

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vaxigrip suspensie injectabilă în seringă preumplută

Vaccin gripal trivalent (virion fragmentat, inactivat)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Virus gripal (inactivat, fragmentat) din următoarele tulpini*:

A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09–tulpină similară (A/Victoria/4897/2022, IVR-238)

..... 15 micrograme HA**

A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2)–tulpină similară (A/Croatia/10136RV/2023, X-425A)

..... 15 micrograme HA**

B/Austria/1359417/2021–tulpină similară (B/Michigan/01/2021, tip sălbatic)..... 15 micrograme HA**

per doză de 0,5 ml

* cultivate în ouă de găină fertilizate, provenite din colectivități de găini sănătoase

** hemaglutinină

Acest vaccin corespunde recomandărilor OMS (Organizația Mondială a Sănătății) (pentru emisfera nordică) și deciziei UE (Uniunii Europene) pentru sezonul 2025/2026.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

Vaxigrip poate conține urme de ouă, cum este ovalbumina și de neomicină, formaldehidă și 9-octoxinol, folosite în timpul procesului de fabricație (vezi pct. 4.3).

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă

După agitare ușoară, vaccinul este un lichid incolor, opalescent.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Vaxigrip este indicat pentru prevenirea bolii gripale provocată de două subtipuri de virus gripal de tip A și de un tip de virus gripal de tip B, conținute în vaccin, pentru:

- imunizarea activă a adulților, inclusiv a gravidelor, adolescenților și copiilor cu vârsta de 6 luni și peste
- protecția pasivă a sugarului(sugarilor), de la naștere până la o vârstă mai mică de 6 luni, după vaccinarea prealabilă a gravidelor (vezi pct. 4.4, 4.6 și 5.1).

La utilizarea Vaxigrip trebuie avute în vedere recomandările oficiale referitoare la vaccinarea împotriva gripei.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți: o doză de 0,5 ml.

Copii și adolescenți

- Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani: o doză de 0,5 ml.
La copiii cu vârsta sub 9 ani, care nu au fost vaccinați anterior, trebuie administrată o a doua doză de 0,5 ml după un interval de cel puțin 4 săptămâni.
- Sugari cu vârsta sub 6 luni: siguranța și eficacitatea administrării Vaxigrip (imunizare activă) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.
În ceea ce privește protecția pasivă: o doză de 0,5 ml administrată femeilor gravide poate proteja sugarii de la naștere până la o vârstă mai mică de 6 luni (vezi pct. 4.4, 4.6 și 5.1).

Mod de administrare

Calea de administrare preferată pentru acest vaccin este cea intramusculară, deși poate fi administrat și subcutanat.

Locurile preferate pentru injectarea intramusculară sunt partea anterolaterală a coapsei (sau mușchiul deltoid dacă masa musculară este adecvată) la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 35 de luni, sau mușchiul deltoid la copii cu vârsta începând de la 36 de luni, adolescenți și adulți.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Pentru instrucțiuni privind prepararea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la orice componentă care poate fi prezentă sub formă de urme, cum sunt ou (ovalbumină, proteine de pui), neomicină, formaldehidă și 9-octoxinol.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Hipersensibilitate

Similar tuturor vaccinurilor injectabile, trebuie să fie întotdeauna imediat disponibile tratament medical adecvat și mijloace de supraveghere adecvată în cazul apariției de reacții anafilactice după administrarea vaccinului.

Afecțiuni intercurrente

Vaccinarea trebuie amânată la persoanele cu afecțiuni febrile moderate sau severe sau cu afecțiuni acute.

Precauții pentru utilizare

Vaxigrip nu trebuie în niciun caz administrat intravascular.

Trombocitopenie și tulburări de coagulare

Similar altor vaccinuri administrate intramuscular, vaccinul trebuie administrat cu precauție la subiecții cu trombocitopenie sau cu tulburări de coagulare, deoarece în urma administrării intramusculare la acești subiecți poate apărea sângerare.

Sincopă

Poate apărea sincopă (leșin) în urma sau chiar înaintea oricărei vaccinări, ca răspuns psihogen la injectarea cu acul. Trebuie prevăzute proceduri pentru prevenirea vătămării din cauza leșinului și pentru abordarea terapeutică a reacțiilor asociate sincopei.

Protecție

Vaxigrip este conceput cu scopul de a furniza protecție împotriva acelor tulpini de virus gripal din care este preparat vaccinul.

Similar oricărui vaccin, este posibil ca vaccinarea cu Vaxigrip să nu ofere protecție tuturor persoanelor vaccinate.

În ceea ce privește protecția pasivă, nu vor fi protejați toți sugarii cu vârsta sub 6 luni, ale căror mame au fost vaccinate în timpul sarcinii (vezi pct. 5.1).

Imunodeficiență

Răspunsul prin formare de anticorpi la pacienții cu imunosupresie endogenă sau iatrogenă poate fi insuficient.

Conținutul de potasiu și sodiu

Vaxigrip conține mai puțin de 1 mmol de potasiu (39 mg) și sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu” și „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vaxigrip poate fi administrat în același timp cu alte vaccinuri, dacă este necesar.

Datele care arată că Vaxigrip poate fi administrat concomitent cu alte vaccinuri, sunt disponibile pentru următoarele vaccinuri: un vaccin pneumococic polizaharidic, un vaccin împotriva tetanosului, difteriei, pertusisului, poliomielitei (Tdap-IPV, Adacel Polio) și un vaccin împotriva zonei zoster. Dacă Vaxigrip este administrat concomitent cu alte vaccinuri, trebuie utilizate locuri de injectare separate și seringi separate.

Răspunsul imun poate fi redus la pacienții care urmează un tratament imunosupresor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Femeile gravide au un risc crescut de a prezenta complicații ale gripei, inclusiv travaliu și naștere prematură, spitalizare și deces: femeilor gravide trebuie să li se administreze un vaccin gripal.

Vaxigrip poate fi utilizat pe toată perioada sarcinii.

Față de primul trimestru, pentru trimestrele al doilea și al treilea există seturi de date mai ample privind siguranța vaccinurilor gripale inactivate. Datele de la nivel mondial privind utilizarea vaccinurilor gripale inactivate, inclusiv Vaxigrip și VaxigripTetra (vaccin gripal inactivat tetravalent), nu indică nicio reacție adversă fetală sau maternă, atribuibilă vaccinului.

Acest lucru este în concordanță cu rezultatele observate într-un studiu clinic în care Vaxigrip și VaxigripTetra au fost administrate la femeile gravide în timpul celui de-al doilea sau al treilea trimestru de sarcină (116 de sarcini expuse și 119 de nou-născuți vii pentru Vaxigrip, 230 de sarcini expuse și 231 de nou-născuți vii pentru VaxigripTetra).

Datele din patru studii clinice efectuate cu Vaxigrip, administrat la femeile gravide în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină (peste 5 000 de sarcini expuse și peste 5 000 de născuți vii, monitorizate pe o perioadă de până la 6 luni post-partum) nu au indicat nicio reacție adversă fetală, la nou-născut, sugar sau la mamă, atribuibilă vaccinului.

În studiile clinice efectuate în Africa de Sud și Nepal, nu au existat diferențe semnificative între grupurile în care s-a administrat Vaxigrip și, respectiv, placebo, în ceea ce privește reacțiile adverse fetale, la nou-născut, sugar și mamă (inclusiv avort spontan, mortinatalitate, naștere prematură, greutate mică la naștere).

