

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20160310
Разрешение №	63160 / 27-07-2023
BG/MA/MP -	напълнена спринцовка
Одобрение №	1

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ВаксигрипТетра инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка
Четиривалентна ваксина срещу грип (фрагментиран инактивиран вирус)

VaxigripTetra suspension for injection in pre-filled syringe
Quadrivalent influenza vaccine (split virion, inactivated)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Грипен вирус (инактивиран, фрагментиран) на следните щамове*:

A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-подобен щам (A/Victoria/4897/2022, IVR-238)..... 15 микрограма HA**

A/Darwin/9/2021 (H3N2)-подобен щам (A/Darwin/9/2021, IVR-228)..... 15 микрограма HA**

B/Austria/1359417/2021-подобен щам (B/Michigan/01/2021, див тип)..... 15 микрограма HA**

B/Phuket/3073/2013-подобен щам (B/Phuket/3073/2013, див тип) 15 микрограма HA**

За доза от 0,5 ml

* размножен в кокоши ембриони от групи здрави кокошки

** хемаглютинин

Ваксината съответства на препоръките на СЗО (за Северното полукълбо) и решението на ЕС за сезон 2023/2024.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

ВаксигрипТетра може да съдържа следи от яйца, като овалбумин и неомицин, формалдехид и октоксинол-9, които се използват по време на производствения процес (вж. точка 4.3).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка.

След внимателно разклащане ваксината представлява безцветна опалесцираща течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ВаксигрипТетра е показан за профилактика на заболяване от грип, причинено от два подтипа на грипен вирус А и два подтипа на грипен вирус В, които се съдържат във ваксината за:

- активна имунизация при възрастни, включително бременни жени, и деца от 6-месечна възраст или по-големи,
- пасивна защита на бебе(та) от раждането до под 6-месечна възраст след ваксиниране на бременни жени (вж. точки 4.4, 4.6 и 5.1).

Употребата на ВаксигрипТетра трябва да бъде основана на официални препоръки.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

На основание на клиничния опит с тривалентната ваксина се препоръчва ежегодна реваксинация с ваксина срещу грип, като се има предвид продължителността на имунитета осигуряван с ваксината и тъй като циркулиращите щамове на грипния вирус могат да се променят от година на година.

Възрастни: една доза от 0,5 ml.

Педиатрична популация

- Деца на възраст от 6 месеца до 17 години: една доза от 0,5 ml.
За деца на възраст под 9 години, които по-рано не са били ваксинирани, трябва да се приложи втора доза от 0,5 ml след интервал от поне 4 седмици.
- Бебета на възраст под 6 месеца: безопасността и ефикасността на приложението (активна имунизация) на ВаксигрипТетра все още не е установена. Няма налични данни.
По отношение на пасивната защита: една доза от 0,5 ml поставена на бременни жени може да защити бебетата от раждането до 6-месечна възраст, въпреки че не всички новородени ще бъдат защитени (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

Ваксината трябва да се приложи чрез интрамускулно или подкожно инжектиране.

Предпочитаните места за интрамускулно инжектиране са антеролатералната област на бедрото (или делтоидния мускул, ако мускулната маса е достатъчна) при деца на възраст от 6 месеца до 35 месеца, или делтоидния мускул при деца на възраст над 36 месеца и възрастни.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

За указания относно подготовката на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества, към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към някоя от съставките, които могат да присъстват като следи, като остатъци от яйца (овалбумин, пилешки протеини), неомицин, формалдехид и октоксинол-9.

Ваксинацията трябва да бъде отложена в случай на умерено или тежко фебрилно заболяване или остро заболяване.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Както при всички инжекционни ваксини, трябва да се извършва наблюдение и да има готовност за незабавно подходящо лечение в случай на анафилактична реакция, която може да последва след прилагането на ваксината.

ВаксигрипТетра не трябва в никакъв случай да бъде прилагана вътресъдово.



Както и при други ваксини, които се прилагат интрамускулно, тази ваксина трябва да се прилага с внимание при лица с тромбоцитопения или нарушение в кръвосъсирването, тъй като при тях може да настъпи кървене след интрамускулно приложение.

Синкоп (припадък) може да настъпи след или дори преди всяка ваксинация като психогенна реакция към инжектирането с игла. Трябва да има процедури за избягване на нараняване от припадъка и справяне със синкопните реакции.

ВаксигрипТетра има за цел да осигури защита срещу тези щамове на грипния вирус, от които е приготвена ваксината.

Както при всички ваксини, ваксинацията с ВаксигрипТетра може да не защити всички ваксинирани лица.

По отношение на пасивната защита, не всички бебета на възраст под 6 месеца, родени от жени, ваксинирани по време на бременността, ще бъдат защитени (вж. точка 5.1).

Имунният отговор при пациенти с ендогенна или ятрогенна имunosупресия може да бъде недостатъчен.

Повлияване на серологични изследвания
Вижте точка 4.5.

ВаксигрипТетра съдържа калий и натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol калий (39mg) и по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, което на практика означава, че не съдържа калий и натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с ВаксигрипТетра.

ВаксигрипТетра може да се прилага едновременно с други ваксини въз основа на клиничния опит с Ваксигрип. Трябва да се използват различни места на инжектиране и отделни спринцовки в случай на едновременно приложение.

Имунният отговор може да е отслабен при пациенти, подложени на имunosупресивно лечение.

