

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Supemtek Tetra otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Četverovalentno cjepivo protiv influence (rekombinantno, iz stanične kulture)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (0,5 ml) sadrži:

Proteine hemaglutinine (HA) sljedećih sojeva virusa influence*:

A/XXXXXX (H1N1)	45 mikrograma HA
A/XXXXXX (H3N2)	45 mikrograma HA
B/XXXXXX	45 mikrograma HA
B/XXXXXX	45 mikrograma HA

* proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNA uporabom bakulovirusnog sustava za ekspresiju u kontinuiranoj staničnoj liniji insekata dobivenoj od Sf9 stanica jesenske sovice (*Spodoptera frugiperda*).

Ovo cjepivo odgovara preporuci (sjeverna hemisfera) Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) i preporuci EU-a za sezonu XXXX./XXXX.

Supemtek Tetra može sadržavati oktilfenol etoksilat u tragovima (vidjeti dio 4.3).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 0,0275 mg polisorbata 20 (E432) u jednoj dozi od 0,5 ml (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (injekcija).

Bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Supemtek Tetra je indiciran za aktivnu imunizaciju radi prevencije influence u odraslih osoba i djece u dobi od 9 i više godina.

Supemtek Tetra treba primijeniti u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje:

Odrasli i djeca u dobi od 9 i više godina

Jedna doza od 0,5 ml.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Supemtek Tetra u osoba mlađih od 3 godine nisu ustanovljene.

Trenutačno dostupni podaci o sigurnosti i imunogenosti cjepiva Supemtek Tetra u djece u dobi od 3 do manje od 8 godina opisani su u dijelu 5.1, ali se ne mogu dati preporuke o doziranju.

Način primjene

Samo za intramuskularnu injekciju. Poželjno je primijeniti cjepivo u deltoidni mišić. Cjepivo se ne smije injicirati intravaskularno i ne smije se miješati s drugim cjepivima u istoj štrcaljki.

Za upute o rukovanju cjepivom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari, neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili tvari prisutne u tragovima, kao što je oktilfenol etoksilat.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog cjepiva potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost i anafilaksija

Uvijek je potrebno osigurati dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora u slučaju anafilaktičkog događaja nakon primjene cjepiva.

Istodobna bolest

U osoba koje imaju akutnu bolest praćenu vrućicom cijepljenje treba odgoditi dok se vrućica ne povuče.

Imunodeficijencija

Odgovor protutijela u osoba koje imaju endogenu ili jatrogenu imunosupresiju može biti nedostatan za prevenciju influence.

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije

Kao i sva druga cjepiva za injekcijsku primjenu, Supemtek Tetra se mora primijeniti uz oprez osobama koje imaju trombocitopeniju ili poremećaj krvarenja jer kod tih osoba može doći do krvarenja nakon intramuskularne primjene.

Sinkopa

Nakon ili čak prije bilo kojeg cijepljenja može doći do sinkope kao psihogenog odgovora na injekciju iglom. Može je pratiti nekoliko neuroloških znakova, kao što su prolazne smetnje vida, parestezija i toničko-klonički pokreti ekstremiteta tijekom oporavka. Moraju se poduzeti mjere za sprječavanje pada i ozljede te za zbrinjavanje sinkope.

Zaštita

Kao i sva druga cjepiva, Supemtek Tetra možda neće zaštititi sve cijepljene osobe.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Sadržaj polisorbata 20

Ovaj lijek sadrži 0,0275 mg polisorbata 20 (E432) u jednoj dozi od 0,5 ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija i nema podataka na temelju kojih bi se ocijenila istodobna primjena cjepiva Supemtek Tetra s drugim cjepivima.

Ako se Supemtek Tetra mora primijeniti istodobno s nekim drugim injekcijskim cjepivom, uvijek ih treba injicirati na različita mjesta.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Velika količina podataka o trudnicama (više od 14 500 ishoda trudnoće iz retrospektivnog ispitivanja), ne ukazuje na malformativnu niti na fetoneonatalnu toksičnost četverovalentnog cjepiva protiv gripe (rekombinantnog, iz stanične kulture) (Supemtek Tetra) kada se primjenjuje tijekom trudnoće.

Jedno ispitivanje trovalentnog rekombinantnog cjepiva protiv influence provedeno na životinjama nije ukazalo na izravne ni neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj ni rani postnatalni razvoj.

Supemtek Tetra se može koristiti tijekom trudnoće u skladu sa službenim preporukama.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Supemtek Tetra u majčino mlijeko.

Zdravstveni radnik treba ocijeniti rizike i koristi prije nego što primijeni Supemtek Tetra dojilji.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju na plodnost u ljudi.

Ispitivanje trovalentnog cjepiva protiv influence na životinjama nije ukazalo na štetne učinke na plodnost ženki.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Supemtek Tetra ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Međutim, potreban je oprez pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima ako je sposobnost reagiranja smanjena zbog nekih učinaka navedenih u dijelu 4.8.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave nakon primjene cjepiva bile su reakcije na mjestu injiciranja (osjetljivost na dodir i bol), koje je ukupno prijavilo 48% odnosno 37% sudionika ispitivanja u dobi od 18 - 49 godina koji su primili Supemtek Tetra. Među sudionicima ispitivanja u dobi od 50 ili više godina, osjetljivost na dodir na mjestu injiciranja prijavilo je njih 34%, a bol na mjestu injiciranja njih 19%.

U djece/adolescenata u dobi od 9 do 17 godina koji su primili cjepivo Supemtek Tetra, najčešća nuspojava na mjestu injiciranja bila je bol (34,4%). Najčešće sistemske nuspojave bile su mialgija (19,3%), glavobolja (18,5%) i malaksalost (16,1%).

