

## **Состав**

Influenza, inactivated, split virus;

Состав вакцины Ваксигрип Тетра соответствует рекомендациям ВОЗ и решению Европейского Союза по составу вакцин против гриппа сезона 2021/2022 для Северного полушария;

1 иммунизирующих доза вакцины (0,5 мл) содержит:

*действующие вещества:* инактивированный сплит-вирус гриппа таких штаммов \*:

A/Victoria/2570/2019 (H1N1) pdm09 - образный (A/Victoria/2570/2019, IVR-215) - 15 мкг ГА \*\*

A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2) - образный (A/Tasmania/503/2020, IVR-221) - 15 мкг ГА \*\*

B/Phuket/3073/2013 - образный (B/Phuket/3073/2013, дикий тип) - 15 мкг ГА \*\*

B/Washington/02/2019 - образный (B/Washington/02/2019, дикий тип) - 15 мкг ГА \*\*

\* Культивируемые на куриных эмбрионах здоровых кур

\*\* гемагглютинин

*Вспомогательные вещества:* буферный раствор (натрия хлорид, натрия фосфат, дигидрат; калия дигидрофосфат; калия хлорид и вода для инъекций).

## **Лекарственная форма**

Суспензия для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* после легкого встряхивания имеет вид бесцветной опалесцирующей жидкости.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Вакцины против гриппа, инактивированные, расщепленный вирус или поверхностный антиген. Код АТХ J07B B02.

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия

Вакцина Ваксигрип Тетра обеспечивает активную иммунизацию против четырех штаммов вируса гриппа (двух подтипов А и двух типов В), в ней содержатся.

Вакцина Ваксигрип Тетра индуцирует выработку гуморальных антител против гемагглютининов в течение 2-3 недель. Эти антитела нейтрализуют вирусы гриппа.

Уровни титров специфических антител, ингибирующих гемагглютинацию после вакцинации инаktivированными вакцинами против вируса гриппа не коррелируют с уровнем защиты от заболевания гриппом, однако титры антител, ингибирующих гемагглютинацию используются для измерения активности вакцины. В некоторых провокационных исследованиях с участием людей, титры антител, ингибирующих гемагглютинацию на уровне  $\geq 1:40$  ассоциировались с защитой от заболевания гриппом до 50% человек.

Поскольку вирусы гриппа постоянно меняются, штаммы вируса, отбираемых для вакцины, ежегодно пересматриваются ВОЗ.

Ежегодная ревакцинация вакциной Ваксигрип Тетра не исследовалась. На основании клинического опыта применения трехвалентной вакцины рекомендуется осуществлять ежегодную вакцинацию против гриппа, учитывая длительность иммунитета, что обеспечивается вакциной, и циркулирующие штаммы вируса гриппа, меняются из года в год.

### Эффективность вакцины Ваксигрип Тетра

### Популяция педиатрических пациентов

## Дети в возрасте от 6 до 35 месяцев

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование проводили в 4 регионах (Африка, Азия, Латинская Америка и Европа) в течение 4 сезонов гриппа с участием более 5400 детей в возрасте от 6 до 35 месяцев, которые получали по две дозы (0,5 мл) вакцины Ваксигрип тетра (N = 2722) или плацебо (N = 2717) с интервалом 28 дней между дозами; исследования проводили с целью оценки эффективности вакцины Ваксигрип Тетра для предотвращения лабораторно подтвержденного заболевания гриппом, вызываемое любым штаммом А и/или В или вакциноподобными штаммами (по результатам секвенирования).

Лабораторно подтверждено заболевание гриппом определялось как гриппоподобное заболевание (ГПЗ) [повышение температуры тела  $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  (которое сохраняется в течение не менее 24 часов) одновременно с крайней мере одним из следующих симптомов: кашель, заложенность носа, ринорея, фарингит, отит, рвота или диарея], которое было лабораторно подтверждено как случай гриппа исследованиями методом полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР) и/или культивирования вируса.

### Таблица 1

Частота случаев гриппа и эффективность вакцины Ваксигрип Тетра против лабораторно подтвержденного заболевания гриппом у детей в возрасте от 6 до 35 месяцев.

Лабораторно подтверждено заболевание гриппом, вызванное:	Вакцина Ваксигрип Тетра (N = 2584)		Плацебо (N = 2591)		Эффективность
	n	Частота случаев гриппа (%)	n	Частота случаев гриппа (%)	% (2-боковой 95% ДИ)

Любым штаммом вируса гриппа А или В	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24; 61,66)
Вирусными штаммами, подобными тем, которые содержатся в вакцине	26	1,01	85	3,28	69,33 (51,93; 81,03)

N - количество детей, данные которых анализировались (полный набор данных);

n - количество участников исследования, которые касаются указанный показатель;

ДИ - доверительный интервал.

Предварительно запланировано вспомогательное исследование продемонстрировало, что вакцина Ваксигрип Тетра предотвращала 56,6% (95% ДИ: 37,0; 70,5) случаев тяжелого, лабораторно подтвержденного заболевания гриппом, вызванного любым штаммом, и 71,7% (95% ДИ: 43,7; 86,9) случаев тяжелого, лабораторно подтвержденного заболевания гриппом, вызванного вакциноподобными штаммами. Также у детей, получавших вакцину Ваксигрип Тетра, была на 59,2% (95% ДИ: 44,4; 70,4) ниже вероятность перенести заболевание гриппом, что требует обращения за медицинской помощью, чем у детей, получавших плацебо.

Тяжелое лабораторно подтверждено заболевание гриппом определялось как ГПЗ, которое было лабораторно подтверждено как случай гриппа исследованиями методом ОТ-ПЦР и/или культивирования вируса и характеризовалось крайней мере одним из следующих явлений:

- повышение температуры тела > 39,5 °С для детей <24 месяцев или ≥ 39,0 °С для детей ≥ 24 месяцев;
- и/или по крайней мере один значимый симптом ГПЗ, который нарушает обычную активность (кашель, заложенность носа, ринорея, фарингит, отит, рвота, диарея);
- и/или одно из следующих явлений: острый средний отит, острая инфекция нижних дыхательных путей (пневмония, бронхолит, бронхит, круп), госпитализация.

