preporučeni uvjeti čuvanja cjepiva i namijenjeno je kao smjernica za zdravstvene radnike samo u slučaju privremenog temperaturnog odstupanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

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

- Pakiranje od 1 ili 10 napunjenih štrcaljki bez igle
- Pakiranje od 1 ili 10 napunjenih štrcaljki sa zasebnom iglom (nehrđajući čelik)
- 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.

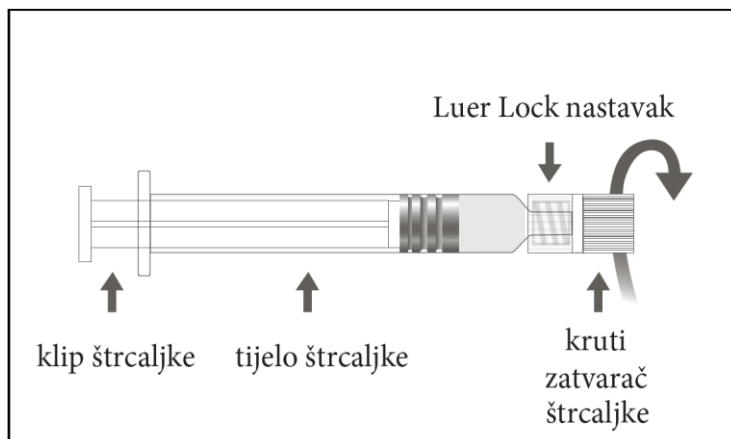
Priprema za primjenu

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.

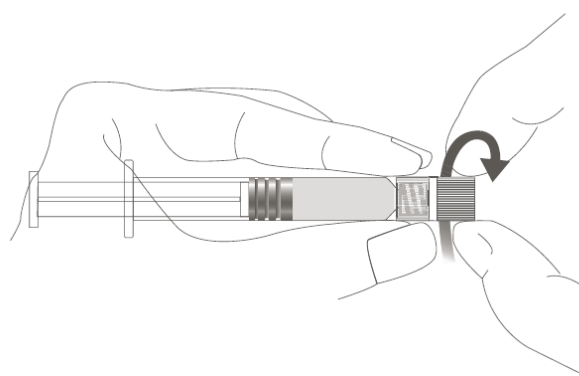
Štrcaljka je namijenjena samo za jednokratnu upotrebu i ne smije se ponovno koristiti.

Upute za uporabu Luer Lock napunjene štrcaljke:

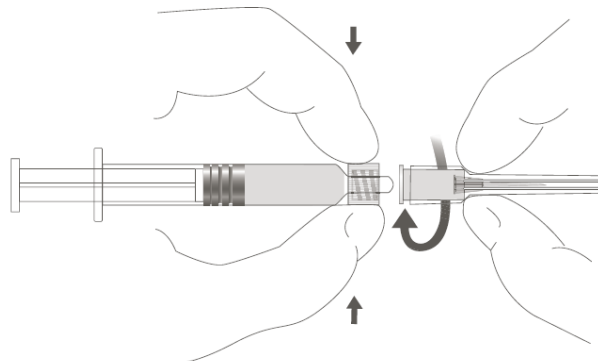
Slika A: Luer Lock štrcaljka s krutim zatvaračem štrcaljke



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

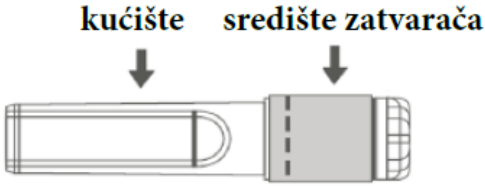
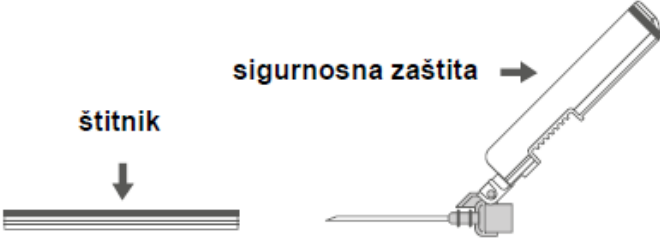


Korak 2: Za pričvršćivanje igle na štrcaljku, nježno zavrните iglu u Luer Lock nastavak štrcaljke dok ne osjetite blagi otpor.

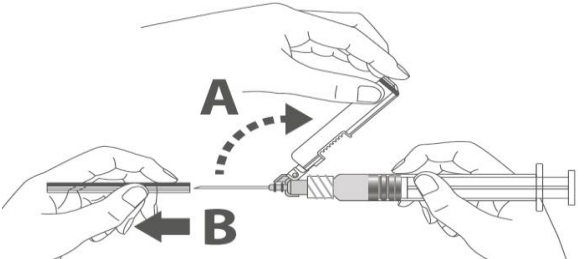
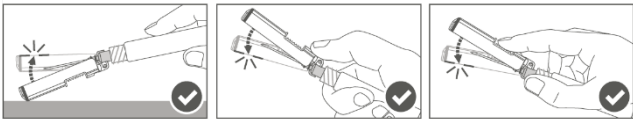
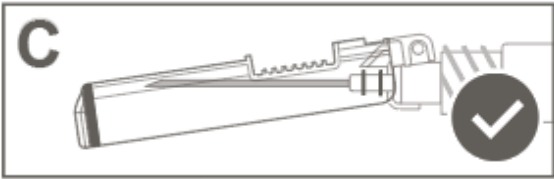


Upute za uporabu igle sa sigurnosnom zaštitom s Luer Lock napunjenom štrcaljkom:

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

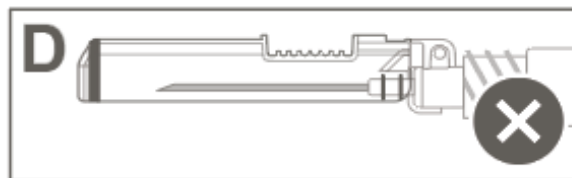
Slika B: Igla sa sigurnosnom zaštitom (unutar kućišta)	Slika C: Komponente igle sa sigurnosnom zaštitom (pripremljene za uporabu)
	

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

Korak 4: A: Pomaknite sigurnosnu zaštitu od igle prema cijevi štrcaljke do prikazanog kuta. B: Ravno povucite štitić.	
Korak 5: Nakon što je ubrizgavanje završeno, zaključajte (aktivirajte) sigurnosnu zaštitu pomoću jedne od tri (3) prikazane tehnike jednom rukom: aktivacija površinom, palcem ili prstom. Napomena: Aktivacija se potvrđuje zvučnim i/ili taktilnim “klikom.”	
Korak 6: Vizualno provjerite aktivaciju sigurnosne zaštite. Sigurnosna zaštita mora biti potpuno zaključana (aktivirana) kao što je prikazano na Slici C.	

Slika D prikazuje da sigurnosna zaštita **NIJE**

potpuno zaključana (nije aktivirana).



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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

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

HR-H-952936215

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. studenoga 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

05. lipnja 2025.