

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Wirus grypy (inaktywowany, rozszczepiony) następujących szczepów*:

A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 - podobny szczep (A/Michigan/45/2015, NYMC X-275)
..... 15 mikrogramów HA**

A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) - podobny szczep (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, IVR-186)
..... 15 mikrogramów HA**

B/Colorado/06/2017 - podobny szczep (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A)
..... 15 mikrogramów HA**

B/Phuket/3073/2013 - podobny szczep (B/Phuket/3073/2013, typ dziki)
..... 15 mikrogramów HA**

w dawce 0,5 ml

* namnożony w zarodkach kurzych pochodzących ze zdrowych stad

** hemaglutynina

Szczepionka jest zgodna z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia - WHO (dla Półkuli Północnej) oraz z zaleceniami Unii Europejskiej na sezon 2018/2019.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

VaxigripTetra może zawierać pozostałości jaj, takie jak albumina jaja kurzego oraz pozostałości neomycyny, formaldehydu i octoxynolu-9, które są stosowane podczas procesu wytwarzania (patrz punkt 4.3).

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
Po delikatnym wstrząśnięciu szczepionka jest bezbarwną, opalizującą cieczą.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka VaxigripTetra jest wskazana do czynnego uodpornienia osób dorosłych i dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce.

Zastosowanie szczepionki VaxigripTetra powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W oparciu o doświadczenie kliniczne z trójwartentną szczepionką przeciw grypie, zaleca się coroczne szczepienie szczepionką przeciw grypie z uwagi na okres utrzymywania się odporności powstałej po podaniu szczepionki oraz ze względu na to, że krążące szczepy grypy mogą się zmieniać z roku na rok.

Dorośli: jedna dawka 0,5 ml.

Dzieci i młodzież

- Dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 17. roku życia: jedna dawka 0,5 ml. Dzieciom w wieku poniżej 9 lat, które uprzednio nie były szczepione, należy podać drugą dawkę 0,5 ml po co najmniej 4 tygodniach.
- Dzieci w wieku poniżej 6. miesięcy: bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania szczepionki VaxigripTetra nie zostało określone. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Szczepionkę podaje się jako wstrzyknięcie domięśniowe lub podskórne.

Preferowanymi miejscami podania domięśniowego są przednio-boczna część uda (lub mięsień naramienny, jeśli masa mięśniowa jest odpowiednia) u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia, lub mięsień naramienny u dzieci od 36. miesiąca życia i u dorosłych.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego
Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na którykolwiek składnik, który może być obecny w ilościach śladowych, taki jak pozostałość jaja (albumina jaja kurzego, białka kurze), neomycyna, formaldehyd i octoxynol-9.

Szczepienie powinno być odroczone u pacjentów z chorobą przebiegającą z umiarkowaną lub wysoką gorączką, lub ostrą chorobą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tak jak przy wszystkich szczepionkach podawanych we wstrzyknięciach, konieczne jest zapewnienie właściwego leczenia i nadzoru medycznego na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

W żadnym przypadku nie wolno podawać szczepionki VaxigripTetra donaczyniowo.

Tak jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, ta szczepionka powinna zostać podana ostrożnie osobom z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może u nich wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.

Omdlenie (zasłabnięcie) może wystąpić po, lub nawet przed jakimkolwiek szczepieniem, jako psychogenna odpowiedź na ukłucie igłą. Ważne jest aby wdrożyć procedury zapobiegające zranieniu w wyniku omdleń a także aby móc kontrolować reakcje omdleniowe.

Szczepionka VaxigripTetra jest przeznaczona do zapewnienia ochrony przed tymi szczepami grypy, z których ta szczepionka została przygotowana.

Tak jak inne szczepionki, VaxigripTetra może nie chronić wszystkich zaszczepionych osób.

U pacjentów z wrodzonym lub nabytym upośledzeniem odporności odpowiedź immunologiczna może być niewystarczająca.

Wpływ na wyniki badań serologicznych
Patrz punkt 4.5.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji ze szczepionką VaxigripTetra.

W oparciu o doświadczenie kliniczne ze szczepionką Vaxigrip, szczepionka VaxigripTetra może być podawana w tym samym czasie co inne szczepionki. W przypadku jednoczesnego podania szczepionek, wstrzyknięcia należy wykonać w różne miejsca ciała przy użyciu osobnych strzykawek.

