

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VaxigripTetra, ενέσιμο εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα
Τετραδύναμο αντιγριπικό εμβόλιο (split virion, αδρανοποιημένο)

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ιός γρίπης (αδρανοποιημένος, σε τμήματα) από τα ακόλουθα στελέχη*:

A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09 - προσομοιάζον στέλεχος
(A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019, CNIC-1909)15 μικρογραμμάρια ΗΑ**

A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) - προσομοιάζον στέλεχος (A/Hong Kong/2671/2019, IVR-208).....15 μικρογραμμάρια ΗΑ**

B/Washington/02/2019 - προσομοιάζον στέλεχος (B/Washington/02/2019, άγριου τύπου).....15 μικρογραμμάρια ΗΑ**

B/Phuket/3073/2013 - προσομοιάζον στέλεχος (B/Phuket/3073/2013, άγριου τύπου).....15 μικρογραμμάρια ΗΑ**

Ανά δόση 0,5 mL

* καλλιεργημένος σε γονιμοποιημένα αυγά κότας από υγιή κοπάδια ορνίθων

** αιμοσυγκολλητίνη

Το εμβόλιο αυτό είναι σύμφωνο με τη σύσταση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας / Π.Ο.Υ. (για το βόρειο ημισφαίριο) και την απόφαση της Ευρωπαϊκής Ένωσης / Ε.Ε. για την εμβολιαστική περίοδο 2020/2021.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

Το VaxigripTetra μπορεί να περιέχει ίχνη αυγών, όπως ωαλβουμίνη, και ίχνη νεομυκίνης, φορμαδεΰδης και οκτοξινόλης-9, τα οποία χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας (βλέπε παράγραφο 4.3).

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα.

Το εμβόλιο, μετά από ήπια ανατάραξη, είναι ένα άχρωμο ιριδίζον υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το VaxigripTetra ενδείκνυται για πρόληψη από τη γρίπη που οφείλεται στους δύο υπότυπους του ιού της γρίπης τύπου Α και τους δύο Β τύπους του ιού της γρίπης που περιέχονται στο εμβόλιο για:

- ενεργητική ανοσοποίηση ενηλίκων, συμπεριλαμβανομένων των εγκύων γυναικών και παιδιών ηλικίας από 6 μηνών και μεγαλύτερα.
- παθητική ανοσοποίηση του(-ων) βρέφους(-ών) από τη γέννησή τους μέχρι και την ηλικία των 6 μηνών μετά τον εμβολιασμό των εγκύων γυναικών (βλέπε Παραγράφους 4.4, 4.6 και 5.1).

Η χρήση του VaxigripTetra θα πρέπει να βασίζεται σε επίσημες συστάσεις.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

1.

Δοσολογία

Με βάση την κλινική εμπειρία με το τριδύναμο εμβόλιο, συστήνεται ετήσιος επανεμβολιασμός με το αντιγριπικό εμβόλιο, λαμβάνοντας υπ' όψιν τη διάρκεια της ανοσοποίησης που παρέχει το εμβόλιο και το γεγονός ότι ενδέχεται να διαφοροποιούνται με την πάροδο των ετών τα στελέχη του ιού της γρίπης.

Ενήλικες: μία δόση 0,5 mL.

Παιδιατρικός πληθυσμός

- Παιδιά ηλικίας από 6 μηνών έως 17 ετών: μία δόση 0,5 mL.
Σε παιδιά μικρότερα από 9 ετών που δεν έχουν προηγουμένως εμβολιασθεί, πρέπει να χορηγείται μια δεύτερη δόση 0,5 mL μετά από τουλάχιστον 4 εβδομάδες.
- Για βρέφη ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών: η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης (ενεργητική ανοσοποίηση) του VaxigripTetra δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.
Σχετικά με την παθητική ανοσοποίηση: μία δόση 0,5 mL που χορηγείται σε έγκυες γυναίκες μπορεί να προστατέψει τα βρέφη από τη γέννησή τους μέχρι και την ηλικία των 6 μηνών. Ωστόσο, δεν θα προστατευτούν όλα αυτά τα βρέφη (βλέπε παράγραφο 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Ο εμβολιασμός πρέπει να γίνεται με ενδομυϊκή ή υποδόρια ένεση.

Οι προτιμώμενες θέσεις για ενδομυϊκή ένεση είναι η προσθιοπλάγια πλευρά του μηρού (ή ο δελτοειδής μυς, εάν υπάρχει αρκετή μυϊκή μάζα) σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 35 μηνών ή του δελτοειδούς μυός σε παιδιά ηλικίας άνω των 36 μηνών και ενήλικες.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν τη χρήση ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος
Για οδηγίες παρασκευής του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες, σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε οποιοδήποτε συστατικό που μπορεί να περιέχεται σε ίχνη όπως αυγά (ωαλβουμίνη, πρωτεΐνες ορνίθων), νεομυκίνη, φορμαλδεΰδη και οκτοξινόλη-9.

Ο εμβολιασμός θα πρέπει να αναβάλλεται σε περίπτωση μέτριας ή σοβαρής εμπύρετης νόσου ή οξείας νόσου.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος.

Όπως συνιστάται για όλα τα ενέσιμα εμβόλια, πρέπει πάντα να υπάρχει διαθέσιμη άμεση θεραπευτική αγωγή και παρακολούθηση στην περίπτωση αναφυλακτικής αντίδρασης μετά από τη χορήγηση του εμβολίου.

Το VaxigripTetra δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να χορηγείται ενδοαγγειακά.

Όπως με άλλα ενδομυϊκά χορηγούμενα εμβόλια, το εμβόλιο θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε άτομα με θρομβοπενία ή αιμορραγική νόσο, καθώς μετά από ενδομυϊκή χορήγηση σε αυτά τα άτομα ενδέχεται να προκύψει αιμορραγία.

Συγκοπή (λιποθυμία) μπορεί να συμβεί μετά ή ακόμη και πριν από οποιοδήποτε εμβολιασμό, ως ψυχολογική αντίδραση στη βελόνα της ένεσης. Είναι απαραίτητο να υπάρχουν διαδικασίες ώστε να αποφευχθεί τραυματισμός από λιποθυμίες και να αντιμετωπιστούν οι αντιδράσεις αυτές.

Το VaxigripTetra σκοπό έχει να προστατεύσει έναντι των στελεχών των ιών της γρίπης από τα οποία έχει παραχθεί το εμβόλιο.

Όπως με οποιοδήποτε εμβόλιο, ο εμβολιασμός με VaxigripTetra ενδέχεται να μην προστατεύσει όλους τους εμβολιαζόμενους.

Σχετικά με την παθητική ανοσοποίηση, δεν θα προστατευθούν όλα τα βρέφη ηλικίας κάτω των 6 μηνών που γεννήθηκαν από γυναίκες που εμβολιάστηκαν κατά τη διάρκεια της κύησης (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η αντισωματική απάντηση σε ασθενείς με ενδογενή ή ιατρογενή ανοσοκαταστολή πιθανόν να είναι ανεπαρκής.

Αλληλεπίδραση με ορολογικούς ελέγχους

Βλέπε παράγραφο 4.5.

