

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

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

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

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

A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-(A/Victoria/4897/2022, IVR-238) benzeri suş 15 mikrogram HA**

A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2)-(A/Croatia/10136RV/2023, X-425A) benzeri suş 15 mikrogram HA**

B/Austria/1359417/2021- (B/Michigan/01/2021, yabancı tip) benzeri suş ..15 mikrogram HA**

0,5 mL doz başına

* sağlıklı tavuk sürülerinden elde edilen döllenmiş tavuk yumurtalarında üretilmiştir
** hemaglutinin

Bu aşı, 2025/2026 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 suym...0,5 mL

Yardımcı maddelerin tam listesi için, Bkz. Bölüm 6.1.

VAXIGRIP , eser miktarda ovalbumin (tavuk yumurtası kaynaklı) ve üretim prosesi 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, aşının içeriğinde bulunan iki influenza A virüs alt-tipi ve bir influenza B virüs tipinin neden olduğu influenza hastalığının önlenmesi amacıyla aşağıdaki durumlar için endikedir:

- 6 aylık ve daha büyük çocuklar ve hamile kadınlar dahil erişkinlerin aktif immünizasyonu
- Hamileliği esnasında aşılanmış olan kadınların 6 aylıktan küçük olan bebeklerinde pasif koruma (bkz. Bölüm 4.4, 4.6 ve 5.1).

VAXIGRIP kullanımı için resmi öneriler temel alınmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

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 uygulanmasının (aktif immünizasyon) güvenliliği ve etkililiği henüz saptanmamıştır. Veri mevcut değildir.
Pasif koruma ile ilgili olarak, gebe bir kadına 0,5 mL'lik bir doz uygulanması, bebeğini/bebeklerini doğumundan itibaren ve 6 aylık olana kadar koruyabilir; (bkz. Bölüm 4.4, 4.6 ve 5.1).

Uygulama şekli:

Subkütan enjeksiyon yoluyla da uygulanabilmesine rağmen bu aşının tercih edilen uygulama şekli, intramüsküler enjeksiyon yoludur.

Intramüsküler 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan kişilerdeki güvenliliği ve etkinliliği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

6 aydan küçük çocuklardaki güvenlilik ve etkililiği gösterilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyon için herhangi bir uygulama farklılığı bulunmamaktadır.

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.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Takip edilebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Aşırı Duyarlılık

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

Eşzamanlı hastalık

Orta veya şiddetli ateşli hastalık veya akut hastalık durumunda aşılama ateş düşene kadar ertelenmelidir.

Kullanıma ilişkin alınması gereken önlemler

VAXIGRIP, hiçbir koşulda intravasküler yolla uygulanmamalıdır.

Trombositopeni ve kanama bozuklukları

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.

Senkop (bayılma)

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.

Koruma

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

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

Pasif koruma ile ilgili olarak, hamileliği sırasında aşılanmış olan kadınların bebeklerinde (6 aylıktan küçük olan) her zaman koruma sağlanmayabilir (bkz. Bölüm 5.1).

Bağışıklık Yetmezliği

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

Sodyum ve Potasyum içeriği

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

VAXIGRIP her 0,5 mL'lik dozunda, 1 mmol (39 mg)'dan daha az potasyum içerir; yani aslında potasyum içermez.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

VAXIGRIP, gerektiğinde diğer aşılarla aynı zamanda uygulanabilmektedir.

VAXIGRIP'in diğer aşılarla birlikte uygulanabileceğini gösteren veriler şu aşılar için mevcuttur: pnömokokal polisakkarit aşısı, tetanoz, difteri, boğmaca, çocuk felci aşısı (Tdap-IPV, Repevax) ve zoster aşısı. Birlikte uygulama durumunda, ayrı enjeksiyon yerleri ve ayrı enjektörler kullanılmalıdır.

Hastanın immünoşüpresan tedavi kullanmakta olması durumunda immünolojik yanıt azalabilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyona ilişkin ayrı bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin ayrı bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

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

Doğum kontrolüyle ilgili klinik veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlar erken doğum, hastaneye yatış ve ölüm dahil olmak üzere influenza komplikasyonlarına yönelik yüksek risk altındadır: gebe kadınlara bir grip aşısı uygulanmalıdır.

VAXIGRIP gebeliğin tüm evrelerinde kullanılabilmektedir.

İnaktif influenza aşılarının güvenliği konusunda ikinci ve üçüncü trimester için, birinci trimestere göre daha geniş kapsamlı veri setleri mevcuttur. Tüm dünyada VAXIGRIP ve VAXIGRIP TETRA (kuadrivalan inaktif grip aşısı) dahil inaktif influenza aşılarının kullanımı sonucu elde edilen veriler, aşıya bağlı olabilecek herhangi bir advers fetal ve maternal sonuç göstermemektedir.

Bu durum, VAXIGRIP ve VAXIGRIP TETRA'nın gebe kadınlara ikinci ve üçüncü trimesterleri sırasında uygulandığı bir klinik çalışmada (VAXIGRIP için 116 gebelikte maruziyet ve 119 doğum ve VAXIGRIP TETRA için 230 gebelikte maruziyet ve 231 doğum) gözlenen sonuçlarla tutarlıdır.

Gebe kadınlara ikinci ve üçüncü trimesterleri sırasında VAXIGRIP'in uygulandığı dört klinik çalışmaya ait veriler (5.000'den fazla gebelikte maruziyet ve 5.000'den fazla doğum, doğum sonrası yaklaşık 6 aya kadar takip edilmiştir), aşıya bağlı olabilecek herhangi bir advers fetal, yenidoğan, bebek ve maternal sonuç göstermemiştir.