Odpowiedź immunologiczna może być osłabiona, jeżeli pacjent poddany jest leczeniu immunosupresyjnemu.

Po podaniu szczepionki przeciw grypie obserwowano występowanie fałszywie dodatnich wyników testów serologicznych z użyciem metody ELISA do wykrywania przeciwciał przeciw wirusowi HIV1, wirusowi zapaleniu wątroby typu C, a szczególnie przeciw wirusowi HTLV1. Fałszywie dodatnie wyniki z użyciem metody ELISA można zweryfikować stosując techniki Western Blot. Przejściowe fałszywie dodatnie reakcje mogą być wywołane obecnością przeciwciał klasy IgM, które powstały w odpowiedzi na szczepionkę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Inaktywowane szczepionki przeciw grypie mogą być podane we wszystkich okresach ciąży. Większy zbiór danych dotyczący bezpieczeństwa stosowania jest dostępny dla drugiego i trzeciego trymestru, w porównaniu z pierwszym trymestrem; jednakże dane z całego świata dotyczące stosowania inaktywowanych szczepionek przeciw grypie nie wskazują na żadne niepożądane objawy u matki i płodu związane ze szczepionką.

Brak danych dotyczących stosowania szczepionki VaxigripTetra u kobiet w ciąży.

Jedno badanie na zwierzętach z zastosowaniem szczepionki VaxigripTetra nie wykazało bezpośredniego ani pośredniego niekorzystnego wpływu na ciążę, rozwój zarodka / płodu lub wczesny rozwój po urodzeniu.

Karmienie piersią

Szczepionka VaxigripTetra może być stosowana podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących płodności u człowieka. Jedno badanie na zwierzętach z zastosowaniem szczepionki VaxigripTetra nie wykazało niekorzystnego wpływu na płodność kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

VaxigripTetra nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo szczepionki VaxigripTetra było oceniane w sześciu badaniach klinicznych z udziałem 3 040 osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat, 1 392 osób starszych powyżej 60. roku życia i 429 dzieci w wieku od 9 do 17 lat, którzy otrzymali jedną dawkę szczepionki VaxigripTetra, oraz 884 dzieci w wieku od 3 do 8 lat, które otrzymały, w zależności od swojej historii szczepień przeciw grypie, jedną lub dwie dawki szczepionki VaxigripTetra i 1 614 dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia, które otrzymały dwie dawki (0,5 ml) szczepionki VaxigripTetra.

Większość działań niepożądanych występowała zwykle w ciągu pierwszych 3 dni po szczepieniu i ustępowała samoistnie w ciągu 1 do 3 dni od wystąpienia. Działania te miały charakter łagodny.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym po podaniu szczepionki we wszystkich populacjach łącznie z całą grupą dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia był ból w miejscu wstrzyknięcia (pomiędzy 52,8% i 56,5% u dzieci w wieku od 3 do 17 lat i u dorosłych, 26,8% u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia oraz 25,8% u osób starszych). W podgrupie dzieci w wieku poniżej 24. miesięcy, najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym była drażliwość (32,3%).

W podgrupie dzieci w wieku od 24. miesięcy do ukończenia 35. miesiąca najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym było złe samopoczucie (26,8%).

Pozostałymi najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po szczepieniu były:

- u osób dorosłych: ból głowy (27,8%), ból mięśni (23%) i złe samopoczucie (19,2%),
- u osób starszych: ból głowy (15,6%) i ból mięśni (13,9%),
- u dzieci w wieku od 9 do 17 lat: ból mięśni (29,1%), ból głowy (24,7%), złe samopoczucie (20,3%) i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (10,7%),
- u dzieci w wieku od 3 do 8 lat: złe samopoczucie (30,7%), ból mięśni (28,5%), ból głowy (25,7%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (20,5%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (20,4%), stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia (16,4%), dreszcze (11,2%),
- u wszystkich dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia: gorączka (20,4%) i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia (17,2%),
- u dzieci w wieku poniżej 24. miesięcy: utrata apetytu (28,9%), nietypowy płacz (27,1%), wymioty (16,1%) i senność (13,9%),
- u dzieci w wieku od 24. miesięcy do ukończenia 35. miesiąca: ból głowy (11,9%) i ból mięśni (11,6%).

