

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VaxigripTetra, süstesuspensioon süstlis  
Neljavalentne gripivaktsiin (purustatud viirus, inaktiveeritud)

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Gripiviiruse (inaktiveeritud, purustatud) järgmised tüved\*:

A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 - sarnane tüvi (A/Brisbane/02/2018, IVR-190)  
..... 15 mikrogrammi HA\*\*

A/Kansas/14/2017 (H3N2) - sarnane tüvi (A/Kansas/14/2017, NYMC X-327)  
..... 15 mikrogrammi HA\*\*

B/Colorado/06/2017 - sarnane tüvi (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A)..... 15 mikrogrammi HA\*\*

B/Phuket/3073/2013 - sarnane tüvi (B/Phuket/3073/2013, metsikut tüüpi)..... 15 mikrogrammi HA\*\*

0,5 ml annuse kohta

\* kasvatatud nakatamata kanade viljastatud munades

\*\* hemaglutiniin

Vaktsiin vastab Maailma Terviseorganisatsiooni soovitudele (põhjapoolkerale) ja Euroopa Liidu otsusele hooajaks 2019/2020.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

VaxigripTetra võib sisaldada mikrokogustes muna (nt ovalbumiini) ning neomütsiini, formaldehüüdi ja oktoksinool-9, mida kasutatakse tootmisprotsessis (vt lõik 4.3).

### 3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon süstlis.

Vaktsiin on pärast kerget loksutamist värvitu veiklev vedelik.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

VaxigripTetra on näidustatud vaktsiinis sisalduva A-gripiviiruse kahe alatüübi ja B-gripiviiruse kahe tüübi poolt põhjustatud gripivastaseks profülaktikaks:

- täiskasvanute, sh rasedate, ja alates 6 kuu vanuste ning vanemate laste aktiivne immuniseerimine,
- imiku(te) passiivne kaitse alates sünnist kuni alla 6 kuu vanuseni, pärast raseda naise vaktsineerimist (vt lõigud 4.4, 4.6 ja 5.1).

VaxigripTetra kasutamisel tuleb lähtuda kohalikest kehtivatest immuniseerimisjuhenditest.

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

### Annustamine

Tuginedes kliinilisele kogemusele kolmevalentsete vaktsiinidega, on soovitatav iga-aastane revaktsineerimine gripivaktsiiniga, arvestades vaktsiiniga saadava immuunsuse kestust ja seda, et ringlevad gripiviiruse tüved võivad aastast aastasse muutuda.

Täiskasvanud: üks 0,5 ml annus.

### *Lapsed*

- Lapsed vanuses 6 kuud kuni 17 aastat: üks 0,5 ml annus.  
Alla 9 aasta vanustele lastele, keda ei ole varem vaktsineeritud, tuleb vähemalt 4-nädalase vahega manustada veel teine 0,5 ml annus.
- Alla 6 kuu vanused imikud: VaxigripTetra manustamise (aktiivne immuniseerimine) ohutus ja efektiivsus ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.  
Passiivne kaitse: üks 0,5 ml annus, mis on manustatud rasedatele naistele, võib kaitsta imikuid sünnist kuni alla 6 kuu vanuseni; siiski ei pruugi kõigil imikutel passiivset kaitset tekkida (vt lõik 5.1).

### Manustamisviis

Vaktsiini tuleb manustada intramuskulaarse või subkutaanse süstina.

Eelistatud koht intramuskulaarseks süsteks lastel alates 6-ndast elukuust kuni 35. elukuuni on reie anterolateraalne osa (või deltalihas, kui lihasmassi on piisavalt) või deltalihas lastel alates 36-ndast elukuust ja täiskasvanutel.

*Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid*  
Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete või jääkide, nagu muna (ovalbumiin, kanavalgud), neomütsiini, formaldehüüdi ja oktoksinool-9 suhtes.

Vaktsineerimine tuleb edasi lükata mõõduka või kõrge palavikuga haiguse või ägeda haigestumise korral.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Nagu kõikide süstitavate vaktsiinide puhul, peab sobiv ravi ning järelevalve olema kohe kättesaadav juhaks, kui pärast vaktsiini manustamist peaks tekkima anafülaktiline reaktsioon.

VaxigripTetra't ei tohi mitte mingil juhul manustada intravaskulaarselt.

Nagu kõigi intramuskulaarselt süstitavate vaktsiinide puhul, tuleb ka seda vaktsiini manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on trombotsütoopenia või veritsemishäire, kuna intramuskulaarse manustamise järel võib neil isikutel tekkida veritsus.

Pärast või isegi enne ükskõik missugust vaktsineerimist võib tekkida süngoop (minestamine), psühhogeense reaktsiooni tõttu nõelatorkele. Oluline on rakendada meetmeid minestamisest tingitud vigastuste vältimiseks ja minestamise reaktsioonide raviks.

VaxigripTetra on ette nähtud kaitseks nende gripiviiruse tüvede eest, millest vaktsiin on valmistatud.

Nagu iga vaktsiini puhul, ei pruugi vaktsineerimine VaxigripTetra'ga kaitsta kõiki vaktsineerituid.

Kõigil alla 6 kuu vanustel imikutel, kes on sündinud naistel, keda vaktsineeriti raseduse ajal, ei pruugi passiivset kaitset tekkida (vt lõik 5.1).