În cadrul unui studiu efectuat în Mali, nu au existat diferențe semnificative între grupurile în care s-a administrat Vaxigrip și, respectiv, vaccinul de control (vaccin meningococic tetravalent conjugat), în ceea ce privește frecvența prematurității, a mortinatalității, a greutății mici la naștere/greutății mici pentru vârsta gestațională.

Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.8 și 5.1.

Rezultatele unui studiu cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere la iepuri efectuat cu VaxigripTetra (60 μg din cantitatea totală de HA/doză) pot fi extrapolate la Vaxigrip (45 μg din cantitatea totală de HA/doză): acest studiu nu a evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale sau dezvoltării post-natale timpurii.

Alăptarea

Vaxigrip poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea la om. Un studiu efectuat la animale cu VaxigripTetra nu a evidențiat efecte dăunătoare asupra fertilității la femele.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vaxigrip nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al Vaxigrip se bazează pe 46 de studii clinice în cadrul cărora la aproximativ 17 900 de participanți cu vârsta de la 6 luni s-a administrat Vaxigrip sau VaxigripTetra, precum și pe datele din supravegherea după punerea pe piață.

Majoritatea reacțiilor au apărut, de obicei, în primele 3 zile de la vaccinare și s-au remis spontan în interval de 1 până la 3 zile după debut. Intensitatea majorității acestor reacții a fost ușoară până la moderată.

Reacția adversă raportată cel mai frecvent după vaccinare, la toate grupele de populație, inclusiv întregul grup de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni, a fost durerea la nivelul locului de injectare.

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Evenimentele adverse sunt grupate pe categorii de frecvență utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$);

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$);

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$);

Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$);

Foarte rare ($< 1/10\ 000$);

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Adulți și vârstnici

Profilul de siguranță se bazează pe date:

- provenite din studii clinice de la 8 000 de adulți (5 064 pentru Vaxigrip, 3 040 pentru VaxigripTetra) și 5 800 de vârstnici cu vârsta peste 60 ani (4 468 pentru Vaxigrip, 1 392 pentru VaxigripTetra),
- provenite din supravegherea după punerea pe piață la nivel mondial a populației totale.

La adulți, cele mai frecvente reacții adverse raportate după vaccinare au fost durere la nivelul locului de injectare (52,8%), cefalee (27,8%), mialgie (23,0%), stare generală de rău (19,2%).

La vârstnici, cele mai frecvente reacții adverse raportate după vaccinare au fost durere la nivelul locului de injectare (25,8%), cefalee (15,6%), mialgie (13,9%).

Tabelul 1: Reacții adverse raportate la adulți și vârstnici

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (ASO)/Reacții adverse	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	
Limfadenopatie ⁽¹⁾	Mai puțin frecvente
Trombocitopenie tranzitorie	Cu frecvență necunoscută*
Tulburări ale sistemului imunitar	
Reacții alergice, cum sunt hipersensibilitate ⁽²⁾ , dermatită atopică ⁽²⁾ , urticarie ^(2,3) , durere orofaringiană, astm bronșic ⁽¹⁾ , rinită alergică ⁽²⁾ , rinoree ⁽¹⁾ , conjunctivită alergică ⁽²⁾ , prurit ⁽⁴⁾ , bufeuri ⁽⁵⁾	Mai puțin frecvente
Reacții alergice, cum sunt angioedem ^(2,3) , tumefiere facială, eritem, erupție cutanată, eritem facial tranzitoriu ⁽⁵⁾ , erupție la nivelul mucoasei bucale ⁽⁵⁾ , parestezie orală ⁽⁵⁾ , iritație a gâtului, dispnee ^(2,3) , strănut, obstrucție nazală ⁽²⁾ , congestie a căilor respiratorii superioare ⁽²⁾ , hiperemie oculară ⁽²⁾ , dermatită alergică ⁽²⁾ , prurit generalizat ⁽²⁾	Rare
Reacții alergice, cum sunt erupție cutanată eritematoasă, reacție anafilactică, șoc	Cu frecvență necunoscută*
Tulburări metabolice și de nutriție	
Scădere a apetitului alimentar	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	
Cefalee	Foarte frecvente
Amețeli ⁽⁴⁾ , somnolență ⁽⁴⁾	Mai puțin frecvente
Hipoestezie ⁽²⁾ , parestezie	Rare
Nevralgie, convulsii, encefalomielită, nevrită, sindrom Guillain-Barré	Cu frecvență necunoscută*
Tulburări vasculare	
Vasculită, precum purpura Henoch-Schönlein, cu afectare renală tranzitorie în anumite cazuri	Cu frecvență necunoscută*
Tulburări gastro-intestinale	
Diaree, greață	Mai puțin frecvente
Dureri abdominale ⁽²⁾ , vărsături	Rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Hiperhidroză ⁽¹⁾	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Mialgie	Foarte frecvente
Artralgie ⁽¹⁾	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Durere la nivelul locului de injectare, stare generală de rău ⁽⁶⁾	Foarte frecvente
Febră ⁽⁷⁾ , tremor, eritem la nivelul locului de injectare, indurație la nivelul locului de injectare, tumefiere la nivelul locului de injectare	Frecvente

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (ASO)/Reacții adverse	Frecvență
Astenie ⁽¹⁾ , fatigabilitate, echimoză la nivelul locului de injectare, prurit la nivelul locului de injectare, căldură la nivelul locului de injectare, senzație de disconfort la nivelul locului de injectare	Mai puțin frecvente
Boală asemănătoare gripei, exfoliere la nivelul locului de injectare ⁽⁵⁾ , hipersensibilitate la nivelul locului de injectare ⁽²⁾	Rare

⁽¹⁾ Rare la vârstnici

⁽²⁾ Raportate în timpul studiilor clinice la adulți

⁽³⁾ Cu frecvență necunoscută la vârstnici

⁽⁴⁾ Rare la adulți

⁽⁵⁾ Raportate în timpul studiilor clinice la vârstnici

⁽⁶⁾ Frecvente la vârstnici

⁽⁷⁾ Mai puțin frecvente la vârstnici

(*) Reacții adverse raportate după punerea pe piață, după utilizarea Vaxigrip sau VaxigripTetra

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță se bazează pe datele:

- provenite din studii clinice la 1 247 de copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani (363 pentru Vaxigrip, 884 pentru VaxigripTetra) și la 725 copii/adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani (296 pentru Vaxigrip, 429 pentru VaxigripTetra),
- provenite dintr-un studiu clinic la 1 981 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni (367 pentru Vaxigrip, 1 614 pentru VaxigripTetra),
- provenite din supravegherea după punerea pe piață la nivel mondial a populației totale.

În funcție de istoricul de imunizare, copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 8 ani li s-a administrat una sau două doze de Vaxigrip sau VaxigripTetra. Copiilor/adolescenților cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani li s-a administrat o doză.

La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 8 ani, profilul de siguranță a fost similar după prima și a doua injecție, cu o tendință de incidență a reacțiilor adverse mai scăzută după a doua injecție comparativ cu prima, la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni.

La copiii/adolescenții cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent după vaccinare au fost durere la nivelul locului de injectare (65,3%), mialgie (29,1%), cefalee (28,6%), stare generală de rău (20,3%), frisoane (13,0 %), eritem la nivelul locului de injectare (11,7%) și tumefiere la nivelul locului de injectare (11,4%).

La copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani, cele mai frecvente reacții adverse raportate după oricare vaccinare au fost durere la nivelul locului de injectare (59,1%), stare generală de rău (30,7%), eritem la nivelul locului de injectare (30,3%), mialgie (28,5%), cefalee (25,7%), tumefiere la nivelul locului de injectare (22,1%), indurație la nivelul locului de injectare (17,6%) și frisoane (11,2%).

La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent după oricare vaccinare au fost durere/sensibilitate la nivelul locului de injectare (29,4%), febră (20,4%) și eritem la nivelul locului de injectare (17,2%).

- La subpopulația de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 23 de luni, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent după oricare vaccinare au fost iritabilitate (34,9%), plâns anormal (31,9%), pierdere a poftei de mâncare (28,9%), somnolență (19,2%) și vărsături (17,0%).
- La subpopulația de copii cu vârsta cuprinsă între 24 și 35 de luni, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent după oricare vaccinare au fost stare generală de rău (26,8%), mialgie (14,5%), cefalee (11,9%).

Tabelul 2: Reacții adverse raportate la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (ASO)/ Reacții adverse	Frecvență			
	Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni		Copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani	Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani
	Vârsta de 6-23 de luni	Vârsta de 24-35 de luni		
Tulburări hematologice și limfatice				
- Limfadenopatie	Cu frecvență necunoscută*		Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută*
- Trombocitopenie	Cu frecvență necunoscută*		Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută*
Tulburări ale sistemului imunitar				
- Reacții alergice cum sunt:	- Mai puțin frecvente - Cu frecvență necunoscută* Cu frecvență necunoscută* Rare Cu frecvență necunoscută*		Mai puțin frecvente	-
• Durere orofaringiană			-	-
• Hipersensibilitate			Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
• Erupecie cutanată			Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
• Urticarie			Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută*
• Prurit			-	-
• Prurit generalizat, erupție cutanată papulară			Cu frecvență necunoscută*	Cu frecvență necunoscută*
• Erupecie cutanată eritematoasă, dispnee, reacție anafilactică, angioedem, șoc				
Tulburări metabolice și de nutriție				
- Scădere a apetitului alimentar	Foarte frecvente	Rare	-	-
Tulburări psihice				
- Plâns anormal	Foarte frecvente	-	-	-
- Iritabilitate	Foarte frecvente	Rare	-	-
- Agitație	-	-	Mai puțin frecvente	-
- Gemete	-	-	Mai puțin frecvente	-
Tulburări ale sistemului nervos				
- Cefalee	-	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
- Somnolență	Foarte frecvente	-	-	-
- Amețeli	-	-	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
- Nevralgii, nevrită și sindrom Guillain-Barré	-	-	Cu frecvență necunoscută*	Cu frecvență necunoscută*

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (ASO)/ Reacții adverse	Frecvență			
	Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni		Copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani	Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani
	Vârsta de 6-23 de luni	Vârsta de 24-35 de luni		
- Parestezii, convulsii, encefalomielită	Cu frecvență necunoscută*		Cu frecvență necunoscută*	Cu frecvență necunoscută*
Tulburări vasculare				
- Vasculită, precum purpura Henoch-Schönlein, cu afectare renală tranzitorie în anumite cazuri	Cu frecvență necunoscută*		Cu frecvență necunoscută*	Cu frecvență necunoscută*
Tulburări gastro-intestinale				
- Diaree	Frecvente		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
- Durere abdominală	-		Mai puțin frecvente	-
- Vărsături	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	-
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				
- Mialgie	Rare	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
- Artralgie	-		Mai puțin frecvente	-
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
Reacții la nivelul locului de injectare				
- Durere la nivelul locului de injectare/sensibilitate, eritem la nivelul locului de injectare	Foarte frecvente		Foarte frecvente	Foarte frecvente
- Tumefiere la nivelul locului de injectare	Frecvente		Foarte frecvente	Foarte frecvente
- Indurație la nivelul locului de injectare	Frecvente		Foarte frecvente	Frecvente
- Echimoză la nivelul locului de injectare	Frecvente		Frecvente	Frecvente
- Prurit la nivelul locului de injectare	Rare		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
- Căldură la nivelul locului de injectare	-		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
- Disconfort la nivelul locului de injectare	-		-	Mai puțin frecvente
- Erupție cutanată la nivelul locului de injectare	Rare		-	-
Reacții sistemice				
- Stare generală de rău	Rare	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
- Tremor	-	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
- Febră	Foarte frecvente		Frecvente	Frecvente

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (ASO)/ Reacții adverse	Frecvență			
	Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni		Copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani	Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani
	Vârsta de 6-23 de luni	Vârsta de 24-35 de luni		
- Fatigabilitate	-	-	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
- Astenie	-	-	-	Mai puțin frecvente
- Plâns	-	-	Mai puțin frecvente	-
- Boală asemănătoare gripei	Rare		-	-

(*) Reacții adverse raportate după punerea pe piață, după utilizarea Vaxigrip sau VaxigripTetra

Alte grupe speciale de pacienți

Deși au fost înrolați doar un număr limitat de subiecți cu comorbidități, studiile efectuate la pacienți cu comorbidități, cum ar fi transplant renal sau pacienți cu astm bronșic, nu au evidențiat diferențe majore în ceea ce privește profilul de siguranță al Vaxigrip și VaxigripTetra la aceste populații.

Gravide

În studiile clinice efectuate cu Vaxigrip la gravide, în Africa de Sud și Mali (vezi pct. 4.6 și 5.1), frecvențele reacțiilor adverse locale și sistemice așteptate, raportate în decurs de 7 zile de la administrarea vaccinului, au fost concordante cu cele raportate la populația adultă în timpul studiilor clinice efectuate. În cadrul studiului efectuat în Africa de Sud, reacțiile adverse locale au fost mai frecvente în grupul la care s-a administrat Vaxigrip, decât în grupul la care s-a administrat placebo, atât în cohorta HIV-negativ, cât și în cohorta HIV-pozitiv. Nu au existat alte diferențe semnificative în ceea ce privește reacțiile adverse așteptate între grupurile la care s-a administrat Vaxigrip și, respectiv, placebo, din ambele cohorte.

Într-un studiu clinic efectuat cu Vaxigrip și VaxigripTetra la femei gravide din Finlanda (vezi pct. 4.6 și 5.1), frecvențele reacțiilor adverse locale și sistemice așteptate, au fost concordante cu cele raportate la populația adultă non-gravidă în timpul studiilor clinice efectuate cu Vaxigrip sau VaxigripTetra, chiar dacă au fost mai mari pentru unele reacții adverse (durere la nivelul locului de injectare, eritem la nivelul locului de injectare, stare generală de rău, frisoane, cefalee, mialgie).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri de administrare a unor doze de Vaxigrip mai mari decât cea recomandată (supradozaj). Atunci când au fost raportate reacții adverse, informațiile au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al Vaxigrip descris la pct. 4.8.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vaccin gripal, codul ATC: J07BB02.

Mecanism de acțiune

Vaxigrip oferă imunizare activă împotriva a trei tulpini de virus gripal (două subtipurii A și un tip B) conținute în vaccin.

Vaxigrip induce formarea de anticorpi umorali împotriva hemaglutininelor în decurs de 2 până la 3 săptămâni. Acești anticorpi neutralizează virusurile gripale.

La sugarii cu vârsta mai mică de 6 luni, ale căror mame au fost vaccinate cu Vaxigrip în timpul sarcinii, protecția se datorează transferului transplacentar al acestor anticorpi neutralizanți.