След имунизация с ваксина срещу грип, са наблюдавани фалшиво положителни резултати при серологични тестове, при които е използван метода ELISA за откриване на антитела срещу H1V1, хепатит С и особено HTLV1. Техниката Western Blot отхвърля тези фалшиво положителни резултати получени от ELISA теста. Преходните фалшиво положителни резултати може да се дължат на IgM отговора към ваксината.

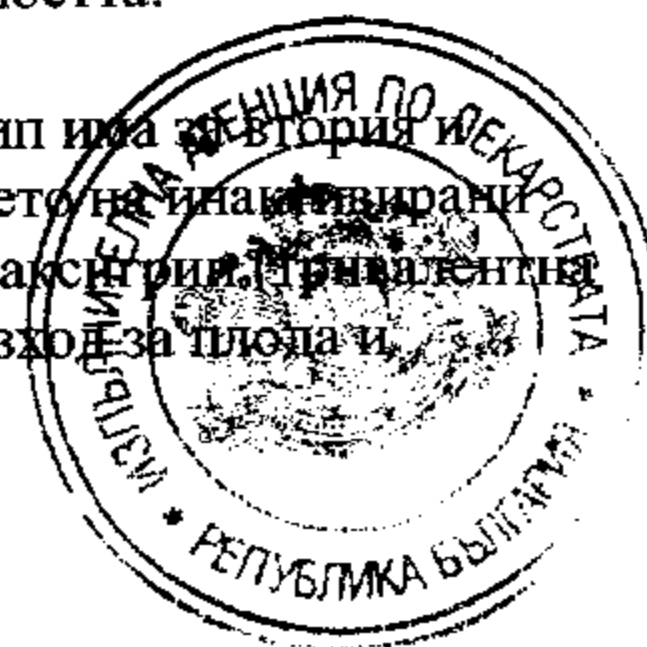
4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Бременните жени са с висок риск за усложнения от грип, включително преждевременно раждане и самото раждане, хоспитализация и смърт: бременните жени трябва да получават ваксина срещу грип.

ВаксигрипТетра може да се прилага по време на всички етапи от бременността.

Повече данни относно безопасността на инактивирани ваксини срещу грип има за втория и третия триместри, отколкото за първия триместър. Данните от използването на инактивирани ваксини срещу грип в световен мащаб, включително ВаксигрипТетра и ВаксигрипТетра (тривалентна инактивирана ваксина срещу грип), не показват какъвто и да е нежелан изход за плода и майката, свързани с ваксината.



Това е в съответствие с резултатите наблюдавани в едно клинично изпитване, където ВаксигрипТетра и Ваксигрип, са приложени на бременни жени през втория или третия триместър (230 експонирани бременности и 231 живородени деца за ВаксигрипТетра и 116 експонирани бременности и 119 живородени деца за Ваксигрип).

Данни от четири клинични изпитвания с тривалентната инактивирана ваксина срещу грип (Ваксигрип, ваксина не съдържаща тиомерсал), прилагана на бременни жени по време на втория или третия триместър (при над 5 000 бременности и повече от 5 000 живородени, проследени за около 6 месеца след раждането), не показват какъвто и да е нежелан изход за плода, новороденото, кърмачето и майката, свързани с ваксината.

В клинични изследвания, проведени в Южна Африка и Непал, няма значителни разлики между изхода в групите с Ваксигрип и плацебо по отношение на плода, новороденото, кърмачето и майката, свързани с ваксината (включително спонтанен аборт, раждане на мъртво дете, преждевременно раждане, ниско тегло на новороденото).

В изпитване, проведено в Мали, няма значителни разлики между групите с Ваксигрип и контролна ваксина (четривалентна менингококова конюгирана ваксина) по отношение на броя на преждевременните раждания, ражданията на мъртво дете и ниско тегло при раждането/по-малък плод спрямо гестационната възраст.

За допълнителна информация вижте точки 4.8 и 5.1.

Проучване при животни с ВаксигрипТетра не показва преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрио-феталното развитие или ранното постнатално развитие.

Кърмене

ВаксигрипТетра може да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта върху фертилитета при хора. Проучване при животни с ВаксигрипТетра не показват вредни ефекти върху женския фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ВаксигрипТетра не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

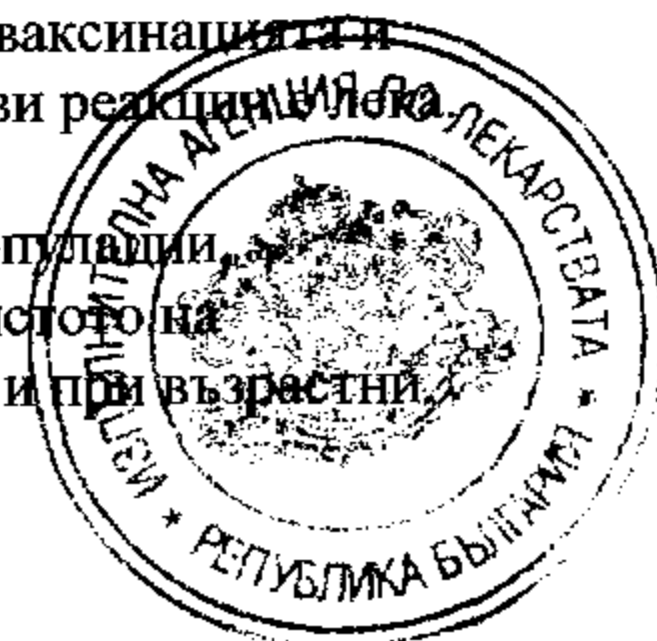
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на ВаксигрипТетра е оценена в шест клинични изпитвания, в които 3 040 възрастни на възраст от 18 до 60 години, 1 392 лица в старческа възраст над 60 години и 429 деца на възраст от 9 до 17 години са получили една доза от ВаксигрипТетра, а 884 деца на възраст от 3 до 8 години са получили една или две дози от ВаксигрипТетра в зависимост от анамнезата им на ваксинация срещу грип и 1 614 деца на възраст от 6 месеца до 35 месеца получили две дози (0,5 ml) ВаксигрипТетра.

