

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu tıbbi ürün ek izlemeye tabidir. Bu üçgen, yeni bir güvenilirlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının, şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VAXIGRIP TETRA, 0,5 mL IM/SC Enjeksiyon İçin Süspansiyon İçeren Kullanıma Hazır Enjektör
Kuadrivalan Grip Aşısı (Split Virion, İnaktif)

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Aşağıdaki suşları* içeren (inaktif, split) influenza virüsüdür:

A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09 - (A/Michigan/45/2015, NYMC X-275) benzeri suş.....15 mikrogram HA**

A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) - (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, IVR-186) benzeri suş.....15 mikrogram HA**

B/Colorado/06/2017 - (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A) benzeri suş 15 mikrogram HA**

B/Phuket/3073/2013 - (B/Phuket/3073/2013, yabancı tip) benzeri suş..... 15 mikrogram HA**

0,5 ml doz başına

* sağlıklı tavuk sürülerinden elde edilen döllenenmiş tavuk yumurtalarında üretilmiştir

** hemaglutinin

Bu aşı, 2018/2019 sezonuna ilişkin Avrupa Birliği (AB) kararına ve DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) önerilerine (Kuzey Yarımküre) uygundur.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür.....4 mg
Potasyum klorür.....0,1 mg
Disodyum fosfat dihidrat.....0,575 mg
Potasyum dihidrojen fosfat.....0,1 mg

Enjeksiyonluk su.....ym...0,5 ml

Yardımcı maddelerin tam listesi için, Bkz. Bölüm 6.1.

VAXIGRIP TETRA, eser miktarda ovalbumin (tavuk yumurtası kaynaklı) ve üretim süreci sırasında kullanılan neomisin, formaldehit ve okstoksinol-9 içerebilir (bkz. Bölüm 4.3).

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır enjektör içinde enjeksiyonluk süspansiyon.

Aşı, hafifçe çalkalandıktan sonra, renksiz bir opalesan sıvıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VAXIGRIP TETRA, aşının içeriğinde bulunan iki influenza A virüs alt-tipi ve iki influenza B virüs tipinin neden olduğu influenza hastalığının önlenmesi amacıyla 6 aylık ve daha büyük çocuklar ve erişkinlerin aktif immünizasyonu için endikedir.

VAXIGRIP TETRA kullanımını için resmi öneriler temel alınmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Trivalan aşı ile ilgili klinik deneyimlere dayanarak, aşının sağladığı immünite süresi göz önünde bulundurularak ve dolaşımdaki influenza virüs suşlarının her yıl değişebilmesi nedeniyle, influenza aşısı kullanılarak yıllık influenza aşı uygulamasının tekrarlanması önerilmektedir.

Erişkinler: 0,5 ml'lik bir doz.

Pediyatrik popülasyon

- 6 aylık - 17 yaş arasındaki çocuklar: 0,5 ml'lik bir doz.
Daha önce aşı uygulanmamış olan 9 yaşından küçük çocuklar için, en az 4 haftalık bir aradan sonra 0,5 ml'lik ikinci bir doz uygulanmalıdır.
- 6 aylıktan küçük çocuklar: VAXIGRIP TETRA'nın güvenliliği ve etkililiği henüz saptanmamıştır. Veri mevcut değildir.

Uygulama şekli:

Aşı, intramüsküler ya da subkutanöz enjeksiyon yoluyla uygulanmalıdır.

İntramüsküler enjeksiyon için tercih edilen bölgeler, 6 aylık ile 35 aylık çocuklarda uyluğun anterolateral tarafı (veya eğer kas kütlesi yeterli ise deltoid kas) veya 36 aylıktan itibaren çocuklarda ve yetişkinlerde deltoid kastır.

Tıbbi ürünün kullanımından ya da uygulanmasından önce alınacak olan önlemler

Uygulamadan önce tıbbi ürünün hazırlanmasına ilişkin talimatlar için, Bkz. Bölüm 6.6.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddelere, Bölüm 6.1'de sıralanmış olan yardımcı maddelerden herhangi birine ya da eser miktarlardaki yumurta bileşenleri (ovalbumin, tavuk proteinleri), neomisin, formaldehit ve oktaksinol-9'a karşı aşırı duyarlılık.