### *Дети в возрасте от 3 до 8 лет*

Учитывая иммунный ответ, которая наблюдалась в возрасте от 3 до 8 лет, ожидается, что эффективность вакцины Ваксигрип Тетра в этой популяции будет по крайней мере подобной эффективности, которая отмечалась у детей в возрасте от 6 до 35 месяцев (см. Подразделы «Дети в возрасте от 6 до 35 месяцев» и «Иммуногенность вакцины Ваксигрип Тетра»).

### *Младенцы в возрасте до 6 месяцев, матери которых были привиты во время беременности (пассивная защита)*

Младенцы в возрасте до 6 месяцев относятся к группе повышенного риска заболевания гриппом, что показывает повышенная частота госпитализации. Однако вакцины для профилактики гриппа для этой возрастной категории не показаны.

Эффективность вакцины Ваксигрип Тетра у младенцев, матери которых получили единую дозу 0,5 мл вакцины во время второго или третьего триместра беременности, не изучалась. При этом эффективность инактивированной трехвалентной вакцины для профилактики гриппа (Ваксигрип) у новорожденных, матери которых получили единую дозу 0,5 мл вакцины во время второго или третьего триместра беременности, была продемонстрирована во время клинических исследований и может быть экстраполированы на вакцину Ваксигрип Тетра.

Эффективность инактивированной трехвалентной вакцины для профилактики гриппа (Ваксигрип) у новорожденных, матери которых были привиты во время первого триместра беременности, не изучалась во время этих исследований. Если прививки против гриппа считается необходимым во время первого триместра беременности, его не следует откладывать (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Во время рандомизированных и контролируемых клинических исследований IV фазы, которые проводились в Мали, Непале и ЮАР, примерно 5000 беременных женщин получали Ваксигрип (трехвалентную вакцину для профилактики гриппа) и примерно 5000 беременных женщин получали плацебо или контролируемую вакцину (четырёхвалентного конъюгированной вакцины против менингококка ) во время второго или третьего триместра беременности. Эффективность прививки для профилактики биологически подтвержденного гриппа у беременных женщин оценивалась как второстепенный критерий в трех вышеупомянутых исследованиях.

Исследования, проведенные в Мали и ЮАР, показали эффективность вакцины Ваксигрип для профилактики гриппа у беременных женщин после их прививки во время второго или третьего триместров беременности (см. Таблицу 2). В исследовании, проведенном в Непале, не была продемонстрирована эффективность вакцины Ваксигрип для профилактики гриппа у беременных женщин после их прививки во время второго или третьего триместров беременности.

**Таблица 2**

Частота заболеваемости гриппом и эффективность вакцины Ваксигрип против биологически подтвержденного гриппа у беременных женщин.

Частота заболеваемости гриппом (Независимо от типа, А В) % (n/N)			Эффективность вакцины Ваксигрип % (95% ДИ)
	Ваксигрип	Контрольная вакцина*	
Мали	0,5 (11/2108)	1,9 (40/2085)	70,3 (42,2; 85,8)
	Ваксигрип	Плацебо	
ЮАР	1,8 (19/1062)	3,6 (38/1054)	50,4 (14,5; 71,2)

\* - Вакцина против менингококка;

N - количество беременных женщин, включенных в анализ;

N - количество субъектов, у которых есть биологически подтвержден грипп;

ДИ - доверительный интервал.

Во время вышеупомянутых рандомизированных и контролируемых клинических исследований IV фазы, которые проводились в Мали, Непале и ЮАР, 4530 с 4898 (92%) младенцев, матери которых получали Ваксигрип (трехвалентную вакцину против гриппа) во время второго или третьего триместра беременности, и 4532 с 4868 (93%) младенцев, матери которых получали плацебо или контролируемую вакцину (четырёхвалентного конъюгированной вакцины против менингококка) во время второго или третьего триместра беременности (см. таблицу 3), находились на контроле примерно до 6 месяцев.

Эти исследования подтвердили эффективность вакцины Ваксигрип для профилактики гриппа у младенцев, матери которых были привиты во время второго или третьего триместров беременности со дня рождения и примерно до 6 месяцев. Женщины в первом триместре беременности в эти исследования включены не были, а значит эффективность вакцины Ваксигрип для младенцев, матери которых были привиты во время первого триместра беременности, нельзя было оценить.

### Таблица 3

Частота заболеваемости гриппом и эффективность вакцины Ваксигрип против биологически подтвержденного гриппа у младенцев, матери которых были привиты во время беременности.

Частота заболеваемости гриппом (Независимо от типа, А В) % (n/N)	Эффективность вакцины Ваксигрип % (95% ДИ)
--	--

	Ваксигрип	Контрольная вакцина*	
Мали	2,4 (45/1866)	3,8 (71/1869)	37,3 (7,6; 57,8)
	Ваксигрип	Плацебо	
Непал	4,1 (74/1820)	5,8 (105/1826)	30,0 (5; 48)
ЮАР	1,9 (19/1026)	3,6 (37/1023)	48,8 (11,6; 70,4)

\* Вакцина против менингококка.

N - количество младенцев, включенных в анализ.

N - количество субъектов, у которых есть биологически подтвержден грипп.

ДИ - доверительный интервал.

Данные эффективности показывают снижение уровня защиты со временем после рождения младенцев, матери которых были привиты во время беременности.

В ходе клинического исследования, которое проводилось в ЮАР, эффективность вакцины была выше у младенцев в возрасте до 8 недель включительно (85,8% [95% ДИ: 38,3; 98,4]) и снижалась со временем; эффективность вакцины была 25,5% (95% ДИ: -67,9; 67,8) у младенцев в возрасте от 8 до 16 недель и 30,4% (95% ДИ: -154,9; 82,6) у младенцев в возрасте от 16 до 24 недель.