Nuspojave su bile blage do umjerene težine, a obično su nastupile unutar prva 3 dana nakon cijepljenja. Sve su se povukle bez posljedica.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Podaci o sigurnosti prikupljeni su u 998 odraslih osoba u dobi od 18 – 49 godina (ispitivanje 1), u 4328 odraslih osoba u dobi od 50 ili više godina (ispitivanje 2), u 658 odraslih osoba u dobi od 18 – 49 godina (ispitivanje 4) i u 641 djeteta/adolescenta u dobi od 9 – 17 godina (ispitivanje 4) koji su primili Supemtek Tetra.

Tablica 1: Nuspojave prijavljene nakon cijepljenja odraslih i djece u dobi od 9 i više godina tijekom kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja cjepiva u promet

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznata učestalost
Poremećaji imunološkog sustava					preosjetljivost, uključujući anafilaktičku reakciju
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, malaksalost /umor			omaglica ^(4,6,8)	Guillain-Barréov sindrom ⁷
Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja			astma ^(5,6,10) , kašalj, orofaringealna bol ⁽⁹⁾ , rinoreja ^(5,6)		
Poremećaji metabolizma i prehrane			smanjen apetit ^(5,6)		
Poremećaji probavnog sustava		mučnina ⁽⁸⁾	nelagoda u abdomenu ^(5,6) , proljev ⁽⁴⁾ , povraćanje ^(5,6)		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			dermatitis ^(4,5,9) , pruritus ^(2,4,9) , osip ^(4,5,9)	urtikarija ^(4,6,9)	
Poremećaji mišićno-koštano g sustava i vezivnog tkiva	mialgija ⁽¹⁾ , artralgijska ^(1,9)				
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	lokalna osjetljivost na dodir, lokalna bol/bol na mjestu injiciranja	vrućica ^(2,3) , drhtanje ^(5,6) /zimica, stvrdnjavanje ^(5,6) / oticanje, crvenilo/eritem na mjestu injiciranja, stvaranje modrica ^(5,6) , induracija ^(5,6)	simptomi nalik influenci ^(4,6) , pruritus na mjestu injiciranja ⁽⁴⁾ , osip ^(5,6)		

(1) Prijavljeno kao često u odraslih u dobi od 50 ili više godina.

(2) Prijavljeno kao rijetko u odraslih u dobi od 50 ili više godina.

(3) $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$.

(4) Spontano prijavljena nuspojava.

(5) Nije prijavljeno u odraslih u dobi od 50 ili više godina.

(6) Nije prijavljeno u odraslih u dobi od 18 - 49 godina.

(7) Prijavljeno nakon stavljanja lijeka u promet.

(8) Prijavljeno kao manje često u djece/adolescenata u dobi od 9 do 17 godina.

(9) Nije prijavljeno u djece/adolescenata u dobi od 9 do 17 godina.

(10) Prijavljeno u jednog ispitanika u dobi od 9 do 17 godina s već postojećom astmom koji je doživio egzacerbaciju s početkom 2. dana, što je istraživač procijenio kao povezano s cijepljenjem.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja cjepivom Supemtek Tetra.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Cjepiva, cjepivo protiv influence, ATK oznaka: J07BB02

Mehanizam djelovanja

Supemtek Tetra sadrži rekombinantne HA proteine četiri soja virusa influence koje su odredile zdravstvene vlasti za uključivanje u godišnje sezonsko cjepivo. Ovi proteini djeluju kao antigeni koji induciraju humoralni imunogeni odgovor, mjeren protutijelima inhibicije hemaglutinacije (engl. *hemagglutination inhibition*, HI), za koja je poznato da štite od infekcije influencom.

Protutijela protiv jednog tipa ili podtipa virusa influence pružaju ograničenu ili nikakvu zaštitu protiv drugog. Osim toga, protutijela protiv jedne antigenske varijante virusa influence možda neće pružiti zaštitu protiv nove antigenske varijante istog tipa ili podtipa. Česti razvoj antigenskih varijanti kroz antigenski drift je virološka osnova za sezonske epidemije i razlog za čestu zamjenu jednog ili više sojeva virusa influence u svakoj godini u cjepivu protiv influence. Stoga su cjepiva protiv influence standardizirana kako bi sadržavala hemaglutinine sojeva virusa influence (tj. obično dva A tipa i dva B tipa), koji predstavljaju viruse influence koji će vjerojatno cirkulirati u nadolazećoj sezoni.

Imunogenost

Supemtek Tetra se ocjenjivao u zdravih odraslih osoba u dobi od 18 - 49 godina u randomiziranom, djelomično slijepom (za promatrača), aktivnim komparatorom kontroliranom (usporedno cjepivo), multicentričnom ispitivanju neinferiornosti imunogenosti, koje se provodilo tijekom sezone influence 2014. - 2015. u Sjedinjenim Američkim Državama (ispitivanje 1).

U ispitivanju 1 ispitanici su primili Supemtek Tetra (N=998) ili četverovalentno inaktivirano cjepivo protiv influence na bazi jaja (engl. *quadrivalent inactivated influenza vaccine*, IIV4) (N=332). Imunogenost se ocjenjivala prije i 28 dana nakon primjene jedne doze ispitivanog cjepiva.

U obje su se skupine određivale geometrijske srednje vrijednosti titara (engl. *geometric mean titers*, GMT) inhibicije hemaglutinacije (engl. *haemagglutination inhibition*, HAI) za svaki antigen sadržan u cjepivu. Imunogenost se uspoređivala izračunavanjem razlike u stopama serokonverzije (engl. *seroconversion rates*, SCR) i omjera GMT-ova postignutih uz usporedno cjepivo i Supemtek Tetra.

Ispitivanje 1 imalo je dvije koprimaryne mjere ishoda: GMT-ove i stope serokonverzije 28. dana prema vrijednosti HAI za svaki od četiri antigena sadržana u ispitivanom cjepivu.