Orta dereceli ya da şiddetli febril hastalık veya akut hastalık durumunda aşının uygulanması ertelenmelidir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tüm enjektabl aşılar da olduğu gibi, aşının uygulanmasını takiben anafilaktik reaksiyon ortaya çıkması durumunda, uygun tıbbi tedavi ve gözetim her zaman kullanıma hazır olmalıdır.

VAXIGRIP TETRA, hiçbir koşulda intravasküler yolla uygulanmamalıdır.

İntramüsküler yolla uygulanan diğer aşılar da olduğu gibi, trombositopenisi ya da bir kanama bozukluğu olan bireylerde intramüsküler uygulamayı takiben kanama meydana gelebilmesi nedeniyle, bu aşı da söz konusu bireylere dikkatle uygulanmalıdır.

İğnenin kullanıldığı enjeksiyona verilen psikojenik bir yanıt olarak, herhangi bir aşı uygulamasını takiben ve hatta uygulamadan önce senkop (bayılma) meydana gelebilmektedir. Bayılmadan kaynaklanan yaralanmanın önlenmesine ve senkop reaksiyonlarının tedavisine yönelik prosedürler uygulanmalıdır.

VAXIGRIP TETRA, aşının hazırlanmasında kullanılan influenza virüsü suşlarına karşı koruma sağlama amacına yöneliktir.

Herhangi bir aşıda olduğu gibi, VAXIGRIP TETRA uygulanması da, aşılanan tüm bireylere koruma sağlamayabilir.

Endojen ya da iatrojenik immünosupresyonu olan hastalardaki antikor yanıtı yetersiz olabilmektedir.

VAXIGRIP TETRA her 0,5 mL'lik dozunda, 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani aslında sodyum içermez.

VAXIGRIP TETRA 1 mmol (39 mg)'dan daha az potasyum içerir; yani aslında potasyum içermez.

Serolojik testlerle etkileşim

Bkz. Bölüm 4.5.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

VAXIGRIP TETRA ile etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Vaxigrip ile edinilen deneyime göre, VAXIGRIP TETRA diğer aşılarla aynı zamanda uygulanabilmektedir. Birlikte uygulama durumunda, ayrı enjeksiyon yerleri ve ayrı enjektörler kullanılmalıdır.

Hastanın immünosupresan tedavi kullanmakta olması durumunda immünolojik yanıt azalabilmektedir.

İnfluenza aşısının uygulanmasını takiben, HIV1, Hepatit C ve özellikle HTLV1'e karşı gelişen antikorlar saptamak üzere ELISA yöntemi kullanılarak yapılan seroloji testlerinde yanlış pozitif sonuçlar gözlenmiştir. Western Blot tekniği, yanlış-pozitif ELISA test sonuçlarının hatalı olduğunu kanıtlamaktadır. Geçici yanlış pozitif reaksiyonlar, aşı aracılığıyla oluşan IgM yanıtından kaynaklanabilmektedir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

İnaktif influenza aşıları gebeliğin tüm evrelerinde kullanılabilir. İkinci ve üçüncü trimester için, birinci trimestere kıyasla daha geniş kapsamlı veri setleri mevcuttur; bununla birlikte, tüm dünyada inaktif influenza aşılarının kullanımı sonucu elde edilen veriler, aşıya bağlı olabilecek herhangi bir advers fetal ve maternal sonuç göstermemektedir.

Gebe kadınlarda VAXIGRIP TETRA kullanımına ilişkin veriler mevcut değildir.

VAXIGRIP TETRA ile hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

VAXIGRIP TETRA emzirme döneminde kullanılabilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlarda fertiliteye ilişkin veriler mevcut değildir. VAXIGRIP TETRA ile yapılan bir hayvan çalışmasının bulguları, dişi fertilitesi üzerinde zararlı etkileri olmadığını göstermektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VAXIGRIP TETRA'nın, araç ve makine kullanımı üzerinde herhangi bir etkisi yoktur ya da etkisi ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

VAXIGRIP TETRA'nın güvenliliği, 18-60 yaşları arasındaki 3040 erişkin, 60 yaşın üzerindeki 1392 yaşlı birey, 9-17 yaşları arasındaki 429 çocuğa bir doz VAXIGRIP TETRA ve 3-8 yaşları arasındaki 884 çocuğa daha önceki influenza aşısı uygulaması öykülerine bağlı olarak bir ya da iki doz VAXIGRIP TETRA ve 6-35 aylık 1614 çocuğa iki doz (0,5 mL) VAXIGRIP TETRA uygulanmış olan altı klinik araştırmada değerlendirilmiştir.