В ходе клинического исследования, которое проводилось в Мали, эффективность инактивированной трехвалентной вакцины для профилактики гриппа также была выше для младенцев в течение первых четырех месяцев после рождения, причем в ходе 5-го месяца эффективность была слабее, а во время 6-го месяца наблюдалось заметное снижение, когда защита переставал быть очевидным.

Предотвращения заражения гриппом можно ожидать, только если младенцы инфицированные теми штаммами, включенными в вакцины, вводилась матери.

### Иммуногенность вакцины Ваксигрип Тетра

В клинических исследованиях, в которых приняли участие взрослые в возрасте от 18 до 60 лет, лица пожилого возраста (старше 60 лет) и дети в возрасте от 3 до 8 лет и от 6 до 35 месяцев, оценивалась иммунный ответ на вакцину Ваксигрип Тетра по показателям среднего геометрического значения титров антител, ингибирующих гемагглютинацию, в День 21 (для взрослых) и День 28 (для детей), показателя сероконверсии с ингибированием гемагглютинации (увеличение в 4 раза рецiproкного титра или изменение титра от того, что не определяется ( $<1:10$ ), в рецiproкного  $\geq 1:40$ ) и соотношение среднего геометрического значения титров антител, ингибирующих гемагглютинацию (титры после/перед вакцинацией).

В одном клиническом исследовании, проведенном с участием взрослых в возрасте от 18 до 60 лет и детей в возрасте от 9 до 17 лет, описано иммунный ответ на введение вакцины Ваксигрип Тетра по показателю среднего геометрического значения титров антител, ингибирующих гемагглютинацию, в День 21. В другом клиническом исследовании, проведенном с участием детей в возрасте от 9 до 17 лет, описана иммунный ответ на введение вакцины Ваксигрип Тетра.

Вакцина Ваксигрип Тетра индуцировала значимую иммунный ответ против 4 штаммов вируса гриппа, содержащиеся в вакцине.

### Взрослые и лица пожилого возраста

Иммунный ответ после введения одной дозы вакцины Ваксигрип Тетра была оценена всего в 832 взрослых в возрасте от 18 до 60 лет и в 831 лица пожилого возраста (старше 60 лет).

Результаты по показателям иммуногенности приведены в таблице ниже.

**Таблица 4**

Результаты оценки иммуногенности у взрослых в возрасте от 18 до 60 лет и лиц пожилого возраста (старше 60 лет).

<b>Антигенный штамм</b>	<b>Лица в возрасте от 18 до 60 лет N = 832</b>	<b>Лица в возрасте старше 60 лет N = 831</b>
СГТ (95% ДИ)		
A/California/7/2009 (H1N1) (a)(b)	608 (563; 657)	219 (199; 241)
A/Texas/50/2012 (H3N2)	498 (459; 541)	359 (329; 391)
B (Victoria)	708 (661; 760)	287 (265; 311)
B (Yamagata)	1715 (1607; 1830)	655 (611; 701)
СК % (95% ДИ) (c)		
A/California/7/2009 (H1N1) (a)(b)	64,1 (60,7; 67,4)	45,6 (42,1; 49,0)
A/Texas/50/2012 (H3N2)	66,2 (62,9; 69,4)	47,5 (44,1; 51,0)
B (Victoria)	70,9 (67,7; 74,0)	45,2 (41,8; 48,7)
B (Yamagata)	63,7 (60,3; 67,0)	42,7 (39,3; 46,2)

ССГТ (95% ДИ) (d)		
A/California/7/2009 (H1N1) (a)(b)	9,77 (8,69; 11,0)	4,94 (4,46; 5,47)
A/Texas/50/2012 (H3N2)	10,3 (9,15; 11,5)	5,60 (5,02; 6,24)
B (Victoria)	11,6 (10,4; 12,9)	4,61 (4,18; 5,09)
B (Yamagata)	7,35 (6,66; 8,12)	4,11 (3,73; 4,52)

N = количество участников с доступными данными по соответствующей конечной точки

СГТ: среднее геометрическое значение титров антител ДИ: доверительный интервал;

(A) N = 832 для возрастной группы 18-60 лет;

(B) N = 831 для возрастной группы старше 60 лет;

(C) СК: сероконверсия или значимое увеличение титров: для участников с титром антител перед вакцинацией  $<1:10$  (1/dil) - доля участников с титром антител после вакцинации  $\geq 1:40$  (1/dil) для участников с титром антител перед вакцинацией  $\geq 1:10$  (1/dil) - доля участников с увеличением титра антител после вакцинации по сравнению с титром антител перед вакцинацией в 4 и более раз;

(D) ССГТ: среднее геометрическое значение отношений индивидуальных титров (отношение «титры после вакцинации/титры перед вакцинацией»).

### Беременные женщины и трансплацентарная передача

Всего 230 беременных женщин получили вакцину Ваксигрип Тетра течение второго или третьего триместра беременности (с 20-той по 32-ю неделю беременности).

Результаты иммуногенности методом ингибирования гемагглютинации у беременных женщин через 21 день после введения вакцины Ваксигрип Тетра представлены в таблице 5.