Güney Afrika ve Nepal'de gerçekleştirilen klinik çalışmalarda VAXIGRIP ve plasebo grupları arasında fetal, yenidoğan, bebek ve maternal sonuçlar açısından (düşük, ölü doğum, erken doğum, düşük doğum ağırlığı dahil) anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.

Mali'de gerçekleştirilen bir çalışmada, VAXIGRIP ve kontrol aşısı (kuadriyalan konjuge meningokok aşısı) grupları arasında, erken doğum oranı, ölü doğum oranı ve düşük doğum ağırlığı/gebelik yaşına göre küçüklük oranı açısından anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.

İlave bilgi için Bölüm 4.8 ve Bölüm 5.1'e bakınız.

Tavşanlarda, VAXIGRIP TETRA (60 mcg toplam miktar HA/doz) ile yürütülen bir üreme çalışmasının sonuçlarından VAXIGRIP (45 mcg toplam miktar HA/doz) için sonuca ulaşılabilir: bu çalışma gebelik, embriyo-fetal gelişim veya erken post-natal gelişim bakımından doğrudan veya dolaylı etkilere işaret etmemiştir.

Laktasyon dönemi

VAXIGRIP emzirme döneminde kullanılabilmektedir.

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

VAXIGRIP'in güvenlik profili, 6 aylıktan itibaren yaklaşık 17.900 katılımcının VAXIGRIP veya VAXIGRIP TETRA uygulandığı 46 klinik çalışmalara ve pazarlama sonrası izleme ait verilere dayanmaktadır.

Advers reaksiyonların çoğu, genellikle aşı uygulamasını takip eden ilk 3 gün içinde ortaya çıkmış ve başlangıcından sonra 1 ila 3 gün içinde spontan olarak düzelmiştir. Bu reaksiyonlar hafif ila orta şiddette ortaya çıkmıştır.

6 ila 35 aylık çocuk grubu da dahil olmak üzere, tüm popülasyonlarda aşı uygulamasından sonra en sık olarak bildirilen advers reaksiyon enjeksiyon yerindeki ağrı olmuştur.

Advers reaksiyonların listesi

Aşağıda sunulan veriler, klinik araştırmalar ve dünya çapındaki pazarlama sonrası deneyim sırasında VAXIGRIP ve/veya VAXIGRIP TETRA aşı 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 ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$);

Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$);

Çok seyrek ($< 1/10.000$),

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Yetişkinler ve yaşlı bireyler

Güvenlilik profili;

- 8.000'den daha fazla yetişkinde (VAXIGRIP için 5.064, VAXIGRIP TETRA için 3.040) ve 60 yaşın üzerindeki 5.800'den fazla yaşlı bireyde (VAXIGRIP için 4.468, VAXIGRIP TETRA için 1.392) yürütülen klinik çalışmalarında elde edilen ve ,
- Dünya çapındaki genel popülasyonda pazarlama sonrası izleme (*) sonucu elde edilen verilere dayanmaktadır.

Yetişkinlerde aşılama sonrası en sık bildirilen advers reaksiyonlar enjeksiyon yeri ağrısı (%52,8), baş ağrısı (% 27,8), miyalji (% 23), halsizlik (% 19,2) olmuştur.

Yaşlılarda aşılama sonrası en sık bildirilen advers reaksiyonlar enjeksiyon yeri ağrısı (% 25,8), baş ağrısı (% 15,6), miyalji (% 13,9) olmuştur.

Tablo 1: Yetişkinlerde ve yaşlılarda bildirilen advers reaksiyonlar

ADVERS REAKSİYONLAR	SIKLIK
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Lenfadenopati ⁽¹⁾	Yaygın olmayan
Geçici trombositopeni	Bilinmiyor*
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Aşırı duyarlılık ⁽²⁾ , atopik dermatit ⁽²⁾ , ürtiker ^(2,3) , orofaringeal ağrı, astım ⁽¹⁾ , alerjik rinit ⁽²⁾ , rinore ⁽¹⁾ , alerjik konjunktivit ⁽²⁾ , prurit ⁽⁴⁾ , sıcak basması ⁽⁵⁾ gibi alerjik reaksiyonlar	Yaygın olmayan
Anjiyoödem ^(2,3) , yüzde şişme, eritem, döküntü, kızarma ⁽⁵⁾ , ağız mukozasında döküntü ⁽⁵⁾ , oral parestezi ⁽⁵⁾ , boğazda iritasyon, dispne ^(2,3) , hapşırma, burun tıkanıklığı ⁽²⁾ , üst solunum yolu tıkanıklığı ⁽²⁾ , oküler hiperemi ⁽²⁾ , alerjik dermatit ⁽²⁾ , jeneralize kaşıntı ⁽²⁾ gibi alerjik reaksiyonlar	Seyrek
Eritamöz döküntü, anafilaktik reaksiyonlar, şok gibi alerjik reaksiyonlar	Bilinmiyor*
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
İştah kaybı	Seyrek
Sinir sistemi hastalıkları	
Baş ağrısı	Çok yaygın