Το VaxigripTetra περιέχει κάλιο και νάτριο.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol καλίου (39 mg) και λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «χωρίς νάτριο».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με το VaxigripTetra.

Το VaxigripTetra μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με άλλα εμβόλια, σύμφωνα με την κλινική εμπειρία με το Vaxigrip. Διαφορετικές θέσεις ένεσης και διαφορετικές σύριγγες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στην περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης.

Η ανοσολογική απάντηση μπορεί να είναι μειωμένη εάν ο ασθενής υποβάλλεται σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

Μετά από τον αντιγριπικό εμβολιασμό, έχουν παρατηρηθεί ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε ορολογικές δοκιμασίες με τη μέθοδο ELISA, η οποία χρησιμοποιείται για την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του HIV1, της Ηπατίτιδας C και ιδιαίτερα του HTLV1. Η τεχνική Western Blot δεν επιβεβαιώνει τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα της μεθόδου ELISA. Οι παροδικές ψευδώς θετικές αντιδράσεις πιθανόν να οφείλονται στην παραγωγή της IgM απάντησης από το εμβόλιο.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Οι έγκυες γυναίκες διατρέχουν υψηλό κίνδυνο επιπλοκών από τη γρίπη, συμπεριλαμβανομένου του πρόωρου τοκετού, της νοσηλείας και του θανάτου: οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να λαμβάνουν εμβόλιο κατά της γρίπης.

Το VaxigripTetra μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε όλα τα στάδια της κύησης.

Περισσότερα δεδομένα για την ασφάλεια των αδρανοποιημένων αντιγριπικών εμβολίων είναι διαθέσιμα για το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης από ό,τι για το πρώτο τρίμηνο. Τα στοιχεία από την παγκόσμια χρήση των αδρανοποιημένων αντιγριπικών εμβολίων, συμπεριλαμβανομένου του VaxigripTetra και του Vaxigrip (τριδύναμο αδρανοποιημένο αντιγριπικό εμβόλιο), δεν υποδεικνύουν κάποια ανεπιθύμητη έκβαση στο έμβρυο και τη μητέρα που να αποδίδεται στο εμβόλιο. Αυτά είναι σύμφωνα με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε μία κλινική μελέτη όπου το VaxigripTetra και το Vaxigrip χορηγήθηκαν σε έγκυες γυναίκες κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή τρίτου τριμήνου (230 εμβολιασμένες έγκυες γυναίκες και 231 νεογνά για το VaxigripTetra και 116 εμβολιασμένες έγκυες γυναίκες και 119 νεογνά για το Vaxigrip).

Δεδομένα από τέσσερις κλινικές μελέτες με το τριδύναμο αδρανοποιημένο αντιγριπικό εμβόλιο (Vaxigrip με σύνθεση χωρίς θειομερσάλη) που χορηγήθηκε σε έγκυες γυναίκες κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή τρίτου τριμήνου (περισσότερες από 5.000 εμβολιασμένες έγκυες γυναίκες και περισσότερα από 5.000 νεογνά που γεννήθηκαν, παρακολούθηθηκαν για διάστημα έως 6 μήνες περίπου μετά τον τοκετό) δεν υποδεικνύουν κάποια ανεπιθύμητη έκβαση στο έμβρυο, στο νεογνό, στο βρέφος και τη μητέρα που να αποδίδεται στο εμβόλιο.

Σε κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν στη Νότια Αφρική και στο Νεπάλ, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων του Vaxigrip και του εικονικού φαρμάκου όσον αφορά τα αποτελέσματα στο έμβρυο, στο νεογνό, στο βρέφος και στη μητέρα (συμπεριλαμβανομένης της αυτόματης αποβολής, του ενδομητρίου θανάτου, του πρόωρου τοκετού, του χαμηλού βάρους γέννησης).

Σε μια μελέτη που διεξήχθη στο Μάλι, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων του Vaxigrip και του εμβολίου ελέγχου (τετραδύναμο μηνιγγιτιδοκοκκικό συζευγμένο εμβόλιο) όσον αφορά το ποσοστό πρόωρου τοκετού, το ποσοστό ενδομητρίου θανάτου και το ποσοστό του χαμηλού βάρους γέννησης/μικρού για την ηλικία κύησης.

Για επιπρόσθετες πληροφορίες, βλέπε Παραγράφους 4.8 και 5.1.

Μελέτη με το VaxigripTetra σε ζώα δεν κατέδειξε άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις όσον αφορά στην κύηση, στην εμβρυϊκή ανάπτυξη ή στην πρώτη μεταγεννητική ανάπτυξη.

Θηλασμός

Το VaxigripTetra μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα για τη γονιμότητα σε Ανθρώπους. Μελέτη με το VaxigripTetra σε ζώα δεν κατέδειξε επικίνδυνες επιπτώσεις στη γονιμότητα των θηλέων.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το VaxigripTetra δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του VaxigripTetra αξιολογήθηκε σε έξι κλινικές δοκιμές στις οποίες 3.040 ενήλικες ηλικίας 18 έως 60 ετών, 1.392 ηλικιωμένοι ηλικίας άνω των 60 ετών και 429 παιδιά ηλικίας 9 έως 17 ετών έλαβαν μία δόση VaxigripTetra και 884 παιδιά ηλικίας 3 έως 8 ετών έλαβαν μία ή δύο δόσεις VaxigripTetra ανάλογα με το ιστορικό αντιγριπικού εμβολιασμού τους και 1.614 παιδιά ηλικίας από 6 έως 35 μηνών έλαβαν δύο δόσεις (0,5 mL) VaxigripTetra.

Οι περισσότερες αντιδράσεις συμβαίνουν συνήθως εντός των 3 πρώτων ημερών μετά τον εμβολιασμό και αποκαθίστανται αυτόματα εντός 1 έως 3 ημερών μετά την εμφάνισή τους. Οι ανεπιθύμητες αυτές αντιδράσεις ήταν ήπιας έντασης.

Η περισσότερο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια μετά τον εμβολιασμό ήταν το άλγος της θέσης ένεσης σε όλο τον πληθυσμό συμπεριλαμβανομένων όλων των παιδιών ηλικίας από 6 έως 35 μηνών (μεταξύ 52,8% και 56,5% σε παιδιά ηλικίας 3 έως 17 ετών και σε ενήλικες, 26,8% σε παιδιά ηλικίας από 6 έως 35 μηνών και 25,8% σε ηλικιωμένους). Σε υποπληθυσμό παιδιών ηλικίας κάτω των 24 μηνών, η ευερεθιστότητα (32,3%) ήταν η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια. Σε υποπληθυσμό παιδιών ηλικίας από 24 έως 35 μηνών, η κακουχία (26,8%) ήταν η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια.