Supemtek Tetra je ispunio kriterij uspješnosti za GMT-ove za tri od četiri antigena, ali ne i za antigen linije B/Victoria (Tablica 2). Titri protutijela protiv linije B/Victoria bili su niski u obje cijepljene skupine.

Tablica 2: Usporedba geometrijskih srednjih vrijednosti titara (GMT) 28. dana nakon cijepljenja za Supemtek Tetra i usporedno cjepivo u odraslih osoba u dobi od 18 - 49 godina, ispitivanje 1 (populacija za ocjenu imunogenosti)^{1,2,3}

Antigen	GMT nakon cijepljenja za Supemtek Tetra, N=969	GMT nakon cijepljenja za usporedno cjepivo, N=323	Omjer GMT-ova za usporedno cjepivo/Supemtek Tetra (95% CI)
A/H1N1	493	397	0,81 (0,71; 0,92)
A/H3N2	748	377	0,50 (0,44; 0,57)
B/Yamagata	156	134	0,86 (0,74; 0,99)
B/Victoria	43	64	1,49 (1,29; 1,71)

Kratice: CI, interval pouzdanosti; GMT, geometrijska srednja vrijednost titra.

¹ Za određivanje HAI titara koristili su se antigeni dobiveni u jajima.

² Usporedno cjepivo: četverovalentno inaktivirano cjepivo protiv influence na bazi jaja.

³ Uspješnost u postizanju mjere ishoda koja se odnosila na GMT bila je unaprijed definirana kao gornja granica dvostranog 95% CI za GMT usporednog cjepiva / GMT cjepiva Supemtek Tetra $\leq 1,5$.

Supemtek Tetra je ispunio kriterij uspješnosti za stope serokonverzije za tri od četiri antigena (Tablica 3), ali ne i za liniju B/Victoria. Odgovor na antigen linije B/Victoria u smislu vrijednosti HAI bio je nizak u obje cijepljene skupine.

Tablica 3: Usporedba stopa serokonverzije 28. dana za Supemtek Tetra i usporedno cjepivo u odraslih osoba u dobi od 18 - 49 godina, ispitivanje 1 (populacija za ocjenu imunogenosti)^{1,2,3,4}

Antigen	SCR (%; 95% CI) uz Supemtek Tetra, N=969	SCR (%; 95% CI) uz usporedno cjepivo, N=323	Razlika SCR-a (%): Supemtek Tetra - usporedno cjepivo [95% CI]
A/H1N1	66,7 (63,6; 69,6)	63,5 (58,0; 68,7)	-3,2 (-9,2; 2,8)
A/H3N2	72,1 (69,2; 74,9)	57,0 (51,4; 62,4)	-15,2 (-21,3; -9,1)
B/Yamagata	59,6 (56,5; 62,8)	60,4 (54,8; 65,7)	0,7 (-5,4; 6,9)
B/Victoria	40,6 (37,4; 43,7)	58,2 (52,6; 63,6)	17,6 (11,4; 23,9)

Kratice: CI, interval pouzdanosti; SCR, stopa serokonverzije

¹ Za određivanje HAI titara koristili su se antigeni dobiveni u jajima.

² Usporedno cjepivo bilo je četverovalentno inaktivirano cjepivo protiv influence na bazi jaja.

³ Serokonverzija se definirala kao HAI titar prije cijepljenja $< 1:10$ i HAI titar nakon cijepljenja $\geq 1:40$ ili kao HAI titar prije cijepljenja $\geq 1:10$ i najmanje četverostruk porast HAI titra nakon cijepljenja, izmjeren 28. dana.

⁴ Uspješnost u postizanju mjere ishoda koja se odnosila na stopu serokonverzije (SRC) bila je unaprijed definirana kao gornja granica dvostranog 95% CI za SCR usporednog cjepiva – SCR cjepiva Supemtek Tetra $\leq 10\%$.

Ispitivanje 1 provedeno u odraslih osoba u dobi od 18 - 49 godina provodilo se istodobno s ispitivanjem 2 u odraslih osoba u dobi od 50 ili više godina. Te odrasle osobe u dobi od 18 - 49 godina cijepljene su tijekom iste sezone influence (sezona influence 2014. - 2015. na sjevernoj hemisferi) i primile su istu formulaciju cjepiva Supemtek Tetra (cjepivo koje je sadržavalo iste virusne sojeve) kao i odrasle osobe u dobi od 50 ili više godina u ispitivanju 2. U oba se ispitivanja imunosni odgovor induciran cjepivom Supemtek Tetra ocjenjivao istim testom za određivanje vrijednosti HAI i u istom laboratoriju. Rezultati za imunogenost u odraslih u dobi od 18 - 49 godina (ispitivanje 1) i odraslih u dobi od 50 ili više godina (ispitivanje 2) navedeni su u Tablici 4.

Tablica 4: Sažetak podataka o odgovoru na Supemtek Tetra prema vrijednostima HAI protutijela za svaki pojedini soj među odraslima u dobi od 18 - 49 godina (ispitivanje 1) i odraslima u dobi od ≥ 50 godina (ispitivanje 2) – skup podataka za analizu imunogenosti