Повечето реакции обикновено възникват в рамките на първите 3 дни след ваксинацията и отзвучават спонтанно за 1 до 3 дни след появата им. Интензивността на тези реакции е

Най-често съобщаваната нежелана реакция след ваксинация във всички популации, включително цялата група деца на възраст от 6 до 35 месеца, е болка на мястото на инжектиране (между 52,8% и 56,5% при деца на възраст от 3 до 17 години и при възрастни).



26,8% от децата на възраст от 6 до 35 месеца и 25,8% при лица в старческа възраст). В субпопулация на деца на възраст под 24 месеца най-често съобщаваната нежелана реакция е раздразнителност (32,3%).

В субпопулацията на децата на възраст от 24 до 35 месеца най-често съобщаваната нежелана реакция е общо неразположение (26,8%).

Другите най-често съобщаваните нежелани реакции след ваксинация са:

- При възрастни: главоболие (27,8%), миалгия (23%) и общо неразположение (19,2%),
- При лица в старческа възраст: главоболие (15,6%) и миалгия (13,9%),
- При деца на възраст от 9 до 17 години: миалгия (29,1%), главоболие (24,7%), общо неразположение (20,3%) и оток на мястото на инжектиране (10,7%),
- При деца на възраст от 3 до 8 години: общо неразположение (30,7%), миалгия (28,5%), главоболие (25,7%), оток на мястото на инжектиране (20,5%), зачервяване на мястото на инжектиране (20,4%), втвърдяване на мястото на инжектиране (16,4%), треперене (11,2%).
- При всички деца на възраст от 6 до 35 месеца: температура (20,4%) и зачервяване на мястото на инжектиране (17,2%),
- При деца на възраст под 24 месеца: загуба на апетит (28,9%), неестествен плач (27,1%), повръщане (16,1%) и сънливост (13,9%),
- При деца на възраст от 24 до 35 месеца: главоболие (11,9%) и болка в мускулите (11,6%).

Като цяло нежеланите реакции обикновено са били по-редки при лица в старческа възраст, отколкото при възрастни и деца.

Табличен списък на нежеланите реакции

Данните по-долу обобщават честотата на нежеланите реакции, които са били документирани след ваксинация с Ваксигрип Тетра по време на клинични изпитвания и постмаркетингови наблюдения в цял свят.

Нежеланите реакции са класифицирани в зависимост от честотата, като е използвана следната конвенция:

Много чести ($\geq 1/10$);

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$);

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$);

Много редки ($< 1/10\ 000$);

Неизвестна честота (не може да бъде направена оценка от наличните данни): нежеланите реакции са докладвани при търговска употреба на ВаксигрипТетра от спонтанни съобщения. Тъй като тези реакции са докладвани доброволно от популация с неизвестен размер, не е възможно честотата има да бъде оценена със сигурност.

Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред на тяхната сериозност.

Възрастни и лица в старческа възраст

Профилът на безопасност, представен по-долу, е въз основа на:

- данни от повече от 3 040 възрастни на възраст от 18 до 60 години и 1 392 лица в старческа възраст над 60 години
- данни от постмаркетингови наблюдения в цял свят (*).

НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ	ЧЕСТОТА
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
Лимфаденопатия ⁽¹⁾	Нечести
<i>Нарушения на имунната система</i>	



Свръхчувствителност ⁽¹⁾ , алергични реакции, като ангиоедем ⁽¹⁾ , алергичен дерматит ⁽¹⁾ , генерализиран сърбеж ⁽¹⁾ , уртикария ⁽¹⁾ , сърбеж ⁽²⁾ , зачервяване	Редки
Анафилактични реакции	С неизвестна честота*
Нарушения на нервната система	
Главоболие	Много чести
Замайване ⁽³⁾	Нечести
Парестезия, сънливост	Редки
Съдови нарушения	
Горещи вълни ⁽⁴⁾	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Диспнея ⁽¹⁾	Редки
Стомашно-чревни нарушения	
Диария, гадене ⁽⁵⁾	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Хиперхидроза	Редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Миалгия	Много чести
Артралгия ⁽¹⁾	Редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Неразположение ⁽⁶⁾ Болка на мястото на приложение	Много чести
Втрисане, температура ⁽²⁾ Зачервяване на мястото на инжектиране, оток на мястото на инжектиране, втвърдяване на мястото на инжектиране	Чести
Умора Екхимоза на мястото на инжектиране, сърбеж на мястото на инжектиране, затопляне на мястото на инжектиране	Нечести
Астения, грипозно заболяване Дискомфорт на мястото на инжектиране ⁽¹⁾	Редки

⁽¹⁾ При възрастни

⁽²⁾ Нечести при лица в старческа възраст

⁽³⁾ Редки при възрастни

⁽⁴⁾ При лица в старческа възраст

⁽⁵⁾ Редки при лица в старческа възраст

⁽⁶⁾ Чести при лица в старческа възраст



Педиатрична популация

Профилът на безопасност, представен по-долу, се базира на:

- данните от 429 деца на възраст от 9 до 17 години, които са получили една доза от ВаксигрипТетра и от 884 деца на възраст от 3 до 8 години, които са получили една или две дози от ВаксигрипТетра в зависимост от анамнезата им на ваксинация срещу грип
- данни от постмаркетингови наблюдения в цял свят (*).

НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ	ЧЕСТОТА
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Тромбоцитопения ⁽¹⁾	Нечести
Нарушения на имунната система	
Алергични, включително анафилактични реакции ⁽¹⁾	С неизвестна честота*
Психични нарушения	
Стенене ⁽²⁾ , безпокойство ⁽²⁾	Нечести
Нарушения на нервната система	
Главоболие	Много чести
Замайване ⁽²⁾	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	
Диария, повръщане ⁽²⁾ , болка в горната част на корема ⁽²⁾	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Миалгия	Много чести
Артралгия ⁽²⁾	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Неразположение, треперене ⁽³⁾ Болка на мястото на инжектиране, оток на мястото на инжектиране, зачервяване на мястото на инжектиране ⁽³⁾ , втвърдяване на мястото на инжектиране ⁽³⁾	Много чести
Температура Екхимоза на мястото на инжектиране	Чести
Умора ⁽²⁾ Затопяне на мястото на инжектиране ⁽²⁾ , сърбеж на мястото на инжектиране ⁽⁴⁾	Нечести

⁽¹⁾ Докладвано при едно дете на възраст 3 години

⁽²⁾ Докладвани при деца на възраст от 3 до 8 години

⁽³⁾ Чести при деца на възраст от 9 до 17 години

⁽⁴⁾ Докладвани при деца на възраст от 9 до 17 години

Профилът на безопасност, представен по-долу, се базира на:

- данните от 1 614 деца на възраст от 6 до 35 месеца, които са получили две дози от ВаксигрипТетра
- данни от постмаркетингови наблюдения в цял свят (*).



НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ	ЧЕСТОТА
<i>Нарушения на имунната система</i>	
Свръхчувствителност	Нечести
Алергични реакции като генерализиран пруритус, папулозен обрив	Редки
Анафилактични реакции	С неизвестна честота*
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Главоболие ⁽¹⁾	Много чести
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Повръщане ⁽²⁾	Много чести
Диария	Нечести
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
Миалгия	Много чести
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Раздразнителност ⁽⁴⁾ , загуба на апетит ⁽⁴⁾ , неестествен плач ⁽⁵⁾ , общо неразположение ⁽³⁾ , температура, сънливост ⁽⁵⁾ , болка/чувствителност на мястото на инжектиране, зачервяване на мястото на инжектиране	Много чести
Треперене ⁽¹⁾	Чести
Индурация на мястото на инжектиране, подуване на мястото на инжектиране, екхимоза на мястото на инжектиране	
Грипоподобно състояние	Редки
Обрив на мястото на инжектиране, пруритус на мястото на инжектиране,	

⁽¹⁾ Докладвани при деца на възраст ≥ 24 месеца

⁽²⁾ Нечести при деца на възраст ≥ 24 месеца

⁽³⁾ Редки при деца на възраст < 24 месеца

⁽⁴⁾ Редки при деца на възраст ≥ 24 месеца

⁽⁵⁾ Докладвани при деца на възраст < 24 месеца

При деца на възраст от 6 месеца до 8 години профилът на безопасност на ВаксигрипТетра беше подобен след първата и втората инжекция, с тенденция за намаляване на случаите на нежелани реакции след втората инжекция в сравнение с първата при деца на възраст от 6 до 35 месеца.

Нежелани реакции

Следните нежелани реакции са докладвани след търговска употреба на Ваксигрип. Причинна връзка с ВаксигрипТетра не е установена.

- ***Нарушения на кръвта и лимфната система***

Преходна тромбоцитопения ⁽¹⁾, лимфаденопатия ⁽¹⁾

- ***Нарушения на нервната система***

Парестезия ⁽¹⁾, синдром на Гилен-Баре (Guillain-Barre [*sic*: Guillain-Barré] Syndrome, GBS), неврит, невралгия, конвулсии, енцефаломиелит

- ***Съдови нарушения***

Васкулит, като пурпура на Henoch-Schönlein, в някои случаи с преходно засягане на бъбреците.

⁽¹⁾ Тези нежелани реакции са докладвани по време на клинични изпитвания само при някои възрастови групи (вж. Табличен списък на нежеланите реакции).

Други специални популации

Профилът на безопасност на ВаксигрипТетра, наблюдаван при ограничен брой пациенти с придружаващи заболявания, включени в клиничните проучвания, не се различава от този, наблюдаван при общата популация. Освен това, проучвания проведени с Ваксигрип при пациенти с бъбречна трансплантация и пациенти с астма, не показват големи различия по отношение на профила на безопасност на Ваксигрип в тези групи.



- Бременни жени

В клинични изпитвания, проведени с бременни жени в Южна Африка и Мали с Ваксигрип (вж. точки 4.6 и 5.1), честотата на стимулирано докладваните локални и системни реакции в период от 7 дни след поставянето на ваксината, са в съответствие с тези, съобщавани за популацията на възрастните при клинични изпитвания, проведени с Ваксигрип. В изпитване в Южна Африка, локалните реакции са били по-чести в групата с Ваксигрип спрямо плацебо групата в двете кохорти HIV-негативни и HIV-позитивни. Няма други значими разлики при стимулирано докладвани реакции между Ваксигрип и плацебо групите в двете кохорти.