**Таблица 5**

Результаты иммуногенности методом ингибирования гемагглютинации у беременных женщин через 21 день после введения вакцины Ваксигрип Тетра

Антигенный штамм	Вакцина Ваксигрип Тетра N = 216
СГТ (95 % ДІ)	
A (H1N1)*	525 (466; 592)
A (H3N2)*	341 (286; 407)
B1 (Victoria)*	568 (496; 651)
B2 (Yamagata)*	993 (870; 1134)
$\geq 4$ -кратное повышение n (%) <sup>(a)</sup>	
A (H1N1)*	38,0 (31,5; 44,8)
A (H3N2)*	59,3 (52,4; 65,9)
B1 (Victoria)*	61,1 (54,3; 67,7)
B2 (Yamagata)*	59,7 (52,9; 66,3)
ССГТ (95 % ДІ) <sup>(b)</sup>	
A (H1N1)*	3,81 (3,11; 4,66)
A (H3N2)*	8,63 (6,85; 10,9)
B1 (Victoria)*	8,48 (6,81; 10,6)
B2 (Yamagata)*	6,26 (5,12; 7,65)

\* A/H1N1: A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-подобный вирус

A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) образный вирус

B1: B/Brisbane/60/2008-подобный вирус (B/Victoria линия дифференцировки)

B2: B/Phuket/3073/2013 подобный вирус (B/Yamagata линия дифференцировки)

N: количество участников, в отношении которых имеются доступные данные о соответствующей конечной точки

СГТ: среднее геометрическое значение титров антител

ДИ: доверительный интервал

(А) СК: сероконверсия или значимое увеличение титров: для участников с титром антител перед вакцинацией  $<1:10$  (1/dil) - доля участников с титром антител после вакцинации  $\geq 1:40$  (1/dil) для участников с титром антител перед вакцинацией  $\geq 1:10$  (1/dil) - доля участников с увеличением титра антител после вакцинации по сравнению с титром антител перед вакцинацией в 4 и более раз

(В) ССГТ: среднее геометрическое значение отношений индивидуальных титров (отношение «титры после вакцинации/титры перед вакцинацией»)

Описательная оценка иммуногенности методом ингибирования гемагглютинации при родах в образце крови матери (BL03M) и образца пуповинной крови (BL03B), а также трансплацентарной передачи (BL03B/BL03M) представлена в таблице 6.

**Таблица 6**

Описательная оценка иммуногенности вакцины Ваксигрип Тетра методом ингибирования гемагглютинации при родах

Антигенный штамм	Вакцина Ваксигрип Тетра N = 178
BL03M (кровь матери) СГТ (95 % ДИ)	
A (H1N1)*	304 (265; 349)
A (H3N2)*	178 (146; 218)
B1 (Victoria)*	290 (247; 341)
B2 (Yamagata)*	547 (463; 646)
BL03B (пуповинная кровь) СГТ (95 % ДИ)	
A (H1N1)*	576 (492; 675)
A (H3N2)*	305 (246; 379)
B1 (Victoria)*	444 (372; 530)
B2 (Yamagata)*	921 (772; 1099)
Трансплацентарная передача: BL03B/BL03M§ СГТ (95 % ДИ)	
A (H1N1)*	1,89 (1,72; 2,08)
A (H3N2)*	1,71 (1,56; 1,87)

B1 (Victoria)*	1,53 (1,37; 1,71)
B2 (Yamagata)*	1,69 (1,54; 1,85)

N: количество участников, в отношении которых имеются доступные данные о соответствующей конечной точки: женщины, которые получили вакцину Ваксигрип Тетра, родили минимум через 2 недели после инъекции, а при родах было достаточно пуповинной крови и крови матери

\* A/H1N1: A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-подобный вирус;

A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) образный вирус;

B1: B/Brisbane/60/2008-подобный вирус (B/Victoria линия дифференцировки)

B2: B/Phuket/3073/2013 подобный вирус (B/Yamagata линия дифференцировки)

§ Если мать родила x младенцев, значение ее титров учитываются x раз.

При родах более высокий уровень антител в образце пуповинной крови по сравнению с образцом крови матери отвечает трансплацентарной передаче антител от матери к плоду после введения женщинам вакцины Ваксигрип Тетра во втором или третьем триместре беременности.

Эти данные подтверждают сведения про пассивную защиту, продемонстрированный у детей от рождения до примерно 6-месячного возраста после введения женщинам во втором или третьем триместре беременности вакцины Ваксигрип, по результатам исследований, проведенных в Мали, Непале и Южной Африке (см. Раздел «Эффективность вакцины Ваксигрип Тетра»).

## Популяция педиатрических пациентов

- Дети в возрасте от 9 до 17 лет.

Всего в 429 детей в возрасте от 9 до 17 лет, получили одну дозу вакцины Ваксигрип Тетра, иммунный ответ против 4 штаммов, содержащихся в вакцине, была подобна иммунного ответа, что наблюдалась у взрослых в возрасте от 18 до 60 лет.

- Дети в возрасте от 6 месяцев до 8 лет.

В общем 863 ребенка в возрасте от 3 до 8 лет получили одну или две дозы вакцины Ваксигрип Тетра зависимости от их анамнеза по вакцинации против гриппа.

У детей, получили одну или две дозы вакцины Ваксигрип Тетра, наблюдалась подобная иммунный ответ после последней дозы каждой схемы вакцинации.

Кроме эффективности вакцины Ваксигрип Тетра, у 341 ребенка в возрасте от 6 до 35 месяцев оценивалась иммуногенность двух доз по 0,5 мл вакцины Ваксигрип Тетра через 28 дней после последнего введения вакцины Ваксигрип Тетра методом определения антител, ингибирующих гемагглютинацию.

Результаты по показателям иммуногенности приведены в таблице 7.