Reaksiyonların çoğu, genellikle aşısı uygulamasını takip eden ilk 3 gün içinde ortaya çıkmış, başlangıcından sonra 1 ila 3 gün içinde spontan olarak düzelmiştir. Bu reaksiyonlar hafif şiddette ortaya çıkmıştır.

6 ila 35 aylık çocuk grubu da dahil olmak üzere, tüm popülasyonlarda aşısı uygulamasından sonra en sık olarak bildirilen advers reaksiyon enjeksiyon yerindeki ağrı olmuştur (3-17 yaşları arasındaki çocuklarda ve erişkinlerde %52,8 ile %56,5 arasında, 6-35 aylık çocuklarda %26,8 ve yaşlı bireylerde %25,8 oranında). 24 aylıktan küçük çocuklar alt popülasyonunda, iritabilite (%32,3) en sık raporlanan advers reaksiyondur.

24-35 aylık çocuklar alt popülasyonunda, halsizlik (%26,8) en sık raporlanan yan etkidir.

Aşısı uygulamasından sonra en sık olarak bildirilen diğer advers reaksiyonlar aşağıda belirtilenleri içermiştir:

- Erişkinlerde: baş ağrısı (%27,8), miyalji (%23) ve halsizlik (%19,2),
- Yaşlı bireylerde: baş ağrısı (%15,6) ve miyalji (%13,9),
- 9-17 yaşları arasındaki çocuklarda: miyalji (%29,1), baş ağrısı (%24,7), halsizlik (%20,3) ve enjeksiyon yerinde şişme (%10,7),
- 3-8 yaşları arasındaki çocuklarda: halsizlik (%30,7), miyalji (%28,5), baş ağrısı (%25,7), enjeksiyon yerinde şişme (%20,5), enjeksiyon yerinde eritem (%20,4), enjeksiyon yerinde indürasyon (%16,4), titreme (%11,2),
- 6-35 aylık çocukların tamamında: ateş (%20,4) ve enjeksiyon yerinde eritem (%17,2),
- 24 aylıktan küçük çocuklarda: iştah kaybı (%28,9), anormal ağlama (%27,1), kusma (%16,1), uyuşukluk (%13,9),
- 24-35 aylık çocuklarda: baş ağrısı (%11,9) ve miyalji (%11,6).

Genel olarak, advers reaksiyonlar yaşlı bireylerde genellikle erişkinlere ve çocuklara kıyasla daha düşük sıklıkta ortaya çıkmıştır.

Advers reaksiyonların listesi

Aşağıda sunulan veriler, klinik araştırmalar sırasında VAXIGRIP TETRA aşısı uygulamasını takiben kaydedilen advers reaksiyonların sıklığını özetlemektedir.

Advers olaylar, aşağıdaki kural kullanılarak belirlenen sıklık başlıkları altında sıralanmaktadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); Çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden

hareketle tahmin edilemiyor)

Erişkinler ve yaşlı bireyler

Aşağıda sunulan güvenlilik profili, 18-60 yaşları arasındaki 3040 erişkin ve 60 yaşın üzerindeki 1392 yaşlı bireyden elde edilen verilere dayanmaktadır.

ADVERS REAKSİYONLAR	SIKLIK
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Lenfadenopati ⁽¹⁾	Yaygın olmayan
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Aşırı duyarlılık ⁽¹⁾ , eritem, ürtiker ⁽¹⁾ , pirürit ⁽²⁾ , jeneralize spirürit ⁽¹⁾ , alerjik dermatit ⁽¹⁾ , anjiyoödem ⁽¹⁾ gibi alerjik reaksiyonlar	Seyrek
Sinir sistemi hastalıkları	
Baş ağrısı	Çok yaygın
Baş dönmesi ⁽³⁾	Yaygın olmayan
Somnolans, parestezi	Seyrek
Vasküler hastalıklar	
Sıcak basması ⁽⁴⁾	Yaygın olmayan
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Dispne ⁽¹⁾	Seyrek
Gastrointestinal hastalıklar	
Diyare, bulantı ⁽⁵⁾	Yaygın olmayan
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Hiperhidroz	Seyrek
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Miyalji	Çok yaygın
Artralji ⁽¹⁾	Seyrek