Ogólnie, działania niepożądane występowały zazwyczaj rzadziej u osób starszych niż u osób dorosłych i dzieci.

b. Tabela zestawienie działań niepożądanych

Poniższe dane podsumowują częstość występowania działań niepożądanych, które odnotowano po podaniu szczepionki VaxigripTetra podczas badań klinicznych.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania zgodnie z następującą konwencją:

Bardzo często ($\geq 1/10$);

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Dorośli i osoby starsze

Profil bezpieczeństwa przedstawiony poniżej opiera się na danych pochodzących od 3 040 osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat oraz 1 392 osób starszych powyżej 60. roku życia.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE	CZĘSTOŚĆ
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Powiększenie węzłów chłonnych ⁽¹⁾	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość ⁽¹⁾ , reakcje alergiczne, takie jak: rumień, pokrzywka ⁽¹⁾ , świąd ⁽²⁾ , uogólniony świąd ⁽¹⁾ , alergiczne zapalenie skóry ⁽¹⁾ , obrzęk naczynioruchowy ⁽¹⁾	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	
Ból głowy	Bardzo często
Zawroty głowy ⁽³⁾	Niezbyt często
Senność, parestezje	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	
Uderzenia gorąca ⁽⁴⁾	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Duszność ⁽¹⁾	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	
Biegunka, nudności ⁽⁵⁾	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogólne	
Nadmierna potliwość	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Ból mięśni	Bardzo często
Ból stawów ⁽¹⁾	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Złe samopoczucie ⁽⁶⁾	Bardzo często
Ból w miejscu wstrzyknięcia	
Dreszcze, gorączka ⁽²⁾	Często
Rumień w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	
Zmęczenie	Niezbyt często
Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, ucieplenie w miejscu wstrzyknięcia	
Oslabienie, objawy grypopodobne	Rzadko
Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia ⁽¹⁾	

⁽¹⁾ U osób dorosłych

⁽²⁾ Niezbyt często u osób starszych

⁽³⁾ Rzadko u osób dorosłych

⁽⁴⁾ U osób starszych

⁽⁵⁾ Rzadko u osób starszych

⁽⁶⁾ Często u osób starszych

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa przedstawiony poniżej opiera się na danych pochodzących od 429 dzieci w wieku od 9 do 17 lat, które otrzymały jedną dawkę szczepionki VaxigripTetra, i od 884 dzieci w wieku od 3 do 8 lat, które otrzymały, w zależności od swojej historii szczepień przeciw grypie, jedną lub dwie dawki szczepionki VaxigripTetra.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE	CZĘSTOŚĆ
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Trombocytopenia ⁽¹⁾	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	
Marudzenie ⁽²⁾ , niepokój ⁽²⁾	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	
Ból głowy	Bardzo często
Zawroty głowy ⁽²⁾	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Biegunka, wymioty ⁽²⁾ , ból w nadbrzuszu ⁽²⁾	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Ból mięśni	Bardzo często
Ból stawów ⁽²⁾	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Złe samopoczucie, dreszcze ⁽³⁾ Ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia ⁽³⁾ , stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia ⁽³⁾	Bardzo często
Gorączka Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia	Często
Zmęczenie ⁽²⁾ Ucieplenie w miejscu wstrzyknięcia ⁽²⁾ , świąd w miejscu wstrzyknięcia ⁽⁴⁾	Niezbyt często

⁽¹⁾ Zgłoszone u jednego dziecka w wieku 3 lat

⁽²⁾ Zgłoszone u dzieci w wieku od 3 do 8 lat

⁽³⁾ Często u dzieci w wieku od 9 do 17 lat

⁽⁴⁾ Zgłoszone u dzieci w wieku od 9 do 17 lat

Profil bezpieczeństwa przedstawiony poniżej opiera się na danych pochodzących od 1 614 dzieci w wieku od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia, które otrzymały dwie dawki szczepionki VaxigripTetra.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE	CZĘSTOŚĆ
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość	Niezbyt często
Reakcje alergiczne takie jak: uogólniony świąd, wysypka grudkowata	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	
Ból głowy ⁽¹⁾	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Wymioty ⁽²⁾	Bardzo często
Biegunka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Ból mięśni ⁽³⁾	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Drażliwość ⁽⁴⁾ , utrata apetytu ⁽⁴⁾ , nietypowy płacz ⁽⁵⁾ , złe samopoczucie ⁽³⁾ , gorączka, senność ⁽⁵⁾ , ból / tkliwość w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często
Dreszcze ⁽¹⁾ Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia	Często
Wysypka w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, choroba grypopodobna	Rzadko