Endogeense või iatogeense immuunsupressiooniga patsientide vastus antikehadele võib olla ebapiisav.

*Seroloogiliste uuringute häirimine*

Vt lõik 4.5.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

VaxigripTetra'ga ei ole koostoimeuuringuid teostatud.

Vaxigrip'iga saadud kliiniliste kogemuste kohaselt võib VaxigripTetra't manustada samaaegselt teiste vaktsiinidega. Samaaegsel manustamisel tuleb kasutada eraldi süstekohti ja eraldi süstlaid.

Immuunvastus võib olla väiksem, kui patsient saab samaaegselt immuunsupressiivset ravi.

Pärast gripi vastu vaktsineerimist on esinenud valepositiivseid vastuseid seroloogilistele analüüsidele, milles kasutatakse ELISA-meetodit HIV1, C-hepatiidi ja eriti HTLV1-vastaste antikehade määramiseks. Western Bloti meetodiga on võimalik ELISA-meetodi valepositiivne tulemus ümber lükata. Ajutised valepositiivsed vastused võivad olla tingitud IgM vastusest vaktsineerimisele.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Rasedatel naistel on suur risk gripi tüsistuste tekkeks, sealhulgas enneaegsed sünnitusvalud ja sünnitus, haiglaravi ja surm: rasedad naised peaksid saama gripivaktsiini.

VaxigripTetra't võib kasutada kogu raseduse vältel. Inaktiveeritud gripivaktsiini kohta on rohkem ohutusandmeid saadaval teise ja kolmanda trimestri kohta, võrreldes esimese trimestriga; siiski andmed inaktiveeritud gripivaktsiinide, sealhulgas Vaxigrip'i (kolmevalentne inaktiveeritud gripivaktsiin) kasutamise kohta maailmas ei näita, et vaktsiinil oleks kahjulikke toimeid lootele või emale.

Nelja kliinilise uuringu andmed kolmevalentse inaktiveeritud gripivaktsiiniga (tiomersaalivaba koostisega Vaxigrip), mida manustati rasedatele naistele teise või kolmanda trimestri jooksul (hõlmas üle 5000 raseduse ja üle 5000 elussünni, millele järgnes ligikaudu 6 kuud pärast sündi), ei näidanud, et vaktsiinil oleks kahjulikke toimeid lootele, vastsündinule, imikule ega emale.

Lõuna-Aafrikas ja Nepaalis läbiviidud kliiniliste uuringute tulemuste põhjal ei täheldatud Vaxigrip'i ja platseeborühma vahel olulisi erinevusi lootele, vastsündinule, imikule ja emale (sealhulgas raseduse iseeneslik katkemine, surnultsünd, enneaegne sünd, madal sünnikaal).

Malis läbiviidud uuringu tulemused ei näidanud olulisi erinevusi Vaxigrip'i ja kontrollvaktsiini (neljavalentne meningokoki konjugeeritud vaktsiin) tulemuste vahel enneaegse sünni, surnultsünni ja madala sünnikaalu/gestatsiooniperioodile vastavast kaalust väiksema kaalu osas.

Lisateavet vaata lõikudest 4.8 ja 5.1.

VaxigripTetra üks loomkatse ei näidanud otsest ega kaudset kahjulikku toimet tiinusele, embrüo/loote arengule ega varajasele postnataalsele arengule.

## Imetamine

VaxigripTetra't võib kasutada imetamise ajal.

## Fertiilsus

Fertiilsuse andmed inimeste kohta puuduvad. VaxigripTetra üks loomkatse ei näidanud kahjulikke toimeid emasloomade fertiilsusele.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

VaxigripTetra ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### a. Ohutusprofiili kokkuvõte

VaxigripTetra ohutust hinnati kuues kliinilises uuringus, milles manustati 3040 täiskasvanule vanuses 18 kuni 60 aastat, 1392 eakale vanuses üle 60 aasta ja 429 lapsele vanuses 9 kuni 17 aastat üks VaxigripTetra annus ning 884 lapsele vanuses 3 kuni 8 aastat manustati üks või kaks VaxigripTetra annust olenevalt nende varasemast gripivastasest vaktseerimisest ning 1614 lapsele vanuses 6 kuni 35 elukuud manustati kaks VaxigripTetra annust (0,5 ml).

Enamik reaktsioone tekkis tavaliselt esimese 3 päeva jooksul pärast vaktseerimist ning kadus spontaanselt 1 kuni 3 päeva jooksul pärast tekkimist. Need reaktsioonid olid intensiivsusest kerged.

Kõige sagedamini esinenud vaktseerimisjärgne reaktsioon kõigis rühmades, sh kogu 6 kuni 35 kuu vanuste laste rühmas, oli valu süstekohal (lastel vanuses 3 kuni 17 aastat ja täiskasvanutel 52,8% kuni 56,5%, 6 kuni 35 kuu vanustel lastel 26,8% ja eakatel 25,8%). Alla 24 kuu vanuste laste alarühmas oli kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeks ärritus (32,3%).

24 kuni 35 kuu vanuste laste alarühmas oli kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeks halb enesetunne (26,8%).

