

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fluarix Tetra injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce  
Vakcína proti chřipce (štěpený virion, inaktivovaný)

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Chřipkový virus (inaktivovaný, štěpený) obsahující následující kmeny\*:

<b>A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-varianta kmene (A/Victoria/4897/2022, IVR-238)</b>	15 mikrogramů HA**
<b>A/Thailand/8/2022 (H3N2)-varianta kmene (A/Thailand/8/2022, IVR-237)</b>	15 mikrogramů HA**
<b>B/Austria/1359417/2021-varianta kmene (B/Austria/1359417/2021, BVR-26)</b>	15 mikrogramů HA**
<b>B/Phuket/3073/2013-varianta kmene (B/Phuket/3073/2013, divoký kmen)</b>	15 mikrogramů HA**

v jedné 0,5ml dávce

\* připraveno na oplodněných slepičích vejcích ze zdravých kuřecích chovů  
\*\* hemagglutinin

Tato vakcína splňuje doporučení Světové zdravotnické organizace (SZO) (pro severní polokouli) a doporučení EU pro sezónu **2024/2025**.

Vakcína Fluarix Tetra může obsahovat stopy vaječné bílkoviny (jako je ovalbumin, kuřecí proteiny), formaldehyd, gentamicin-sulfát a natrium-deoxycholát, které se používají v průběhu výrobního postupu (viz bod 4.3).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.  
Suspenze je bezbarvá a slabě opaleskující.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Vakcína Fluarix Tetra je indikována k aktivní imunizaci dospělých a dětí od 6 měsíců věku k prevenci chřipky způsobené dvěma subtypy viru chřipky A a dvěma liniemi viru chřipky B obsaženými ve vakcíně (viz bod 5.1).

Vakcína Fluarix Tetra se používá na základě oficiálních doporučení.

Protože imunita v průběhu roku po vakcinaci klesá a cirkulující kmeny chřipky se mohou rok od roku měnit, doporučuje se každý rok revakcinace aktuální vakcínou.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Dospělí: 0,5 ml

#### *Pediatrická populace*

Děti od 6 měsíců věku: 0,5 ml.

U dětí ve věku < 9 let, které nebyly dosud očkovány proti chřipce, je třeba podat druhou dávku s odstupem nejméně 4 týdnů.

Děti do 6 měsíců věku: bezpečnost a účinnost vakcíny Fluarix Tetra u dětí do 6 měsíců věku nebyly stanoveny.

### Způsob podání

Imunizace se provádí intramuskulární injekcí.

*Opatření, která je třeba dodržet před manipulací s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním*

Návod k přípravě tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

## 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na kteroukoli složku přípravku, která v něm může být přítomna ve stopovém množství, jako jsou vejce (ovalbumin, kuřecí proteiny), formaldehyd, gentamicin-sulfát a natrium-deoxycholát.

U pacientů s horečnatým onemocněním a s akutním infekčním onemocněním se musí imunizace odložit.

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Podle postupů správné klinické praxe předchází očkování shrnutí lékařské anamnézy (zejména s ohledem na předchozí očkování a možný výskyt nežádoucích příhod) a klinické vyšetření.

Stejně jako u všech injekčních vakcín má být pro případ anafylaktické příhody po podání vakcíny vždy okamžitě k dispozici odpovídající lékařská léčba a dohled.

Protilátková odpověď u pacientů s endogenní nebo iatrogenní imunosupresí může být nedostatečná.

Vakcína Fluarix Tetra není účinná proti všem možným kmenům chřipky. Vakcína Fluarix Tetra má poskytovat ochranu proti kmenům virů, ze kterých je připravená, a proti kmenům blízce příbuzným.

Stejně jako u jiných vakcín nemusí být imunitní odpověď vyvolána u všech očkovaných osob.

Vakcína Fluarix Tetra se za žádných okolností nesmí podat intravaskulárně.

Stejně jako jiné intramuskulárně podávané vakcíny se i vakcína Fluarix Tetra musí podávat s opatrností osobám s trombocytopenií nebo jakoukoli poruchou koagulace, protože u těchto osob může po intramuskulárním podání dojít ke krvácení.

Po jakémkoli očkování, nebo dokonce i před ním, může u některých osob dojít k synkopě (ztrátě vědomí), a to zejména u dospívajících pacientů s psychogenní reakcí na injekční jehlu. Tato reakce může být v období rekonvalescence doprovázena závažnými neurologickými příznaky, jako je přechodná porucha zraku, parestezie a tonicko-klonické záchvaty končetin. Je důležité, aby očkování probíhalo za takových podmínek, aby se předcházelo poranění v průběhu případné ztráty vědomí.

#### Interference se sérologickými testy

Viz bod 4.5.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, je tedy prakticky bez sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol draslíku (39 mg) v jedné dávce, je tedy prakticky bez draslíku.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Vakcína Fluarix Tetra může být u jedinců od 50 let věku podána současně s pneumokokovými polysacharidovými vakcínami (viz bod 5.1).