Οι υπόλοιπες περισσότερα συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τον εμβολιασμό ήταν:

- Σε ενήλικες: κεφαλαλγία (27,8%), μυαλγία (23%) και αίσθημα κακουχίας (19,2%),
- Σε ηλικιωμένους: κεφαλαλγία (15,6%) και μυαλγία (13,9%),
- Σε παιδιά ηλικίας 9 έως 17 ετών: μυαλγία (29,1%), κεφαλαλγία (24,7%), αίσθημα κακουχίας (20,3%) και οίδημα στη θέση ένεσης (10,7%),
- Σε παιδιά ηλικίας 3 έως 8 ετών: αίσθημα κακουχίας (30,7%), μυαλγία (28,5%), κεφαλαλγία (25,7%), οίδημα στη θέση ένεσης (20,5%), ερύθημα στη θέση ένεσης (20,4%), σκλήρυνση της θέσης ένεσης (16,4%), ρίγη (11,2%)
- Σε όλα τα παιδιά ηλικίας από 6 έως 35 μηνών: πυρετός (20,4%) και ερύθημα στη θέση ένεσης (17,2%),
- Σε παιδιά ηλικίας κάτω των 24 μηνών: απώλεια όρεξης (28,9%), μη φυσιολογικό κλάμα (27,1%), έμετος (16,1%) και υπνηλία (13,9%),
- Σε παιδιά ηλικίας από 24 έως 35 μηνών: κεφαλαλγία (11,9%) και μυαλγία (11,6%).

Συνολικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά λιγότερο συχνές σε ηλικιωμένους από ό,τι σε ενήλικες και παιδιά.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Τα δεδομένα που ακολουθούν συνοψίζουν τις συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν έπειτα από εμβολιασμό με VaxigripTetra κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών και από παγκόσμια παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισης χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα): έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από εμπορική χρήση του VaxigripTetra με βάση τις αυθόρμητες αναφορές. Επειδή αυτές οι αντιδράσεις αναφέρθηκαν εθελοντικά από πληθυσμούς αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί αξιόπιστα η συχνότητά τους.

Σε κάθε ομάδα συχνότητας οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά ώστε να μειώνεται η σοβαρότητα.

Ενήλικες και ηλικιωμένοι

Το προφίλ ασφάλειας που παρουσιάζεται παρακάτω βασίζεται σε:

- δεδομένα από 3.040 ενήλικες ηλικίας 18 έως 60 ετών και 1.392 ηλικιωμένους ηλικίας άνω των 60 ετών
- δεδομένα από παγκόσμια παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία^(*).

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ
Διαταραχές του Αιμοποιητικού και του Λεμφικού Συστήματος	
Λεμφαδενοπάθεια ⁽¹⁾	Όχι συχνή
Διαταραχές του Ανοσοποιητικού Συστήματος	
Υπερευαισθησία ⁽¹⁾ , αλλεργικές αντιδράσεις όπως: αγγειοοίδημα ⁽¹⁾ , αλλεργική δερματίτιδα ⁽¹⁾ , γενικευμένος κνησμός ⁽¹⁾ , κνησμός ⁽¹⁾ , κνίδωση ⁽¹⁾ , ερύθημα	Σπάνια
Αναφυλακτικές αντιδράσεις	Μη γνωστή*
Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος	
Κεφαλαλγία	Πολύ συχνή
Ζάλη ⁽³⁾	Όχι συχνή
Παραισθησία, υπνηλία	Σπάνια
Αγγειακές διαταραχές	
Εξάψεις ⁽⁴⁾	Όχι συχνή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Δύσπνοια ⁽¹⁾	Σπάνια
Διαταραχές του Γαστρεντερικού	
Διάρροια, ναυτία ⁽⁵⁾	Όχι συχνή
Διαταραχές του Δέρματος και του Υποδόριου Ιστού	
Υπερίδρωση	Σπάνια
Διαταραχές του Μυοσκελετικού Συστήματος και του Συνδετικού Ιστού	
Μυαλγία	Πολύ συχνή
Αρθραλγία ⁽¹⁾	Σπάνια
Γενικές Διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης	
Αίσθημα κακουχίας ⁽⁶⁾	Πολύ συχνή
Άλγος της θέσης ένεσης	
Ρίγη, πυρετός ⁽²⁾	Συχνή
Ερύθημα στη θέση ένεσης, οίδημα στη θέση ένεσης, σκλήρυνση της θέσης ένεσης	
Αίσθημα κακουχίας	Όχι συχνή
Εκχυμώσεις της θέσης ένεσης, κνησμός της θέσης ένεσης, θερμότητα στη θέση της ένεσης	
Εξασθένηση, γριπώδης συνδρομή	Σπάνια
Δυσφορία στη θέση της ένεσης ⁽¹⁾	

⁽¹⁾ Σε ενήλικες

⁽²⁾ Όχι συχνή σε ηλικιωμένους

⁽³⁾ Σπάνια σε ενήλικες

⁽⁴⁾ Σε ηλικιωμένους

⁽⁵⁾ Σπάνια σε ηλικιωμένους

⁽⁶⁾ Συχνή σε ηλικιωμένους

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας που παρουσιάζεται παρακάτω βασίζεται σε:

- δεδομένα από 429 παιδιά ηλικίας 9 έως 17 ετών που έλαβαν μία δόση VaxigripTetra και από 884 παιδιά ηλικίας 3 έως 8 ετών που έλαβαν μία ή δύο δόσεις VaxigripTetra ανάλογα με το ιστορικό αντιγριπτικού εμβολιασμού τους
- δεδομένα από παγκόσμια παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία^(*).

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ
Διαταραχές του Αιμοποιητικού και του Λεμφικού Συστήματος	
Θρομβοπενία ⁽¹⁾	Όχι συχνή
Διαταραχές του Ανοσοποιητικού Συστήματος	
Αλλεργία συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων	Μη γνωστή*
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Βογγητό ⁽²⁾ , ανησυχία ⁽²⁾	Όχι συχνή
Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος	
Κεφαλαλγία	Πολύ συχνή
Ζάλη ⁽²⁾	Όχι συχνή
Διαταραχές του Γαστρεντερικού	
Διάρροια, ναυτία ⁽²⁾ , άλγος άνω κοιλιακής χώρας ⁽²⁾	Όχι συχνή
Διαταραχές του Μυοσκελετικού Συστήματος και του Συνδετικού Ιστού	
Μυαλγία	Πολύ συχνή
Αρθραλγία ⁽²⁾	Όχι συχνή
Γενικές Διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης	
Αίσθημα κακουχίας, ρίγη ⁽³⁾ Άλγος της θέσης ένεσης, οίδημα στη θέση ένεσης, ερύθημα της θέσης ένεσης ⁽³⁾ , σκλήρυνση της θέσης ένεσης ⁽³⁾	Πολύ συχνή
Πυρετός Εκχυμώσεις της θέσης ένεσης	Συχνή
Κόπωση ⁽²⁾ Θερμότητα στη θέση της ένεσης ⁽²⁾ , κνησμός της θέσης ένεσης ⁽⁴⁾	Όχι συχνή

⁽¹⁾ Αναφέρθηκε σε ένα παιδί ηλικίας 3 ετών

⁽²⁾ Αναφέρθηκε σε παιδιά ηλικίας 3 έως 8 ετών

⁽³⁾ Συχνή σε παιδιά ηλικίας 9 έως 17 ετών

⁽⁴⁾ Αναφέρθηκε σε παιδιά ηλικίας 9 έως 17 ετών

Το προφίλ ασφαλείας που παρατίθεται παρακάτω στηρίζεται σε:

- δεδομένα από 1.614 παιδιά ηλικίας 6 έως 35 μηνών, που έλαβαν δύο δόσεις VaxigripTetra
- δεδομένα από παγκόσμια παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία^(*).