	Odrasli u dobi od 18 - 49 godina N=969	Odrasli u dobi od ≥ 50 godina N=314
GMT nakon cijepljenja (95% CI)		
A/California/7/2009 (H1N1)	493 (460; 527)	190 (164; 221)
A/Texas/50/2012 (H3N2)	748 (700; 800)	522 (462; 589)
B/Massachusetts/02/2012 (linija Yamagata)	156 (145; 168)	55 (48; 64)
B/Brisbane/60/2008 (linija Victoria)	43 (40; 46)	29 (26; 33)
SCR % (95% CI)		
A/California/7/2009 (H1N1)	66,7 (63,6; 69,6)	44,9 (39,3; 50,6)
A/Texas/50/2012 (H3N2)	72,1 (69,2; 74,9)	54,5 (48,8; 60,1)
B/Massachusetts/02/2012 (linija Yamagata)	59,6 (56,5; 62,8)	38,9 (33,4; 44,5)
B/Brisbane/60/2008 (linija Victoria)	40,6 (37,4; 43,7)	21,0 (16,6; 25,9)
GMTR % (95% CI)		
A/California/7/2009 (H1N1)	8,35 (7,59; 9,19)	4,31 (3,71; 5,02)
A/Texas/50/2012 (H3N2)	10,1 (9,12; 11,1)	6,01 (5,03; 7,18)
B/Massachusetts/02/2012 (linija Yamagata)	3,59 (3,35; 3,85)	2,16 (1,94; 2,40)
B/Brisbane/60/2008 (linija Victoria)	5,89 (5,43; 6,40)	3,18 (2,81; 3,59)

N=broj ispitanika za koje su bili dostupni podaci za promatrane mjere ishoda

GMT: geometrijska srednja vrijednost titra; CI: interval pouzdanosti; SCR: stopa serokonverzije; GMTR: geometrijska srednja vrijednost titra pojedinačnih omjera (nakon doze / prije doze)

Ovi podaci o imunogenosti pružaju potporne informacije za dobnu skupinu od 18 - 49 godina kao dodatak podacima o djelotvornosti cjepiva koji su dostupni za odrasle u dobi od ≥ 50 godina (vidjeti dio Klinička djelotvornost).

Klinička djelotvornost

Djelotvornost cjepiva Supemtek Tetra u prevenciji laboratorijski potvrđene bolesti nalik influenci uzrokovane bilo kojim sojem virusa influence ocjenjivala se u odraslih u dobi od ≥ 50 godina tijekom sezone influence 2014. - 2015. u Sjedinjenim Američkim Državama (ispitivanje 2).

Ukupno su 8963 zdrave, medicinski stabilne odrasle osobe bile randomizirane u omjeru 1:1 za primanje jedne doze cjepiva Supemtek Tetra (N=4474) ili četverovalentnog inaktiviranog cjepiva protiv influence na bazi jaja (N=4489). Ukupno je 5412 (60,4%) ispitanika bilo u dobi od 50 - 64 godine, njih 2532 (28,2%) u dobi od 65 - 74 godine, a 1019 (11,4%) ispitanika imalo je ≥ 75 godina.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju 2 bila je planom ispitivanja definirana bolest nalik influenci uzrokovana bilo kojim sojem virusa influence i potvrđena lančanom reakcijom polimerazom uz prethodnu reverznu transkripciju (engl. *reverse transcription polymerase chain reaction*, rtPCR).

Laboratorijski potvrđena bolest nalik influenci se u planu ispitivanja definirala kao prisutnost najmanje jednog simptoma iz svake od dviju kategorija - respiratornih i sistemskih simptoma, uključujući grlobolju, kašalj, proizvodnju sputuma, piskanje pri disanju i otežano disanje ili sistemske simptome kao što su vrućica $> 37^{\circ}\text{C}$, zimica, umor, glavobolja i mialgija, laboratorijski potvrđena rtPCR testom.

Epidemiološki podaci za sezonu influence 2014. - 2015. u SAD-u ukazali su na to da su prevladavali virusi influence tipa A (H3N2) i da se većina virusa influence tipa A/H3N2 antigenski razlikovala od onih u cjepivu, dok su virusi tipa A/H1N1 i tipa B antigenski bili slični onima sadržanima u cjepivu. Supemtek Tetra je postigao unaprijed specificiran kriterij uspješnosti za neinferiornost u odnosu na usporedno cjepivo, koja je bila definirana kao donja granica dvostranog 95% CI > -20%.

Od 4474 sudionika izložena cjepivu Supemtek Tetra u aktivnim usporednim cjepivom kontroliranom ispitivanju faze 3 (ispitivanje 2), ukupno je 1761 ispitanik imao 65 ili više godina. Iako nisu opažene razlike u sigurnosti ili djelotvornosti između starijih i mlađih sudionika, broj onih u dobi od 65 ili više godina u tom ispitivanju nije bio dovoljno velik da bi se statistički utvrdilo hoće li osobe iz te dobne skupine odgovoriti drugačije od mlađih osoba.

Tablica 5: Relativna djelotvornost cjepiva Supemtek Tetra u odnosu na usporedno cjepivo protiv laboratorijski potvrđene influence, neovisno o antigenskoj sličnosti sa sojevima sadržanima u cjepivima, među odraslima u dobi od 50 ili više godina, ispitivanje 2 (populacija za ocjenu djelotvornosti)^{1,2}

	Supemtek Tetra (N=4303)		Usporedno cjepivo (N=4301)		RR	Relativna djelotvornost cjepiva, % (95% CI)
	n	Kumulativna incidencija, % (n/N)	n	Kumulativna incidencija, % (n/N)		
Svi slučajevi influence potvrđeni rtPCR-om ³	96	2,2	138	3,2	0,70	30 (10 ⁵ , 47)
Svi slučajevi influence tipa A potvrđeni rtPCR-om ³	73	1,7	114	2,7	0,64	36 (14; 53)
Svi slučajevi influence tipa B potvrđeni rtPCR-om ^{3,4}	23	0,5	24	0,6	0,96	4 (-72; 46)
Svi slučajevi planom ispitivanja definirane bolesti nalik influenci potvrđeni kulturom ^{3,4}	58	1,3	101	2,3	0,57	43 (21; 59)

Kratice: rtPCR=lančana reakcija polimerazom uz prethodnu reverznu transkripciju; usporedno cjepivo=četverovalentno inaktivirano cjepivo protiv influence na bazi jaja; n=broj slučajeva influence; N=broj ispitanika u liječenoj skupini; RR=relativan rizik (stopa napadaja uz Supemtek Tetra/stopa napadaja uz IIV4); relativna djelotvornost cjepiva = [(1-RR) x 100].