Teised kõige sagedamini esinenud vaktseerimisjärgsed reaktsioonid olid:

- Täiskasvanutel: peavalu (27,8%), lihasvalu (23%) ja halb enesetunne (19,2%).
- Eakatel: peavalu (15,6%) ja lihasvalu (13,9%).
- Lastel vanuses 9 kuni 17 aastat: lihasvalu (29,1%), peavalu (24,7%), halb enesetunne (20,3%) ja turse süstekohal (10,7%).
- Lastel vanuses 3 kuni 8 aastat: halb enesetunne (30,7%), lihasvalu (28,5%), peavalu (25,7%), turse süstekohal (20,5%), erütem süstekohal (20,4%), süstekoha kõvastumine (16,4%), värisemine (11,2%).
- Kõikidel lastel vanuses 6 kuni 35 kuud: palavik (20,4%) ja süstekoha erütem (17,2%).
- Lastel vanuses alla 24 kuud: söögiisu kaotus (28,9%), ebatavaline nutt (27,1%), oksendamine (16,1%) ja uimasus (13,9%).
- Lastel vanuses 24 kuni 35 kuud: peavalu (11,9%) ja müalgia (11,6%).

Eakatel esines kõrvaltoimeid üldiselt harvemini kui täiskasvanutel ja lastel.

### b. Kõrvaltoimete koondtabel

Allpool on kokkuvõtlikult esitatud kõrvaltoimete esinemissagedused, mis registreeriti VaxigripTetra'ga vaktseerimise järel kliiniliste uuringute käigus.

Kõrvaltoimed on järjestatud esinemissageduse järgi, kasutades järgmist liigitust:

väga sage ( $\geq 1/10$ );

sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ );

aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ );

harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ );

väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

## Täiskasvanud ja eakad

Allpool toodud ohutusprofiil põhineb andmetel, mis on saadud 3040 täiskasvanu kohta vanuses 18 kuni 60 aastat ja 1392 eaka kohta vanuses üle 60 eluaasta.

<b>KÕRVALTOIMED</b>	<b>ESINEMISSAGEDUS</b>
<b><i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i></b>	
Lümfadenopaatia <sup>(1)</sup>	Aeg-ajalt
<b><i>Immuunsüsteemi häired</i></b>	
Ülitundlikkus <sup>(1)</sup> , allergilised reaktsioonid, nt erüteem, nõgestõbi <sup>(1)</sup> , sügelus <sup>(2)</sup> , generaliseerunud sügelus <sup>(1)</sup> , allergiline dermatiit <sup>(1)</sup> , angioödeem <sup>(1)</sup>	Harv
<b><i>Närvisüsteemi häired</i></b>	
Peavalu	Väga sage
Pearinglus <sup>(3)</sup>	Aeg-ajalt
Unisus, paresteesia	Harv
<b><i>Vaskulaarsed häired</i></b>	
Kuumahood <sup>(4)</sup>	Aeg-ajalt
<b><i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i></b>	
Düspnoe <sup>(1)</sup>	Harv
<b><i>Seedetrakti häired</i></b>	
Kõhulahtisus, iiveldus <sup>(5)</sup>	Aeg-ajalt
<b><i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i></b>	
Hüperhidroos	Harv
<b><i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i></b>	
Lihavalu	Väga sage
Liigesevalu <sup>(1)</sup>	Harv
<b><i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i></b>	
Halb enesetunne <sup>(6)</sup>	Väga sage
Valu süstekohal	
Värisemine, palavik <sup>(2)</sup>	Sage
Erüteem süstekohal, turse süstekohal, süstekoha kõvastumine	
Väsimus	Aeg-ajalt
Ekhümoos süstekohal, sügelus süstekohal, soojatunne süstekohal	
Asteenia, gripilaadne haigus	Harv
Ebamugavustunne süstekohal <sup>(1)</sup>	

<sup>(1)</sup> Täiskasvanutel    <sup>(2)</sup> Eakatel aeg-ajalt    <sup>(3)</sup> Täiskasvanutel harv    <sup>(4)</sup> Eakatel    <sup>(5)</sup> Eakatel harv    <sup>(6)</sup> Eakatel sage

## Lapsed

Allpool esitatud ohutusprofiil põhineb andmetel 429 lapse kohta vanuses 9 kuni 17 aastat, kellele manustati üks VaxigripTetra annus, ja 884 lapse kohta vanuses 3 kuni 8 aastat, kellele manustati üks või kaks VaxigripTetra annust olenevalt nende varasemast gripivastasest vaktsineerimisest.

KÕRVALTOIMED	ESINEMISSAGEDUS
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Trombotsütopeenia <sup>(1)</sup>	Aeg-ajalt
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Virisemine <sup>(2)</sup> , rahutus <sup>(2)</sup>	Aeg-ajalt
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Peavalu	Väga sage
Pearinglus <sup>(2)</sup>	Aeg-ajalt
<b>Seedetrakti häired</b>	
Kõhulahtisus, oksendamine <sup>(2)</sup> , valu ülakõhus <sup>(2)</sup>	Aeg-ajalt
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	
Lihavalu	Väga sage
Liigesevalu <sup>(2)</sup>	Aeg-ajalt
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Halb enesetunne, värisemine <sup>(3)</sup> Valu süstekohal, turse süstekohal, erüteem süstekohal <sup>(3)</sup> , süstekoha kõvastumine <sup>(3)</sup>	Väga sage
Palavik Süstekoha ekhümoos	Sage
Väsimus <sup>(2)</sup> Soojatunne süstekohal <sup>(2)</sup> , süstekoha sügelus <sup>(4)</sup>	Aeg-ajalt

<sup>(1)</sup> Esines tühel 3-aastaselt lapsel

<sup>(2)</sup> Esines lastel vanuses 3 kuni 8 aastat

<sup>(3)</sup> Sage lastel vanuses 9 kuni 17 aastat

<sup>(4)</sup> Esines lastel vanuses 9 kuni 17 aastat

Allpool esitatud ohutusprofiil põhineb andmetel 1614 lapse kohta vanuses 6 kuni 35 elukuud, kellele manustati kaks VaxigripTetra annust.