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Halsizlik ⁽⁶⁾	Çok yaygın
Enjeksiyon yerinde ağrı	
Titreme, ateş ⁽²⁾	Yaygın
Enjeksiyon yerinde eritem, enjeksiyon yerinde şişme, enjeksiyon yerinde indürasyon	
Yorgunluk	Yaygın olmayan
Enjeksiyon yerinde ekimoz, enjeksiyon yerinde pirürit, enjeksiyon yerinde sıcaklık	
Asteni, influenza benzeri hastalık	Seyrek
Enjeksiyon yerinde rahatsızlık ⁽¹⁾	

⁽¹⁾ Erişkinlerde

⁽²⁾ Yaşlılarda yaygın değildir

⁽³⁾ Erişkinlerde seyrek

⁽⁴⁾ Yaşlı bireylerde

⁽⁵⁾ Yaşlı bireylerde seyrek

⁽⁶⁾ Yaşlı bireylerde yaygındır

Pediyatrik popülasyon

Aşağıda sunulan güvenilirlik profili, bir doz VAXIGRIP TETRA uygulanmış olan 9-17 yaşları arasındaki 429 çocuktan ve daha önceki influenza aşısı uygulama öykülerine bağlı olarak bir ya da iki doz VAXIGRIP TETRA uygulanmış olan 3-8 yaşları arasındaki 884 çocuktan elde edilen verilere dayanmaktadır.

ADVERS REAKSİYONLAR	SIKLIK
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Trombositopeni ⁽¹⁾	Yaygın olmayan
Psikiyatrik hastalıklar	
Sızlanma ⁽²⁾ , huzursuzluk ⁽²⁾	Yaygın olmayan
Sinir sistemi hastalıkları	
Baş ağrısı	Çok yaygın
Baş dönmesi ⁽²⁾	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıklar	
Diyare, kusma ⁽²⁾ , üst batin ağrısı ⁽²⁾	Yaygın olmayan
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Miyalji	Çok yaygın

Artralji ⁽²⁾	Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Halsizlik, titreme ⁽³⁾ Enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde şişme, enjeksiyon yerinde eritem ⁽³⁾ , enjeksiyon yerinde indürasyon ⁽³⁾	Çok yaygın
Ateş Enjeksiyon yerinde ekimoz	Yaygın
Yorgunluk ⁽²⁾ , Enjeksiyon yerinde sıcaklık ⁽²⁾ , enjeksiyon yerinde pirürit ⁽⁴⁾	Yaygın olmayan

⁽¹⁾ Üç yaşındaki bir çocukta bildirilmiştir

⁽²⁾ 3-8 yaşları arasındaki çocuklarda bildirilmiştir

⁽³⁾ 9-17 yaşları arasındaki çocuklarda yaygındır

⁽⁴⁾ 9-17 yaşları arasındaki çocuklarda bildirilmiştir

Aşağıda sunulan güvenlilik profili iki doz VAXIGRIP TETRA uygulanan 6-35 aylık 1614 çocukta elde edilen verilere dayanmaktadır.

ADVERS REAKSİYONLAR	SIKLIK
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Aşırı duyarlılık	Yaygın olmayan
Jeneralize pruritus, papüler döküntü gibi alerjik reaksiyonlar	Seyrek
Sinir sistemi hastalıkları	
Baş ağrısı ⁽¹⁾	Çok yaygın
Gastrointestinal hastalıklar	
Kusma ⁽²⁾	Çok yaygın
Diyare	Yaygın olmayan
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Miyalji ⁽²⁾	Çok yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
İritabilite ⁽⁴⁾ , iştah kaybı ⁽⁴⁾ , anormal ağlama ⁽⁵⁾ , halsizlik ⁽³⁾ , ateş, uyuşukluk ⁽⁵⁾ , enjeksiyon yerinde ağrı/hassasiyet, enjeksiyon yerinde eritem	Çok yaygın
Titreme ⁽¹⁾ Enjeksiyon yerinde sertleşme, enjeksiyon yerinde şişme, enjeksiyon yerinde ekimoz	Yaygın
Enjeksiyon yerinde döküntü, enjeksiyon yerinde pirürit, influenza benzeri hastalık	Seyrek