### **Таблица 7**

Результаты оценки иммуногенности у детей в возрасте от 6 месяцев до 8 лет

<b>Антигенный штамм</b>	<b>Дети в возрасте от 6 до 35 месяцев N = 341</b>	<b>Дети в возрасте от 3 до 8 лет N = 863</b>
СГТ (95% ДИ)		
A/California/7/2009 (H1N1)	641 (547; 752)	971 (896; 1052)
A/Texas/50/2012 (H3N2)	1071 (925; 1241)	1568 (1451; 1695)
B (Victoria)	623 (550; 706)	1050 (956; 1154)
B (Yamagata) <sup>(a)</sup>	1010 (885; 1153)	1173 (1078; 1276)
СК % (95% ДИ) <sup>(b)</sup>		
A/California/7/2009 (H1N1)	90,3 (86,7; 93,2)	65,7 (62,4; 68,9)
A/Texas/50/2012 (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) <sup>(a)</sup>	96,8 (94,3; 98,4)	88,5 (86,2; 90,6)
ССГТ (95% ДИ) <sup>(c)</sup>		
A/California/7/2009 (H1N1)	36,6 (30,8; 43,6)	6,86 (6,24; 7,53)

A/Texas/50/2012 (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) <sup>(a)</sup>	93,9 (79,5; 111)	25,3 (22,8; 28,2)

N - количество лиц, в отношении которых доступны данные о соответствующей конечной точке

СГТ - среднее геометрическое значение титров антител ДИ - доверительный интервал;

(A) N = 863 для возрастной группы 3-8 лет

(B) СК - сероконверсия или значимое увеличение титров: для участников с титром антител перед вакцинацией <1:10 (1/dil) - доля участников с титром антител после вакцинации  $\geq$  1:40 (1/dil) для участников с титром антител перед вакцинацией  $\geq$  1:10 (1/dil) - доля участников с увеличением титра антител после вакцинации по сравнению с титром антител перед вакцинацией в 4 и более раз

(C) ССГТ - среднее геометрическое значение отношений индивидуальных титров (отношение титры после вакцинации/титры перед вакцинацией)

Эти данные иммуногенности предоставляют доказательную информацию дополнительно к данным по эффективности вакцины, доступных для этой популяции (см. Раздел «Эффективность вакцины Ваксигрип Тетра»).

### **Фармакокинетика**

Не исследовалась.

### **Показания**

Вакцина Ваксигрип Тетра показана для профилактики гриппа, вызванного двумя подтипами вируса гриппа А и двумя типами вируса гриппа В, которые содержатся в этой вакцине, для:

- активной иммунизации взрослых, в том числе беременных женщин, а также детей в возрасте от 6 месяцев;
- пассивной защиты младенцев в возрасте до 6 месяцев, матери которых были привиты во время беременности (см. Разделы «Особенности применения», «Применение в период беременности или кормления грудью» и «Фармакодинамика»).

Ваксигрип Тетра следует использовать согласно официальным рекомендациям.

При проведении иммунизации на территории Украины относительно схем иммунизации, противопоказаний и взаимодействия с другими лекарственными препаратами следует руководствоваться действующими приказами МЗ Украины.

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к любой действующего вещества и вспомогательного вещества (см. Раздел «Состав») или к любому компоненту вакцины, может присутствовать в следовых количествах, таких как компоненты куриных яиц (овальбумин, куриный белок), неомицин, формальдегид и октоксинал-9.

Вакцинацию следует отложить в случае заболевания, сопровождается умеренным или значительным повышением температуры (выше 38,0 °C), или острого заболевания.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Никаких исследований взаимодействия с вакциной Ваксигрип Тетра не проводилось.

В случае необходимости одновременного применения инъекции нужно осуществлять в разные места и использовать различные иглы.

Иммунологический ответ может быть ослабленной в случае прохождения иммуносупрессивной терапии.

После применения вакцины для профилактики гриппа наблюдались ложноположительные результаты серологических тестов с методом иммуноферментного анализа (ELISA) с целью выявления антител к ВИЧ-1 (вируса иммунодефицита человека 1 типа), вируса гепатита С и особенно ТЛВЛ-1 (Т-лимфотропной вируса человека 1 типа). Преходящие ложноположительные результаты могут быть обусловлены ответом IgM на вакцину.

### Особые меры безопасности

Перед использованием вакцину следует выдержать до комнатной температуры (15 - 25 °С), встряхнуть и визуально проверить. Вакцину не следует использовать при наличии в суспензии любых посторонних примесей.

### **Особенности применения**

**Ни при каких обстоятельствах Ваксигрип Тетра нельзя вводить внутрисосудисто.**

### Прослеживаемость

С целью улучшения прослеживаемости биологических лекарственных средств следует четко фиксировать название и номер серии введенного препарата.

Как и при применении всех инъекционных вакцин, должны быть начеку все необходимые лекарственные средства для оказания неотложной медицинской помощи в случае развития анафилактической реакции после прививки и для обеспечения тщательного наблюдения.

Пациенты должны находиться под медицинским наблюдением в течение 30 минут после введения вакцины.

Применять вакцину следует с осторожностью лицам с тромбоцитопенией или нарушением свертывания крови, поскольку после введения в этих лиц возможно кровотечение.

После любой вакцинации или даже перед ней может возникнуть синкопе (обморок) как психогенная реакция на введение иглы. Для предотвращения травм в результате обморока и для устранения синкопальных реакций необходимо соблюдать соответствующих процедур.

Вакцина Ваксигрип Тетра предназначена для защиты от заболевания гриппом, вызванного штаммами вируса гриппа, из которых эта вакцина изготовлена.

Как и все вакцины, Ваксигрип не может на 100% защитить всех привитых.

Что касается пассивной защиты, младенцы в возрасте до 6 месяцев, матери которых были привиты во время беременности, не обязательно все будут защищены (см. Раздел «Иммунологические и биологические свойства»).

Иммунный ответ может быть недостаточной для пациентов с эндогенной или ятрогенной иммуносупрессией.

Вакцина может содержать следовые количества компонентов куриных яиц (овальбумин, куриный белок), следовые количества неомицина, формальдегида и октоксинол-9, которые используются в процессе производства (см. Раздел «Противопоказания»).

#### Влияние на результаты серологических тестов

См. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

Вакцина Ваксигрип Тетра содержит калий и натрий.