KÕRVALTOIMED	ESINEMISSAGEDUS
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Ülitundlikkus	Aeg-ajalt
Allergilised reaktsioonid, nagu generaliseerunud sügelus, papulaarne lööve	Harv
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Peavalu <sup>(1)</sup>	Väga sage
<b>Seedetrakti häired</b>	
Oksendamine <sup>(2)</sup>	Väga sage
Kõhulahtisus	Aeg-ajalt
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	
Lihavalu <sup>(3)</sup>	Väga sage
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Ärrituvus <sup>(4)</sup> , söögiisu kaotus <sup>(4)</sup> , ebatavaline nutt <sup>(5)</sup> , halb enesetunne <sup>(3)</sup> , palavik, uimasus <sup>(5)</sup> , valu/hellus süstekohal, erüteem süstekohal	Väga sage
Värisemine <sup>(1)</sup> Süstekoha kõvastumine, turse süstekohal, ekhümoos süstekohal	Sage
Lööve süstekohal, sügelus süstekohal, gripilaadne haigus	Harv

<sup>(1)</sup> Teatatud 24 kuu vanustel ja vanematel lastel

<sup>(2)</sup> Aeg-ajalt 24 kuu vanustel ja vanematel lastel

<sup>(3)</sup> Harv alla 24 kuu vanustel lastel

<sup>(4)</sup> Harv 24 kuu vanustel ja vanematel lastel

<sup>(5)</sup> Teatatud alla 24 kuu vanustel lastel

Lastel vanuses 6 elukuud kuni 8 aastat oli VaxigripTetra ohutusprofiil pärast esimest ja teist süsti sarnane, kusjuures täheldati, et 6 kuni 35 kuu vanustel lastel oli kõrvaltoimete esinemissagedus pärast teist süsti väiksem, võrreldes esimese süstiga.

### c. Võimalikud kõrvaltoimed

VaxigripTetra turuletulekujärgsed ohutusandmed puuduvad.

Kuid Vaxigrip'i kasutamisel kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid, mida võib esineda ka VaxigripTetra't saavatel isikutel.

- **Immuunsüsteemi häired**

Rasked allergilised reaktsioonid: šokk

Allergilised reaktsioonid: lööve, generaliseerunud erüteem.

- **Närvisüsteemi häired**

Guillain-Barre sündroom (GBS), neuriit, neuralgia, krambid, entsefalomüeliit.

- **Vaskulaarsed häired**

Vaskuliit, näiteks Henochi-Schönleini purpur, teatud juhtudel koos mööduva neerufunktsiooni häirega.

d. Teised erirühmad

VaxigripTetra ohutusprofiil kaasnevate haigustega kliinilistes uuringutes osalejatel, milliseid oli piiratud arv, ei erinenud üldisel populatsioonil täheldatust. Peale selle ei esinenud ka neerusiirdamise patsientidel ja astma patsientidel Vaxigrip'iga läbiviidud uuringutes Vaxigrip'i ohutusprofiilis neis rühmades olulisi erinevusi.

Lõuna-Aafrikas ja Malis rasedatel naistel läbiviidud kliinilistes uuringutes, kellele manustati Vaxigrip'i (vt lõigud 4.6 ja 5.1), teatati pärast vaktsiini manustamist 7 päeva jooksul tekkivatest oodatavatest lokaalsetest ja süsteemsetest reaktsioonidest, mille esinemissagedus vastas Vaxigrip'iga täiskasvanute populatsioonis läbiviidud kliinilistes uuringutes teatatud reaktsioonide esinemissagedusele. Lõuna-Aafrikas läbiviidud uuringus esines nii HIV-negatiivsetel kui ka HIV-positiivsetel kohortidel lokaalseid reaktsioone sagedamini Vaxigrip'i rühmas kui platseeborühmas. Teisi olulisi erinevusi oodatavate reaktsioonide osas nii Vaxigrip'i kui platseeborühma kohortide vahel ei esinenud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Ei ole VaxigripTetra puhul dokumenteeritud. Teatatud on soovitatud annusest suurema Vaxigrip'i annuse manustamisest (üleannustamine). Tekkinud kõrvaltoimed olid kooskõlas Vaxigrip'i teadaoleva ohutusprofiiliga.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gripivaktsiin, ATC-kood: J07BB02.

Toimemehhanism

VaxigripTetra tekitab aktiivse immunisatsiooni viiruses sisalduva nelja gripiviiruse tüve vastu (kaks A-alatüüpi ja kaks B-tüüpi).

VaxigripTetra kutsub esile humoraalsete antikehade tekkimise hemaglutiniiniinide vastu 2 kuni 3 nädala jooksul. Need antikehad neutraliseerivad gripiviirusi.