⁽¹⁾ ≥24 aylık çocuklarda raporlanan

⁽²⁾ ≥24 aylık çocuklarda yaygın olmayan

⁽³⁾ <24 aylık çocuklarda seyrek

⁽⁴⁾ ≥24 aylık çocuklarda seyrek

⁽⁵⁾ <24 aylık çocuklarda raporlanan

6 aylık ile 8 yaş arasındaki çocuklarda, VAXIGRIP TETRA'nın güvenilirlik profili, 6-35 aylık çocuklarda ikinci enjeksiyondan sonra birinci enjeksiyona kıyasla daha düşük advers reaksiyon eğilimi ile göstermekle birlikte, birinci ve ikinci enjeksiyonlardan sonra benzerlik göstermiştir.

Potansiyel advers olaylar

VAXIGRIP TETRA ile pazarlama sonrası deneyimden elde edilen güvenilirlik verileri mevcut değildir.

Bununla birlikte, klinik araştırmalar sırasında ya da pazarlama sonrası deneyimde aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir ve bu reaksiyonların VAXIGRIP TETRA uygulanan bireylerde ortaya çıkması mümkündür.

- **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Ciddi alerjik reaksiyonlar: şok

Alerjik reaksiyonlar: döküntü, yaygın eritem

- **Sinir sistemi hastalıkları**

Guillain-Barré Sendromu (GBS), nörit, nevralji, konvülsiyonlar, ensefalomiyelit

- **Vasküler hastalıklar**

Bazı olgularda geçici böbrek tutulumu ile birlikte ortaya çıkan vaskülit (Henoch-Schonlein purpurası gibi)

Diğer özel popülasyonlar

Klinik çalışmalara kaydedilen ko-morbiditelerin bulunduğu sınırlı sayıdaki gönüllüde gözlenmiş olan VAXIGRIP TETRA'nın güvenilirlik profili, genel popülasyonda gözlenen profilden farklılık göstermemektedir. Buna ek olarak, renal transplant hastalarında ve astmatik hastalarda Vaxigrip ile yapılan çalışmalarda, Vaxigrip'in bu popülasyonlardaki güvenilirlik profili açısından majör farklılıklar gösterilmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir, (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

VAXIGRIP TETRA için belgelenmemiştir. Vaxigrip ile önerilene kıyasla daha yüksek doz uygulanan (doz aşımı) olgular bildirilmiştir. Advers reaksiyonlar bildirildiğinde, bu konudaki bilgiler Vaxigrip'in bilinen güvenilirlik profiliyle tutarlılık göstermiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Viral aşular, İnfluenza aşısı

ATC kodu: J07BB02

Etki mekanizması

VAXIGRIP TETRA, aşıda yer alan dört influenza virüs suşuna (iki A alt-tipi ve iki B tip) karşı aktif immünizasyon sağlamaktadır.

VAXIGRIP TETRA, 2 - 3 hafta içinde hemaglutininlere karşı hümorale antikorlar gelişmesine neden olmaktadır. Bu antikorlar influenza virüslerini nötralize etmektedir.

İnaktif influenza virüsü aşularının uygulanmasından sonraki hemaglutinasyon inhibisyonu (HAI) antikor titrelerine ait spesifik düzeyler influenza hastalığından korunmayla korelasyon göstermemiş, ancak HAI antikor titreleri, aşı aktivitesinin bir ölçütü olarak kullanılmıştır. İnsanlarda yapılan bazı yükleme çalışmalarında, $\geq 1:40$ şeklindeki HAI antikor titrelerinin, gönüllülerin %50'ye varan bir bölümünde influenza hastalığından korunmayla bağlantılı olduğu belirlenmiştir.

İnfluenza virüslerinin sürekli olarak evrim geçirmesi nedeniyle, aşının bileşimindeki seçilen virüs suşları DSÖ tarafından her yıl incelenmektedir.

VAXIGRIP TETRA ile yıllık yeniden aşılama çalışmaları yapılmamıştır. Bununla birlikte, trivalan aşı ile ilgili klinik deneyimlere dayanarak aşının sağladığı immünite süresi göz önünde bulundurularak ve dolaşımdaki influenza virüs suşlarının her yıl değişebilmesi nedeniyle, yıllık influenza aşılamasının tekrarlanması önerilmektedir.