Baş dönmesi ⁽⁴⁾ , somnolans ⁽⁴⁾	Yaygın olmayan
Hipoestezi ⁽²⁾ , parestezi	Seyrek
Nevralji, konvülsiyonlar, ensefalomiyelit, nevrit, Guillain Barré Sendromu	Bilinmiyor*
Vasküler hastalıklar	
Belirli vakalarda geçici böbrek tutulumuyla birlikte Henoch-Schonlein purpurası gibi vaskülitler	Bilinmiyor*
Gastrointestinal hastalıklar	
Diyare, bulantı	Yaygın olmayan
Üst batin ağrısı ⁽²⁾ , kusma	Seyrek
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Hiperhidroz ⁽¹⁾	Yaygın olmayan
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Miyalji	Çok yaygın
Artralji ⁽¹⁾	Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Enjeksiyon yerinde ağrı, halsizlik ⁽⁶⁾	Çok yaygın
Ateş ⁽⁷⁾ , Titreme, enjeksiyon yerinde eritem, enjeksiyon yerinde indürasyon, enjeksiyon yerinde şişme	Yaygın
Asteni ⁽¹⁾ , yorgunluk, enjeksiyon yerinde ekimoz, enjeksiyon yerinde pirürit, enjeksiyon yerinde sıcaklık, enjeksiyon yerinde rahatsızlık	Yaygın olmayan
Grip benzeri semptomlar, enjeksiyon yerinde eksfoliasyon ⁽⁵⁾ , enjeksiyon yerinde aşırı duyarlılık ⁽²⁾	Seyrek

⁽¹⁾ Yaşlılarda seyrek

⁽²⁾ Yetişkinlerde klinik çalışma sırasında bildirilmiştir.

⁽³⁾ Yaşlılarda bilinmiyor.

⁽⁴⁾ Yetişkinlerde seyrek

⁽⁵⁾ Yaşlılarda klinik çalışma sırasında bildirilmiştir.

⁽⁶⁾ Yaşlı bireylerde yaygın

⁽⁷⁾ Yaşlı bireylerde yaygın olmayan

(*)Vaxigrip veya Vaxigrip Tetra kullanımı sonrasında pazarlama sonrası bildirilen olumsuz reaksiyonlar

Pediyatrik popülasyon

Güvenlilik profili:

- 3-8 yaşları arasında 1.247 çocukta (VAXIGRIP için 363, VAXIGRIP TETRA için 884) ve 9-17 yaşları arasında 725 çocuk/adolesanda (VAXIGRIP için 296, VAXIGRIP TETRA için 429) yürütülen klinik çalışmalardan elde edilen verilere,

- 6-35 aylık 1.981 çocukta (VAXIGRIP için 367, VAXIGRIP TETRA için 1.614) yürütülen bir klinik çalışmalardan elde edilen verilere ve,
- Dünya çapındaki genel popülasyonda pazarlama sonrası izleme (*) verilerine dayanmaktadır.

İmmünizasyon öyküsüne bağlı olarak 6 aylık - 8 yaş arasındaki çocuklara bir veya iki doz VAXIGRIP veya VAXIGRIP TETRA uygulanmıştır. 9-17 yaşları arasındaki çocuklara/adolesanlara bir doz uygulanmıştır.

6 aylık - 8 yaş arasındaki çocuklarda güvenlilik profili, birinci ve ikinci enjeksiyonlardan sonra benzer idi ve 6 - 35 aylık çocuklarda birinci enjeksiyona kıyasla ikinci enjeksiyondan sonra daha düşük insidansla advers reaksiyonlara yönelik bir eğilim vardı.

9 - 17 yaş arası çocuklarda/ergenlerde aşılama sonrasında en sık bildirilen advers reaksiyonlar enjeksiyon bölgesinde ağrı (% 65,3), miyalji (% 29,1), baş ağrısı (% 28,6), halsizlik (% 20,3), titreme (% 13), enjeksiyon bölgesinde eritem (% 11,7) ve enjeksiyon bölgesinde şişme (% 11,4) olmuştur.

3 ila 8 yaş arası çocuklarda, herhangi bir aşılamadan sonra en sık bildirilen advers reaksiyonlar enjeksiyon bölgesinde ağrı (% 59,1), halsizlik (% 30,7), enjeksiyon bölgesinde eritem (% 30,3), miyalji (% 28,5), baş ağrısı (% 25,7), enjeksiyon bölgesinde şişme (% 22,1), enjeksiyon bölgesinde endurasyon (% 17,6) ve titreme (% 11,2) olmuştur.

6 ila 35 aylık çocuklarda, herhangi bir aşılamadan sonra en sık bildirilen advers reaksiyonlar enjeksiyon bölgesinde ağrı/hassasiyet (% 29,4), ateş (% 20,4) ve enjeksiyon bölgesinde eritem (% 17,2) olmuştur.

- 6-23 aylık çocukların alt popülasyonunda, herhangi bir aşılamadan sonra en sık bildirilen advers reaksiyonlar sinirlilik (% 34,9), anormal ağlama (% 31,9), iştahsızlık (% 28,9), uyku hali (% 19,2) ve kusma (% 17) olmuştur.

- 24-35 aylık çocukların alt popülasyonunda, herhangi bir aşılamadan sonra en sık bildirilen advers reaksiyonlar halsizlik (% 26,8), miyalji (% 14,5) ve baş ağrısıdır (% 11,9).

Tablo 2: 6 ay -17 yaşları arası çocuklarda/ adolesanlarda bildirilen advers reaksiyonlar

ADVERS REAKSİYONLAR	Sıklık			
	6-35 aylık çocuklarda		3-8 yaşları arasındaki çocuklar	9-17 yaşları arasındaki çocuk ve adolesanlar
	6-23 aylık çocuklarda	24-35 aylık çocuklarda		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları				
-Lenfadenopati	Bilinmiyor*		Yaygın olmayan	Bilinmiyor*
-Trombositopeni	Bilinmiyor*		Yaygın olmayan	Bilinmiyor*
Bağıışıklık sistemi hastalıkları				