⁽¹⁾ Zgłoszone u dzieci w wieku od 24. miesięcy

⁽²⁾ Niezbyt często u dzieci w wieku od 24. miesięcy

⁽³⁾ Rzadko u dzieci w wieku poniżej 24. miesięcy

⁽⁴⁾ Rzadko u dzieci w wieku od 24. miesięcy

⁽⁵⁾ Zgłoszone u dzieci w wieku poniżej 24. miesięcy

U dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do 8 lat profil bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra był podobny po pierwszym i po drugim wstrzyknięciu ze zmniejszającą się tendencją występowania działań niepożądanych po drugim wstrzyknięciu w porównaniu do pierwszego wstrzyknięcia u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia.

c. Możliwe działania niepożądane

Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionki VaxigripTetra po dopuszczeniu do obrotu.

Jednakże w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu szczepionki Vaxigrip zgłaszano poniższe działania niepożądane, które mogą się wystąpić u osób otrzymujących szczepionkę VaxigripTetra.

- **Zaburzenia układu immunologicznego**

Ciężkie reakcje alergiczne: wstrząs

Reakcje alergiczne: wysypka, uogólniony rumień

- **Zaburzenia układu nerwowego**

Zespół Guillain-Barré (GBS), zapalenie nerwu, nerwobóle, drgawki, zapalenie mózgu i rdzenia

- **Zaburzenia naczyniowe**

Zapalenie naczyń, takie jak plamica Schönleina-Henocha, w niektórych przypadkach z przejściowym zaburzeniem czynności nerek

d. Inne szczególne populacje

Profil bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra obserwowany u niewielkiej liczby osób z chorobami współistniejącymi uczestniczącymi w badaniach klinicznych, nie różni się od profilu bezpieczeństwa ogólnej populacji. Dodatkowo, badania przeprowadzone z zastosowaniem szczepionki Vaxigrip u pacjentów po przeszczepie nerki i chorych na astmę nie wykazały żadnych istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa stosowania szczepionki Vaxigrip w tych populacjach.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301; faks: + 48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie udokumentowane dla szczepionki VaxigripTetra. Przypadki podania większej niż zalecana dawki (przedawkowania) były zgłaszane dla szczepionki Vaxigrip. Gdy zgłaszano działania niepożądane, informacje były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa szczepionki Vaxigrip.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciw grypie, kod ATC: J07BB02.

Mechanizm działania

Szczepionka VaxigripTetra zapewnia czynne uodpornienie przeciw czterem szczepom wirusa grypy (dwa podtypy A i dwa typy B) zawartym w szczepionce.

Szczepionka VaxigripTetra powoduje wytworzenie przeciwciał przeciw hemaglutyninom w okresie od 2 do 3 tygodni. Przeciwciała te neutralizują wirusy grypy.

Swoiste poziomy mian przeciwciał przeciw hemaglutyninie stwierdzone w teście hamowania hemaglutynacji (ang. *hemagglutination-inhibition* - HAI) po podaniu inaktywowanych szczepionek przeciw grypie nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anti-HA są wykorzystywane jako miernik immunogenności szczepionki. W niektórych badaniach z udziałem ludzi, miana przeciwciał anti-HA $\geq 1:40$ uznawane jako miana przeciwciał chroniące przed grypą stwierdzano do 50% osób badanych.

Ponieważ wirusy grypy nieustannie ewoluują, szczepy wirusa wybrane do szczepionki są corocznie weryfikowane przez WHO.

Coroczne szczepienie szczepionką VaxigripTetra nie było oceniane. Jednakże w oparciu o doświadczenie kliniczne z trójwartenną szczepionką przeciw grypie, zaleca się coroczne szczepienie szczepionką przeciw grypie z uwagi na okres utrzymywania się odporności powstałej po podaniu szczepionki oraz ze względu na to, że krążące szczepy grypy mogą się zmieniać z roku na rok.