Эта вакцина содержит менее 1 ммоль (39 мг)/дозу калия и менее 1 ммоль (23 мг)/дозу натрия, то есть лекарственное средство практически свободно от калия и натрия.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Влияние вакцины Ваксигрип Тетра на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами отсутствует или незначительно.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### Беременность

Беременные женщины находятся в группе повышенного риска развития осложнений, вызванных гриппом, в том числе преждевременной родовой деятельности и преждевременных родов, госпитализации и смерти, поэтому беременные женщины должны быть привиты против гриппа.

Ваксигрип Тетра можно применять в течение всего периода беременности.

Больше доступных данных по безопасности является для второго и третьего триместров беременности по сравнению с первым. Однако полученные в разных странах мира данные по применению инактивированных вакцин для профилактики гриппа в период беременности не свидетельствуют о наличии каких-либо вредного воздействия, связанного с применением вакцины на плод и женщину.

Данные четырех клинических исследований, проведенных с инактивированной трехвалентной вакциной для профилактики гриппа (Ваксигрип), что вводилась беременным женщинам во время второго или третьего триместра (более 5000

беременностей и более 5000 родившихся живыми детей, отслеживались примерно до 6 месяцев после родов), не показали проблем для плода, новорожденного, младенца и матери, связанных с вакциной.

Во время клинических исследований, которые проводились в ЮАР и Непале, не было обнаружено существенного отличия между группами применения вакцины Ваксигрип и плацебо по явлений, которые могли бы негативно повлиять на плод, новорожденного, младенца и мать (в том числе в виде преждевременных родов, мертворождения, недоношенных детей и малой массы тела при рождении).

Во время клинического исследования, которое проводилось в Мали, не было выявлено существенного отличия между группами применения вакцины Ваксигрип и контрольной группой (четырёхвалентного конъюгированная вакцина против менингококка) по частоте преждевременного рождения, процента мертворожденных детей и процента детей с низкой массой тела при рождении/низкой массой тела для внутриутробного возраста.

Дополнительные указания приведены в разделах «Побочные реакции» и «Фармакодинамика».

Результаты одного исследования на животных с применением вакцины Ваксигрип Тетра не свидетельствуют о прямой или опосредованный вредное воздействие вакцины на течение беременности, развитие эмбриона/плода или ранний постнатальный развитие.

### Кормление грудью

Ваксигрип Тетра можно применять в период кормления грудью.

### Фертильность

Данных о влиянии вакцины на фертильность у человека нет. Результаты одного исследования на животных с применением вакцины Ваксигрип Тетра не свидетельствуют о вредном влиянии на фертильность у особей женского пола.

## **Способ применения и дозы**

### Дозировка

На основании клинического опыта применения трехвалентной вакцины рекомендуется осуществлять ежегодную ревакцинацию вакциной для профилактики гриппа, учитывая длительность иммунитета, что обеспечивается вакциной, и циркулирующие штаммы вируса гриппа, которые могут меняться из года в год.

*Взрослые:* одна доза 0,5 мл.

### Популяция педиатрических пациентов

*Дети в возрасте от 6 месяцев до 17 лет:* одна доза 0,5 мл.

Детям до 9 лет, ранее не вакцинировались, вторую дозу вакцины 0,5 мл нужно ввести после первой с интервалом не менее 4 недели.

*Младенцы в возрасте до 6 месяцев:* безопасность и эффективность применения вакцины Ваксигрип Тетра (для активной иммунизации) не установлены. Нет данных.

Что касается пассивной защиты, то доза 0,5 мл, введена беременной женщине, может защитить младенца с рождения до возраста примерно 6 месяцев, однако не все младенцы могут оказаться защищенными (см. Раздел «Иммунологические и биологические свойства»).

Прививки против гриппа проводят в соответствии с действующим календарем профилактических прививок в Украине и в соответствии с инструкцией о применении вакцины.

Прививки проводит медицинский персонал в кабинетах профилактических прививок лечебно-профилактических учреждений.

### Способ применения

Вакцину следует вводить инъекционно внутримышечно или подкожно.

Заказным местом для инъекции детям в возрасте от 6 до 35 месяцев является переднелатеральный участок бедра (или дельтовидную мышцу, если мышечной массы достаточно), а для ввода детям в возрасте от 36 месяцев и взрослым - дельтовидную мышцу.

Любой неиспользованный препарат или отходы должны быть утилизированы в соответствии с требованиями действующих нормативных актов Украины.

Меры предосторожности, которые следует принять перед приготовлением и введением вакцины: см. раздел «Особые меры безопасности».

### **Дети**

Ваксигрип Тетра назначается детям в возрасте от 6 месяцев (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Безопасность и эффективность применения вакцины Ваксигрип Тетра детям до 6 месяцев не установлены.

## **Передозировка**

Задokumentированных случаев передозировки вакцины Ваксигрип® Тетра нет. Сообщалось о случаях применения вакцины Ваксигрип® в дозе, превышающей рекомендуемую (передозировка). В случае сообщений о побочных реакциях получена информация согласовывалась с известным профилем безопасности вакцины Ваксигрип® (см. Раздел «Побочные реакции»).

## **Побочные реакции**

### Резюме профиля безопасности

Безопасность применения вакцины Ваксигрип Тетра было оценено в 6 клинических испытаниях, в которых приняли участие 3040 взрослых человек в возрасте от 18 до 60 лет, 1392 лица пожилого возраста (старше 60 лет) и 429 детей в возрасте от 9 до 17 лет, которым была введена одну дозу вакцины Ваксигрип Тетра, 884 ребенка в возрасте от 3 до 8 лет, которым была введена одну или две дозы вакцины Ваксигрип Тетра зависимости от их анамнеза по вакцинации против гриппа, и 1614 детей в возрасте от 6 до 35 месяцев, которым были введены две дозы (0,5 мл) вакцины Ваксигрип Тетра.

Большинство побочных реакций, как правило, возникали в течение первых 3 дней после вакцинации и проходили спонтанно в течение 1-3 дней после возникновения. Интенсивность этих реакций была легкой.