-Alerjik reaksiyonlar: - Orofaringeal ağrı - Aşırı duyarlılık - Döküntü - Ürtiker - Prürit - Jeneralize prurit, papüler döküntü - Eritemöz döküntü, dispne, anafilaktik reaksiyon, anjiyoödem, şok	- Yaygın olmayan - Bilinmiyor* Bilinmiyor* Seyrek Bilinmiyor*	Yaygın olmayan - Yaygın olmayan Yaygın olmayan Yaygın olmayan - Bilinmiyor*	- - Yaygın olmayan Yaygın olmayan Bilinmiyor* - Bilinmiyor*	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları				
- İştah kaybı	Çok yaygın	Seyrek	-	-
Psikiyatrik hastalıklar				
-Anormal ağlama	Çok yaygın	-	-	-
- İrritabilite	Çok yaygın	Seyrek	-	-
- Huzursuzluk	-		Yaygın olmayan	-
- Sızlanma	-		Yaygın olmayan	-
Sinir sistemi hastalıkları				
- Baş ağrısı	-	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
- Uyuşukluk	Çok yaygın	-	-	-
- Baş dönmesi	-		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
- Nevralji, nevrit ve Guillain Barré Sendromu	-		Bilinmiyor*	Bilinmiyor*
- Parestezi, konvülsiyonlar ve ensefalomiyelit	Bilinmiyor*		Bilinmiyor*	Bilinmiyor*
Vasküler hastalıklar				
- Belirli vakalarda geçici böbrek tutulumuyla birlikte Henoch-Schonlein purpurası gibi vaskülitler	Bilinmiyor*		Bilinmiyor*	Bilinmiyor*
Gastrointestinal hastalıklar				
- Diyare	Yaygın		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
- Üst batin ağrısı	-		Yaygın olmayan	-
- Kusma	Çok yaygın	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	-
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları				
- Miyalji	Seyrek	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın

- Artralji	-		Yaygın olmayan	-
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar				
Enjeksiyon yeri reaksiyonları				
-Enjeksiyon yerinde ağrı/hassasiyet, enjeksiyon yerinde eritem	Çok yaygın		Çok yaygın	Çok yaygın
- Enjeksiyon yerinde şişme	Yaygın		Çok yaygın	Çok yaygın
- Enjeksiyon yerinde endürasyon	Yaygın		Çok yaygın	Yaygın
- Enjeksiyon yerinde ekimoz	Yaygın		Yaygın	Yaygın
-Enjeksiyon yerinde pirürit	Seyrek		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
- Enjeksiyon yerinde sıcaklık	-		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
- Enjeksiyon yerinde rahatsızlık	-		-	Yaygın olmayan
- Enjeksiyon yerinde döküntü	Seyrek		-	-
Sistemik Reaksiyonlar				
- Halsizlik	Seyrek	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
- Titreme	-	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
- Ateş	Çok yaygın		Yaygın	Yaygın
- Halsizlik	-		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
- Asteni	-		-	Yaygın olmayan
- Ağlama	-		Yaygın olmayan	-
- Grip benzeri hastalık	Seyrek			-

(*)Vaxigrip veya Vaxigrip Tetra kullanımı sonrasında pazarlama sonrası bildirilen olumsuz reaksiyonlar

Güvenlilik profili aşağıdaki verilere dayanmaktadır:

- Dünya çapındaki genel popülasyonda pazarlama sonrası izleme (*).

Diğer özel popülasyonlar

Sadece sınırlı sayıda komorbiditesi olan gönüllü kaydedilmiş olsa da, böbrek nakli olan veya astımlı hastalar gibi komorbiditesi olan hastalarda yapılan çalışmalar, bu popülasyonlarda VAXIGRIP ve VAXIGRIP TETRA'nın güvenlik profili açısından önemli bir farklılık göstermemiştir.

Gebe kadınlar

Güney Afrika ve Mali’de, gebe kadınlarda VAXIGRIP ile gerçekleştiren klinik çalışmalarda (bkz. Bölüm 4.6 ve 5.1), aşı uygulamasını takiben 7 gün içerisinde bildirilen lokal ve sistemik ön tanımlı reaksiyonların sıklığı, klinik çalışmalar sırasında yetişkin popülasyon için bildirilenler ile uyumlu olmuştur. Güney Afrika’da yürütülen çalışmada, lokal reaksiyonlar VAXIGRIP grubunda plasebo grubuna kıyasla, hem HIV- negatif hem de HIV-pozitif kohortlarda daha sık olmuştur. Her iki kohortta, VAXIGRIP ve plasebo grupları arasında ön tanımlı reaksiyonlarda başka anlamlı farklılıklar olmamıştır.

Finlandiya’da gebe kadınlarda VAXIGRIP ve VAXIGRIP TETRA ile yürütülen bir klinik çalışmada (bkz. Bölüm 4.6 ve 5.1), bildirilen lokal ve sistemik ön tanımlı reaksiyonların sıklıkları, bazı advers reaksiyonlar (enjeksiyon bölgesinde ağrı, enjeksiyon bölgesinde eritem,

yorgunluk, titreme, baş ağrısı, miyalji) için daha yüksek olsa bile VAXIGRIP veya VAXIGRIP TETRA ile gerçekleştirilen klinik çalışmalar sırasında gebe olmayan yetişkin popülasyonda bildirilenler ile tutarlıdır.

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 ile önerilene kıyasla daha yüksek doz uygulanan (doz aşımı) olgular bildirilmiştir. Advers reaksiyonlar bildirildiğinde, bunlar VAXIGRIP’in bölüm 4.8’de tanımlanan güvenlik profiliyle tutarlılık göstermiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İnfluenza aşısı
ATC kodu: J07BB02

Etki mekanizması

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

VAXIGRIP, 2 - 3 hafta içinde hemaglutininlere karşı hümmoral antikorlar gelişmesine neden olmaktadır. Bu antikorlar influenza virüslerini nötrale etmektedir.