Skuteczność szczepionki VaxigripTetra

Dzieci i młodzież

- Dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia:
Randomizowane, kontrolowane placebo badanie zostało przeprowadzone w 4 regionach (Afryka, Azja, Ameryka Południowa i Europa) podczas 4 sezonów grypowych, z udziałem ponad 5 400 dzieci w wieku od ukończenia 6. miesiąca do ukończenia 35. miesiąca życia, które otrzymały dwie dawki (0,5 ml) szczepionki VaxigripTetra (N=2 722) lub placebo (N=2 717) w odstępie 28 dni. Celem badania była ocena skuteczności szczepionki VaxigripTetra w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie, wywołanej szczepem wirusa typu A i (lub) szczepem wirusa typu B i wywołanej szczepami podobnymi do zawartych w szczepionce (określonych przez sekwencjonowanie).

Grypa potwierdzona laboratoryjnie została zdefiniowana jako choroba grypopodobna (ILI) [wystąpienie gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (trwającej co najmniej 24 godziny) jednocześnie z co najmniej jednym z następujących objawów: kaszel, przekrwienie nosa, wyciek wodnisty z nosa, zapalenie gardła, zapalenie ucha, wymioty lub biegunka] potwierdzona laboratoryjnie przez reakcję łańcuchową polimerazy z odwrotną transkryptazą (ang. *reverse transcriptase polymerase chain reaction*, RT-PCR) i (lub) hodowlą wirusa.

Tabela 1: Odsetek dzieci, u których wystąpiła grypa i skuteczność szczepionki VaxigripTetra w zapobieganiu potwierdzonej laboratoryjnie grypie u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia

	VaxigripTetra (N=2 584)		Placebo (N=2 591)		Skuteczność % (dwustronny 95% CI)
	n	Odsetek dzieci, u których wystąpiła grypa (%)	n	Odsetek dzieci, u których wystąpiła grypa (%)	
Potwierdzona laboratoryjnie grypa wywołana przez:					
- którykolwiek wirus grypy typu A lub typu B	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24; 61,66)
- szczepy wirusa podobne do tych zawartych w szczepionce	26	1,01	85	3,28	69,33 (51,93; 81,03)

N: Liczba wszystkich analizowanych dzieci

n: liczba dzieci spełniających wymienione kryteria

CI: Przedział ufności

Ponadto, wstępnie zdefiniowana, analiza uzupełniająca wykazała, że szczepionka VaxigripTetra zapobiegła 56,6% (95% CI: 37,0; 70,5) ciężkim, laboratoryjnie potwierdzonym przypadkom grypy wywołanych przez jakikolwiek szczep i 71,7% (95% CI: 43,7; 86,9) ciężkim, laboratoryjnie potwierdzonym przypadkom grypy wywołanych przez szczepy podobne do szczepów zawartych w szczepionce. Co więcej, u dzieci, które otrzymały szczepionkę VaxigripTetra prawdopodobieństwo wystąpienia grypy wymagającej wizyty lekarskiej było o 59,2% niższe (95% CI: 44,4; 70,4) niż u dzieci, które otrzymały placebo.

Ciężkie przypadki grypy potwierdzonej laboratoryjnie były zdefiniowane jako choroba grypopodobna potwierdzona metodą RT-PCR i (lub) hodowlą wirusa z co najmniej jednym z następujących objawów:

- gorączka > 39,5°C u dzieci w wieku < 24 miesięcy lub ≥ 39,0°C u dzieci w wieku ≥ 24 miesięcy,
- i (lub) co najmniej jeden znaczący objaw grypopodobny, który uniemożliwia codzienną aktywność (kaszel, przekrwienie nosa, wyciek wodnisty z nosa, zapalenie gardła, zapalenie ucha, wymioty, biegunka),
- i (lub) jedno z następujących zdarzeń: ostre zapalenie ucha środkowego, ostre zakażenie dolnych dróg oddechowych (zapalenie płuc, zapalenie oskrzelików, zapalenie oskrzeli, krup), hospitalizacja.

- Dzieci w wieku od 3 do 8 lat:

Opierając się na odpowiedzi immunologicznej obserwowanej u dzieci w wieku od 3 do 8 lat, oczekuje się, że skuteczność szczepionki VaxigripTetra w tej populacji jest co najmniej podobna do skuteczności obserwowanej u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia (patrz powyżej „Dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia” oraz poniżej „Immunogenność szczepionki VaxigripTetra”).