Anumite valori ale titrurilor de anticorpi de inhibare a hemaglutinării (HAI) după vaccinare cu vaccinuri cu virus gripal inactivat nu au fost corelate cu protecția față de boala gripală, însă titrurile de anticorpi HAI au fost utilizate ca măsură a activității vaccinului. În cadrul unora dintre studiile de expunere la om, titrurile de anticorpi HAI $\geq 1/40$ au fost asociate cu protecția împotriva bolii gripale la până la 50% din subiecți.

Având în vedere că virusurile gripale evoluează constant, tulpinile virale selectate în vaccin sunt analizate anual de către OMS.

Este recomandată vaccinarea anuală împotriva virusului gripal, având în vedere durata imunității asigurate de vaccin și faptul că tulpinile de virus gripal care circulă se pot modifica de la an la an.

Eficacitate

Datele de eficacitate ale Vaxigrip sunt disponibile la femeile gravide și la sugarii cu vârsta mai mică de 6 luni ale căror mame au fost vaccinate în timpul sarcinii (protecție pasivă).

Nu au fost efectuate studii de eficacitate pentru Vaxigrip la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani, la adulți și la vârstnici.

La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni și la copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani (imunizare activă), eficacitatea Vaxigrip se bazează pe extrapolarea eficacității Vaxigrip Tetra.

- Sugari cu vârsta sub 6 luni, ale căror mame au fost vaccinate în timpul sarcinii (protecție pasivă)
Sugarii cu vârsta sub 6 luni au un risc crescut de gripă, care determină incidente crescute ale spitalizării; cu toate acestea, vaccinurile gripale nu sunt indicate pentru imunizarea activă la această grupă de vârstă.

Eficacitatea la sugarii ale căror mame au fost vaccinate cu o singură doză a 0,5 ml de Vaxigrip în al doilea sau al treilea trimestru a fost demonstrată în cadrul studiilor clinice.

Eficacitatea Vaxigrip la sugarii ale căror mame au fost vaccinate în timpul primului trimestru de sarcină nu a fost evaluată în cadrul acestor studii. Nu trebuie amânată vaccinarea gripală necesară în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6).

În studiile clinice randomizate, controlate, de fază IV, efectuate în Mali, Nepal și Africa de Sud, s-a administrat Vaxigrip la aproximativ 5 000 de gravide și la aproximativ 5 000 de gravide s-a administrat placebo sau un vaccin de control (vaccin meningococic tetravalent conjugat), în timpul celui de-al doilea sau al treilea trimestru de sarcină. La femeile gravide, eficacitatea vaccinului împotriva gripei confirmate prin investigații de laborator a fost evaluată ca un criteriu final secundar în toate cele trei studii.

Aceste studii efectuate în Mali și Africa de Sud au demonstrat eficacitatea Vaxigrip în prevenirea gripei la gravide, după administrarea vaccinului în timpul acestor trimestre de sarcină (vezi tabelul 3).

În studiul efectuat în Nepal, eficacitatea Vaxigrip în prevenirea gripei la femeile gravide după vaccinarea în timpul acestor trimestre de sarcină nu a fost demonstrată.

Tabelul 3: Frecvența episoadelor de gripă și eficacitatea Vaxigrip raportată la cazurile de gripă confirmată prin teste de laborator la femeile gravide

	Frecvența episoadelor de gripă (Orice tip de virus gripal A sau B) % (n/N)		Eficacitatea Vaxigrip % (ÎI 95%)
	TIV	Control*	
Mali	0,5 (11/2 108)	1,9 (40/2 085)	70,3 (42,2 până la 85,8)
	TIV	Placebo	
Africa de Sud	1,8 (19/1 062)	3,6 (38/1 054)	50,4 (14,5 până la 71,2)

* Vaccin meningococic

N: Numărul femeilor gravide incluse în analiză

n: numărul subiecților cu gripă confirmată prin teste de laborator

ÎI: Interval de încredere

În cadrul acelorași studii clinice randomizate, controlate, de fază IV, efectuate în Mali, Nepal și Africa de Sud, 4 530 din 4 898 (92%) sugari ale căror mame au fost vaccinate cu Vaxigrip și 4 532 din 4 868 (93%) sugari ale căror mame au fost vaccinate cu placebo sau vaccin de control (vaccin meningococic tetravalent conjugat) (vezi tabelul 4) în timpul celui de-al doilea sau al treilea trimestru de sarcină, au fost monitorizați până la vârsta de aproximativ 6 luni.

Studiile confirmă eficacitatea Vaxigrip în prevenirea gripei la sugari, de la naștere până la vârsta de aproximativ 6 luni, după vaccinarea mamelor în timpul acestor trimestre de sarcină. Gravidele aflate în primul trimestru de sarcină nu au fost incluse în aceste studii; în consecință, eficacitatea Vaxigrip la sugarii ale căror mame au fost vaccinate în primul trimestru nu a putut fi evaluată.

Tabelul 4: Frecvența episoadelor de gripă și eficacitatea Vaxigrip raportate la cazurile de gripă confirmată prin teste de laborator, la sugari, după vaccinarea prealabilă a femeilor gravide

	Frecvența episoadelor de gripă (Orice tip de virus gripal A sau B) % (n/N)		Eficacitatea Vaxigrip % (ÎI 95%)
	TIV	Control*	
Mali	2,4 (45/1 866)	3,8 (71/1 869)	37,3 (7,6 până la 57,8)
	TIV	Placebo	
Nepal	4,1 (74/1 820)	5,8 (105/1 826)	30,0 (5 până la 48)
Africa de Sud	1,9 (19/1 026)	3,6 (37/1 023)	48,8 (11,6 până la 70,4)

* Vaccin meningococic

N: Numărul sugariilor incluși în analiză

n: numărul subiecților cu gripă confirmată prin teste de laborator

ÎI: Interval de încredere

Datele privind eficacitatea au indicat o diminuare în timp, după naștere, a protecției la sugarii ale căror mame au fost vaccinate.

În studiul clinic efectuat în Africa de Sud, eficacitatea vaccinării a fost cea mai mare la sugarii cu vârsta de 8 săptămâni sau mai mică (85,8% [ÎI 95%, 38,3 până la 98,4]) și a scăzut de-a lungul timpului; eficacitatea vaccinării a fost de 25,5% (ÎI 95%, -67,9 până la 67,8) pentru sugarii cu vârsta

>8 până la 16 săptămâni și de 30,4% (ÎI 95%, -154,9 până la 82,6) pentru sugarii cu vârsta >16 până la 24 de săptămâni.

În studiul clinic efectuat în Mali, există și tendința unei eficacități mai mari a Vaxigrip la sugari în timpul primelor 4 luni după naștere, cu o eficacitate mai scăzută în timpul lunii a 5-a de supraveghere și cu o scădere marcată în timpul lunii a 6-a, în care nu se mai evidențiază protecția.

Este de așteptat ca prevenirea bolii gripale să se realizeze doar dacă sugarul(sugarii) este(sunt) expus(expuși) la tulpinile incluse în vaccinul administrat mamei.

- *Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni (imunizare activă):*

Un studiu randomizat, controlat cu placebo, a fost efectuat în 4 regiuni (Africa, Asia, America Latină și Europa) pe parcursul a 4 sezoane gripale, la peste 5 400 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni cărora li s-au administrat două doze (0,5 ml) de VaxigripTetra (N=2 722) sau placebo (N=2 717) la un interval de 28 de zile, pentru a evalua eficacitatea VaxigripTetra în prevenirea bolii gripale confirmată prin investigații de laborator, cauzată de oricare dintre tulpinile A și/sau B și cauzată de tulpini similare cu cele conținute de vaccin (determinate prin secvențiere).