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ
Διαταραχές του Ανοσοποιητικού Συστήματος	
Υπερευαισθησία	Όχι συχνή
Αλλεργικές αντιδράσεις όπως γενικευμένος κνησμός, βλατιδώδες εξάνθημα	Σπάνια
Αναφυλακτικές αντιδράσεις	Μη γνωστή*
Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος:	
Κεφαλαλγία ⁽¹⁾	Πολύ συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Έμετος ⁽²⁾	Πολύ συχνή
Διάρροια	Όχι συχνή

Διαταραχές του Μυοσκελετικού Συστήματος και του Συνδετικού Ιστού	
Μυαλγία ⁽³⁾	Πολύ συχνή
Γενικές Διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης	
Ευερεθιστότητα ⁽⁴⁾ , απώλεια όρεξης ⁽⁴⁾ , μη φυσιολογικό κλάμα ⁽⁵⁾ , αίσθημα κακουχίας ⁽³⁾ , πυρετός, υπνηλία ⁽⁵⁾ , πόνος/ευαισθησία στη θέση ένεσης, ερύθημα στη θέση ένεσης	Πολύ συχνή
Ρίγος ⁽¹⁾ Σκλήρυνση στη θέση ένεσης, οίδημα στη θέση ένεσης, εκχύμωση στη θέση ένεσης	Συχνή
Γριπώδης νόσος Εξάνθημα στη θέση ένεσης, κνησμός στη θέση ένεσης	Σπάνια

⁽¹⁾ Αναφέρεται σε παιδιά \geq ηλικίας 24 μηνών

⁽²⁾ Μη συχνή σε παιδιά ηλικίας \geq 24 μηνών

⁽³⁾ Σπάνια σε παιδιά <24 μηνών

⁽⁴⁾ Σπάνια σε παιδιά \geq ηλικίας 24 μηνών

⁽⁵⁾ Αναφέρονται σε παιδιά ηλικίας <24 μηνών

Σε παιδιά ηλικίας από 6 μηνών έως 8 ετών, το προφίλ ασφάλειας του VaxigripTetra ήταν παρόμοιο μετά την πρώτη και τη δεύτερη ένεση με μια τάση να παρατηρείται χαμηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την δεύτερη ένεση σε σύγκριση με την πρώτη σε παιδιά ηλικίας από 6 έως 35 μηνών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν μετά από εμπορική χρήση του Vaxigrip. Δεν έχει αποδειχθεί αιτιολογική σχέση με το VaxigripTetra.

- **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος**

Παροδική θρομβοκυτταροπενία⁽¹⁾, λεμφαδενοπάθεια⁽¹⁾

- **Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

Παραίσθησία⁽¹⁾, Σύνδρομο Guillain-Barré (GBS), νευρίτιδα, νευραλγία, σπασμοί, εγκεφαλομυελίτιδα

- **Αγγειακές διαταραχές**

Αγγειίτιδα, όπως η Henoch-Schönlein πορφύρα, με παροδική νεφρική συμμετοχή σε ορισμένες περιπτώσεις

⁽¹⁾ Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών μόνο σε ορισμένες ηλικιακές ομάδες (βλέπε τον Κατάλογο των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Το προφίλ ασφάλειας του VaxigripTetra που παρατηρήθηκε σε ένα περιορισμένο αριθμό ατόμων με συνοσηρότητες τα οποία στρατολογήθηκαν σε κλινικές μελέτες, δεν διαφέρει από εκείνο που παρατηρήθηκε στο συνολικό πληθυσμό. Επιπρόσθετα, μελέτες που διεξήχθησαν με το Vaxigrip σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και σε ασθενείς με άσθμα δεν έδειξαν κρίσιμες διαφορές όσον αφορά στο προφίλ ασφάλειας του Vaxigrip σε αυτούς τους πληθυσμούς.

- Έγκυες γυναίκες

Σε κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε έγκυες γυναίκες στη Νότια Αφρική και στο Μάλι με Vaxigrip (βλέπε Παραγράφους 4.6 και 5.1), οι συχνότητες των τοπικών και συστημικών μη αυθόρμητων προεπιλεγμένων αναφορών που αναφέρθηκαν εντός 7 ημερών μετά τη χορήγηση του εμβολίου ήταν συμβατές με εκείνες που αναφέρθηκαν για τον ενήλικα πληθυσμό κατά τη διάρκεια

κλινικών μελετών που διεξήχθησαν με το Vaxigrip. Στη μελέτη της Νότιας Αφρικής, οι τοπικές αντιδράσεις ήταν πιο συχνές στην ομάδα του Vaxigrip από ό, τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου τόσο στην HIV-αρνητική όσο και στην HIV-θετική κοόρτη. Δεν υπήρχαν άλλες σημαντικές διαφορές στις επιθυμητές αντιδράσεις μεταξύ των ομάδων του Vaxigrip και του εικονικού φαρμάκου και στις δύο κοόρτες.

Σε μία κλινική μελέτη που διεξήχθη σε έγκυες γυναίκες στη Φινλανδία με το VaxigripTetra (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.1), οι συχνότητες των τοπικών και συστημικών μη αυθόρμητων προεπιλεγμένων αναφορών που αναφέρθηκαν εντός 7 ημερών μετά τη χορήγηση του VaxigripTetra ήταν συμβατές με εκείνες που αναφέρθηκαν για τον μη εγκύων ενήλικα πληθυσμό κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών που διεξήχθησαν με το VaxigripTetra, αν και υψηλότερες για κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες (πόνος στη θέση της ένεσης, αίσθημα κακουχίας, ρίγος, κεφαλαλγία, μυαλγία).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Περιπτώσεις χορήγησης παραπάνω της μίας συνιστώμενης δόσης (υπερδοσολογία) έχουν αναφερθεί με VaxigripTetra. Σε περιπτώσεις που αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, οι πληροφορίες ήταν σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του VaxigripTetra που περιγράφηκε στην Παράγραφο 4.8.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιγριπικό εμβόλιο, κωδικός ATC: J07BB02

Μηχανισμός δράσης

Το VaxigripTetra παρέχει ενεργή ανοσοποίηση έναντι των τεσσάρων στελεχών του ιού της γρίπης (δύο υπότυποι του Α και δύο τύποι Β) που περιέχονται στο εμβόλιο.

Το VaxigripTetra διεγείρει την παραγωγή εξειδικευμένων χημικών αντισωμάτων έναντι της αιμοσυγκολλητίνης μέσα σε 2 έως 3 εβδομάδες. Αυτά τα αντισώματα αδρανοποιούν τους ιούς της γρίπης.