¹ Nije uključivalo ispitanike s odstupanjima od plana ispitivanja koja bi mogla negativno utjecati na djelotvornost.

² Primarna analiza. Uključeni su svi slučajevi influence potvrđeni rtPCR-om.

³ *Post-hoc* analize. Svi slučajevi influence bili su tipa A/H3N2. Slučajeve influence tipa B nije se diferenciralo prema linijama.

⁴ Kulture uzoraka potvrđenih rtPCR-om uzgojene su na psećim bubrežnim stanicama (engl. *Madin-Darby Canine Kidney*, MDCK).

⁵ Donja granica intervala pouzdanosti od 95% iznosila je > 9% i postigla je unaprijed specificiran eksploracijski kriterij za superiornu relativnu djelotvornost cjepiva.

Djelotvornost trovalentnog rekombinantnog cjepiva protiv influence (RIV3)

Djelotvornost trovalentnog rekombinantnog cjepiva protiv influence (engl. *trivalent recombinant influenza vaccine*, RIV3) relevantna je za Supemtek Tetra jer se oba cjepiva proizvode istim procesom i imaju podudaran sastav.

Djelotvornost trovalentnog rekombinantnog cjepiva protiv influence u zaštiti protiv te bolesti ocjenjivala se u randomiziranom, placebom kontroliranom, multicentričnom ispitivanju zaslijepljenom za promatrača, koje se provodilo u Sjedinjenim Američkim Državama tijekom sezone influence 2007. - 2008. među odraslima u dobi od 18 - 49 godina (ispitivanje 3).

U ispitivanje 3 bilo je uključeno 4648 zdravih odraslih osoba, randomiziranih u omjeru 1:1 za primanje jedne doze cjepiva RIV3 (N=2344) ili fiziološke otopine kao placeba (N=2304).

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju 3 definirala se kao bolest nalik influenci kod koje je kulturom potvrđen soj virusa influence antigenski sličan soju sadržanom u cjepivu RIV3. Bolest nalik influenci definirala se kao oralno izmjerena vrućica od $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ praćena kašljem, grloboljom ili objema tim simptomima, prisutnima na isti dan ili tijekom uzastopnih dana. Stope napadaja i djelotvornost cjepiva, koja se definirala kao smanjenje stope influence uz RIV3 u odnosu na placebo, izračunate su za cijelu cijepljenu kohortu (N=4648).

Zbog vrlo malog broja kulturom potvrđenih slučajeva influence uzrokovanih sojevima koji odgovaraju onima u cjepivu provedena je eksploracijska analiza djelotvornosti cjepiva RIV3 protiv svih sojeva, neovisno o antigenskoj podudarnosti, izoliranih kod svih ispitanika s bolešću nalik influenci, koja nije nužno morala ispunjavati zadane kriterije za tu bolest. Prema toj je analizi djelotvornost procijenjena na 44,8% (95% CI: 24,4; 60,0). Vidjeti Tablicu 6 za djelotvornost cjepiva prema definiciji slučaja.

Tablica 6: Djelotvornost cjepiva protiv kulturom potvrđene influence u zdravih odraslih osoba u dobi od 18 - 49 godina, ispitivanje 3^{1,3}

Definicija slučaja	RIV3 (N=2344)		Fiziološka otopina kao placebo (N=2304)		Djelotvornost cjepiva RIV3 ⁴ %	Interval pouzdanosti od 95%
	Slučajevi, n	Stopa, %	Slučajevi, n	Stopa, %		
Kultura pozitivna na soj sadržan u cjepivu						
Bolest nalik influenci prema definiciji CDC-a ² , svi sojevi podudarni onima u cjepivu ⁵	1	0,04	4	0,2	75,4	(-148,0; 99,5)
Bilo koja bolest nalik influenci, svi sojevi podudarni onima u cjepivu	2	0,1	6	0,3	67,2	(-83,2; 96,8)
Kultura pozitivna na bilo koji soj, neovisno o podudarnosti s onima u cjepivu						
Bolest nalik influenci prema definiciji CDC-a ² , svi sojevi	44	1,9	78	3,4	44,6	(18,8; 62,6)
Podtip A	26	1,1	56	2,4	54,4	(26,1; 72,5)
Tip B	18	0,8	23	1,0	23,1	(-49,0; 60,9)
Bilo koja bolest nalik influenci, svi sojevi	64	2,7	114	4,9	44,8	(24,4; 60,0)
Podtip A	41	1,7	79	3,4	49,0	(24,7; 65,9)
Tip B	23	1,0	36	1,6	37,2	(-8,9; 64,5)

¹ Djelotvornost cjepiva = 1 minus omjer stopa infekcije uz RIV3/placebo (10).

² Američki Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) definirao je bolest nalik influenci kao oralno izmjerenu vrućicu od $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ praćenu kašljem i/ili grloboljom, prisutnima na isti dan ili tijekom uzastopnih dana.

³ Unaprijed definiran kriterij uspješnosti za primarnu analizu djelotvornosti bila je donja granica intervala pouzdanosti od 95% (95% CI) za djelotvornost cjepiva od najmanje 40%.

⁴ Utvrđena pod pretpostavkom Poissonovih stopa događaja, prema Breslowu i Dayu (1987.)

⁵ Primarna mjera ishoda u ispitivanju.