Hamilelik sırasında VAXIGRIP ile aşılanan kadınlardan doğan 6 aylıktan küçük bebeklerde koruma, bu nötrale edici antikorların transplasental transferine bağlıdır.

İnaktif influenza virüsü aşılarının 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.

Aşının sağladığı immünite süresi göz önünde bulundurularak ve dolaşımdaki influenza virüs suşlarının her yıl değişebilmesi nedeniyle, yıllık influenza aşılmasının tekrarlanması önerilmektedir.

Etkililik:

VAXIGRIP etkililik verileri, gebe kadınlarda ve aşılanmış gebe kadınların 6 aylıktan küçük

bebeklerinde (pasif koruma) mevcuttur.

VAXIGRIP için 9-17 yaş arası çocuklarda ve adolesanlarda, yetişkinlerde ve yaşlılarda etkililik verisi mevcut değildir.

6-35 aylık ve 3-8 yaşları arasındaki çocuklarda (aktif immünizasyon) VAXIGRIP'in etkililiği, VAXIGRIP TETRA etkililiğinden çıkarılacak sonuçlara dayanmaktadır.

Gebeliği sırasında aşı uygulanmış olan kadınların 6 aylıktan küçük bebekleri (pasif koruma): 6 aylıktan küçük bebekler, hastaneye yatırılma oranlarında artışa sebebiyet veren influenza için yüksek risk taşırlar. Ancak, influenza aşısı bu yaş gurubunda aktif immünizasyon için endike değildir.

Gebeliklerinin ikinci ve üçüncü trimesteri sırasında 0,5 mL'lik tek doz VAXIGRIP uygulanan kadınların bebeklerindeki etkililik klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

Bu çalışmalarda, gebeliklerinin ilk trimesteri sırasında kadınların aşılmasını takiben bebeklerindeki VAXIGRIP etkililiği çalışılmamıştır. Gebeliğin ilk trimesteri sırasında yapılması gerekli ise influenza aşılması ertelenmemelidir (bkz. Bölüm 4.6).

Mali, Nepal ve Güney Afrika'da gerçekleştirilen randomize kontrollü faz IV klinik çalışmalarında yaklaşık 5.000 gebe kadına gebeliklerinin ikinci veya üçüncü trimesterinde VAXIGRIP ve yaklaşık 5.000 gebe kadına gebeliklerinin ikinci veya üçüncü trimesterinde plasebo veya kontrol aşısı (kuadrivalan konjuge meningokok aşısı) uygulanmıştır. Gebe kadınlarda laboratuvarca onaylanmış influenzaya karşı aşı etkililiği her üç çalışmada ikincil sonlanım noktası olarak değerlendirilmiştir.

Mali ve Güney Afrika'da gerçekleştirilen çalışmalar VAXIGRIP'in gebe kadınlarda, gebeliklerinin bu trimesterleri sırasında yapılan aşılamada sonrasında, influenzaya karşı korumaya yönelik etkililiğini göstermiştir (bkz. Tablo 3). Nepal'de gerçekleştirilen çalışmada, VAXIGRIP'in gebe kadınlarda, gebeliklerinin bu trimesterleri sırasında yapılan aşılamada sonrasında, influenzaya karşı koruma için etkililiği gösterilmemiştir.

Tablo 3: Gebe kadınlarda influenza atak oranları ve laboratuvarca onaylanmış influenza hastalığına karşı VAXIGRIP etkililiği

	İnfluenza Atak Oranı (Herhangi bir influenza A veya B tipi) % (n/N)		Vaxigrip Etkililiği % (% 95 GA)
	VAXIGRIP	Kontrol*	
Mali	0,5 (11/2.108)	1,9 (40/2.085)	70,3 (42,2; 85,8)
	VAXIGRIP	Plasebo	
Güney Afrika	1,8 (19/1.062)	3,6 (38/1.054)	50,4 (14,5; 71,2)

* Meningokok aşısı

N: Analize dahil edilen gebe kadınların sayısı

n: Laboratuvarca onaylanmış influenza hastalığı olanların sayısı

GA: Güven Aralığı

Mali, Nepal ve Güney Afrika'da gerçekleştirilen aynı randomize, kontrollü, faz IV klinik

çalışmalarında, gebeliklerinin ikinci veya üçüncü trimesterinde VAXIGRIP uygulanan kadınlardan doğan 4.898 bebeğin 4.530'u (% 92), ve hamileliklerinin ikinci veya üçüncü trimesterinde plasebo veya kontrol aşısı (kuadrivalan meningokok aşısı) uygulanan gebe kadınlardan doğan 4.868 bebeğin 4.532'si (% 93), yaklaşık 6 aylık yaş dönemine kadar takip edilmiştir (bkz. Tablo 4).

Gebeliğin bu trimesterleri sırasında kadınların aşılmasını takiben doğumdan yaklaşık 6 aya kadar bebeklerde gribin önlenmesinde VAXIGRIP'in etkililiği çalışmalarla doğrulanmıştır. Gebeliklerinin ilk trimesterinde olan kadınlar bu çalışmalara dahil edilmemiştir; dolayısıyla birinci trimesterinde aşıl原因 annelerin bebeklerinde VAXIGRIP etkililiği değerlendirilememiştir.