Δεν υπάρχει συσχέτιση της προστασίας από τη γρίπη με τα ειδικά επίπεδα του τίτλου αντισωμάτων που αναστέλλουν την αιμοσυγκολλητίνη (hemagglutination-inhibition, HAI) μετά από εμβολιασμό με εμβόλια που περιέχουν αδρανοποιημένο ιό της γρίπης. Ωστόσο, οι αντισωματικοί HAI τίτλοι έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση της δραστηριότητας του εμβολίου. Σε ορισμένες μελέτες σε ανθρώπους, αντισωματικοί HAI τίτλοι $\geq 1:40$ έχουν συσχετισθεί με προστασία από τη γρίπη σε έως και 50% των ατόμων.

Καθώς οι ιοί της γρίπης συνεχώς μεταλλάσσονται, τα στελέχη του ιού που περιέχονται στο εμβόλιο αναθεωρούνται σε ετήσια βάση από τον Π.Ο.Υ.

Ο ετήσιος επανεμβολιασμός με το VaxigripTetra δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο, με βάση την κλινική εμπειρία με το τριδύναμο εμβόλιο, συστήνεται ετήσιος εμβολιασμός με το αντιγριπικό εμβόλιο, λαμβάνοντας υπ' όψιν τη διάρκεια της ανοσοποίησης που παρέχει το εμβόλιο και το γεγονός ότι ενδέχεται να διαφοροποιούνται με την πάροδο των ετών τα στελέχη του ιού της γρίπης.

Αποτελεσματικότητα του VaxigripTetra

Παιδιατρικός πληθυσμός

- Παιδιά ηλικίας από 6 έως 35 μηνών (ενεργητική ανοσοποίηση):

Μία τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 4 ηπείρους (Αφρική, Ασία, Λατινική Αμερική και Ευρώπη) σε 4 εποχές γρίπης, σε περισσότερα από 5.400 παιδιά ηλικίας από 6 έως 35 μηνών, που έλαβαν δύο δόσεις (0,5 mL) VaxigripTetra (N=2.722), ή εικονικού φαρμάκου (N=2.717) με μεσοδιάστημα 28 ημερών ώστε να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα του VaxigripTetra για την πρόληψη της εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης, που προκαλείται από καθένα από τα στελέχη Α και/ή Β και από παρόμοια στελέχη του εμβολίου (όπως προσδιορίζονται κατά την ανάλυση της αλληλουχίας).

Ως εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη ορίζεται η γριπώδης συνδρομή με εμφάνιση πυρετού $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (που διαρκεί τουλάχιστον 24 ώρες) ταυτόχρονα με τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω συμπτώματα: βήχας, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, φαρυγγίτιδα, ωτίτιδα, έμετος ή διάρροια, εργαστηριακά επιβεβαιωμένα με την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης με τη χρήση αντίστροφης μεταγραφάσης (RT-PCR) και/ή ιική καλλιέργεια.

Πίνακας 1: Ποσοστό Προσβολής από Γριπώδη Συνδρομή και Αποτελεσματικότητα του VaxigripTetra έναντι της εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γριπώδους συνδρομής σε παιδιά ηλικίας από 6 έως 35 μηνών

	VaxigripTetra (N=2.584)		Εικονικό φάρμακο (N=2.591)		Αποτελεσματικότητα
	n	Ποσοστό Προσβολής από Γριπώδη Συνδρομή (%)	n	Ποσοστό Προσβολής από Γριπώδη Συνδρομή (%)	% (αμφίπλευρο 95% CI)
Εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γριπώδης συνδρομή που προκαλείται από:					
- Οποιοδήποτε ιό γρίπης τύπου A ή B	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24, 61,66)
- Στελέχη ιού παρόμοια με εκείνα που περιέχονται στο εμβόλιο	26	1,01	85	3,28	69,33 (51,93, 81,03)

N Αριθμός παιδιών υπό ανάλυση (πλήρες σύνολο)

n: αριθμός ατόμων που πληρούν το κριτήριο που αναφέρεται

CI: διάστημα εμπιστοσύνης

Επιπλέον, μία εκ των προτέρων προσδιορισμένη συμπληρωματική ανάλυση έδειξε ότι το VaxigripTetra προλάμβανε το 56,6% (95% CI: 37,0, 70,5) των σοβαρών εργαστηριακά επιβεβαιωμένων περιστατικών γριπώδους συνδρομής ανεξαρτήτως του στελέχους και το 71,7% (95% CI: 43,7, 86,9) των σοβαρών εργαστηριακά επιβεβαιωμένων περιστατικών γριπώδους συνδρομής που οφείλονται σε παρόμοια στελέχη με εκείνα του εμβολίου. Επιπλέον, τα άτομα που εμβολιάστηκαν με VaxigripTetra ήταν κατά 59,2% (95% CI: 44,4, 70,4) λιγότερο πιθανόν να παρουσιάσουν ιατρικώς επιβεβαιωμένη γριπώδη συνδρομή από τα άτομα που έπαιρναν εικονικό φάρμακο.

Ως σοβαρής μορφής εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γριπώδους συνδρομής ορίστηκε η γριπώδης συνδρομή, η οποία επιβεβαιώθηκε εργαστηριακά με RT-PCR και/ή ιική καλλιέργεια με τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω συμπτώματα:

- πυρετό > 39,5°C για ασθενείς ηλικίας < 24 μηνών ή ≥ 39,0°C για ασθενείς ηλικίας ≥ 24 μηνών,
- και/ή τουλάχιστον ένα σημαντικό σύμπτωμα γριπώδους συνδρομής που εμποδίζει τις καθημερινές δραστηριότητες (βήχας, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, φαρυγγίτιδα, ωτίτιδα, έμετος, διάρροια),
- και/ή ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω συμβάντα: οξεία μέση ωτίτιδα, οξεία λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (πνευμονία, βρογχολίτιδα, βρογχίτιδα, λαρυγγίτιδα) ενδονοσοκομειακής νοσηλείας του ασθενούς.

- Παιδιά ηλικίας 3 έως 8 ετών (ενεργητική ανοσοποίηση):

Με βάση τις ανοσολογικές απαντήσεις που παρατηρούνται σε παιδιά ηλικίας από 3 έως 8 ετών, η αποτελεσματικότητα του VaxigripTetra στον πληθυσμό αυτόν αναμένεται να είναι τουλάχιστον παρόμοια με την αποτελεσματικότητα που παρατηρείται σε παιδιά ηλικίας από 6 έως 35 μηνών (βλέπε “παιδιά ηλικίας από 6 έως 35 μηνών” παραπάνω και «Ανοσογονικότητα του VaxigripTetra» παρακάτω).

- Βρέφη ηλικίας μέχρι 6 μηνών που γεννήθηκαν από εμβολιασμένες εγκύους (παθητική ανοσοποίηση):

Τα βρέφη ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών διατρέχουν υψηλό κίνδυνο γρίπης, με αποτέλεσμα υψηλά ποσοστά νοσηλείας. Ωστόσο, τα εμβόλια κατά της γρίπης δεν ενδείκνυνται για ενεργή ανοσοποίηση σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Η αποτελεσματικότητα στα βρέφη των γυναικών που έλαβαν μία δόση 0,5 mL VaxigripTetra κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή τρίτου τριμήνου της κύησής τους δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο, η

αποτελεσματικότητα στα βρέφη των γυναικών που έλαβαν μία δόση 0,5 mL του τριδύναμου αδρανοποιημένου αντιγριπικού εμβολίου (Vaxigrip), κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή τρίτου τριμήνου, έχει αποδειχθεί σε κλινικές μελέτες και μπορεί να επεκταθεί στο VaxigripTetra.