Immunogenność szczepionki VaxigripTetra

W badaniach klinicznych z udziałem osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat, osób starszych powyżej 60. roku życia, u dzieci w wieku od 3 do 8 lat i od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia oceniano odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki VaxigripTetra oceniając średnią geometryczną mian przeciwciał anty-HA (ang. *geometric mean antibody titer* - GMT) w dniu 21. (u osób dorosłych) i w dniu 28. (u dzieci), odsetek serokonwersji miana HAI (czterokrotny wzrost miana przeciwciał lub zmianę z miana niewykrywalnego [<10] na miano przeciwciał ≥ 40) oraz stosunek średniej geometrycznej mian przeciwciał anty-HA (miana przed i po szczepieniu).

Jedno badanie kliniczne z udziałem osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat i dzieci w wieku od 9 do 17 lat opisuje odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki VaxigripTetra uwzględniając średnią geometryczną mian przeciwciał (GMT) anty-HA w dniu 21. W kolejnym badaniu klinicznym z udziałem dzieci w wieku od 9 do 17 lat opisano odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki VaxigripTetra.

Szczepionka VaxigripTetra wywoływała istotną odpowiedź immunologiczną wobec wszystkich 4 szczepów wirusa grypy zawartych w szczepionce.

Dorośli i osoby starsze

Łącznie u 832 osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat i u 831 osób starszych powyżej 60. roku życia oceniono odpowiedź immunologiczną po podaniu jednej dawki szczepionki VaxigripTetra.

Wyniki badania immunogenności przedstawia poniższa tabela:

Tabela 2: Wyniki badania immunogenności u osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat i u osób starszych powyżej 60. roku życia

Antygen szczepu	Osoby w wieku od 18 do 60 lat N=832	Osoby powyżej 60. roku życia N=831
GMT (95% CI)		
A (H1N1)^{(a)(b)}	608 (563; 657)	219 (199; 241)
A (H3N2)	498 (459; 541)	359 (329; 391)
B (Victoria)	708 (661; 760)	287 (265; 311)
B (Yamagata)	1 715 (1 607; 1 830)	655 (611; 701)
SC % (95% CI)^(c)		
A (H1N1)^{(a)(b)}	64,1 (60,7; 67,4)	45,6 (42,1; 49,0)
A (H3N2)	66,2 (62,9; 69,4)	47,5 (44,1; 51,0)
B (Victoria)	70,9 (67,7; 74,0)	45,2 (41,8; 48,7)
B (Yamagata)	63,7 (60,3; 67,0)	42,7 (39,3; 46,2)
GMTR (95% CI)^(d)		
A (H1N1)^{(a)(b)}	9,77 (8,69; 11,0)	4,94 (4,46; 5,47)
A (H3N2)	10,3 (9,15; 11,5)	5,60 (5,02; 6,24)
B (Victoria)	11,6 (10,4; 12,9)	4,61 (4,18; 5,09)
B (Yamagata)	7,35 (6,66; 8,12)	4,11 (3,73; 4,52)

N=liczba uczestników z dostępnymi danymi dla danego punktu końcowego

GMT (*Geometric Mean Titer*): średnia geometryczna mian przeciwciał; CI (*Confidence Interval*): przedział ufności

(a) N=833 dla grupy osób w wieku od 18 do 60 lat

(b) N=832 dla grupy osób w wieku powyżej 60. roku życia

(c) SC (*Seroconversion*) lub istotny wzrost: dla uczestników z mianem przeciwciał przed szczepieniem <10 (1/rozcieńczenie), odsetek uczestników z mianem przeciwciał po szczepieniu ≥ 40 (1/rozcieńczenie), i dla uczestników z mianem przeciwciał przed szczepieniem ≥ 10 (1/rozcieńczenie), odsetek uczestników z \geq czterokrotnym wzrostem miana przeciwciał porównując przed i po szczepieniu

(d) GMTR (*Geometric Mean Titer Ratio*): stosunek średnich geometrycznych poszczególnych mian przeciwciał (miana przeciwciał po szczepieniu / przed szczepieniem)

Dzieci i młodzież

- Dzieci w wieku od 9 do 17 lat:

Łącznie u 429 dzieci w wieku od 9 do 17 lat, które otrzymały jedną dawkę szczepionki VaxigripTetra, odpowiedź immunologiczna wobec wszystkich 4 szczepów zawartych w szczepionce była podobna do odpowiedzi immunologicznej wywołanej u osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat.