В едно клинично изпитване, проведено с бременни жени във Финландия с ВаксигрипТетра (вж. точки 4.6 и 5.1), честотата на стимулирано докладваните локални и системни реакции, съобщавани до 7 дни след поставяне на ВаксигрипТетра, съответства на тези съобщавани за популация на небременни възрастни по време на клинични изпитвания с ВаксигрипТетра, макар и да е по-висока за някои нежелани реакции (болка на мястото на инжектирането, общо неразположение, треперене, главоболие, миалгия).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Случаи на приложение на повече от препоръчителната доза (предозиране) са съобщавани с ВаксигрипТетра. Когато нежеланите реакции са съобщавани, информацията е била в съответствие с известния профил на безопасност на ВаксигрипТетра, описана в точка 4.8.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ваксина срещу грип, АТС код: J07BB02.

Механизъм на действие

ВаксигрипТетра предоставя активна имунизация срещу четири щама на грипния вирус (два А подтипа и два В типа), които се съдържат във ваксината.

ВаксигрипТетра индуцира хуморални антитела срещу хемаглутиназини в рамките на 2 до 3 седмици. Тези антитела неутрализират грипните вируси.

Специфичният титър на антителата, инхибиращи хемаглутинацията (НАІ) след ваксинация с инактивирани ваксини срещу грипен вирус, не се свързва с предпазване от заболяване от грип, но се използва като мярка за активността на ваксината. При някои проучвания за имунитета при хора, титрите на НАІ антитела от $\geq 1:40$ се свързват с предпазване от заболяване от грип при до 50% от пациентите.

Тъй като вирусите на грипа непрекъснато еволюират, вирусните щамове, избрани във ваксината, се преразглеждат ежегодно от СЗО.



Ежегодната реваксинация с ВаксигрипТетра не е изследвана. Въпреки това, на основание на клиничния опит с тривалентната ваксина, се препоръчва ежегодна ваксинация с тази ваксина, като се вземат под внимание: продължителността на имунитета, осигуряван с противогрипната ваксина и възможността за промяна на циркулиращите щамове на грипния вирус от година на година.

Ефикасност на ВаксигрипТетра

Педиатрична популация

- Деца на възраст от 6 до 35 месеца (активна имунизация):

Едно рандомизирано плацебо контролирано изпитване е проведено в 4 региона (Африка, Азия, Латинска Америка и Европа) по време на 4 грипни сезона, при повече от 5 400 деца на възраст от 6 до 35 месеца, които са получили две дози (0,5 ml) ВаксигрипТетра (N=2 722), или плацебо (N=2 717) в разстояние на 28 дни, за да се оцени ефикасността на ВаксигрипТетра за превенция на лабораторно потвърдено грипно заболяване, причинено от някой от щамове А и/или В и причинени от щамове, подобни на ваксиналните (както са определени чрез секвениране).

Лабораторно потвърдено грипно заболяване е определено като грипоподобно заболяване (ГПЗ) [поява на температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (която продължава най-малко 24 часа) заедно с поне един от следните симптоми: кашлица, запушен нос, ринорея, фарингит, отит, повръщане или диария], потвърдени лабораторно чрез обратно-транскриптазна верижна полимеразна реакция (RT-PCR), и/или от вирусни култури.

Таблица 1: Грипни атаки и ефикасност на Ваксигрип Тетра срещу лабораторно потвърдено заболяване от грип при деца на възраст от 6 до 35 месеца

	ВаксигрипТетра (N=2 584)		Плацебо (N=2 591)		Ефикасност % (2-странно 95% CI)
	n	Грипна атака (%)	n	Грипна атака (%)	
Лабораторно потвърдено грипно заболяване, причинено от:					
- Някой от грипните типове А или В	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24; 61,66)
- Вирусен щам, подобен на съдържащите се във ваксината	26	1,01	85	3,28	69,33 (51,93; 81,03)

N: Брой на анализирания деца (общ брой)

n: брой на участниците със съответния елемент

CI (Confidence Interval): доверителен интервал

В допълнение, предварително зададен комплементарен анализ показва, че ВаксигрипТетра предотвратява 56,6% (95% CI: 37,0; 70,5) на тежките лабораторно потвърдени грипни заболявания, дължащи се на някой от щамове и 71,7% (95% CI: 43,7; 86,9) от тежките лабораторно потвърдени заболявания, дължащи се на подобни на ваксиналните щамове. Освен това, участниците, получили Ваксигрип Тетра, страдат 59,2% (95% CI: 44,4; 70,4) по-малко от грипоподобно заболяване, отколкото участниците, получили плацебо.

Тежките лабораторно потвърдени заболявания са определени като ГПЗ потвърдени лабораторно чрез RT-PCR и/или вирусна култура с най-малко един от следните елементи:

- температура $> 39,5^{\circ}\text{C}$ за участници на възраст < 24 месеца или $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ за участници на възраст ≥ 24 месеца,
- и/или най-малко един значим грипоподобен симптом, който пречи на нормалната активност (кашлица, запушване на носа, ринорея, фарингит, отит, повръщане, диария),
- и/или едно от следните събития: остър отит на средното ухо, остра инфекция на долните дихателни пътища (пневмония, бронхиолит, бронхит, круп), хоспитализация.

- Деца на възраст от 3 до 8 години (активна имунизация):

На базата на наблюдавания имуноен отговор при деца на възраст от 3 до 8 години, се очаква ефикасността на ВаксигрипТетра в тази популация да бъде най-малкото подобна на



ефикасността, наблюдавана при деца на възраст от 6 до 35 месеца (вж. „Деца на възраст от 6 до 35 месеца“ по-горе и „Имуногенност на ВаксигрипТетра“ по-долу).