VAXIGRIP TETRA'nın etkililiği

- 6-35 aylık çocuklar:

Dört influenza sezonu boyunca 4 farklı bölgede (Afrika, Asya, Latin Amerika ve Avrupa) 6-35 aylık 5400'den fazla çocuğa 28 gün arayla iki doz (0,5 mL) VAXIGRIP TETRA (N=2722) ya da plasebonun verildiği (N=2717) randomize plasebo kontrollü bir çalışmada VAXIGRIP TETRA'nın ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve/veya A ve/veya B olmak üzere herhangi bir suştan ve aşı benzeri suşlardan kaynaklanan viral kültür (sekanslama yoluyla tespit edildiği şekilde) yoluyla laboratuvarında doğrulanmış influenza benzeri hastalığı (İBH) önlemedeki etkililiği araştırılmıştır.

Laboratuvarında doğrulanmış influenza hastalığı, influenza benzeri hastalık (İBH) olarak tanımlanmakta olup bu ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve/veya viral kültür yoluyla laboratuvarında doğrulanmış hastalık anlamına gelmektedir [öksürük, burun tıkanıklığı, rinore, farenjit, otitis, kusma veya diyare semptomlarının en az birisinin eşliğinde ateşin 38 °C veya üzerinde (en az 24 saat süren) olması demektir].

Tablo 1: 6-35 aylık çocuklarda İnfluenza Atak Oranları ve laboratuvarında doğrulanmış influenza hastalığına karşı VAXIGRIP TETRA Etkililiği

	VAXIGRIP TETRA	Plasebo (N=2591)	Etkililik
--	-------------------	---------------------	-----------

	(N=2584)				(2-yanlı %95 GA)
	n	İnfluenza Atak Oranları (%)	n	İnfluenza Atak Oranları (%)	
Laboratuvarda doğrulanmış influenza hastalığının nedenleri:					
- Herhangi bir influenza tipi A veya B	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24; 61,66)
- Aşı içinde bulunanlara benzer viral suşlar	26	1,01	85	3,28	69,33 (51,93; 81,03)

N: Analiz edilen çocuk sayısı (tam set)

n: Listelenen koşulları yerine getiren çocuk sayısı

GA: Güven Aralığı

Ek olarak önceden tanımlanmış bir tamamlayıcı analiz, VAXIGRIP TETRA'nın herhangi bir suştan kaynaklanan laboratuvarda doğrulanmış şiddetli influenza hastalıklarının % 56,6'sını (% 95 GA: 37,0; 70,5) ve aşı benzeri suşlardan kaynaklanan laboratuvarda doğrulanmış şiddetli influenza hastalıklarının % 71,7'sini (% 95 GA: 43,7; 86,9) önlediğini göstermiştir. Bununla birlikte VAXIGRIP TETRA alan gönüllülerde, plasebo alan gönüllülere kıyasla tıbbi bakım gerektiren influenza hastalığı görülme olasılığı %59,2 (95% GA: 44,4; 70,4) daha az olmuştur.

Laboratuvarda doğrulanmış ciddi influenza hastalıkları, aşağıdaki koşullardan en az birinin eşlik ettiği RT-PCR ve/veya viral kültür yoluyla laboratuvarda doğrulanmış İBH olarak tanımlanmıştır:

- 24 aylıktan küçük olgular için $> 39,5^{\circ}\text{C}$ ateş veya 24 aylık ve üzerindeki olgular için $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$
- ve/veya günlük aktivitelerin yapılmasını engelleyen en az bir anlamlı İBH semptomu (öksürük, burun tıkanıklığı, rinore, farenjit, otitis, kusma, diyare)
- ve/veya aşağıdaki durumlardan biri: akut otitis media, akut alt solunum yolları enfeksiyonu (pnömoni, bronşiyolit, bronşit, krup), yatarak tedavi.

- 3-8 yaş arasındaki çocuklar:

3-8 yaş arasındaki çocuklarda gözlenen immün yanıtı dayanarak, VAXIGRIP TETRA'nın bu popülasyondaki etkililiğinin, en az 6-35 aylık çocuklarda görülen etkililiğine benzer olması beklenmektedir (Bkz. yukarıda "6-35 aylık çocuklar" ve aşağıda "VAXIGRIP TETRA'nın İmmünojenisitesi").