Η αποτελεσματικότητα του τριδύναμου αδρανοποιημένου αντιγριπικού εμβολίου (Vaxigrip) στα βρέφη μετά τον εμβολιασμό των εγκύων κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου δεν έχει μελετηθεί σε αυτές τις μελέτες. Όταν ο εμβολιασμός κατά της γρίπης είναι απαραίτητος κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου δεν θα πρέπει να αναβάλλεται (βλέπε παράγραφο 4.6).

Στις τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης IV που διεξήχθησαν στο Μάλι, στο Νεπάλ και στη Νότια Αφρική, περίπου 5.000 έγκυες γυναίκες έλαβαν Vaxigrip (τριδύναμο αντιγριπικό εμβόλιο χωρίς θειομερσάλη) και περίπου 5.000 έγκυες γυναίκες έλαβαν εικονικό ή εμβόλιο ελέγχου (τετραδύναμο μηνιγγιτιδοκοκκικό συζευγμένο εμβόλιο) κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή τρίτου τριμήνου της κύησης. Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου κατά της εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης σε έγκυες γυναίκες αξιολογήθηκε ως δευτερογενές τελικό σημείο και στις τρεις μελέτες.

Οι μελέτες που διεξήχθησαν στο Μάλι και στη Νότια Αφρική έδειξαν την αποτελεσματικότητα του Vaxigrip για την πρόληψη της γρίπης σε έγκυες γυναίκες μετά τον εμβολιασμό κατά τη διάρκεια αυτών των τριμήνων της κύησης (βλέπε πίνακα 2). Στη μελέτη που διεξήχθη στο Νεπάλ, η αποτελεσματικότητα του Vaxigrip για την πρόληψη της γρίπης σε έγκυες γυναίκες μετά τον εμβολιασμό κατά τη διάρκεια αυτών των τριμήνων της κύησης δεν αποδείχθηκε.

Πίνακας 2: Ποσοστά Προσβολής από Γριπώδη Συνδρομή και Αποτελεσματικότητα του Vaxigrip κατά της εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης σε έγκυες γυναίκες

	Ποσοστό Προσβολής από Γριπώδη Συνδρομή (Οποιοδήποτε ιό γρίπης τύπου Α ή Β) % (n/N)		Αποτελεσματικότητα Vaxigrip % (95% CI)
	Τριδύναμο Αντιγριπικό Εμβόλιο	Ελέγχου*	
Μάλι	0,5 (11/2.108)	1,9 (40/2.085)	70,3 (42,2 έως 85,8)
	Τριδύναμο Αντιγριπικό Εμβόλιο	Εικονικό	
Νότια Αφρική	1,8 (19/1.062)	3,6 (38/1.054)	50,4 (14,5 έως 71,2)

* Μηνιγγιτιδοκοκκικό εμβόλιο

N: Αριθμός των εγκύων που περιλαμβάνονται στην ανάλυση

n: αριθμός ατόμων με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη

CI: Διάστημα Εμπιστοσύνης

Στις ίδιες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης IV που διεξήχθησαν στο Μάλι, το Νεπάλ και τη Νότια Αφρική, 4.530 από 4.898 (92%) βρέφη που γεννήθηκαν από έγκυες γυναίκες που έλαβαν Vaxigrip (τριδύναμο εμβόλιο γρίπης χωρίς θειομερσάλη) και 4.532 από 4.868 (93%) βρέφη που γεννήθηκαν από έγκυες γυναίκες που έλαβαν εικονικό εμβόλιο ή εμβόλιο ελέγχου (τετραδύναμο μηνιγγιτιδοκοκκικό συζευγμένο εμβόλιο) (βλέπε πίνακα 3) κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή τρίτου τριμήνου της κύησης παρακολούθηθηκαν μέχρι την ηλικία των 6 μηνών περίπου.

Οι μελέτες επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα του Vaxigrip για την πρόληψη της γρίπης σε βρέφη από τη γέννηση μέχρι την ηλικία των 6 μηνών περίπου μετά τον εμβολιασμό των γυναικών κατά τη διάρκεια αυτών των τριμήνων της κύησης. Γυναίκες στο πρώτο τρίμηνο της κύησης τους δεν συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες αυτές. Η αποτελεσματικότητα του Vaxigrip σε βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες που εμβολιάστηκαν κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου είναι άγνωστη.

Πίνακας 3: Ποσοστά Προσβολής από Γριπώδη Συνδρομή και Αποτελεσματικότητα του Vaxigrip κατά της εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης σε βρέφη μετά τον εμβολιασμό των εγκύων

	Ποσοστό Προσβολής από Γριπώδη Συνδρομή (Οποιοδήποτε ιό γρίπης τύπου Α ή Β) % (n/N)		Αποτελεσματικότητα Vaxigrip % (95% CI)
	Τριδύναμο Αντιγριπικό Εμβόλιο	Ελέγχου*	
Μάλι	2,4 (45/1.866)	3,8 (71/1.869)	37,3 (7,6 έως 57,8)
	Τριδύναμο Αντιγριπικό Εμβόλιο	Εικονικό	
Νεπάλ	4,1 (74/1.820)	5,8 (105/1.826)	30,0 (5 έως 48)
Νότια Αφρική	1,9 (19/1.026)	3,6 (37/1.023)	48,8 (11,6 έως 70,4)

* Μηνιγγοτιδοκοκκικό εμβόλιο

N: Αριθμός των εγκύων που περιλαμβάνονται στην ανάλυση

n: αριθμός ατόμων με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη

CI: Διάστημα Εμπιστοσύνης

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας υποδηλώνουν την εξασθένηση της προστασίας των βρεφών που γεννήθηκαν από εμβολιασμένες μητέρες με το χρόνο μετά τη γέννηση.

Στη μελέτη που διεξήχθη στη Νότια Αφρική, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου ήταν υψηλότερη μεταξύ των βρεφών ηλικίας 8 εβδομάδων ή νεότερων (85,8% [95% CI, 38,3 σε 98,4]) και μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου. Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου ήταν 25,5% (95% CI, -67,9 σε 67,8) για βρέφη ηλικίας >8-16 εβδομάδων και 30,4% (95% CI, -154,9 σε 82,6) για βρέφη ηλικίας >16-24 εβδομάδων.

Στη μελέτη που διεξήχθη στο Μάλι, παρατηρήθηκε επίσης τάση υψηλότερης αποτελεσματικότητας του Vaxigrip στα βρέφη κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 μηνών μετά τη γέννηση, με χαμηλότερη την αποτελεσματικότητα εντός του 5^{ου} μήνα παρακολούθησης και μια έντονη πτώση εντός του 6^{ου} μήνα, όπου η προστασία δεν είναι πλέον εμφανής.