Vakcína Fluarix Tetra může být podána současně s adjuvovanou vakcínou proti herpes zoster (Shingrix) nebo s vakcínami s mediátorovou (messenger) ribonukleovou kyselinou (mRNA) proti koronavirové nákaze 2019 (COVID-19) (viz bod 5.1).

Pokud je potřeba vakcínu Fluarix Tetra podávat současně s jinou injekční vakcínou, je třeba tyto vakcíny podat vždy do různých injekčních míst.

Četnost výskytu bolesti v místě vpichu hlášené u osob očkováných současně inaktivovanou kvadrivalentní chřipkovou vakcínou (Fluarix Tetra) a 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou (PPV23) je podobná četnosti pozorované při očkování samotnou PPV23 vakcínou a vyšší než při očkování samotnou vakcínou Fluarix Tetra.

Četnost výskytu únavy, bolesti hlavy, myalgie, artralgie, gastrointestinálních příznaků (zahrnujících nauzeu, zvracení, průjem a/nebo bolest břicha) a třesavky byla u osob očkováných současně vakcínou Fluarix Tetra a vakcínou Shingrix vyšší než při očkování samotnou vakcínou Fluarix Tetra.

Po očkování proti chřipce byly pozorovány falešně pozitivní výsledky sérologických testů používajících metodu ELISA k detekci protilátek proti viru HIV1, hepatitidy C a zejména HTLV1. Falešně pozitivní výsledky testů ELISA lze vyvrátit pomocí techniky Western Blot. Přechodné falešně pozitivní reakce se mohou objevit v důsledku protilátkové IgM odpovědi na vakcínu.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Inaktivované vakcíny proti chřipce lze použít ve všech stádiích těhotenství. Rozsáhlá databáze týkající se bezpečnosti je dostupná pro druhý a třetí trimestr (ve srovnání s prvním trimestrem), údaje z používání z celého světa však nenaznačují, že by inaktivovaná vakcína proti chřipce negativně ovlivňovala fetální vývoj nebo zdravotní stav matky.

#### Kojení

Vakcínu Fluarix Tetra lze použít v průběhu kojení.

## Fertilita

Údaje týkající se fertility nejsou k dispozici.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Vakcína Fluarix Tetra nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### **Klinické studie**

##### **Souhrn bezpečnostního profilu**

Ve všech věkových skupinách byla nejčastěji hlášeným lokálním nežádoucím účinkem po očkování bolest v místě vpichu injekce (15,6 % až 40,9 %).

U dospělých ve věku 18 let a starších byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky po očkování únava (11,1 %), bolest hlavy (9,2 %) a myalgie (11,8 %).

U subjektů ve věku od 6 do 17 let byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky po očkování únava (12,6 %), myalgie (10,9 %) a bolest hlavy (8,0 %).

U subjektů ve věku od 3 do 5 let byly nejčastěji hlášenými obecnými nežádoucími účinky po očkování ospalost (9,8 %) a iritabilita (11,3 %).

U subjektů ve věku od 6 měsíců do 3 let byly nejčastěji hlášenými obecnými nežádoucími účinky po očkování podrážděnost/úzkostlivost (14,9 %) a ztráta chuti k jídlu (12,9 %).

##### **Tabulkový seznam nežádoucích účinků**

Nežádoucí účinky hlášené u vakcíny Fluarix Tetra v různých věkových skupinách jsou uvedeny podle následujících kategorií četností na jednu dávku:

Velmi časté:	( $\geq 1/10$ )
Časté:	( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )
Méně časté:	( $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$ )
Vzácné:	( $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$ )
Velmi vzácné:	( $< 1/10\,000$ )

## Dospělí

Klinická studie s vakcínou Fluarix Tetra u dospělých hodnotila výskyt nežádoucích účinků u subjektů ve věku  $\geq 18$  let, které dostaly jednu dávku vakcíny Fluarix Tetra (N = 3 036) nebo vakcíny Fluarix (trivalentní vakcína) (N = 1 010).

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky na jednu dávku:

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Četnost</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
Poruchy nervového systému	časté	bolest hlavy
	méně časté	závrat <sup>1</sup>
Gastrointestinální poruchy	časté	gastrointestinální příznaky (zahrnující nauzeu, zvracení, průjem a/nebo bolest břicha)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	časté	pocení <sup>2</sup>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	velmi časté	myalgie
	časté	artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté	bolest v místě vpichu injekce, únava
	časté	zarudnutí v místě vpichu injekce, otok v místě vpichu injekce, třesavka, horečka, zatvrdnutí v místě vpichu injekce <sup>2</sup>
	méně časté	hematom v místě vpichu injekce <sup>1</sup> , pruritus v místě vpichu injekce <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nežádoucí účinek hlášený spontánně

<sup>2</sup>Nežádoucí účinek hlášený v předchozích studiích s vakcínou Fluarix

#### Děti od 6 měsíců do < 18 let věku

Reaktogenita a bezpečnost vakcíny Fluarix Tetra byly hodnoceny ve dvou klinických studiích u dětí, kterým byla podána nejméně jedna dávka vakcíny Fluarix Tetra nebo kontrolní vakcíny.