Tablo 4: Gebeliği sırasında aşı uygulanmış olan kadınların bebeklerinde influenza atak oranları ve laboratuvarca onaylanmış influenza hastalığına karşı VAXIGRIP etkililiği

	İnfluenza Atak Oranı (Herhangi bir influenza A veya B tipi) % (n/N)		Vaxigrip Etkililiği % (% 95 GA)
	VAXIGRIP	Kontrol*	
Mali	2,4 (45/1.866)	3,8 (71/1.869)	37,3 (7,6; 57,8)
	VAXIGRIP	Plasebo	
Nepal	4,1 (74/1.820)	5,8 (105/1.826)	30 (5; 48)
Güney Afrika	1,9 (19/1.026)	3,6 (37/1.023)	48,8 (11,6; 70,4)

* Meningokok aşısı

N: Analize dahil edilen bebeklerin sayısı

n: Laboratuvarca onaylanmış influenza hastalığı olanların sayısı

GA: Güven Aralığı

Etkililik verileri, gebeliği sırasında aşıl原因 annelerin bebeklerinde, doğumdan sonra zaman içinde azalan bir koruma olduğunu göstermektedir.

Güney Afrika'da gerçekleştirilen çalışmada, 8 haftalık veya daha küçük olan bebekler arasında aşı etkililiği en yüksek olmuş (% 85,8 [% 95 GA: 38,3; 98,4]) ve zaman içinde azalmıştır; aşı etkililiği 8 ila 16 haftalık bebeklerde % 25,5 (% 95 GA: -67,9; 67,8) ve 16 ila 24 haftalık bebeklerde % 30,4 (% 95 GA: -154,9; 82,6) olmuştur.

Mali'de gerçekleştirilen çalışmada da VAXIGRIP aşısının doğumdan sonraki ilk 4 ay boyunca bebeklerde daha yüksek bir etkililik eğilimi olmuş, 5. aylık izlem içerisinde daha düşük bir etkililik ve 6. ay sırasında artık koruma olmayacak şekilde belirgin bir düşüş olmuştur.

İnfluenzaya karşı koruma yalnızca, bebeklerin anneye uygulanan aşının içerdiği suşlara maruz kalması halinde beklenmelidir.

6-35 aylık çocuklar (aktif immünizasyon):

Dört influenza sezonu boyunca 4 farklı bölgede (Afrika, Asya, Latin Amerika ve Avrupa) 6-35 aylık 5.400'den fazla çocuğa 28 gün arayla iki doz (0,5 mL) VAXIGRIP TETRA (N=2.722) ya da plasebonun verildiği (N=2.717) 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 laboratuvarıda doğrulanmış influenza benzeri hastalığı (İBH) önlemindeki etkililiği araştırılmıştır.

Laboratuvarıda doğrulanmış influenza hastalığı, influenza benzeri hastalık (İBH) olarak tanımlanmakta olup bu ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve/veya viral kültür yoluyla laboratuvarıda 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 5: 6-35 aylık çocuklarda İnfluenza Atak Oranları ve laboratuvarıda doğrulanmış influenza hastalığına karşı VAXIGRIP TETRA Etkililiği

	VAXIGRIP TETRA (N=2.584)		Plasebo (N=2.591)		Etkililik
	n	İnfluenza Atak Oranları (%)	n	İnfluenza Atak Oranları (%)	% (2-yanlı % 95 GA)
Laboratuvarıda doğrulanmış İnfluenza 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 laboratuvarıda doğrulanmış şiddetli influenza hastalıklarının % 56,6'sını (% 95 GA: 37,0; 70,5) ve aşı benzeri suşlardan kaynaklanan laboratuvarıda 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.

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

- 24 aylıktan küçük olgular için > 39,5°C ateş veya 24 aylık ve üzerindeki olgular için ≥ 39°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 (aktif immünizasyon):

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

İmmünojenisite

18-60 yaşları arasındaki yetişkinler, 60 yaşın üzerindeki yaşlı bireyler, 3-8 yaşları arasındaki ve 6-35 aylık çocuklarda yapılan klinik çalışmalarda, VAXIGRIP (TIV) ve VAXIGRIP TETRA(QIV)'ın 21. gün (yetişkinler 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 resiprokal titreye artışla elde edilen değişiklik) ve HAI GMTR (aşı uygulamasından önceki/sonraki titreler) açısından immün yanıt değerlendirilmiştir.

18-60 yaşları arasındaki yetişkinlerde ve 9-17 yaşları arasındaki çocuklarda yapılan bir klinik çalışmada, VAXIGRIP ve 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.

Gebe kadınlarda yapılan bir klinik çalışmada, gebeliklerinin ikinci veya üçüncü trimesterleri sırasında uygulanan tek bir doz VAXIGRIP TETRA ve VAXIGRIP sonrasında 21. gündeki HAI GMT, HAI serokonversiyon oranı ve HAI GMTR açısından immün yanıt oluşturduğu tanımlanmıştır. Bu çalışmada, doğum sırasında maternal kandaki veya kordon kanındaki HAI GMT'ler ve kordon kanı/maternal kan oranı kullanılarak transplasental geçiş değerlendirilmiştir.

VAXIGRIP, aşının bileşiminde bulunan 3 influenza suşuna karşı anlamlı bir immün yanıtı neden olmuştur.

3 yaş ve üzerindeki çocuklarda, hamile kadınlar dahil yetişkinlerde ve yaşlılarda, VAXIGRIP, ortak suşlar için VAXIGRIP TETRA kadar immünojenik bulunmuştur.

Antikor persistansı; yetişkinlerde, yaşlılarda ve 6 ila 35 ay arasındaki çocuklarda değerlendirilmiştir. Aşılama ile uyarılan bağışıklığın süresi en az 12 aydır.

Yetişkinler ve yaşlı bireyler

Bir klinik çalışmada, bir 0,5 mL'lik VAXIGRIP veya VAXIGRIP TETRA dozu uygulanan, 18-60 yaşları arasındaki yetişkinlerde ve 60'dan büyük yaşlılarda immün yanıt tanımlanmıştır. 18-60 yaşları arasındaki yetişkinlerde ve 60'dan büyük yaşlılarda HAI metoduna göre immünojenisite sonuçları, sırasıyla Tablo 6'da sunulmaktadır.