VAXIGRIP TETRA İmmünojenisitesi

18-60 yaşları arasındaki erişkinler, 60 yaşın üzerindeki yaşlı bireyler, 3-8 yaşları arasındaki ve 6-35 aylık çocuklarda yapılan klinik çalışmalarda, VAXIGRIP TETRA'nın 21. Gün (erişkinler için) ve 28. Gündeki (çocuklar için) HAI Geometrik ortalama antikor titresini (GMT), HAI serokonversiyon oranı (resiprokal titrede 4 kat artış ya da saptayamayan [< 10] düzeyden ≥ 40 respirokal titreye artışla elde edilen değişiklik) ve HAI GMTR (aşı uygulamasından önceki/sonraki titreler) açısından immün yanıtı değerlendirilmiştir.

18-60 yaşları arasındaki erişkinlerde ve 9-17 yaşları arasındaki çocuklarda yapılan bir klinik çalışmada, VAXIGRIP TETRA'nın 21. Gündeki HAI GMT açısından immün yanıt

oluşturduğu tanımlanmıştır. 9-17 yaşları arasındaki çocuklarda yapılan bir başka klinik çalışmada, VAXIGRIP TETRA'nın oluşturduğu immün yanıt tanımlanmıştır.

VAXIGRIP TETRA, aşının bileşiminde bulunan 4 influenza suşuna karşı anlamlı bir immün yanıtı neden olmuştur.

Erişkinler ve yaşlı bireyler

Toplam olarak, 18-60 yaşları arasındaki 832 erişkin ve 60 yaşın üzerindeki 831 yaşlı birey bir doz VAXIGRIP TETRA uygulamasından sonra bağışıklık cevabı açısından değerlendirilmiştir.

İmmünojenisite sonuçları aşağıda yer alan tablolarda sunulmaktadır:

Tablo 2: 18 - 60 yaşları arasındaki ve 60 yaş üzeri erişkinlerde elde edilen immünojenisite sonuçları

Antijen Suş	18-60 yaş arası N=832	60 yaş üzeri
GMT (%95 GA)		
A (H1N1) ^{(c)(d)}	608 (563;657)	219 (199; 241)
A (H3N2) ^(c)	498 (459; 541)	359 (329; 391)
(B Victoria)	708 (661; 760)	287 (265; 311)
(B Yamagata)	1715 (1607; 1830)	655 (611; 701)
SC %'si (%95 GA) ^(c)		
A (H1N1) ^{(c)(d)}	64,1 (60,7; 67,4)	45,6 (42,1; 49,0)
A (H3N2) ^(c)	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 GA) ^(d)		
A (H1N1) ^{(c)(d)}	9,77 (8,69; 11,0)	4,94 (4,46; 5,47)
A (H3N2) ^(c)	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: değerlendirilen sonlanım noktasına ilişkin verileri mevcut olan gönüllü sayısı

GMT: Geometrik Ortalama Titre; GA: Güven Aralığı

(a)18-60 yaş grubu için N=833

(b)60 yaş üzeri grup için N=832

(c) Serokonversiyon veya önemli artış: Aşı uygulamasından önceki titresi <10 (1/dil) olan gönüllüler için, aşı uygulamasından sonraki titresi ≥40 (1/dil) olan gönüllü oranı ve aşı uygulamasından önceki titresi ≥10 (1/dil) olan gönüllüler için, aşı uygulamasından önceki ve sonraki titre arasında ≥ dört kat artış elde edilen gönüllü oranı

(d)GMTR: Bireysel titre oranlarının (aşı uygulamasından sonraki/önceki titreler) geometrik ortalaması

Pediyatrik popülasyon

- 9-17 yaşları arasındaki çocuklar

Bir doz VAXIGRIP TETRA uygulanmış olan 9-17 yaşları arasındaki toplam 429 çocukta, aşının içeriğindeki 4 suşa karşı verilen immün yanıtın, 18-60 yaşları arasındaki erişkinlerde oluşan immün yanıtı benzer olduğu belirlenmiştir.

- 6 aylık-8 yaş arasındaki çocuklar

3-8 yaşları arasındaki toplam 863 çocuğa, daha önce uygulanan influenza aşısı öykülerine bağlı olarak bir ya da iki doz VAXIGRIP TETRA uygulanmıştır.