Boala gripală confirmată prin investigații de laborator a fost definită ca boală asemănătoare gripei (ILI *influenza like-illness*) [aparitia febrei $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (care durează cel puțin 24 de ore) concomitent cu cel puțin unul dintre următoarele simptome: tuse, congestie nazală, rinoree, faringită, otită, vărsături sau diaree], confirmată de către laborator prin reacția în lanț a enzimei polimerază reverstrascriptază (RT-PCR) și/sau cultură virală.

Tabelul 5: Incidența episoadelor gripale și eficacitatea VaxigripTetra împotriva bolii gripale confirmată prin investigații de laborator la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni

	VaxigripTetra (N=2 584)		Placebo (N=2 591)		Eficacitate
	N	Incidența episoadelor gripale (%)	n	Incidența episoadelor gripale (%)	% (ÎI 95% bidirecțional)
Boală gripală confirmată prin investigații de laborator cauzată de:					
- Orice tulpină tip A sau B	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24; 61,66)
- Tulpini virale similare celor conținute de vaccin	26	1,01	85	3,28	69,33 (51,93; 81,03)

N: Număr de copii evaluați (set complet)

n: numărul de subiecți care îndeplinesc criteriile enumerate

ÎI: Interval de încredere

În plus, o analiză complementară predefinită a arătat că VaxigripTetra a prevenit 56,6% (ÎI 95%: 37,0; 70,5) din bolile gripale severe, confirmate prin investigații de laborator, cauzate de orice tulpină și 71,7% (ÎI 95%: 43,7; 86,9) dintre bolile gripale confirmate prin investigații de laborator, cauzate de tulpini similare cu cele conținute de vaccin. În plus, la subiecții la care s-a administrat VaxigripTetra a fost cu 59,2% (ÎI 95%: 44,4; 70,4) mai puțin probabil să apară o boală gripală, comparativ cu subiecții la care s-a administrat placebo.

Afecțiunile gripale severe confirmate prin investigații de laborator au fost definite ca boli asemănătoare gripei (ILI), confirmate prin investigația de laborator RT-PCR și/sau culturi virale, având cel puțin unul dintre următoarele elemente:

- febră $>39,5^{\circ}\text{C}$ pentru subiecții cu vârsta <24 de luni sau $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ pentru subiecții cu vârsta ≥ 24 de luni,
- și/sau cel puțin un simptom semnificativ de boală asemănătoare gripei (ILI) care împiedică activitatea zilnică (tuse, congestie nazală, rinoree, faringită, otită, vărsături, diaree),
- și/sau unul dintre următoarele evenimente: otită medie acută, infecție acută la nivelul tractului respirator inferior (pneumonie, bronșiolită, bronșită, crup), spitalizare a pacientului.

- *Copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani (imunizare activă):*

Pe baza răspunsurilor imune ale VaxigripTetra observate la copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani,

eficacitatea Vaxigrip la această populație este de așteptat să fie cel puțin similară cu eficacitatea observată la copiii cu vârste între 6 și 35 de luni (vezi „Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni (imunizare activă)” de mai sus și „Imunogenitate” de mai jos).

Imunogenitate

Studiile clinice efectuate la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani, la vârstnici cu vârsta peste 60 de ani, la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani și începând cu 6 până la 35 de luni, au evaluat răspunsul imun la Vaxigrip (vaccin gripal trivalent TIV) și VaxigripTetra (vaccin gripal tetravalent QIV), din punct de vedere al titrului de anticorpi HAI pe baza mediilor geometrice (TMG) la ziua 21 (pentru adulți) și la ziua 28 (pentru copii), al vitezei de seroconversie HAI (creștere de 4 ori a titrului reciproc sau modificarea de la o valoare nedetectabilă [<10] la un titru reciproc ≥ 40) și al RTMG HAI (titruri post-vaccinare/pre-vaccinare).

Un studiu clinic efectuat la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani a descris răspunsul imun la VaxigripTetra și Vaxigrip, din punct de vedere al titrului de anticorpi HAI TMG, la ziua 21. Un alt studiu clinic efectuat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani a descris răspunsul imun la VaxigripTetra.

Un studiu clinic efectuat la femeile gravide a descris răspunsul imun la VaxigripTetra și Vaxigrip din punct de vedere al titrului de anticorpi HAI TMG la ziua 21, vitezei de seroconversie HAI și RTMG HAI după o doză administrată în timpul trimestrului al doilea sau al treilea de sarcină. În acest studiu, transferul transplacentar a fost evaluat folosind anticorpi HAI TMG din sângele matern, din sângele din cordonul ombilical și raportul sânge din cordonul ombilical/sânge matern, la naștere. Per total, Vaxigrip a indus un răspuns imun la cele 3 tulpini de virus gripal conținute în vaccin.

La copii începând cu vârsta de 3 ani, la adulți, inclusiv la femeile însărcinate și la vârstnici, Vaxigrip a fost la fel de imunogen ca VaxigripTetra pentru tulpinile comune.

Persistența anticorpilor a fost evaluată la adulți, vârstnici și copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni. Durata imunității induse post-vaccinal a durat cel puțin 12 luni.

- Adulți și vârstnici

Într-un studiu clinic, răspunsul imun a fost descris la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani și la vârstnici cu vârsta peste 60 de ani, după administrarea unei doze de 0,5 ml de Vaxigrip sau VaxigripTetra.

Rezultatele privind imunogenitatea determinată prin metoda HAI la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani și la vârstnici cu vârsta peste 60 de ani sunt prezentate în tabelul 6.

Tabelul 6: Rezultatele privind imunogenitatea la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani și la vârstnici peste 60 de ani, la 21 zile post-vaccinare cu Vaxigrip sau VaxigripTetra

	Adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani			Vârstnici peste 60 de ani		
Tulpina de antigen	TIV alternativ ^(a) (B Victoria) N=140	TIV autorizat ^(b) (B Yamagata) N=138	QIV N=832	TIV alternativ ^(a) (B Victoria) N=138	TIV autorizat ^(b) (B Yamagata) N=137	QIV N=831
	TMG (Î 95%)					
A (H1N1) ^{(c)(d)}	685 (587; 800)		608 (563; 657)		268 (228; 314)	219 (199; 241)
A (H3N2) ^(c)	629 (543; 728)		498 (459; 541)		410 (352; 476)	359 (329; 391)

	Adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani			Vârstnici peste 60 de ani		
Tulpina de antigen	TIV alternativ ^(a) (B Victoria) N=140	TIV autorizat ^(b) (B Yamagata) N=138	QIV N=832	TIV alternativ ^(a) (B Victoria) N=138	TIV autorizat ^(b) (B Yamagata) N=137	QIV N=831
B (Victoria)	735 (615; 879)	-	708 (661; 760)	301 (244; 372)	-	287 (265; 311)
B (Yamagata)	-	1 735 (1 490; 2 019)	1 715 (1 607; 1 830)	-	697 (593; 820)	655 (611; 701)
	SC % ^(e) (ÎI 95%)					
A (H1N1) ^{(c)(d)}	65,1 (59,2; 70,7)		64,1 (60,7; 67,4)		50,2 (44,1; 56,2)	45,6 (42,1; 49,0)
A (H3N2) ^(c)	73,4 (67,8; 78,5)		66,2 (62,9; 69,4)		48,5 (42,5; 54,6)	47,5 (44,1; 51,0)
B (Victoria)	70,0 (61,7; 77,4)	-	70,9 (67,7; 74,0)	43,5 (35,1; 52,2)	-	45,2 (41,8; 48,7)
B (Yamagata)	-	60,9 (52,2; 69,1)	63,7 (60,3; 67,0)	-	38,7 (30,5; 47,4)	42,7 (39,3; 46,2)
	RTMG ^(f) (ÎI 95%)					
A (H1N1) ^{(c)(d)}	10,3 (8,35; 12,7)		9,77 (8,69; 11,0)		6,03 (4,93; 7,37)	4,94 (4,46; 5,47)
A (H3N2) ^(c)	14,9 (12,1; 18,4)		10,3 (9,15; 11,5)		5,79 (4,74; 7,06)	5,60 (5,02; 6,24)
B (Victoria)	11,4 (8,66; 15,0)	-	11,6 (10,4; 12,9)	4,60 (3,50; 6,05)	-	4,61 (4,18; 5,09)
B (Yamagata)	-	6,08 (4,79; 7,72)	7,35 (6,66; 8,12)	-	4,11 (3,19; 5,30)	4,11 (3,73; 4,52)

N: număr de subiecți pentru care sunt disponibile date pentru criteriul final de evaluare luat în considerare

TMG: Titrul pe baza mediilor geometrice; ÎI: Interval de încredere.

- (a) TIV alternativ ce conține A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), și B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)
- (b) TIV autorizat în sezonul 2014-2015 ce conține A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) și B/Massachusetts/2/2012 (linia Yamagata)
- (c) Grupul TIV ce include participanții vaccinați fie cu TIV alternativ, fie cu TIV autorizat, N=278 pentru adulți și N=275 pentru vârstnici
- (d) N=833 pentru grupul QIV la adulți; N=832 pentru grupul QIV la vârstnici
- (e) SC: Seroconversie sau creștere semnificativă: pentru subiecții cu un titru pre-vaccinare <10 (1/dil), proporția de subiecți cu un titru post-vaccinare ≥40 (1/dil), iar pentru subiecții cu un titru pre-vaccinare ≥10 (1/dil), proporția de subiecți cu o creștere ≥ de patru ori a titrului post-vaccinare față de titrul pre-vaccinare
- (f) RTMG: Media geometrică a rapoartelor titrurilor individuale (titruri post-vaccinare/pre-vaccinare)

- Femei gravide și transfer transplacentar

Într-un studiu clinic, Vaxigrip a fost administrat unui total de 116 femei gravide și VaxigripTetra a fost administrat unui total de 230 de femei gravide în timpul celui de-al doilea sau al treilea trimestru de sarcină (de la 20 la 32 săptămâni de sarcină).

Rezultatele imunogenității determinate prin metoda HAI, la 21 de zile după vaccinarea cu Vaxigrip sau VaxigripTetra a femeilor gravide sunt prezentate în tabelul 7.

Tabelul 7: Rezultatele imunogenității determinate prin metoda HAI la 21 zile post-vaccinare cu Vaxigrip sau VaxigripTetra la femeile gravide

Tulpina de antigen	TIV (B Victoria) N=109	QIV N=216
	TMG (Î 95%)	
A (H1N1)*	638 (529; 769)	525 (466; 592)
A (H3N2)*	369 (283; 483)	341 (286; 407)
B1 (Victoria)*	697 (569; 855)	568 (496; 651)
B2 (Yamagata)*	-	993 (870; 1 134)
	creștere de ≥ 4 ori a lui n (%) ^(a)	
A (H1N1)*	41,3 (31,9; 51,1)	38,0 (31,5; 44,8)
A (H3N2)*	62,4 (52,6; 71,5)	59,3 (52,4; 65,9)
B1 (Victoria)*	60,6 (50,7; 69,8)	61,1 (54,3; 67,7)
B2 (Yamagata)*	-	59,7 (52,9; 66,3)
	RTMG (Î 95%) ^(b)	
A (H1N1)*	5,26 (3,66; 7,55)	3,81 (3,11; 4,66)
A (H3N2)*	9,23 (6,56; 13,0)	8,63 (6,85; 10,9)
B1 (Victoria)*	9,62 (6,89; 13,4)	8,48 (6,81; 10,6)
B2 (Yamagata)*	-	6,26 (5,12; 7,65)

N: număr de subiecți pentru care sunt disponibile date pentru criteriul final de evaluare luat în considerare

TMG: Titrul pe baza mediilor geometrice; Î: Interval de încredere

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

B1: B/Brisbane/60/2008-virus similar (B/linia Victoria): *această tulpină a fost inclusă în compoziția TIV*

B2: B/Phuket/3073/2013-virus similar (B/linia Yamagata): *această tulpină nu a fost inclusă în compoziția TIV*

(a) SC: seroconversie sau creștere semnificativă: pentru subiecții cu titru pre-vaccinare <10 (1/dil), proporția subiecților cu un titru post-vaccinare ≥ 40 (1/dil) și pentru subiecții cu un titru prevaccinare ≥ 10 (1/dil), proporția de subiecți cu o creștere ≥ de patru ori a titrului post-vaccinare față de titrul pre-vaccinare

(b) RTMG: media geometrică a rapoartelor titrurilor individuale (titruri post-vaccinare/pre-vaccinare)

Evaluarea descriptivă a imunogenității prin metoda HAI, la naștere, în proba de sânge matern (BL03M) și în proba de sânge din cordonul ombilical (BL03B) și a transferului transplacentar (BL03B/BL03M) este prezentată în tabelul 8.

Tabelul 8: Evaluarea descriptivă a imunogenității prin metoda HAI a Vaxigrip sau VaxigripTetra, la naștere

Tulpina de antigen	TIV (B Victoria) N=89	QIV N=178
	BL03M (sânge matern) TMG (Î 95%)	
A (H1N1)*	411 (332; 507)	304 (265; 349)
A (H3N2)*	186 (137; 250)	178 (146; 218)
B1 (Victoria)*	371 (299; 461)	290 (247; 341)
B2 (Yamagata)*	-	547 (463; 646)
	BL03B (sânge din cordonul ombilical) TMG (Î 95%)	
A (H1N1)*	751 (605; 932)	576 (492; 675)
A (H3N2)*	324 (232; 452)	305 (246; 379)
B1 (Victoria)*	608 (479; 772)	444 (372; 530)
B2 (Yamagata)*	-	921 (772; 1 099)
	Transfer transplacentar: BL03B/BL03M** TMG (Î 95%)	
A (H1N1)*	1,83 (1,64; 2,04)	1,89 (1,72; 2,08)
A (H3N2)*	1,75 (1,55; 1,97)	1,71 (1,56; 1,87)
B1 (Victoria)*	1,64 (1,46; 1,85)	1,53 (1,37; 1,71)
B2 (Yamagata)*	-	1,69 (1,54; 1,85)

N: numărul de subiecți pentru care sunt disponibile date pentru criteriul final de evaluare luat în considerare: femeile cărora li s-a administrat QIV sau TIV, care au născut la cel puțin 2 săptămâni după injectare și cu sânge din cordonul ombilical disponibil și sânge matern disponibil la momentul nașterii.