Tablo 6: VAXIGRIP veya VAXIGRIP TETRA ile aşılamadan 21 gün sonra 18 - 60 yaşları arasındaki yetişkinlerde ve 60'dan büyük yaşlılarda elde edilen immünojenisite sonuçları

Antijen Suşu	Yetişkinler 18 - 60 yaşları arasındaki yetişkinler			Yaşlılar 60 yaşın üzerindeki yaşlılar		
	Alternatif VAXIGRIP ^(a) (B Victoria) N=140	Ruhsatlı VAXIGRIP ^(b) (B Yamagata) N=138	VAXIGRIP TETRA N=832	Alternatif VAXIGRIP ^(a) (B Victoria) N=138	Ruhsatlı VAXIGRIP ^(b) (B Yamagata) N=137	VAXIGRIP TETRA N=831
	GMT (95% GA)					
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)
B (Victoria)	735 (615; 879)	-	708 (661; 760)	301 (244; 372)	-	287 (265; 311)
B (Yamagata)	-	1735 (1490; 2019)	1715 (1607; 1830)	-	697 (593; 820)	655 (611; 701)
	SC % ^(e) (95% GA)					
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)
	GMTR ^(f) (95% GA)					
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: değerlendirilen sonlanım noktasına ilişkin verileri mevcut olan gönüllü sayısı

GMT: Geometrik Ortalama Titre

GA: Güven Aralığı

(a) A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) ve B/Brisbane/60/2008 (Victoria soyu) içeren alternatif VAXIGRIP

(b) A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) ve B/Massachusetts/2/2012 (Yamagata soyu) içeren 2014-2015 ruhsatlı VAXIGRIP

(c) Havuzlanmış VAXIGRIP grubu ya Alternatif VAXIGRIP ya da ruhsatlı VAXIGRIP ile aşılaman katılımcıları kapsamaktadır, yetişkinlerde N=278; yaşlılarda N=275

(d) VAXIGRIP TETRA grubu için yetişkinlerde N=833, yaşlılarda N=832

(e) 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

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

Gebe kadınlar ve transplasental geçiş

Bir klinik çalışmada, gebeliklerinin ikinci veya üçüncü trimesterleri sırasında (gebeliğin 20. haftasından 32. haftasına kadar) toplamda 116 gebe kadın VAXIGRIP ve toplamda 230 gebe

kadın VAXIGRIP TETRA almıştır.

Gebe kadınlarda VAXIGRIP veya VAXIGRIP TETRA ile aşılama 21 gün sonra, HAI metodu ile hesaplanan immünojenisite sonuçları Tablo 7’de sunulmaktadır.

Tablo 7: Gebe kadınlarda VAXIGRIP veya VAXIGRIP TETRA ile aşılama 21 gün sonra HAI metodu ile hesaplanan immünojenisite sonuçları

Antijen Suşu	VAXIGRIP (B Victoria) N=109	VAXIGRIP TETRA N=216
GMT (% 95 GA)		
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)
≥4-kat artış n (% 95 GA) ^(a)		
A (H1N1)*	41,3 (31,9; 51,1)	38 (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)
GMTR (% 95 GA) ^(b)		
A (H1N1)*	5,26 (3,66; 7,55)	3,81 (3,11; 4,66)
A (H3N2)*	9,23 (6,56; 13)	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)

GMT: Geometrik Ortalama Titre,

GA: Güven Aralığı

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

B1: B/Brisbane/60/2008-benzeri virüs (B/Victoria soyu) (bu suş, VAXIGRIP bileşimine dahil edilmiştir);

B2: B/Phuket/3073/2013-benzeri virüs (B/Yamagata soyu) (bu suş, VAXIGRIP bileşimine dahil edilmemiştir)

(a) SC: Serokonversiyon veya önemli artış: aşılama öncesi titresi <10 (1/dil) olan gönüllüler için, aşılama sonrası titresi ≥ 40 (1/dil) olan gönüllülerin oranı ve aşılama öncesi titresi ≥ 10 (1/dil) olan gönüllüler için, aşılama öncesi ve aşılama sonrası titre arasında ≥ 4 kat artış elde edilen gönüllülerin oranı

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

Doğumda, HAI metodu ile anne kan örneğinde (BL03M) ve kordon kan örneğinde (BL03B) ve transplasental geçişte (BL03B/BL03M) immünojenisite tanımlayıcı değerlendirme Tablo 8’de sunulmaktadır.

Tablo 8: VAXIGRIP veya VAXIGRIP TETRA’nın doğumda HAI metodu ile immünojenisite tanımlayıcı değerlendirme

Antijen Suşu	VAXIGRIP (B Victoria) N=89	VAXIGRIP TETRA N=178
BL03M (Maternal kanı) GMT (% 95 GA)		
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 (Kordon kanı) GMT (%95 GA)		
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)
Transplasental geçiş: BL03B/BL03M** GMT (%95 GA)		
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: Değerlendirilen sonlanım noktasında verisi mevcut olan gönüllülerin sayısı: VAXIGRIP TETRA veya VAXIGRIP alan kadınlar, enjeksiyondan en az 2 hafta sonra doğum yapmıştır ve doğum esnasında kordon kanı ve anne kanı verisi mevcuttur.

GMT: Geometrik Ortalama Titre,

GA: Güven Aralığı

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

B1: B/Brisbane/60/2008-benzeri virüs (B/Victoria soyu): bu suş, TIV bileşimine dahil edilmiştir;

B2: B/Phuket/3073/2013-benzeri virüs (B/Yamagata soyu): bu suş, TIV bileşimine dahil edilmemiştir.