Pedijatrijska populacija

Supemtek Tetra je ispitan u zdravih ispitanika u dobi od 9 do 17 godina u nerandomiziranom, otvorenom, nekontroliranom, multicentričnom ispitivanju faze 3 (ispitivanje 4), u kojem je sudjelovalo ukupno 1308 ispitanika.

Primarni cilj bio je pokazati da je cijepljenje cjepivom Supemtek Tetra izazvalo imunski odgovor (procijenjen inhibicijom hemaglutinacije [engl. *haemagglutination inhibition*, HAI], geometrijskim srednjim vrijednostima titara [engl. *geometric mean titres*, GMTs] i stopama serokonverzije [engl. *seroconversion rate*, SCR]) u djece i adolescenata u dobi od 9 do 17 godina koji je bio neinferioran odgovoru izazvanom cjepivom Supemtek Tetra u odraslih osoba u dobi od 18 do 49 godina za 4 soja virusa na 29. dan nakon cijepljenja.

Neinferiornost HAI imunskog odgovora induciranog cjepivom Supemtek Tetra u djece/adolescenta u dobi od 9 do 17 godina u odnosu na imunski odgovor induciran cjepivom Supemtek Tetra u odraslih u dobi od 18 do 49 godina dokazana je za sva četiri soja (Tablice 7 i 8).

Tablica 7: Usporedba HAI GMT-a* nakon cijepljenja u dobi od 9 do 17 godina u odnosu na dob od 18 do 49 godina, ispitivanje 4 (populacija liječena prema protokolu)[†]

Antigen/soj	GMT 9 do 17 godina (N=609)	GMT 18 do 49 godina (N=606)	GMT omjer 9 do 17 godina / 18 do 49 godina (95% CI)
A/H1N1	1946	982	1,98 (1,73; 2,27)
A/H3N2	1975	604	3,27 (2,76; 3,87)
B/Victoria	405	258	1,57 (1,35; 1,82)
B/Yamagata	1941	1593	1,22 (1,09; 1,37)

Kratice: CI, interval pouzdanosti; GMT, geometrijska srednja vrijednost titra.

* Neinferiornost dokazana na temelju unaprijed definiranih kriterija (donja granica dvostranog 95% CI omjera GMT-a između dobni skupina (9 do 17 godina/18 do 49 godina) > 0,667.

[†] Populacija liječena prema protokolu je podskup potpunog skupa podataka za analizu bez velikih i/ili kritičnih odstupanja koja utječu na imunogenost.

Tablica 8: Usporedba stopa serokonverzije* nakon cijepljenja u dobi od 9 do 17 godina u odnosu na dob od 18 do 49 godina, ispitivanje 4 (populacija liječena prema protokolu)[†]

Antigen/soj	SCR %, (95% CI) 9 do 17 godina (N=609)	SCR %, (95% CI) 18 do 49 godina (N=606)	SCR razlika (%) 9 do 17 godina minus 18 do 49 godina (95% CI)
A/H1N1	78,3 (74,8; 81,5)	76,4 (72,8; 79,7)	1,92 (-2,78; 6,62)
A/H3N2	86,5 (83,6; 89,1)	87,1 (84,2; 89,7)	-0,59 (-4,41; 3,23)
B/Victoria	76,8 (73,3; 80,1)	73,6 (69,8; 77,0)	3,29 (-1,57; 8,14)
B/Yamagata	77,2 (73,6; 80,5)	62,9 (58,9; 66,7)	14,3 (9,17; 19,3)

Kratice: CI, interval pouzdanosti; SCR, stopa serokonverzije

Serokonverzija je definirana ili kao titar prije doziranja < 1:10 na 1. dan i titar nakon doziranja ≥ 1:40 na 29. dan ili titar prije doziranja ≥ 1:10 na 29. dan i >= četverostruki porast titra nakon cijepljenja

* Neinferiornost dokazana na temelju unaprijed definiranih kriterija donje granice dvostranog 95% CI razlike u stopama serokonverzije > -10 na 29. dan nakon cijepljenja

[†] Populacija liječena prema protokolu je podskup potpunog skupa podataka za analizu bez velikih i/ili kritičnih odstupanja koja utječu na imunogenost.

Supemtek Tetra inducirao je robustan imunosni odgovor u obje dobne skupine, bez obzira na dobnu podskupinu, spol, rasu, serološki status na početku ispitivanja ili status prethodnog cijepljenja protiv influence.

Sigurnost i imunogenost cjepiva Supemtek Tetra procijenjeni su u djece u dobi od 3 do 8 godina. Podaci su pokazali da iako je Supemtek Tetra inducirao imunosni odgovor u djece u dobi od 3 do 8 godina, 1 ili 2 doze cjepiva Supemtek Tetra nisu inducirale prihvatljivu razinu imunogenosti u odnosu na IIV4 cjepivo za sve sojeve (vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o sigurnosti trovalentne formulacije ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i lokalne toksičnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti (uključujući teratogenost) te sigurnosne farmakologije. Rezultati tih ispitivanja trovalentnog rekombinantnog cjepiva protiv influence relevantni su za Supemtek Tetra jer se oba cjepiva proizvode istim procesom i imaju podudaran sastav.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

polisorbat 20 (E432)
natrijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat
natrijev hidrogenfosfat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovo cjepivo se ne smije se miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

1 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,5 ml otopine u napunjenoj štrcaljki (borosilikatno staklo tipa I) opremljenoj čepom klipa (siva butilna guma), sa zasebnom iglom ili bez igle.

Veličina pakiranja

Pakiranje od 1 napunjene štrcaljke, sa zasebnom iglom ili bez igle.

Pakiranje od 5 napunjenih štrcaljki, sa zasebnom iglom ili bez igle.