Η πρόληψη της νόσου της γρίπης μπορεί να αναμένεται μόνο εάν το(-α) βρέφος(-η) εκτίθενται σε στελέχη που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο που χορηγήθηκε στη μητέρα.

Ανοσογονικότητα του VaxigripTetra

Κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες ηλικίας 18 έως 60 ετών, σε ηλικιωμένους ηλικίας άνω των 60 ετών, σε παιδιά ηλικίας 3 έως 8 ετών και από 6 έως 35 μηνών κατέδειξαν την ανοσολογική απάντηση στο VaxigripTetra για τους ΗΑΙ Μέσους Γεωμετρικούς Τίτλους (GMTs) την Ημέρα 21 (για ενήλικες) και την Ημέρα 28 (για παιδιά), ποσοστό ΗΑΙ ορομετατροπής (4-φορές αύξηση του αμοιβαίου τίτλου ή μεταβολή από τα μη ανιχνεύσιμα επίπεδα [< 10] σε αμοιβαίο τίτλο ≥ 40), και ΗΑΙ GMTR (ποσοστό GMT) (τίτλοι προ-/μετά-τον εμβολιασμό).

Μία κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ενήλικες ηλικίας 18 έως 60 ετών και σε παιδιά ηλικίας 9 έως 17 ετών περιέγραψε την ανοσολογική απάντηση του VaxigripTetra για τους ΗΑΙ Μέσους γεωμετρικούς τίτλους (GMT) την Ημέρα 21. Μία άλλη κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας 9 έως 17 ετών περιέγραψε την ανοσολογική απάντηση του VaxigripTetra.

Μία κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε έγκυες γυναίκες περιγράφει την ανοσολογική απάντηση του VaxigripTetra για τον ΗΑΙ GMT την Ημέρα 21, το ποσοστό ΗΑΙ ορομετατροπής και το ΗΑΙ GMTR μετά από μία δόση που χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Σε αυτή τη μελέτη, η μεταφορά μέσω του πλακούντα αξιολογήθηκε με τη χρήση ΗΑΙ GMTs του μητρικού αίματος, του αίματος του ομφάλιου λώρου και της αναλογίας του αίματος του ομφάλιου λώρου και του μητρικού αίματος, στον τοκετό.

Το VaxigripTetra επήγαγε μία σημαντική ανοσολογική απάντηση στα 4 στελέχη του ιού της γρίπης που περιέχονται στο εμβόλιο.

Ενήλικες και ηλικιωμένοι

Ένα σύνολο 832 ενηλίκων ηλικίας 18 έως 60 ετών και 831 ηλικιωμένων ηλικίας άνω των 60 ετών αξιολογήθηκαν με όρους ανοσοαπόκρισης μετά από μία δόση VaxigripTetra.

Τα αποτελέσματα ανοσογονικότητας παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 4: Αποτελέσματα ανοσογονικότητας σε ενήλικες ηλικίας 18 έως 60 ετών και σε ηλικιωμένους ηλικίας άνω των 60 ετών

Στέλεχος Αντιγόνου	Ηλικία 18 έως 60 ετών N=832	Ηλικία άνω των 60 ετών N=831
GMT (95% CI)		
A (H1N1) ^{(α)(β)}	608 (563, 657)	219 (199, 241)
A (H3N2)	498 (459, 541)	359 (329, 391)
B (Victoria)	708 (661, 760)	287 (265, 311)
B (Yamagata)	1.715 (1607, 1830)	655 (611, 701)
SC % (95% CI) ^(γ)		
A (H1N1) ^{(α)(β)}	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)		
A (H1N1) ^{(α)(β)}	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=αριθμός ατόμων με διαθέσιμα στοιχεία για την εξεταζόμενη παράμετρο

GMT: Μέσοι γεωμετρικοί τίτλοι, CI: Διάστημα Εμπιστοσύνης

(α) N=833 για την ηλικιακή ομάδα 18 – 60 ετών

(β) N=832 για την ηλικιακή ομάδα άνω των 60 ετών

(γ) SC: Ορομετατροπή ή σημαντική αύξηση: για άτομα με προ-εμβολιασμού τίτλο <10 (1/dil), αναλογία ατόμων με μετα-εμβολιασμού τίτλο ≥40 (1/dil) και για άτομα με προ-εμβολιασμού τίτλο ≥10 (1/dil), αναλογία ατόμων με ≥4-φορές αύξηση από τον τίτλο πριν τον εμβολιασμό στον τίτλο μετά τον εμβολιασμό

(δ) GMTR: Αναλογία μέσου γεωμετρικού τίτλου των ατόμων (τίτλοι προ-/μετα-εμβολιασμού)

Εγκυες γυναίκες και μεταφορά μέσω του πλακούντα

Ένα σύνολο 230 εγκύων γυναικών έλαβαν VaxigripTetra κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (από τις 20 έως τις 32 εβδομάδες της κύησης).

Τα αποτελέσματα της ανοσογονικότητας με τη μέθοδο HAI σε έγκυες γυναίκες 21 ημέρες μετά τον εμβολιασμό με VaxigripTetra παρουσιάζονται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5: Αποτελέσματα ανοσογονικότητας με τη μέθοδο HAI σε έγκυες γυναίκες, 21 ημέρες μετά τον εμβολιασμό με VaxigripTetra

Στέλεχος Αντιγόνου	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-fold-rise n (%) ^(α)
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) ^(β)
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-προσομοιάζον στέλεχος; A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-προσομοιάζον στέλεχος;

B1: B/Brisbane/60/2008-προσομοιάζον στέλεχος (B/Victoria γενεαλογία);

B2: B/Phuket/3073/2013-προσομοιάζον στέλεχος (B/Yamagata γενεαλογία)

N=αριθμός ατόμων με διαθέσιμα στοιχεία για την εξεταζόμενη παράμετρο

GMT: Μέσοι γεωμετρικοί τίτλοι, CI: Διάστημα Εμπιστοσύνης

(α) SC: Ορομετατροπή ή σημαντική αύξηση: για άτομα με προ-εμβολιασμού τίτλο <10 (1/dil), αναλογία ατόμων με μετα-εμβολιασμού τίτλο ≥40 (1/dil) και για άτομα με προ-εμβολιασμού τίτλο ≥10 (1/dil), αναλογία ατόμων με ≥4-φορές αύξηση από τον τίτλο πριν τον εμβολιασμό

(β) GMTR: Αναλογία μέσου γεωμετρικού τίτλου των ατόμων (τίτλοι προ-/μετα-εμβολιασμού)

Περιγραφική αξιολόγηση ανοσογονικότητας με τη μέθοδο HAI στον τοκετό, για το δείγμα αίματος της μητέρας (BL03M) και το δείγμα αίματος του ομφάλιου λώρου (BL03B) και για τη μεταφορά μέσω του πλακούντα (BL03B / BL03M) παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Περιγραφική αξιολόγηση ανοσογονικότητας με τη μέθοδο HAI του VaxigripTetra, στον τοκετό

Στέλεχος Αντιγόνου	QIV N=178
	BL03M (Μητρικό αίμα)† GMT (95% CI)
A (H1N1)*	304 (265, 349)
A (H3N2)*	178 (146, 218)
B1 (Victoria)*	290 (247, 341)
B2 (Yamagata)*	547 (463, 646)
	BL03B (Αίμα ομφάλιου λώρου)** GMT (95% CI)
A (H1N1)*	576 (492, 675)
A (H3N2)*	305 (246, 379)
B1 (Victoria)*	444 (372, 530)
B2 (Yamagata)*	921 (772, 1099)
	Μεταφορά μέσω του πλακούντα: 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=αριθμός ατόμων με διαθέσιμα στοιχεία για την εξεταζόμενη παράμετρο: γυναίκες που έλαβαν QIV, το οποίο χορηγήθηκε τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την ένεση και με το διαθέσιμο αίμα του ομφάλιου λώρου και το μητρικό αίμα κατά τον τοκετό.