Наиболее частой побочной реакцией после вакцинации, о которой сообщалось во всех популяциях, включая группу детей от 6 до 35 месяцев, была боль в месте инъекции (от 52,8% до 56,5% у детей в возрасте от 3 до 17 лет и взрослых, 26,8% у детей в возрасте от 6 до 35 месяцев и 25,8% у лиц пожилого возраста).

В субпопуляции детей до 24 месяцев частой побочной реакцией была раздражительность (32,3%).

В субпопуляции детей от 24 до 35 месяцев чаще всего сообщалось о недомогание (26,8%).

Другими наиболее частыми побочными реакциями, о которых сообщалось после вакцинации, были:

- у взрослых: головная боль (27,8%), миалгия (23%) и недомогание (19,2%);
- у лиц пожилого возраста: головная боль (15,6%) и миалгия (13,9%);
- в возрасте от 9 до 17 лет: миалгия (29,1%), головная боль (24,7%), недомогание (20,3%) и припухлость в месте инъекции (10,7%);
- в возрасте от 3 до 8 лет: недомогание (30,7%), миалгия (28,5%), головная боль (25,7%), припухлость в месте инъекции (20,5%), эритема в месте инъекции (20,4%), уплотнения в месте инъекции (16,4%), озноб (11,2%);
- в возрасте от 6 до 35 месяцев: лихорадка (20,4%) и эритема в месте инъекции (17,2%);
- в возрасте до 24 месяцев: потеря аппетита (28,9%), ненормальный плач (27,1%), рвота (16,1%) и сонливость (13,9%);
- в возрасте от 24 до 35 месяцев: головная боль (11,9%) и миалгия (11,6%).

Побочные реакции, как правило, наблюдались менее часто у лиц пожилого возраста по сравнению со взрослыми и детьми.

Приведены в таблице 4, 5 и 6 данные суммируют побочные реакции, зарегистрированные после применения вакцины Ваксигрип Тетра в рамках клинических исследований.

Побочные реакции были распределены по частоте:

- очень часто ( $\geq 1/10$ );
- часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ );
- нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ );
- редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ );
- очень редко ( $< 1/10\ 000$ ).

## Взрослые и лица пожилого возраста

Приведенный ниже профиль безопасности базируется на:

- данных по 3040 взрослых в возрасте от 18 до 60 лет и 1392 лиц пожилого возраста (старше 60 лет);
- данных послерегистрационных исследований, проведенных на международном уровне (\*).

**Таблица 8**

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ	ЧАСТОТА
Со стороны крови и лимфатической системы	
Лимфаденопатия <sup>1</sup>	Нечасто
Со стороны иммунной системы	
Гиперчувствительность <sup>1</sup> , аллергические реакции, такие как эритема, крапивница <sup>1</sup> , зуд <sup>2</sup> , генерализованный зуд <sup>1</sup> , аллергический дерматит <sup>1</sup> , ангиоэдема <sup>1</sup>	Редко
3 боку нервової системи	
Головная боль	Очень часто
Головокружение <sup>3</sup>	Нечасто
Сонливость, парестезии	Редко
3 боку судин	

Приливы <sup>4</sup>	Нечасто
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Одышка <sup>1</sup>	Редко
Со стороны желудочно-кишечного тракта	
Диарея, тошнота <sup>5</sup>	Нечасто
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	
Гипергидроз	Редко
Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	
Миалгия	Очень часто
Артралгия <sup>1</sup>	Редко
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Недомогание <sup>6</sup>	Очень часто
Боль в месте инъекции	
Озноб, лихорадка <sup>2</sup>	Часто
Эритема в месте инъекции, припухлость в месте инъекции, уплотнение в месте инъекции	
Повышенная утомляемость	Нечасто

Экхимозы в месте инъекции, зуд в месте инъекции, ощущение жара в месте инъекции	
Астения, гриппоподобное заболевания	Редко
Дискомфорт в месте инъекции <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> - у взрослых;

<sup>2</sup> - нечасто у лиц пожилого возраста;

<sup>3</sup> - редко у взрослых;

<sup>4</sup> - у лиц пожилого возраста;

<sup>5</sup> - редко у лиц пожилого возраста;

<sup>6</sup> - часто у лиц пожилого возраста.

### Популяция педиатрических пациентов

Приведенный ниже профиль безопасности базируется на:

- данных по 429 детей в возрасте от 9 до 17 лет, которым была введена одну дозу вакцины Ваксигрип Тетра, и 884 детей в возрасте от 3 до 8 лет, которым была введена одну или две дозы вакцины Ваксигрип Тетра зависимости от их анамнеза о вакцинации против гриппа;
- данных послерегистрационных исследований, проведенных на международном уровне (\*).

**Таблица 9**

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ	ЧАСТОТА
Со стороны крови и лимфатической системы	

Тромбоцитопения <sup>1</sup>	Нечасто
Со стороны психики	
Плаксивость <sup>2</sup> , беспокойство <sup>2</sup>	Нечасто
Со стороны нервной системы	
Головная боль	Очень часто
Головокружение <sup>2</sup>	Нечасто
Со стороны желудочно-кишечного тракта	
Диарея, рвота <sup>2</sup> , боль в верхней части живота <sup>2</sup>	Нечасто
Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной тканей	
Миалгия	Очень часто
Артралгия <sup>2</sup>	Нечасто
Общие расстройства и расстройства в месте введения препарата	
Недомогание, озноб <sup>3</sup>	Очень часто
Боль в месте инъекции, припухлость в месте инъекции, эритема в месте инъекции <sup>3</sup> , уплотнения в месте инъекции <sup>3</sup>	
Лихорадка	Часто

Экхимозы в месте инъекции	
Повышенная утомляемость <sup>2</sup>	Нечасто
Ощущение жара в месте инъекции <sup>2</sup> , зуд в месте инъекции <sup>4</sup>	

<sup>1</sup> - сообщено в одного ребенка в возрасте 3 года;

<sup>2</sup> - сообщено у детей от 3 до 8 лет;

<sup>3</sup> - часто у детей в возрасте от 9 до 17 лет;

<sup>4</sup> - сообщено у детей от 9 до 17 лет.