Hemaglutinatsiooni inhibitsiooni (*hemagglutination-inhibition*, HAI) antikehade tiitri konkreetsed tasemed pärast inaktiveeritud gripiviiruse vaktsiinidega vaktsineerimist ei ole grippi haigestumise

vastase kaitsega korrelatsioonis, kuid vaktsiini aktiivsuse määrana on kasutatud HAI-antikehade tiitreid. Mõningates inimeste provokatsiooniuuringutes on HAI antikehade tiitreid  $\geq 1:40$  seostatud grippi haigestumise vastase kaitsega kuni 50%-l uuringus osalejatest.

Kuna gripiviirused arenevad pidevalt edasi, vaatab Maailma Terviseorganisatsioon vaktsiini valitavad viirusetüved igal aastal läbi.

VaxigripTetra'ga iga-aastast revaktsineerimist ei ole uuritud. Kuid tuginedes kliinilisele kogemusele kolmevalentsete vaktsiinidega, on soovitatav iga-aastane revaktsineerimine gripivaktsiiniga, arvestades vaktsiiniga saadava immuunsuse kestust ja seda, et ringlevad gripiviiruse tüved võivad aastast aastasse muutuda.

### VaxigripTetra efektiivsus

#### *Lapsed*

- Lapsed vanuses 6 kuni 35 elukuud (aktiivne immuniseerimine):

Neljas regioonis (Aafrika, Aasia, Lõuna-Ameerika ja Euroopa) viidi läbi nelja gripihooaja jooksul randomiseeritud platseebokontrolliga uuring rohkem kui 5400-l lapsel vanuses 6 kuni 35 elukuud, kes said kaks VaxigripTetra (N=2722) annust (0,5 ml) või platseebot (N=2717) 28-päevase vahega. Uuringus hinnati VaxigripTetra efektiivsust laboratoorselt kinnitatud gripi ennetamisel, mis on põhjustatud mis tahes A ja/või B-tüve poolt ning vaktsiinis sisalduvate sarnaste tüvede (määratud järjestamisel) poolt.

Laboratoorselt kinnitatud gripp defineeriti kui gripilaadne haigus [palavik  $\geq 38$  °C (mis kestab vähemalt 24 tundi), millega esines samaaegselt vähemalt üks järgmistest sümptomitest: köha, ninakinnisus, rinorröa, farüngiit, otitiit, oksendamine või kõhulahtisus], mis on laboratoorselt kinnitatud pöördtranskriptaasi polümeraasi ahelreaktsiooniga (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*, RT-PCR)) ja/või viiruse kultuuri järgi.

**Tabel 1. Gripi esinemise määrad ja VaxigripTetra efektiivsus laboratoorselt kinnitatud gripilaadse haiguse suhtes lastel vanuses 6 kuni 35 elukuud**

	Vaxigrip Tetra (N=2584)		Platseebo (N=2591)		Efektiivsus % (2-poolne 95% CI)
	n	Gripi esinemise määr (%)	n	Gripi esinemise määr (%)	
<b>Laboratoorselt kinnitatud gripilaadne haigus, mille on põhjustanud:</b>					
- mis tahes A või B gripi tüvi	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24; 61,66)
- viirusetüved, mis on sarnased vaktsiinis sisalduvate tüvedega	26	1,01	85	3,28	69,33 (51,93; 81,03)

N: analüüsitud laste arv (koguhulk)

n: kriteeriumitele vastavate osalejate arv

CI: usaldusvahemik

Lisaks näitas eelnevalt defineeritud täiendav analüüs, et VaxigripTetra ennetas 56,6% (usaldusvahemik 95%: 37,0; 70,5) rasketest laboratoorselt kinnitatud mis tahes tüve poolt põhjustatud gripijuhtudest ja 71,7% (usaldusvahemik 95%: 43,7; 86,9) rasketest laboratoorselt kinnitatud gripijuhtudest, mis olid põhjustatud vaktsiiniga sarnaste tüvede poolt. Samuti esines VaxigripTetra't saanud osalejatel 59,2% (usaldusvahemik 95%: 44,4; 70,4) väiksema tõenäosusega meditsiinilist sekkumist vajavat grippi, võrreldes platseebot saanud osalejatega.

Raske laboratoorselt kinnitatud gripp defineeriti kui laboratoorselt kinnitatud gripilaadne haigus (kinnitatud RT-PCR-ga ja/või viiruse kultuuri järgi), kui esines vähemalt üks järgmistest asjaoludest:



- palavik üle 39,5 °C alla 24 kuu vanustel osalejatel või 39,0 °C või rohkem 24 kuu vanustel ja vanematel osalejatel;
- ja/või vähemalt üks oluline gripilaadse haiguse sümptom, mis takistab igapäevast tegevust (köha, ninakinnisus, rinorröa, farüngiit, otiit, oksendamise, kõhulahtisus);
- ja/või üks järgmistest nähtudest: äge keskkõrvapõletik, äge alumiste hingamisteede infektsioon (pneumoonia, bronhioliit, bronhiit, kõripõletik), hospitaliseerimine.

- Lapsed vanuses 3 kuni 8 aastat (aktiivne immuniseerimine):

Põhinedes 3 kuni 8 aasta vanustel lastel täheldatud immuunvastustele on VaxigripTetra efektiivsus selles populatsioonis eeldatavalt vähemalt sarnane efektiivsusega, mida täheldati 6 kuni 35 kuu vanustel lastel (vt lõik “Lapsed vanuses 6 kuni 35 elukuud” eespool ja lõik “VaxigripTetra immunogeensus” allpool).