TMG: Titrul pe baza mediilor geometrice; Î: Interval de încredere

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

B1: B/Brisbane/60/2008-virus similar (B/linia Victoria): această tulpină a fost inclusă în compoziția TIV;

B2: B/Phuket/3073/2013-virus similar (B/linia Yamagata): această tulpină nu a fost inclusă în compoziția TIV.

** Dacă o mamă are X copii, valorile titrurilor ei sunt numărate de X ori

La naștere, concentrația mai mare a anticorpilor din proba de sânge din cordonul ombilical comparativ cu proba din sângele matern, este în concordanță cu transferul transplacentar de anticorpi de la mamă la nou-născut, după vaccinarea femeilor cu Vaxigrip sau VaxigripTetra în timpul celui de-al doilea sau de-al treilea trimestru de sarcină.

Aceste date sunt în concordanță cu protecția pasivă demonstrată la sugari de la naștere până la vârsta de aproximativ 6 luni, după vaccinarea femeilor în timpul celui de-al doilea sau de-al treilea trimestru de sarcină cu Vaxigrip în studiile efectuate în Mali, Nepal și Africa de Sud (vezi subpt. Eficacitate).

- Copii și adolescenți

- Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani:

La un total de 55 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani, cărora li s-a administrat o doză de Vaxigrip și 429 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani, cărora li s-a administrat o doză de VaxigripTetra, răspunsul imun împotriva tulpinilor conținute în vaccin a fost similar cu răspunsul imun indus la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani.

- Copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani:

Într-un studiu clinic, răspunsul imun a fost descris la copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani, cărora li s-au administrat una sau două doze de 0,5 ml de Vaxigrip sau VaxigripTetra, în funcție de istoricul de vaccinare antigripală al acestora.

Copiii cărora li s-a administrat o schemă de vaccinare cu una sau două doze de Vaxigrip sau VaxigripTetra au prezentat un răspuns imun similar după ultima doză din schema respectivă.

Rezultatele privind imunogenitatea prin metoda HAI la 28 de zile de la primirea ultimei injecții sunt prezentate în tabelul 9.

- Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 35 de luni

Într-un studiu clinic, răspunsul imun a fost descris la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 35 de luni, cărora li s-au administrat două doze de 0,5 ml de Vaxigrip sau VaxigripTetra.

Rezultatele privind imunogenitatea prin metoda HAI la 28 de zile de la primirea ultimei injecții sunt prezentate în tabelul 9.

Tabelul 9: Rezultatele privind imunogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 35 de luni, precum și la cei cu vârsta între 3 și 8 ani, la 28 de zile după ultima injecție cu Vaxigrip sau VaxigripTetra

	Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 35 de luni			Copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani		
Tulpina de antigen	TIV alternativ ^(a) (B Victoria) N=172	TIV autorizat ^{(b) (c)} (B Yamagata) N=178	QIV N=341	TIV alternativ ^(a) (B Victoria) N=176	TIV autorizat ^(b) (B Yamagata) N=168	QIV N=863
	TMG (Î 95%)					
A (H1N1) ^(d)	637 (500; 812)	628 (504; 781)	641 (547; 752)	1 141 (1 006; 1295)		971 (896; 1 052)
A (H3N2) ^(d)	1 021 (824; 1 266)	994 (807; 1 224)	1 071 (925; 1 241)	1 746 (1 551; 1 964)		1 568 (1 451; 1 695)
B (Victoria) ^(e)	835 (691; 1 008)	-	623 (550; 706)	1 120 (921; 1 361)	-	1 050 (956; 1154)
B (Yamagata) ^{(f) (g)}	-	1 009 (850; 1 198)	1 010 (885; 1 153)	-	1 211 (1 003; 1 462)	1 173 (1 078; 1 276)
	SC % ^(h) (Î 95%)					
A (H1N1) ^(d)	87,2 (81,3; 91,8)	90,4 (85,1; 94,3)	90,3 (86,7; 93,2)	65,7 (60,4; 70,7)		65,7 (62,4; 68,9)
A (H3N2) ^(d)	88,4 (82,6; 92,8)	87,6 (81,9; 92,1)	90,3 (86,7; 93,2)	67,7 (62,5; 72,6)		64,8 (61,5; 68,0)
B (Victoria) ^(e)	99,4 (96,8; 100,0)	-	98,8 (97,0; 99,7)	90,3 (85,0; 94,3)	-	84,8 (82,3; 87,2)
B (Yamagata) ^(f) ^(g)	-	99,4 (96,9; 100,0)	96,8 (94,3; 98,4)	-	89,9 (84,3; 94,0)	88,5 (86,2; 90,6)
	RTMG ⁽ⁱ⁾ (Î 95%)					
A (H1N1) ^(d)	35,3 (27,4; 45,5)	40,6 (32,6; 50,5)	36,6 (30,8; 43,6)	7,65 (6,54; 8,95)		6,86 (6,24; 7,53)
A (H3N2) ^(d)	44,1 (33,1; 58,7)	37,1 (28,3; 48,6)	42,6 (35,1; 51,7)	7,61 (6,69; 9,05)		7,49 (6,72; 8,35)
B (Victoria) ^(e)	114 (94,4; 138)	-	100 (88,9; 114)	17,8 (14,5; 22,0)	-	17,1 (15,5; 18,8)
B (Yamagata) ^(f) ^(g)	-	111 (91,3; 135)	93,9 (79,5; 111)	-	30,4 (23,8; 38,4)	25,3 (22,8; 28,2)

N: număr de subiecți pentru care sunt disponibile date pentru criteriul final de evaluare luat în considerare

TMG: Titrul pe baza mediilor geometrice; Î: Interval de încredere

(a) TIV alternativ ce conține A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), și B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)

(b) TIV autorizat în sezonul 2014-2015, ce conține A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) și B/Massachusetts/2/2012 (linia Yamagata)

(c) Doză de 0,5 ml la copii cu vârsta între 6 și 35 de luni

- (d) Pentru copii cu vârsta între 3 și 8 ani: grupul TIV include participanți vaccinați fie cu TIV alternativ, fie cu TIV autorizat, N = 344
- (e) N=169 pentru grupul TIV alternativ (B Yamagata) la copii cu vârsta între 3 și 8 ani
- (f) N=862 pentru grupul QIV la copii cu vârsta între 3 și 8 ani
- (g) Pentru grupul TIV alternativ (B Victoria): N=171 pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6-35 de luni; N=175 pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 3-8 ani
- (h) SC: Seroconversie sau creștere semnificativă pentru subiecții cu un titru pre-vaccinare <10 (1/dil), proporția de subiecți cu un titru post-vaccinare ≥40 (1/dil), iar pentru subiecții cu un titru pre-vaccinare ≥10 (1/dil), proporția de subiecți cu o creștere ≥ de patru ori a titrului post-vaccinare față de titrul pre-vaccinare
- (i) RTMG: Media geometrică a rapoartelor titrurilor individuale (titruri post-vaccinare/pre-vaccinare)

Aceste date privind imunogenitatea oferă informații suplimentare care susțin în plus datele privind eficacitatea vaccinului disponibile pentru copii cu vârsta de la 6 luni la 35 de luni (vezi pct. Eficacitate).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele la animale disponibile pentru VaxigripTetra (60 μg din cantitatea totală de HA/doză) pot fi extrapolate la Vaxigrip (45 μg din cantitatea totală de HA/doză): aceste date nu au evidențiat rezultate neașteptate și nicio toxicitate pentru organele țintă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Soluție tampon:

- Clorură de sodiu
- Clorură de potasiu
- Fosfat disodic dihidrat
- Dihidrogenofosfat de potasiu
- Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

1 an

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se păstra seringă în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Vaxigrip rămâne stabil timp de 72 de ore până la 25°C ±2°C. Aceasta nu este o condiție de păstrare recomandată, dar are scopul de a ghida profesioniștii din domeniul sănătății numai în cazul unei deviații temporare a temperaturii.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml de suspensie în seringă preumplută (sticlă de tip I) cu ac atașat, prevăzută cu piston cu dop (elastomer bromobutilic) - mărimi de ambalaj de 1 sau 10.