- Бебета на възраст под 6 месеца родени от ваксинирани по време на бременността жени (пасивна защита):

Бебетата на възраст под 6 месеца са с висок риск от заболяване от грип, водещо до висока степен на хоспитализация; въпреки това противогрипните ваксини не са показани за активна имунизация на тази възрастова група.

Ефикасността при бебета на жени, получили една доза 0,5 ml ВаксигрипТетра по време на втория или третия триместър на бременността, не е изследвана; обаче, ефикасността при бебета на жени получили една доза 0,5 ml от тривалентната инактивирана противогрипна ваксина (Ваксигрип) по време на втория или третия триместър на бременността е била доказана в клинични проучвания и може да се екстраполира за ВаксигрипТетра.

Ефикасността на тривалентната инактивирана противогрипна ваксина (Ваксигрип) при бебета след ваксинация на бременни жени в първия триместър не е била изследвана по време на тези проучвания. Необходимата ваксинация против грип по време на първия триместър не трябва да се отлага (вж. точка 4.6).

В рандомизирани, контролирани клинични изпитвания от фаза IV проведени в Мали, Непал и Южна Африка приблизително 5 000 бременни жени са получили Ваксигрип (тривалентна ваксина против грип, несъдържаща тиомерсал) и приблизително 5 000 бременни жени са получили плацебо или контролна ваксина (четиривалентна менингококова конюгирана ваксина) по време на втория или третия триместър от бременността. Ефикасността на ваксината спрямо лабораторно потвърдено заболяване от грип при бременни жени е оценено като вторична крайна точка във всичките три изпитвания.

Изпитванията проведени в Мали и Южна Африка демонстрират ефикасността на Ваксигрип за предпазване от грип при бременни жени след ваксинация по време на тези триместри от бременността (вж. таблица 2). В проучване проведено в Непал, ефикасността на Ваксигрип за превенцията на грип при бременни жени след ваксинация по време на тези триместри на бременността не е била демонстрирана.

Таблица 2: Грипни атаки и ефикасност на Ваксигрип срещу лабораторно потвърдено заболяване от грип при бременни жени

	Грипни атаки (Някой тип грип А или грип В) % (n/N)		Ефикасност на Ваксигрип % (95% CI)
	Тривалентна ваксина срещу грип (TIV)	Контрола*	
Мали	0,5 (11/2108)	1,9 (40/2085)	70,3 (42,2 до 85,8)
	Тривалентна ваксина срещу грип (TIV)	Плацебо	
Южна Африка	1,8 (19/1062)	3,6 (38/1054)	50,4 (14,5 до 71,2)

* Менингококова ваксина

N: Брой бременни жени, включени в анализа

n: брой участници с лабораторно потвърдено грипно заболяване

CI: доверителен интервал



В същите рандомизирани, контролирани клинични изпитвания от фаза IV проведени в Мали, Непал и Южна Африка 4 530 от 4 898 (92%) от бебетата, родени от бременни жени, които са получили Ваксигрип (тривалентна ваксина срещу грип, несъдържаща тиомерсал) и 4 532 от 4 868 (93%) бебета, родени от бременни жени, които са получили плацебо или контролна ваксина (четиривалентна менингококова конюгирана ваксина) (вж. таблица 3) по време на втория или третия триместър на бременността, са били проследени до приблизително 6-месечна възраст.

Изпитванията потвърждават ефикасността на Ваксигрип за предпазване от грип при бебета от раждането до приблизително 6-месечна възраст след ваксиниране на жени през тези триместри на бременността. Жени в първия триместър от бременността им не бяха включени в тези изпитвания. Следователно ефикасността на Ваксигрип при бебета родени от майки, ваксинирани по време на първия триместър, не може да бъде оценена.

Таблица 3: Грипни атаки и ефикасност на Ваксигрип срещу лабораторно потвърдено заболяване от грип при бебета след ваксиниране на бременни жени

	Грипни атаки (Някой тип грип А или грип В) % (n/N)		<u>Ефикасност на Ваксигрип</u> % (95% CI)
	<u>Тривалентна ваксина срещу грип (TIV)</u>	<u>Контрола*</u>	
Мали	2,4 (45/1866)	3,8 (71/1869)	37,3 (7,6 до 57,8)
	<u>Тривалентна ваксина срещу грип (TIV)</u>	<u>Плацебо</u>	
Непал	4,1 (74/1820)	5,8 (105/1826)	30,0 (5 до 48)
	<u>Тривалентна ваксина срещу грип (TIV)</u>	<u>Плацебо</u>	
Южна Африка	1,9 (19/1026)	3,6 (37/1023)	48,8 (11,6 до 70,4)

* Менингококова ваксина

N: Брой бебета, включени в анализа

n: брой участници с лабораторно потвърдено грипно заболяване

CI: доверителен интервал

Данните за ефикасността показват намаляваща защита на новородените, родени от ваксинирани майки, след раждането.

В проучване, проведено в Южна Африка, ефикасността на ваксината е най-висока при бебета на възраст 8 седмици или по-малки (85,8% [95% CI, 38,3 до 98,4]) и намалява с течение на времето; ефикасността на ваксината е 25,5% (95% CI, -67,9 до 67,8) за бебета на възраст >8-16 седмици и 30,4% (95% CI, -154,9 до 82,6) за бебета на възраст >16-24 седмици.

В проучването проведено в Мали, има тенденция за по-висока ефикасност на тривалентната неактивирана противогрипна ваксина при бебета по време на първите 4 месеца след раждането, с по-ниска ефикасност през 5-тия месец на наблюдение и изявено намаляване в рамките на 6-тия месец, когато защитата вече не е налична.