Профиль безопасности, приведенный ниже, базируется на:

- данных по 1614 детей в возрасте от 6 до 35 месяцев, которым были введены две дозы вакцины Ваксигрип Тетра;
- данных послерегистрационных исследований, проведенных на международном уровне (\*).

**Таблица 10**

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ	ЧАСТОТА
Со стороны иммунной системы	
Гиперчувствительность	Нечасто
Аллергические реакции, такие как генерализованный зуд, сыпь	Редко
Со стороны нервной системы	

Головная боль <sup>1</sup>	Очень часто
Со стороны желудочно-кишечного тракта	
Рвота <sup>2</sup>	Очень часто
Диарея	Нечасто
Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	
Миалгия <sup>3</sup>	Очень часто
Общие расстройства и расстройства в месте введения препарата	
Раздражение <sup>4</sup> , потеря аппетита <sup>4</sup> , ненормальный плач <sup>5</sup> , недомогание <sup>3</sup> , лихорадка, сонливость <sup>5</sup> , боль/чувствительность в месте инъекции, эритема в месте инъекции	Очень часто
Озноб <sup>1</sup>	
Уплотнения в месте инъекции, отек в месте инъекции, экхимозы в месте инъекции	Часто
Сыпь в месте инъекции, зуд в месте инъекции, гриппоподобное заболевания	Редко

1 - сообщалось в возрасте  $\geq 24$  месяцев;

2 - нечасто в возрасте  $\geq 24$  месяцев;

3 - редко у детей  $<24$  месяцев;

4 - редко у детей  $\geq 24$  месяцев;

5 сообщалось в возрасте <24 месяцев.

В возрасте от 6 месяцев до 8 лет профиль безопасности вакцины Ваксигрип Тетра был подобным после первой и второй инъекций с тенденцией к уменьшению частоты побочных реакций после второй инъекции по сравнению с первой в возрасте от 6 до 35 месяцев.

#### Побочные реакции после коммерческого применения вакцины Ваксигрип

После коммерческого применения вакцины Ваксигрип сообщалось про нижеприведенные побочные реакции. Причинно-следственная связь с применением вакцины Ваксигрип Тетра не установлен.

#### *Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы*

Транзиторная тромбоцитопения <sup>1</sup>, лимфаденопатия <sup>1</sup>.

#### *Со стороны нервной системы*

Парестезия <sup>1</sup>, синдром Гийена - Барре, неврит, невралгия, судороги, энцефаломиелит.

#### *Со стороны сосудов*

Васкулит, в частности пурпура Шенлейна - Геноха, с преходящим поражением почек в некоторых случаях.

<sup>1</sup> Эти побочные реакции наблюдались во время клинических исследований только в некоторых возрастных группах (см. Таблицы 8, 9, 10).

### Другие особые популяции пациентов

Профиль безопасности вакцины Ваксигрип Тетра у ограниченного количества лиц с сопутствующими заболеваниями, которые были включены в клинические исследования, не отличается от профиля безопасности в общей популяции. Кроме того, результаты исследований вакцины Ваксигрип с участием пациентов, которым было осуществлено трансплантацию почки, и пациентов с бронхиальной астмой не свидетельствуют о значительное различие профиля безопасности вакцины Ваксигрип в данных популяциях.

### Беременные женщины

В ходе клинических исследований, проведенных с использованием вакцины Ваксигрип в ЮАР и Мали с участием беременных женщин (см. Разделы «Применение в период беременности или кормления грудью» и «Иммунологические и биологические свойства»), частота местных и системных реакций, о которых сообщалось в течение 7 дней после введения вакцины, была сравнимой с частотой во взрослой популяции в ходе клинических исследований, проводившихся с вакциной Ваксигрип. В ходе клинического исследования, которое проводилось в ЮАР, местные реакции были более частыми в группе применения вакцины Ваксигрип, чем в группе плацебо, а также у пациентов, серонегативных по ВИЧ, чем у серопозитивных. Не было никаких других значительных различий реакций в указанных группах при применении вакцины Ваксигрип и плацебо.

В одном клиническом исследовании, проведенном среди беременных женщин в Финляндии с применением вакцины Ваксигрип Тетра (см. Разделы «Применение в период беременности или кормления грудью» и «Иммунологические и биологические свойства»), показатели местных и системных реакций, о которых сообщалось в течение 7 дней после введения вакцины Ваксигрип Тетра, в общем соответствовали показателям в популяции взрослых (за исключением

беременных женщин), даже если частота некоторых побочных реакций была несколько выше (боль в месте инъекции, недомогание, дрожь, головная боль, миалгия).

### Отчетность про побочные реакции.

Сообщение про побочные реакции в период после регистрации лекарственного средства является важным мероприятием. Это позволяет осуществлять мониторинг соотношения «польза/риск» при применении данного лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых побочных реакциях с помощью системы сообщений о побочных реакциях в Украине.

### **Срок годности**

1 год.

### **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить в холодильнике (2-8 °C). Не замораживать.

Хранить шприц во внешней картонной коробке, чтобы защитить препарат от света.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Истечением срока годности считается последний день месяца, указанного на упаковке.

### Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости эту вакцину не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

### **Упаковка**

Суспензия для инъекций по 0,5 мл в предварительно заполненном шприце с прикрепленной иглой или без иглы в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Санофи Пастер, Франция.

Санофи-Авентис Прайвит Ко. Лтд., Платформа логистики и дистрибуции в г. Будапешт, Венгрия.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

1541 авеню Марсель Мерье, 69280 Марсе Л'Этуаль, Франция.

Парк индастриэл дьИнкарвиль, 27100 Валь-де-Рой, Франция.

Д. 5, Кампона утца 1., Будапешт, 1225, Венгрия.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).