0,5 ml de suspensie în seringă preumplută (sticlă de tip I), prevăzută cu piston cu dop (elastomer bromobutilic) și un capac pentru vârful.

- Mărimi de ambalaj cu 1 sau 10 seringi preumplute fără ac (ace)
- Mărimi de ambalaj cu 1 sau 10 seringi preumplute cu ac (ace) separat(e) (oțel inoxidabil)
- Mărimi de ambalaj cu 1 sau 10 seringi preumplute cu ac (ace) separat(e) (oțel inoxidabil) prevăzute cu scut de siguranță (policarbonat)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Vaccinul trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.

A se agita înainte de utilizare.

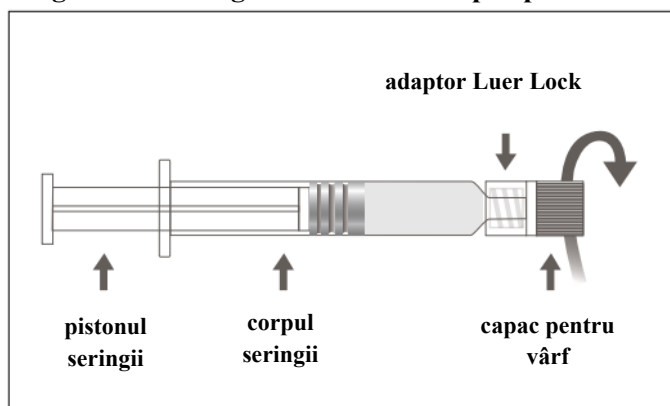
Pregătirea pentru administrare

Seringa cu suspensie injectabilă trebuie inspectată vizual înainte de administrare. În cazul în care apar particule străine, scurgeri, activare prematură a pistonului sau etanșare defectuoasă a vârfului, aruncați seringă preumplută.

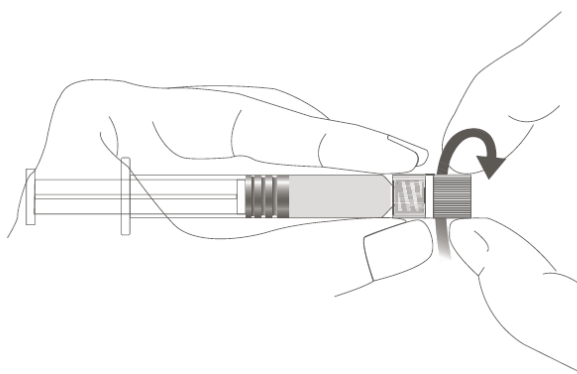
Seringa este destinată pentru o singură utilizare și nu trebuie reutilizată.

Instrucțiuni de utilizare a seringii preumplute Luer Lock:

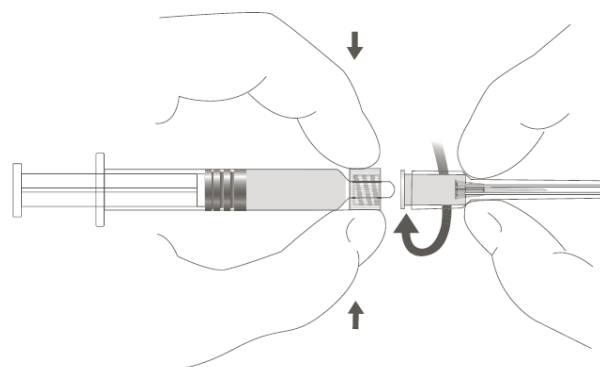
Imaginea A: Seringă Luer Lock cu capac pentru vârful rigid



Pasul 1: Ținând adaptorul Luer Lock cu o mână (evitați să țineți pistonul sau corpul seringii), deșurubați capacul vârfului răsucindu-l.



Pasul 2: Pentru a atașa acul la seringă, răsuciți ușor acul în adaptorul Luer Lock al seringii până când se simte o ușoară rezistență.



<Instrucțiuni de utilizare a acului securizat cu seringă preumplută Luer Lock:

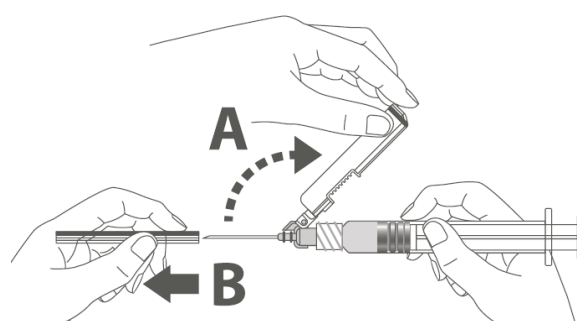
Urmați pașii 1 și 2 de mai sus pentru a pregăti seringă Luer Lock și acul pentru atașare.

Imaginea B: Ac securizat (interiorul carcasei)	Imaginea C: Componentele acului securizat (pregătite pentru utilizare)

Pasul 3: Scoateți carcasa acului securizat imediat. Acul este acoperit cu scutul de siguranță și cu dispozitivul de protecție.

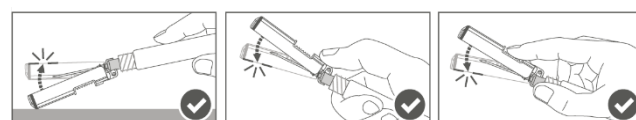
Pasul 4:

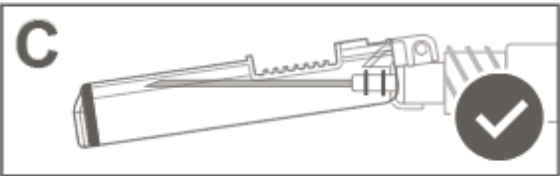
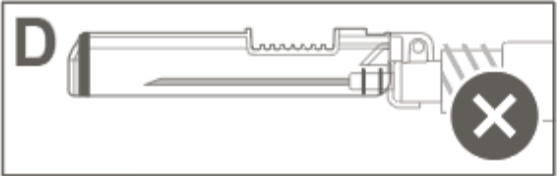
A: Îndepărtați scutul de siguranță de pe ac și dinspre corpul seringii în unghiul indicat.
B: Trageți dispozitivul de protecție direct.



Pasul 5: După ce injectarea este completă, blocați (activați) scutul de siguranță folosind una dintre cele trei (3) tehnici ilustrate **cu o singură mână**: activarea pe o suprafață, cu degetul mare sau arătător.

Notă: Activarea este verificată printr-un „clic” sonor și/sau tactil.



Pasul 6: Inspectați vizual activarea scutului de siguranță. Scutul de siguranță trebuie să fie complet blocat (activat), așa cum se arată în figura C. Figura D arată că scutul de protecție NU este complet blocat (nu este activat).	 
Atenționare: Nu încercați să deblocați (dezactivați) dispozitivul de siguranță forțând acul să iasă din scutul de siguranță.>	

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15841/2025/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: februarie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2025