Предпазването от заболяване от грип може да се очаква само, ако бебето(тата) са изложени на щамовете, включени във ваксината, поставена на майката.



Имуногенност на ВаксигрипТетра

Клинични проучвания, проведени при възрастни на възраст от 18 до 60 години, при лица в старческа възраст над 60 години и при деца на възраст от 3 до 8 години и на възраст от 6 до 35 месеца са оценили имунния отговор на ВаксигрипТетра за HAI среден геометричен титър на антитела (Geometric mean antibody titer, GMT) на ден 21 (за възрастни) и на ден 28 (за деца), HAI ниво на сероконверсия (4-кратно повишаване в реципрочния титър или промяна от неоткриваем [<10] до реципрочен титър от ≥ 40) и HAI GMTR ниво (титри след/преди ваксинация).

Едно клинично проучване, проведено при възрастни на възраст от 18 до 60 години и деца на възраст от 9 до 17 години, описва имунния отговор на ВаксигрипТетра за HAI GMT на ден 21. Друго клинично проучване, проведено при деца на възраст от 9 до 17 години, описва само имунния отговор на ВаксигрипТетра.

Едно клинично изпитване, проведено при бременни жени, описва имунния отговор към ВаксигрипТетра за HAI GMT на Ден 21, HAI нивото на сероконверсия и HAI GMTR след една доза, поставена през втория или третия треместър на бременността. В това изпитване, е оценено трансплацентарното преминаване чрез HAI GMT на майчината кръв, кръвта в пъпната връв и съотношението между кръвта в пъпната връв/майчината кръв при раждането.

ВаксигрипТетра индуцира значителен имунен отговор срещу 4-те щама на грип, съдържащи се във ваксината.

Възрастни и лица в старческа възраст

Общо 832 възрастни на възраст от 18 до 60 години и 831 лица в старческа възраст над 60 години бяха оценени по отношение на имунния отговор след една доза от ВаксигрипТетра.

Резултатите за имуногенността са представени в таблицата по-долу:

Таблица 4: Резултатите за имуногенността при възрастни на възраст от 18 до 60 години и при възрастни над 60 години

Антиген на щам	Възраст от 18 до 60 години	Възраст над 60 години
	N=832	N=831
GMT (95% CI)		
A (H1N1) ^{(a)(b)}	608 (563; 657)	219 (199; 241)
A (H3N2)	498 (459; 541)	359 (329; 391)
B (Victoria)	708 (661; 760)	287 (265; 311)
B (Yamagata)	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 (number)=брой пациенти с налични данни за разглежданата крайна точка

GMT Среден геометричен титър: Среден геометричен титър; CI (Confidence Interval): Доверителен интервал;

(a) N=833 за групата на възраст от 18 до 60 години

(b) N=832 за групата на възраст над 60 години

(c) SC (Seroconversion): Сероконверсия или значително увеличение за участници с титър преди ваксинация <10 (1/разреден), дял на участниците с титър след ваксинация ≥ 40 (1/разреден) и за участници с титър преди



ваксинация ≥ 10 (1/разреден), дял на участниците с \geq четирикратно увеличение от титъра преди ваксинация до титъра след ваксинация

- (d) GMTR (Geometric Mean Titer Ratio): Геометрична средна стойност на съотношението на индивидуални титри (титри след/преди ваксинация)

Бременни жени и трансплацентарно преминаване

На общо 230 бременни жени е приложен ВаксигрипТетра през втория или третия триместър на бременността (от 20-та до 32-ра седмица на бременността).

Резултатите за имуногенност чрез HAI метод при бременни жени 21 дни след ваксиниране с ВаксигрипТетра са представени в Таблица 5.

Таблица 5: Резултатите за имуногенност чрез HAI метод при бременни жени 21 дни след ваксиниране с ВаксигрипТетра

Антиген на шам	QIV N=216
	GMT (95% CI)
A (H1N1)*	525 (466; 592)
A (H3N2)*	341 (286; 407)
B1 (Victoria)*	568 (496; 651)
B2 (Yamagata)*	993 (870; 1134)
	≥ 4 -кратно повишаване n (%) ^(a)
A (H1N1)*	38,0 (31,5; 44,8)
A (H3N2)*	59,3 (52,4; 65,9)
B1 (Victoria)*	61,1 (54,3; 67,7)
B2 (Yamagata)*	59,7 (52,9; 66,3)
	GMTR (95% CI) ^(b)
A (H1N1)*	3,81 (3,11; 4,66)
A (H3N2)*	8,63 (6,85; 10,9)
B1 (Victoria)*	8,48 (6,81; 10,6)
B2 (Yamagata)*	6,26 (5,12; 7,65)

*A/H1N1: A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-подобен шам; A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-подобен шам;

B1: B/Brisbane/60/2008-подобен шам (B/линия Victoria);

B2: B/Phuket/3073/2013-подобен шам (B/линия Yamagata)

N: брой на участниците, за които има данни за съответната крайна точка

GMT: Среден геометричен титър; CI: доверителен интервал

(a) SC (Seroconversion) Сероконверсия или значително увеличение: за участници с титър преди ваксинация < 10 (1/разреден), дял на участниците с титър след ваксинация ≥ 40 (1/разреден) и за участници с титър преди ваксинация ≥ 10 (1/разреден), дял на участниците с \geq четирикратно увеличение от титъра преди ваксинация до титъра след ваксинация

(b) GMTR: (Geometric mean titer ratios) Геометрична средна стойност на съотношението на индивидуални титри (титри след/преди ваксинация)

Дескриптивната оценка на имуногенността чрез HAI метод при раждането в кръвна проба на майката (BL03M) и в кръвна проба от пъпната връв (BL03B) и от трансплацентарното преминаване (BL03B/ BL03M) са представени в Таблица 6.