*A/H1N1: A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-προσομοιάζον στέλεχος, A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-προσομοιάζον στέλεχος

B1: B/Brisbane/60/2008-προσομοιάζον στέλεχος (B/Victoria γενεαλογία)

B2: B/Phuket/3073/2013- προσομοιάζον στέλεχος (B/Yamagata γενεαλογία)

§ Εάν μια μητέρα έχει X μωρά, οι τιμές των τίτλων της υπολογίζονται X φορές

Στον τοκετό, το υψηλότερο επίπεδο των αντισωμάτων του δείγματος του ομφάλιου λώρου σε σύγκριση με το μητρικό δείγμα είναι σύμφωνο με τη μεταφορά αντισωμάτων μέσω του πλακούντα από τη μητέρα στο νεογέννητο μετά τον εμβολιασμό των γυναικών με το VaxigripTetra κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή τρίτου τριμήνου της κύησης.

Αυτά τα δεδομένα είναι σύμφωνα με την παθητική ανοσοποίηση που αποδείχθηκε σε βρέφη από τη γέννηση έως την ηλικία των 6 μηνών περίπου μετά τον εμβολιασμό των γυναικών κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή τρίτου τριμήνου της κύησης με το Vaxigrip σε μελέτες που διεξήχθησαν στο Μάλι, το Νεπάλ και τη Νότια Αφρική (βλέπε υποπαράγραφο Αποτελεσματικότητας του VaxigripTetra).

Παιδιατρικός πληθυσμός

- Παιδιά ηλικίας από 9 έως 17 ετών:

Σε σύνολο 429 παιδιών ηλικίας 9 έως 17 ετών που έλαβαν μία δόση VaxigripTetra, η ανοσολογική απάντηση έναντι των 4 στελεχών που περιέχονται στο εμβόλιο ήταν παρόμοια με την ανοσολογική απάντηση σε ενήλικες ηλικίας 18 έως 60 ετών.

- Παιδιά ηλικίας από 6 μηνών έως 8 ετών:

Ένα σύνολο 863 παιδιών ηλικίας 3 έως 8 ετών έλαβαν μία ή δύο δόσεις VaxigripTetra ανάλογα με το ιστορικό αντιγριπικού εμβολιασμού τους.

Παιδιά που έλαβαν σχήμα μίας ή δύο δόσεων VaxigripTetra παρουσίασαν παρόμοια ανοσολογική απάντηση μετά την τελευταία δόση του αντίστοιχου σχήματος.

Επιπλέον της αποτελεσματικότητας του VaxigripTetra, αξιολογήθηκε και η ανοσογονικότητα δύο δόσεων VaxigripTetra των 0,5 mL 28 ημέρες μετά την λήψη της τελευταίας ένεσης του VaxigripTetra με τη μέθοδο HAI σε 341 παιδιά ηλικίας 6 έως 35 ετών.

Τα αποτελέσματα ανοσογονικότητας παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 7: Αποτελέσματα ανοσογονικότητας σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 8 ετών

Στέλεχος Αντιγόνου	Ηλικία 6-35 μηνών	Ηλικία 3-8 ετών
	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)^(β)		
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)^(γ)		
A (H1N1)	36,6 (3,8, 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=αριθμός ατόμων με διαθέσιμα στοιχεία για την εξεταζόμενη παράμετρο

GMT: Μέσοι γεωμετρικοί τίτλοι, CI: Διάστημα Εμπιστοσύνης

(α) N=862 για την ηλικιακή ομάδα παιδιών ηλικίας 3-8 ετών

(β) SC: Ορομετατροπή ή σημαντική αύξηση: για άτομα με προ-εμβολιασμού τίτλο <10 (1/dil), αναλογία ατόμων με μετα-εμβολιασμού τίτλο ≥ 40 (1/dil) και για άτομα με προ-εμβολιασμού τίτλο ≥ 10 (1/dil), αναλογία ατόμων με ≥ 4 -φορές αύξηση από τον τίτλο πριν τον εμβολιασμό στον τίτλο μετά τον εμβολιασμό

(γ) GMTR: Αναλογία μέσου γεωμετρικού τίτλου των ατόμων (τίτλοι προ-/μετα-εμβολιασμού)

Αυτά τα δεδομένα ανοσογονικότητας παρέχουν πληροφορίες που συνηγορούν υπέρ της προσθήκης των δεδομένων αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού σε αυτόν τον πληθυσμό (βλέπε Αποτελεσματικότητα του VaxigripTetra).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεν εφαρμόζεται.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων και τοπικής τοξικότητας, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη και φαρμακολογικής ασφάλειας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Το ρυθμιστικό διάλυμα περιέχει:

- Χλωριούχο νάτριο
- Χλωριούχο κάλιο
- Διβασικό φωσφορικό νάτριο ένυδρο
- Δισόξινο φωσφορικό κάλιο
- Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

1 χρόνος.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C- 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε την σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

0,5 mL εναιωρήματος σε προγεμισμένη σύριγγα (ύαλος Τύπου I) με προσαρμοσμένη βελόνα, με έμβολο πάμα (ελαστομερές χλωροβουτυλίου ή βρωμοβουτυλίου) – συσκευασία των 1, 10 ή 20.

0,5 mL εναιωρήματος σε προγεμισμένη σύριγγα (ύαλος Τύπου I) χωρίς βελόνα, με έμβολο πάμα (ελαστομερές χλωροβουτυλίου ή βρωμοβουτυλίου) - συσκευασία των 1, 10 ή 20.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πριν από τη χρήση το εμβόλιο πρέπει να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου.

Ανακινείστε πριν από τη χρήση. Ελέγξτε οπτικά πριν τη χορήγηση.

Το εμβόλιο δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εάν εμφανίζονται ξένα σωματίδια στο εναιώρημα.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

2. Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

3. SANOFI PASTEUR EUROPE

14 Espace Henry Vallée

69007 Λυών, Γαλλία

Τοπικός αντιπρόσωπος:

BIANEΞ Α.Ε., Οδός Τατοΐου, 14671 Νέα Ερυθραία Τηλ. 210 8009111-120

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16-12-2016

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