- Alla 6 kuu vanused imikud, kes sündisid vaksineeritud rasedatele naistele (passiivne kaitse):  
Alla 6 kuu vanustel imikutel esineb kõrge risk haigestuda grippi, mille tulemusena võib tõusta haiglaravi vajadus, siiski ei ole gripivaktsiinid selles vanuserühmas aktiivseks immuniseerimiseks näidustatud.

Imikutel, kes sündisid naistel, kes said raseduse teise või kolmanda trimestri jooksul ühekordse 0,5 ml VaxigripTetra annuse, ei ole ravimi efektiivsust uuritud; siiski oli imikutel, kes sündisid naistel, kes said raseduse teise või kolmanda trimestri jooksul ühekordse kolmevalentse inaktiveeritud gripivaktsiini (Vaxigrip) 0,5 ml annuse, näha ravimi toimet kliinilistes uuringutes, mida võib seostada VaxigripTetra'ga.

Nendes uuringutes ei ole uuritud kolmevalentse inaktiveeritud gripivaktsiini (Vaxigrip) efektiivsust imikutel pärast rasedate vaksineerimist esimesel trimestril. Vajalikku gripivaktsiini ei tohiks esimese trimestri jooksul edasi lükata (vt lõik 4.6).

Malis, Nepaalis ja Lõuna-Aafrikas rasedatel naistel läbiviidud randomiseeritud kontrollitud IV faasi kliinilistes uuringutes sai raseduse teisel või kolmandal trimestril ligikaudu 5000 rasedat naist Vaxigrip'i (kolmevalentne tiomersaalivaba gripivaktsiin) ja ligikaudu 5000 rasedat naist platseebot või kontrollvaktsiini (neljavalentne meningokoki konjugeeritud vaktsiin). Kõigis kolmes uuringus hinnati vaktsiini efektiivsust laboratoorselt kinnitatud gripi vastu rasedatel naistel teisese tulemusnäitajana. Malis ja Lõuna-Aafrikas läbiviidud uuringud näitasid Vaxigrip'i efektiivsust rasedatel naistel gripi preventtsioonis pärast vaksineerimist nende raseduse trimestrite jooksul (vt tabel 2). Nepaalis läbiviidud uuringus Vaxigrip'i efektiivsust rasedatel naistel gripi preventtsioonis pärast vaksineerimist nende raseduse trimestrite jooksul ei näidatud.

**Tabel 2:** Gripi esinemise määrad ja Vaxigrip'i efektiivsus laboratoorselt kinnitatud gripi suhtes rasedatel naistel

	Gripi esinemise määr (mistahes A või B gripi tüvi) % (n/N)		Vaxigrip'i efektiivsus % (95% CI)
	TIV	Kontroll*	
<b>Mali</b>	0,5 (11/2; 108)	1,9 (40/2; 085)	70,3 (42,2 kuni 85,8)
	TIV	Platseebo	
<b>Lõuna-Aafrika</b>	1,8 (19/1; 062)	3,6 (38/1; 054)	50,4 (14,5 kuni 71,2)

\* meningokoki vaktsiin

N: analüüsitud rasedate arv

n: laboratoorselt kinnitatud gripiga osalejate arv

CI: usaldusvahemik

Malis, Nepaalis ja Lõuna-Aafrikas läbiviidud samas randomiseeritud kontrollitud IV faasi kliinilistes uuringutes, kus osales 4530 imikut 4898-st (92%), kes olid sündinud rasedatele naistele, kes said raseduse teise või kolmanda trimestri jooksul Vaxigrip'i (kolmevalentne tiomersaalivaba gripivaktsiin)

ja 4532 imikut 4868-st (93%), kes olid sündinud rasedatel naistel, kes said raseduse teise või kolmanda trimestri jooksul platseebot või kontrollvaktsiini (neljavalentne meningokoki konjugeeritud vaktsiin) (vt tabel 3), imikuid jälgiti ligikaudu kuni 6 kuu vanuseni.

Need uuringud kinnitasid Vaxigrip'i efektiivsust gripi preventseerimiseks imikutel alates sünnist kuni ligikaudu 6 kuu vanuseni pärast naiste vaktsineerimist nende raseduse trimestrite jooksul. Raseduse esimese trimestriga naisi ei kaasatud nendes uuringutesse, mistõttu ei olnud võimalik hinnata Vaxigrip'i efektiivsust esimesel trimestril vaktsineeritud emadele sündinud imikutel.

**Tabel 3:** Gripi esinemise määrad ja Vaxigrip'i efektiivsus laboratoorselt kinnitatud gripi suhtes imikutel, kelle ema vaktsineeriti raseduse ajal

	Gripi esinemise määr (mistahes A või B gripi tüvi) % (n/N)		Vaxigrip'i efektiivsus % (95% CI)
	TIV	Kontroll*	
<b>Mali</b>	2,4 (45/1; 866)	3,8 (71/1; 869)	37,3 (7,6 kuni 57,8)
	TIV	Platseebo	
<b>Nepaal</b>	4,1 (74/1; 820)	5,8 (105/1; 826)	30,0 (5 kuni 48)
<b>Lõuna-Aafrika</b>	1,9 (19/1; 026)	3,6 (37/1; 023)	48,8 (11,6 kuni 70,4)

\* meningokoki vaktsiin

N: analüüsitud imikute arv

n: laboratoorselt kinnitatud gripiga osalejate arv

CI: usaldusvahemik

Efektiivsuse andmed näitavad, et vaktsineeritud emadele sündinud imikute kaitse väheneb pärast sündi.