- Dzieci w wieku od ukończenia 6. miesięcy do 8 lat:

Łącznie 863 dzieci w wieku od 3 do 8 lat otrzymało w zależności od swojej historii szczepień przeciw grypie jedną lub dwie dawki szczepionki VaxigripTetra.

U dzieci, które otrzymały szczepionkę VaxigripTetra w schemacie jedno- lub dwudawkowym, odnotowano podobną odpowiedź immunologiczną po otrzymaniu ostatniej dawki danego schematu.

U 341 dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia poza oceną skuteczności szczepionki VaxigripTetra, oceniano także jej immunogenność stosując metodę HAI po podaniu dwóch dawek szczepionki po 0.5 ml po 28 dniach po podaniu ostatniego wstrzyknięcia szczepionki VaxigripTetra.

Wyniki badania immunogenności przedstawia poniższa tabela:

Tabela 3: Wyniki badania immunogenności u dzieci w wieku od 6. miesięcy do 8 lat

Antygen szczepu	Dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia	Dzieci od 3 do 8 lat
	N=341	N=863
GMT (95% CI)		
A (H1N1)	641 (547; 752)	971 (896; 1 052)
A (H3N2)	1,071 (925; 1,241)	1 568 (1 451; 1 695)
B (Victoria)	623 (550; 706)	1 050 (956; 1 154)
B (Yamagata)^(a)	1,010 (885; 1,153)	1 173 (1 078; 1 276)
SC % (95% CI)^(b)		
A (H1N1)	90.3 (86.7; 93.2)	65,7 (62,4; 68,9)
A (H3N2)	90.3 (86.7; 93.2)	64,8 (61,5; 68,0)
B (Victoria)	98.8 (97.0; 99.7)	84,8 (82,3; 87,2)
B (Yamagata)^(a)	96.8 (94.3; 98.4)	88,5 (86,2; 90,6)
GMTR (95% CI)^(c)		
A (H1N1)	36.6 (30.8; 43.6)	6,86 (6,24; 7,53)
A (H3N2)	42.6 (35.1; 51.7)	7,49 (6,72; 8,35)
B (Victoria)	100 (88.9; 114)	17,1 (15,5; 18,8)
B (Yamagata)^(a)	93.9 (79.5; 111)	25,3 (22,8; 28,2)

N=liczba uczestników z dostępnymi danymi dla danego punktu końcowego

GMT: średnia geometryczna mian przeciwciał; CI: przedział ufności

(a) N=862 dla dzieci w wieku od 3 do 8 lat

(b) SC: serokonwersja lub istotny wzrost: dla uczestników z mianem przeciwciał przed szczepieniem <10 (1/rozcieńczenie), odsetek uczestników z mianem przeciwciał po szczepieniu ≥40 (1/rozcieńczenie) i dla uczestników z mianem przeciwciał przed szczepieniem ≥10 (1/rozcieńczenie), odsetek uczestników z ≥ czterokrotnym wzrostem miana przeciwciał porównując przed i po szczepieniu

(c) GMTR: stosunek średnich geometrycznych poszczególnych mian przeciwciał (miana po szczepieniu / przed szczepieniem)

Te dane dotyczące immunogenności są dodatkowymi informacjami, poza danymi o skuteczności, które są dostępne dla tej grupy wiekowej (patrz Skuteczność szczepionki VaxigripTetra)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym i tolerancji miejscowej, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa oraz bezpieczeństwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Roztwór buforowy:

- Sodu chlorek
- Potasu chlorek
- Disodu fosforan dwuwodny
- Potasu diwodorofosforan
- Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

1 rok

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml zawiesiny w ampułko-strzykawce (szkło typu I) z dołączoną igłą, z zatyczką tłoka (elastomer chlorobutyłowy lub bromobutyłowy) – opakowanie po 1, 10 lub 20.

0,5 ml zawiesiny w ampułko-strzykawce (szkło typu I) bez igły, z zatyczką tłoka (elastomer chlorobutyłowy lub bromobutyłowy) – opakowanie po 1, 10 lub 20.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem szczepionka powinna osiągnąć temperaturę pokojową.

Wstrząsnąć przed użyciem. Sprawdzić wzrokowo przed podaniem.

Szczepionki nie należy stosować w przypadku obecności w zawieszynie zanieczyszczeń.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon, Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23540

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.11.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2018