†BL03M: Doğumda anne kanı numunesi

§BL03B: Doğumda kordon kanı numunesi

** Bir annenin X bebeği varsa, titre değerleri X kez olacak şekilde sayılır.

Doğum sırasında kordon örneğinde, maternal kan örneğine kıyasla daha yüksek oranda antikor seviyelerinin olması, kadınların hamileliklerinin ikinci veya üçüncü trimesterleri sırasında VAXIGRIP veya VAXIGRIP TETRA ile aşılanmasını takiben anneden fetüse transplasental antikor geçişi ile tutarlıdır.

Bu veriler, Mali, Nepal ve Güney Afrika’da gerçekleştirilmiş olan çalışmalarda, kadınların gebeliklerinin ikinci veya üçüncü trimesterleri sırasında VAXIGRIP ile aşılanmasını takiben bebeklerinde doğumdan yaklaşık 6 aylık olana kadar pasif korumanın gösterilmiş olması ile tutarlıdır (Etkililik başlığına bakınız).

Pediyatrik popölasyon

- 9-17 yaşları arasındaki çocuklar

9-17 yaşları arasındaki, bir doz VAXIGRIP uygulanmış toplam 55 çocukta ve bir doz VAXIGRIP TETRA uygulanmış toplam 429 çocukta, aşının içeriğindeki suşa karşı verilen immün yanıtın, 18-60 yaşları arasındaki yetişkinlerde oluşan immün yanıtla benzer olduğu belirlenmiştir.

- 3-8 yaşları arasındaki ocuklar

Bir klinik çalışmada, daha önce uygulanan influenza aşısı öykülerine bağlı olarak bir ya da iki 0,5 mL’lik VAXIGRIP veya VAXIGRIP TETRA dozu uygulanan 3-8 yaşları arasındaki çocuklarda immün yanıt tanımlanmıştır.

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

Son enjeksiyonun yapılmasından 28 gün sonra HAI metodu ile immünojenisite sonuçları Tablo 9’da sunulmaktadır.

- 6-35 aylık çocuklar

Bir klinik çalışmada, iki 0,5 mL’lik VAXIGRIP veya VAXIGRIP TETRA dozu uygulanan, 6-35 aylık çocuklarda immün yanıt tanımlanmıştır.

Son enjeksiyondan 28 gün sonra HAI metoduna göre immünojenisite sonuçları Tablo 9’da sunulmaktadır.

Tablo 9: Son VAXIGRIP veya VAXIGRIP TETRA enjeksiyonundan 28 gün sonra 6-35 ay arasındaki çocuklarda ve 3-8 yaşları arasındaki çocuklarda elde edilen immünojenisite sonuçları

	6-35 ay arasındaki çocuklar			3-8 yaşları arasındaki çocuklar		
Antijen Suşu	Alternatif VAXIGRIP ^(a) (B Victoria) N=172	Ruhsatlı VAXIGRIP ^(b) ^(c) (B Yamagata) N=178	VAXIGRIP TETRA N=341	Alternatif VAXIGRIP ^(a) (B Victoria) N=176	Ruhsatlı VAXIGRIP ^(b) ^(b) (B Yamagata) N=168	VAXIGRIP TETRA N=863
	GMT (95%GA)					
A (H1N1) ^(d)	637 (500; 812)	628 (504; 781)	641 (547; 752)	1141 (1006; 1295)		971 (896; 1052)
A (H3N2) ^(d)	1021 (824; 1266)	994 (807; 1224)	1071 (925; 1241)	1746 (1551; 1964)		1568 (1451; 1695)
B (Victoria) ^(e)	835 (691; 1008)	-	623 (550; 706)	1120 (921; 1361)	-	1050 (956; 1154)
B (Yamagata) ^{(f) (g)}	-	1009 (850; 1198)	1010 (885; 1153)	-	1211 (1003; 1462)	1173 (1078; 1276)
	SC % ^(h) (95% GA)					
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)

	GMTR⁽ⁱ⁾ (95% GA)					
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: değerlendirilen sonlanım noktasına ilişkin verileri mevcut olan gönüllü sayısı

GMT: Geometrik Ortalama Titre;

GA: Güven Aralığı;

(a) A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) ve B/Brisbane/60/2008 (Victoria soyu) içeren alternatif VAXIGRIP

(b) A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) ve B/Massachusetts/2/2012 (Yamagata soyu) içeren 2014-2015 ruhsatlı VAXIGRIP

(c) 6-35 aylık çocuklarda 0,5 ml'lik doz

(d) -3-8 yaş arası çocuklar için: Birleştirilmiş Vaxigrip grubu alternatif Vaxigrip veya lisanslı Vaxigrip ile aşılanmış gönüllüleri içerir, S=344

(e) 3-8 yaş arası çocuklarda TIV (B Yamagata) grubu için S=169

(f) 3-8 yaş arası çocuklarda QIV grubu için S=862

(g) Alternatif TIV (B Victoria) grubu için: 6-35 aylık çocuklar için S=171; 3-8 yaş arası çocuklar için S=175

(h) 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

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

Bu immünojenisite verileri 6 ila 35 aylık arasındaki çocuklarda aşı etkililik mevcut verilerine ek olarak destekleyici bilgi sağlamıştır (bkz. Bölüm Etkililik).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Geçerli değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

VAXIGRIP TETRA (60 mcg toplam miktar HA/doz) ile hayvanlardan elde edilen verilerinden VAXIGRIP (45 mcg toplam miktar HA/doz) için sonuç çıkarılabilir: bu veriler, beklenmedik bulgulara ve hedef organ toksisitesine işaret etmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tampon Çözeltisi:

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Piston tıpalı (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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” gerekliliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Pasteur Aşı Tic. A.Ş.
Şişli /İstanbul

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