Lõuna-Aafrikas läbiviidud uuringus oli vaktsiini efektiivsus kõige kõrgem 8-nädalaste või nooremate imikute seas (85,8% [95% CI, 38,3 kuni 98,4]) ja vähenes aja jooksul; >8 kuni 16 nädala vanustel imikutel oli vaktsiini efektiivsus 25,5% (95% CI, -67,9 kuni 67,8) ja >16 kuni 24 nädala vanustel imikutel 30,4% (95% CI, -154,9 kuni 82,6).

Malis läbiviidud uuringus esines ka Vaxigrip'il suurem efektiivsus imikutel esimese 4 kuu jooksul pärast sündi, kusjuures madalam efektiivsus on 5. jälgimiskuul ja märgatav langus 6. kuul, kus kaitse ei olnud enam ilmne.

Gripi preventseerimisele võib oodata ainult siis, kui imiku(te)le toimivad emale manustatud vaktsiini kaudu vaktsiinis sisalduvad gripiviiruse tüved.

### VaxigripTetra immunogeensus

Kliinilistes uuringutes täiskasvanutega vanuses 18 kuni 60 aastat, eakatega vanuses üle 60 aasta, lastega vanuses 3 kuni 8 aastat ning 6 kuni 35 kuud hinnati VaxigripTetra immuunvastust HAI geomeetrilise keskmise antikehade tiitri (*geometric mean antibody titer*, GMT) järgi 21. päeval (täiskasvanute puhul) ja 28. päeval (laste puhul), HAI serokonversiooni määra (tiitri pöördväärtuse neljakordne suurenemine või muutus tuvastamatust [ $<10$ ] tiitri pöördväärtuseni  $\geq 40$ ) ning HAI-GMTR suhte järgi (vaktsineerimisjärgsed/-eelsed tiitrid).

Ühes kliinilises uuringus täiskasvanutega vanuses 18 kuni 60 aastat ja lastega vanuses 9 kuni 17 aastat kirjeldati VaxigripTetra immuunvastust HAI-GMT põhjal 21. päeval. Teises kliinilises uuringus, mis viidi läbi lastega vanuses 9 kuni 17 aastat, kirjeldati VaxigripTetra immuunvastust.

VaxigripTetra kutsus esile olulise immuunvastuse vaktsiinis sisalduvale 4 gripiviiruse tüvele.

## Täiskasvanud ja eakad

VaxigripTetra ühe annuse järgselt tekkinud immuunvastust hinnati kokku 832 täiskasvanul vanuses 18 kuni 60 aastat ja 831 eakal vanuses üle 60 aasta.

Immunogeensusega seotud tulemused on esitatud allpool tabelites:

**Tabel 4. Immunogeensusega seotud tulemused täiskasvanutel vanuses 18 kuni 60 aastat ja eakatel vanuses üle 60 aasta**

Antigeeni tüvi	18 kuni 60 aasta vanused	üle 60 aasta vanused
	N=832	N=831
<b>GMT (95% CI)</b>		
<b>A (H1N1)</b> <sup>(a)(b)</sup>	608 (563;657)	219 (199; 241)
<b>A (H3N2)</b>	498 (459; 541)	359 (329; 391)
<b>B (Victoria)</b>	708 (661; 760)	287 (265; 311)
<b>B (Yamagata)</b>	1715 (1607; 1830)	655 (611; 701)
<b>SC % (95% CI)</b> <sup>(c)</sup>		
<b>A (H1N1)</b> <sup>(a)(b)</sup>	64,1 (60,7; 67,4)	45,6 (42,1; 49,0)
<b>A (H3N2)</b>	66,2 (62,9; 69,4)	47,5 (44,1; 51,0)
<b>B (Victoria)</b>	70,9 (67,7; 74,0)	45,2 (41,8; 48,7)
<b>B (Yamagata)</b>	63,7 (60,3;67,0)	42,7 (39,3; 46,2)
<b>GMTR (95% CI)</b> <sup>(d)</sup>		
<b>A (H1N1)</b> <sup>(a)(b)</sup>	9,77 (8,69; 11,0)	4,94 (4,46; 5,47)
<b>A (H3N2)</b>	10,3 (9,15; 11,5)	5,60 (5,02; 6,24)
<b>B (Victoria)</b>	11,6 (10,4; 12,9)	4,61 (4,18; 5,09)
<b>B (Yamagata)</b>	7,35 (6,66;8,12)	4,11 (3,73; 4,52)

N = tulemusnäitaja suhtes kättesaadavate andmetega uuringus osalejate arv

GMT: geomeetriline keskmine tiiter; CI: usaldusvahemik

(a) 18 kuni 60 aasta vanuste rühm, N=833

(b) Üle 60 aasta vanuste rühm, N=832

(c) SC: serokonversioon või oluline tõus: uuringus osalejatest vaktsineerimiseelse tiitriga <10 (1/dil) nende uuringus osalejate osakaal, kelle vaktsineerimisjärgne tiiter oli ≥40 (1/dil) ning uuringus osalejatest vaktsineerimiseelse tiitriga ≥10 (1/dil) nende uuringus osalejate osakaal, kellel oli vaktsineerimisjärgne tiiter vaktsineerimiseelsest tiitrist ≥ neli korda suurem

(d) GMTR: üksiktiitrite suhete (vaktsineerimisjärgne/-eelne tiiter) geomeetriline keskmine

## Lapsed

- Lapsed vanuses 9 kuni 17 aastat:

Kokku 429 lapsel vanuses 9 kuni 17 aastat, kellele manustati üks VaxigripTetra annus, oli immuunvastus vaktsiinis sisalduvale 4 tüvele sarnane immuunvastusele, mis tekkis täiskasvanutel vanuses 18 kuni 60 aastat.