Bir ya da iki doz şeması ile VAXIGRIP TETRA uygulanmış olan çocuklarda, ilgili şemanın son dozunu takiben benzer bir immün yanıt ortaya çıkmıştır.

İmmünojenisite sonuçları aşağıda yer alan tabloda sunulmaktadır:

VAXIGRIP TETRA etkinliğine ek olarak, iki doz 0,5 ml VAXIGRIP TETRA immünojenitesi, 6 ila 35 aylık 341 çocuğa HAI metodu ile VAXIGRIP TETRA enjeksiyonunun yapılmasından 28 gün sonra değerlendirilmiştir.

Tablo 3: 6 aylık-8 yaş arasındaki çocuklarda elde edilen immünojenisite sonuçları

Antijen Suş	6-35 aylık N=341	3- 8 yaş
GMT (%95 GA)		
A (H1N1)	641 (547; 752)	971 (896; 1052)
A (H3N2)	1,071(925; 1241)	1568 (1451; 1695)
B (Victoria)	623 (550; 706)	1050 (956; 1154)
B (Yamagata) ^{(a) (f)}	1,010 (885; 1153)	1173 (1078; 1276)
SC %'si (%95 GA) ^(g)		
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) (f)}	96,8 (94,3; 98,4)	88,5 (86,2; 90,6)
GMTR (%95 GA) ^(h)		
A (H1N1)	36,6 (30,8; 43,6)	6,86 (6,24; 7,53)
A (H3N2)	42,6 (35,1; 51,7)	7,49 (6,72; 8,35)
B (Victoria)	100 (88,9; 114)	17,1 (15,5; 18,8)
B (Yamagata) ^{(a) (f)}	93,9 (79,5; 111)	25,3 (22,8; 28,2)

N: değerlendirilen sonlanım noktasına ilişkin verileri mevcut olan gönüllü sayısı

GMT: Geometrik Ortalama Titre; GA: Güven Aralığı;

(a) 3-8 yaş grubu için N=862

(b) Serokonversiyon veya önemli artış: Aşı uygulamasından önceki titresi <10 (1/dil) olan gönüllüler için, aşı uygulamasından sonraki titresi ≥40 (1/dil) olan gönüllü oranı ve aşı uygulamasından önceki titresi ≥10 (1/dil) olan gönüllüler için, aşı uygulamasından önceki ve sonraki titre arasında ≥ dört kat artış elde edilen gönüllü oranı

(c) GMTR: Bireysel titre oranlarının (aşı uygulamasından sonraki/önceki titreler) geometrik ortalaması

Bu immünojenisite verileri bu popülasyonda aşı etkililik mevcut verilerine ek olarak destekleyici bilgi sağlamıştır (Bkz. VAXIGRIP TETRA'nın etkililiği).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Geçerli değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Konvansiyonel tekrarlanan doz toksisitesi ve lokal toksisite çalışmaları, üreme ve gelişim toksisitesi ve güvenlik farmakolojisi çalışmalarına dayanan klinik dışı veriler, insanlar için özel bir tehlike göstermemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tampon Çözeltilisi:

- Sodyum klorür
- Potasyum klorür
- Disodyum fosfat dihidrat
- Potasyum dihidrojen fosfat
- Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, geçimlilik araştırmaları mevcut olmadığından, başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

12 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız. Işıktan korumak için enjektörü dış ambalajının içinde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Piston tıpalı (klorobutil veya bromobutil elastomer) ve iğneli kullanıma hazır enjektör (tip I cam) içinde 0,5 mL'lik süspansiyon - 1'lik ya da 10'luk.

Tüm ambalaj büyüklükleri pazara sunulmamış olabilmektedir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanmadan önce aşının oda sıcaklığına ulaşması beklenmelidir.

Kullanmadan önce çalkalayınız. Uygulamadan önce görsel olarak inceleyiniz.

Süspansiyonun içinde yabancı partiküllerin mevcut olması halinde, aşı kullanılmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” gerekliliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Pasteur Aşı Tic. A.Ş.
Büyükdere cad. No:193 Kat:7
34394 Levent-Şişli /Istanbul
Tel: 0 212 339 10 00
Fax: 0 212 339 13 80

8. RUHSAT NUMARASI:

2017/499

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.07.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