Pakiranje od 10 napunjenih štrcaljki, sa zasebnom iglom ili bez igle.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Cjepivo treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrži li krute čestice i/ili je li promijenilo boju. Ako se opazi bilo što od toga, cjepivo treba baciti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francuska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1484/001

EU/1/20/1484/002

EU/1/20/1484/003

EU/1/20/1484/004

EU/1/20/1484/005

EU/1/20/1484/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. studenog 2020.

Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača bioloških djelatnih tvari

Unigen Inc.
11 Azakamikasugo Miyaji Ikeda-cho
Ibi-gun Gifu
Japan

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Sanofi Winthrop Industrie
Voie de l'Institut - Parc Industriel d'Incarville
B P 101
27100 Val de Reuil
Francuska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija, štrcaljka bez igle ili sa zasebnom iglom – pakiranje od 1, 5 i 10 štrcaljki

1. NAZIV LIJEKA

Supemtek Tetra otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Četverovalentno cjepivo protiv influence (rekombinantno, pripremljeno u staničnoj kulturi)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Proteini hemaglutinini sljedećih sojeva virusa influence:

virus nalik A/xxxxxx (H1N1)

virus nalik A/xxxxxx (H3N2)

virus nalik B/xxxxxx

virus nalik B/xxxxxx

Sezona xxxx./xxxx.

45 mikrograma hemaglutinina po soju po dozi od 0,5 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Polisorbat 20 (E432), natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat, voda za injekcije. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka (0,5 ml) bez igle

5 napunjenih štrcaljki (0,5 ml) bez igle

10 napunjenih štrcaljki (0,5 ml) bez igle

1 napunjena štrcaljka (0,5 ml) sa zasebnom iglom

5 napunjenih štrcaljki (0,5 ml) sa zasebnom iglom

10 napunjenih štrcaljki (0,5 ml) sa zasebnom iglom

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

Intramuskularno.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Čuvati štrcaljku u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1484/001 1 napunjena štrcaljka bez igle

EU/1/20/1484/002 1 napunjena štrcaljka sa zasebnom iglom

EU/1/20/1484/003 5 napunjenih štrcaljki bez igle

EU/1/20/1484/004 5 napunjenih štrcaljki sa zasebnom iglom

EU/1/20/1484/005 10 napunjenih štrcaljki bez igle

EU/1/20/1484/006 10 napunjenih štrcaljki sa zasebnom iglom

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica napunjene štrcaljke

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supemtek Tetra injekcija
Četverovalentno cjepivo protiv influence
Sezona xxxx./xxxx.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

i.m.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza – 0,5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku – Informacije za korisnika

Supemtek Tetra

otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Četverovalentno cjepivo protiv influence (rekombinantno, pripremljeno u staničnoj kulturi)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.
- Ovo je cjepivo propisano samo Vama. Nemojte ga davati drugima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Supemtek Tetra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Supemtek Tetra
3. Kako se primjenjuje Supemtek Tetra
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Supemtek Tetra
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Supemtek Tetra i za što se koristi

Supemtek Tetra je cjepivo za odrasle osobe i djecu u dobi od 9 ili više godina. Ovo Vas cjepivo pomaže zaštititi od gripe (influence). Zahvaljujući tehnologiji kojom se proizvodi, Supemtek Tetra ne sadrži jaja.

Kad osoba primi Supemtek Tetra, prirodni obrambeni sustav njezina tijela (imunosni sustav) stvara zaštitu protiv virusa influence. Nijedan od sastojaka cjepiva ne može uzrokovati gripu.

Kao i sva druga cjepiva, Supemtek Tetra možda neće potpuno zaštititi sve osobe koje se cijepi.

Kada se cijepiti protiv gripe

Gripa se može širiti vrlo brzo.

- Uzrokuju je različite vrste virusa gripe, koje se mogu mijenjati iz godine u godinu. Zbog toga ćete se možda morati cijepiti svake godine.
- Najveći rizik obolijevanja od gripe prisutan je tijekom hladnih mjeseci, između listopada i ožujka.
- Čak i ako se niste cijepili tijekom jeseni, i dalje ima smisla da primite cjepivo bilo kada do proljeća, jer ste sve do tada izloženi riziku od gripe.

Liječnik će Vam moći preporučiti najbolje vrijeme za cijepljenje.

2. Što morate znati prije nego primite Supemtek Tetra

Nemojte primiti Supemtek Tetra ako ste alergični na:

- djelatne tvari ili neki drugi sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6).
- oktilfenol etoksilat, tvar koja se koristi tijekom proizvodnog procesa i koja može biti prisutna u tragovima.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Supemtek Tetra.

Kao i sva druga cjepiva, Supemtek Tetra možda neće potpuno zaštititi sve osobe koje se cijepi.

Prije nego što primite cjepivo recite svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku:

- ako imate **kratkotrajnu bolest** praćenu vrućicom. Cijepljenje će se možda morati odgoditi dok se vrućica ne povuče.
- ako imate **oslabljen imunosni sustav** (zbog imunodeficijencije ili uzimanja lijekova koji utječu na imunosni sustav, kao što su lijekovi za rak [kemoterapija] ili kortikosteroidi)
- ako imate **tegoba s krvarenjem** ili ste **skloni nastanku modrica**
- ako ste se ikada prije **onesvijestili** kad ste primali injekciju. Do nesvjestice može doći nakon ili čak prije injekcije.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Supemtek Tetra.

Drugi lijekovi i Supemtek Tetra

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući one koje ste nabavili bez recepta, kao i ako ste nedavno primili neko drugo cjepivo.

Supemtek Tetra se može primijeniti istodobno s drugim cjepivima, ali u različite udove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovo cjepivo. Vaš liječnik ili ljekarnik pomoći će Vam odlučiti trebate li primiti Supemtek Tetra.

Upravljanje vozilima i strojevima

Supemtek Tetra ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Međutim, budite oprezni kada upravljate vozilima ili radite sa strojevima ako vam je sposobnost reagiranja smanjena zbog nekih učinaka navedenih u dijelu 4 (Moguće nuspojave).