- Lapsed vanuses 6 kuud kuni 8 aastat:

Kokku 863 lapsele vanuses 3 kuni 8 aastat manustati kas üks või kaks VaxigripTetra annust olenevalt nende varasematest gripivastastest vaktsineerimistest.

Lastel, kellele manustati ühe- või kaheannuseline VaxigripTetra annustamisskeem, tekkis pärast vastava annustamisskeemi lõppu sarnane immuunvastus.

Lisaks Vaxigrip Tetra efektiivsusele hinnati HAI-meetodil 341-l lapsel vanuses 6 kuni 35 kuud lisaks ka kahe 0,5 ml VaxigripTetra annuse järgselt tekkinud immunogeensust 28 päeva pärast viimast VaxigripTetra süsti.

Immunogeensusega seotud tulemused on esitatud tabelis allpool:

**Tabel 5. Immunogeensusega seotud tulemused lastel vanuses 6 kuud kuni 8 aastat**

Antigeeni tüvi	6 kuni 35 kuu vanused N=341	3 kuni 8 aasta vanused N=863
<b>GMT (95% CI)</b>		
<b>A (H1N1)</b>	641 (547; 752)	971 (896; 1052)
<b>A (H3N2)</b>	1071 (925; 1241)	1568 (1,451; 1695)
<b>B (Victoria)</b>	623 (550; 706)	1050 (956; 1,154)
<b>B (Yamagata)<sup>(a)</sup></b>	1010 (885; 1153)	1173 (1078; 1276)
<b>SC % (95% CI)<sup>(b)</sup></b>		
<b>A (H1N1)</b>	90,3 (86,7; 93,2)	65,7 (62,4; 68,9)
<b>A (H3N2)</b>	90,3 (86,7; 93,2)	64,8 (61,5; 68,0)
<b>B (Victoria)</b>	98,8 (97,0; 99,7)	84,8 (82,3; 87,2)
<b>B (Yamagata)<sup>(a)</sup></b>	96,8 (94,3; 98,4)	88,5 (86,2; 90,6)
<b>GMTR (95% CI)<sup>(c)</sup></b>		
<b>A (H1N1)</b>	36,6 (30,8; 43,6)	6,86 (6,24; 7,53)
<b>A (H3N2)</b>	42,6 (35,1; 51,7)	7,49 (6,72; 8,35)
<b>B (Victoria)</b>	100 (88,9; 114)	17,1 (15,5; 18,8)
<b>B (Yamagata)<sup>(a)</sup></b>	93,9 (79,5; 111)	25,3 (22,8; 28,2)

N = uuringus osalejate arv, kelle kohta on vastava tulemusnäitaja jaoks vajalikud andmed

GMT: geomeetriline keskmine tiiter; CI: usaldusvahemik

(a) 3 kuni 8 aasta vanuste rühm, N=862

(b) SC: serokonversioon või oluline tõus: uuringus osalejatest vaksineerimiseelse tiitriga <10 (1/dil) nende uuringus osalejate osakaal, kelle vaksineerimisjärgne tiiter oli ≥40 (1/dil), ning uuringus osalejatest vaksineerimiseelse tiitriga ≥10 (1/dil) nende uuringus osalejate osakaal, kellel oli vaksineerimisjärgne tiiter vaksineerimisest tiitrist ≥ neli korda suurem

(c) GMTR: üksiktiitrite suhete (vaksineerimisjärgne/-eelne tiiter) geomeetriline keskmine

Need immunogeensuse andmed on täiendavaks teabeks lisaks selle populatsiooni kohta saadaolevatele efektiivsuse andmetele (vt VaxigripTetra efektiivsus).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduv- ja paikse toksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse ning farmakoloogilise ohutuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Puhverlahus:

- naatriumkloriid
- kaaliumkloriid
- dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat
- kaaliumdivesinikfosfaat
- süstevesi.

### 6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

1 aasta

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

0,5 ml suspensiooni süstlis (I tüüpi klaas) koos kinnitatud nõelaga, varustatud varbkolvi korgiga (elastomeer klorobutüül või bromobutüül) – pakendi suurus 1, 10 või 20.

0,5 ml suspensiooni süstlis (I tüüpi klaas) ilma nõelata, varustatud varbkolvi korgiga (elastomeer klorobutüül või bromobutüül) – pakendi suurus 1, 10 või 20.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Enne kasutamist tuleb vaktsiinil lasta soojeneda toatemperatuurini.

Enne kasutamist loksutada. Enne manustamist kontrollida visuaalselt.

Vaktsiini ei tohi kasutada, kui suspensioonis on võõrkehi.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Prantsusmaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

919416

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.09.2016.

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

august 2019