Таблица 6: Дескриптивна оценка на имуногенността чрез HAI метод на ВаксигрипТетра при раждането

Антиген на шам	QIV N=178
	BL03M (Майчина кръв) GMT (95% CI)
A (H1N1)*	304 (265; 349)
A (H3N2)*	178 (146; 218)
B1 (Victoria)*	290 (247; 341)
B2 (Yamagata)*	547 (463; 646)



Антиген на щам	QIV N=178
	BL03B (Кръв от пъпна връв) GMT (95% CI)
A (H1N1)*	576 (492; 675)
A (H3N2)*	305 (246; 379)
B1 (Victoria)*	444 (372; 530)
B2 (Yamagata)*	921 (772; 1099)
	Трансплацентарен трансфер: BL03B/BL03M§ GMT (95% CI)
A (H1N1)*	1,89 (1,72; 2,08)
A (H3N2)*	1,71 (1,56; 1,87)
B1 (Victoria)*	1,53 (1,37; 1,71)
B2 (Yamagata)*	1,69 (1,54; 1,85)

N: брой на участниците, за които има данни за съответната крайна точка: жени, които са получили QIV, родили най-рано 2 седмици след инжектирането и за които е налична кръв от пъпната връв и кръв от майката по време на раждането.

*A/H1N1: A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-подобен щам; A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-подобен щам;

B1: B/Brisbane/60/2008-подобен щам (B/линия Victoria)

B2: B/Phuket/3073/2013-подобен щам (B/линия Yamagata)

§ Ако майката има X бебета, нейният титър се брои X пъти

При раждането, по-високите нива на антителата в проба от пъпната връв в сравнение с майчината проба са в съответствие с трансплацентарно преминаване на антитела от майката към новороденото след ваксиниране на жените с ВаксигрипТетра през втория или третия триместър на бременността.

Тези данни съответстват на пасивната защита демонстрирана при бебета от раждането до приблизително 6 месеца след ваксинация на бременни жени през втория или третия триместър на бременността с Ваксигрип в изпитвания, проведени в Мали, Непал и Южна Африка (вж. подточка „Ефикасност на ВаксигрипТетра“).

Педиатрична популация

- Деца на възраст от 9 до 17 години:

При общо 429 деца на възраст от 9 до 17 години, които са получили една доза от ВаксигрипТетра, имунният отговор срещу 4-те щама, които се съдържат във ваксината, беше подобен на имунния отговор, индуциран при възрастни на възраст от 18 до 60 години.

- Деца на възраст от 6 месеца до 8 години:

Общо 863 деца на възраст от 3 до 8 години получиха една или две дози от ВаксигрипТетра в зависимост от анамнезата им на ваксинация срещу грип.

Децата, които са получили схема с една или две дози от ВаксигрипТетра, са имали подобна имунна реакция след последната доза от съответната схема.

В допълнение към ефикасността на ВаксигрипТетра, имуногенността на две дози по 0,5 ml ВаксигрипТетра беше оценена 28 дни след получаването на последната инжекция ВаксигрипТетра чрез HAI метод при 341 деца на възраст от 6 до 35 месеца.

Резултатите за имуногенността са представени в таблицата по-долу:



Таблица 7: Резултати за имуногенността при деца на възраст от 6 месеца до 8 години

Антиген на щам	Възраст от 6 до 35 месеца	Възраст от 3 до 8 години
	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=брой участници с налични данни за разглежданата крайна точка

GMT (Среден геометричен титър): Среден геометричен титър; CI (Confidence Interval): Доверителен интервал;

(a) N=862 за групата на възраст от 3 до 8 години

(b) SC (Seroconversion): Сероконверсия или значително увеличение за участници с титър преди ваксинация <10 (1/разреден), дял на участниците с титър след ваксинация ≥40 (1/разреден) и за участници с титър преди ваксинация ≥10 (1/разреден), дял на участниците с ≥ четирикратно увеличение от титъра преди ваксинация до титъра след ваксинация

(c) GMTR (Geometric Mean Titer Ratio): Геометрична средна стойност на индивидуални отношения (титри след/преди ваксинация)

Тези данни за имуногенността дават подкрепящата информация в допълнение към данните за ефикасността на ваксината в тази популация (вж. точка „Ефикасност на ВаксигрипТетра“).

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания при многократно прилагане и локална токсичност, репродуктивна токсичност и токсичност на развитието и проучвания за фармакологична безопасност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Буферен разтвор:

- Натриев хлорид
- Калиев хлорид
- Динатриев фосфат дихидрат
- Калиев дихидрогенфосфат
- Вода за инжекции



6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

1 година

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява. Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,5 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с прикрепена игла, снабдена с глава на буталото (еластомерен хлоробутил или бромобутил) – опаковка по 1, 10 или 20.

0,5 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) без игла, снабдена с глава на буталото (еластомерен хлоробутил или бромобутил) – опаковка по 1, 10 или 20.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди употреба ваксината трябва да се остави да достигне стайна температура.

Да се разклати преди употреба. Да се проверява визуално преди приложение.

Ваксината не трябва да се използва в случай на наличие на чужди частици в суспензията.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20160310

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 05.10.2016
Дата на последно подновяване: 23.04.2021



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12.06.2023