Supemtek Tetra sadrži natrij i polisorbitat 20

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 0,0275 mg polisorbitata 20 (E432) u jednoj dozi od 0,5 ml. Polisorbitati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

3. Kako se Supemtek Tetra primjenjuje

Supemtek Tetra će Vam dati liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik injekcijom u mišić koji se nalazi na vrhu nadlaktice (deltoidni mišić).

Odrasli i djeca u dobi od 9 ili više godina:

Jedna doza od 0,5 ml.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Sljedeće nuspojave su prijavljene kod primjene Supemtek Tetra:

Vrlo ozbiljne nuspojave

Ako doživite tešku alergijsku reakciju (anafilaktičku reakciju), **odmah** se obratite svom liječniku ili zdravstvenom radniku ili odmah idite u najbližu bolničku hitnu službu. Takva reakcija može biti opasna po život.

Simptomi uključuju:

- otežano disanje, nedostatak zraka
- oticanje lica, usana, grla ili jezika
- hladnu, znojnu kožu
- osjećaj lupanja srca
- omaglicu, slabost, nesvjesticu
- osip ili svrbež

Ozbiljne nuspojave

Ako doživite neku od sljedećih nuspojava, **odmah** se obratite svom liječniku ili zdravstvenom radniku ili odmah idite u najbližu bolničku hitnu službu:

- ukočenost vrata, smetenost, utrnulost, bol i slabost udova, gubitak ravnoteže, gubitak refleksa, paraliza jednog dijela ili cijelog tijela (Guillain-Barréov sindrom).

Druge nuspojave

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- umor
- bol u mišićima
- bol u zglobovima
- osjetljivost na mjestu primjene
- bol na mjestu primjene

U odraslih u dobi od 50 ili više godina bol u mišićima i bol u zglobovima su česte nuspojave.

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- mučnina
- crvenilo, oticanje, otvrdnuće i modrice oko mjesta primjene cjepiva
- vrućica, drhtavica/zimica

Vrućica je rijetka u odraslih u dobi od 50 ili više godina.

Modrice su prijavljene u djece/adolescenata u dobi od 9 do 17 godina.

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- astma
- kašalj
- bol u ustima i grlu
- proljev, povraćanje, nelagoda u trbuhu i smanjen tek
- svrbež
- nadraženost kože
- osip
- simptomi nalik gripi
- svrbež na mjestu primjene cjepiva

Svrbež je rijedak u odraslih u dobi od 50 ili više godina.

Nadraženost kože i osip nisu prijavljeni među odraslima u dobi od 50 ili više godina.

Simptomi nalik gripi nisu prijavljeni u odraslih u dobi od 18 - 49 godina.

Povraćanje, smanjen tek, nelagoda u trbuhu i astma nisu prijavljeni u odraslih osoba u dobi od 18 ili više godina.

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- omaglica
- koprivnjača

Omaglica i koprivnjača nisu prijavljene u odraslih u dobi od 18 - 49 godina.

Omaglica je manje česta u djece/adolescenta u dobi od 9 do 17 godina.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Supemtek Tetra

Cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Supemtek Tetra sadrži

Jedna doza (0,5 ml) sadrži:

Djelatne tvari su proteini hemaglutinini (HA) sljedećih sojeva virusa influence*:

virusa nalik A/xxxxxx (H1N1).....	45 mikrograma HA
virusa nalik A/xxxxxx (H3N2).....	45 mikrograma HA
virusa nalik B/xxxxxx	45 mikrograma HA
virusa nalik B/xxxxxx	45 mikrograma HA

* proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNA uporabom bakulovirusnog sustava za ekspresiju u kontinuiranoj staničnoj liniji insekata dobivenoj od Sf9 stanica jesenske sovice (*Spodoptera frugiperda*).

Ovo cjepivo odgovara preporuci (sjeverna hemisfera) Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) i preporuci EU-a za sezonu {godina/godina}.

Drugi sastojci su: polisorbit 20 (E432), natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat, voda za injekcije (pogledajte dio 2).

Kako Supemtek Tetra izgleda i sadržaj pakiranja

Supemtek Tetra je otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (injekcija) (štrcaljka spremna za uporabu).

Supemtek Tetra je bistra i bezbojna otopina.

Svaka napunjena štrcaljka sadrži jednu dozu (0,5 ml) otopine za injekciju.

Supemtek Tetra je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1, 5 ili 10 napunjenih štrcaljki bez igle ili sa zasebnom iglom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francuska

Proizvodač

Sanofi Winthrop Industrie

Voie de l'Institut - Parc Industriel d'Incarville

B P 101

27100 Val de Reuil

Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium Tél/Tel.: +32 02 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0) 2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium Tél/Tel: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r.l. Tel: +39 02 39394275
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Sanofi B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα BIANEE A.E. Τηλ: +30.210.8009111	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tlf: +43 (1) 80185-0.
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi sp. z o. o. Tel.: +48 22 280 00 00
France Sanofi Winthrop Industrie Tél: 0800 222 555 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o. Tel: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel: +40(21) 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o. Tel: +386 1 235 51 00
Ísland Vistor Sími: +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l. Tel: 800536389	Suomi/Finland Sanofi Oy Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος C.A. Papaellinas Ltd. Τηλ: +357 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel: +371 6 616 47 50	

Ova uputa je posljednji put revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Uvijek treba osigurati dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora u slučaju rijetkog anafilaktičkog događaja nakon primjene cjepiva.

Cjepivo treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrži li krute čestice i je li promijenilo boju. Ako se opaze bilo kakve strane čestice i/ili promjene fizičkih svojstava, cjepivo se ne smije primijeniti.