První studie zahrnovala děti od 3 do < 18 let věku, které dostaly Fluarix Tetra (N = 915) nebo Fluarix (N = 912). Druhá studie zahrnovala děti od 6 měsíců do < 36 měsíců věku, které dostaly Fluarix Tetra (N = 6 006) nebo nechřipkovou kontrolní vakcínu (N = 6 012) (viz bod 5.1).

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky na jednu dávku:

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>	<b>Četnost</b>		
		<b>6 až &lt; 36 (měsíců)</b>	<b>3 až &lt; 6 (let)</b>	<b>6 až &lt; 18 (let)</b>
Poruchy metabolismu a výživy	ztráta chuti k jídlu	velmi časté	časté	N/A
Psychiatrické poruchy	podrážděnost/úzkostlivost	velmi časté	velmi časté	N/A
Poruchy nervového systému	ospalost	velmi časté	časté	N/A
	bolest hlavy	N/A	N/A	časté
Gastrointestinální poruchy	gastrointestinální příznaky (zahrnující nauzeu, průjem, zvracení a/nebo bolest břicha)	N/A	N/A	časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	vyrážka <sup>1</sup>	N/R	méně časté	méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	myalgie	N/A	N/A	velmi časté
	artralgie	N/A	N/A	časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	horečka ( $\geq 38,0$ °C)	časté	časté	časté
	únava	N/A	N/A	velmi časté
	bolest v místě vpichu injekce	velmi časté	velmi časté	velmi časté
	zarudnutí v místě vpichu injekce	velmi časté	velmi časté	velmi časté

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Četnost		
		6 až < 36 (měsíců)	3 až < 6 (let)	6 až < 18 (let)
	otok v místě vpichu injekce	časté	velmi časté	velmi časté
	třesavka	N/A	N/A	časté
	pruritus v místě vpichu injekce <sup>1</sup>	N/R	méně časté	méně časté
	zatvrdnutí v místě vpichu injekce <sup>2</sup>	N/A	časté	časté

N/A = V této věkové skupině nebylo vyžadováno

N/R = Nehlášeno

<sup>1</sup>Nežádoucí účinek hlášený spontánně

<sup>2</sup>Nežádoucí účinek hlášený v předchozích studiích s vakcínou Fluarix

## Údaje po uvedení přípravku na trh

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány po uvedení vakcín Fluarix a/nebo Fluarix Tetra na trh<sup>1</sup>.

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	vzácné	přechodná lymfadenopatie
Poruchy imunitního systému	vzácné	alergické reakce (včetně anafylaktických reakcí)
Poruchy nervového systému	vzácné	neuritida, akutní diseminovaná encefalomyelitida, Guillainův-Barréův syndrom <sup>2</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vzácné	kopřivka, pruritus, erytém, angioedém
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	vzácné	onemocnění podobné chřipce, malátnost

<sup>1</sup>Tři kmeny obsažené ve vakcíně Fluarix jsou rovněž součástí vakcíny Fluarix Tetra.

<sup>2</sup>Po očkování vakcínami Fluarix a Fluarix Tetra byla zaznamenána spontánní hlášení Guillainova-Barréova syndromu, kauzální vztah mezi vakcinací a Guillainovým-Barréovým syndromem však nebyl stanoven.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## 4.9 Předávkování

Neočekává se, že by předávkování mělo nějaké nepříznivé účinky.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcína proti chřipce, ATC kód: J07BB02

## Mechanismus účinku

Vakcína Fluarix Tetra poskytuje aktivní imunizaci proti čtyřem kmenům viru chřipky (dva subtypy A a dvě linie B) obsaženým v této vakcíně.

Vakcína Fluarix Tetra indukuje tvorbu humorálních protilátek proti hemaglutininům. Tyto protilátky neutralizují viry chřipky.

Specifické hladiny titru hemaglutinačně inhibičních (HI) protilátek po očkování inaktivovaným virem chřipky nebyly korelovány s ochranou proti chřipce, ale titry HI protilátek byly použity k měření aktivity vakcíny. V některých studiích vystavení antigenu u člověka byl titr HI protilátek  $\geq 1:40$  spojován s ochranou proti onemocnění chřipkou až u 50 % subjektů.

## Farmakodynamické účinky

### Účinnost u dětí od 6 do 35 měsíců věku

Účinnost vakcíny Fluarix Tetra byla hodnocena v klinické studii D-QIV-004, randomizované, pro pozorovatele zaslepené, kontrolované nechřipkovou vakcínou, provedené v chřipkových sezónách 2011 až 2014. Zdravé subjekty od 6 měsíců do 35 měsíců věku byly randomizovány (1:1) do skupin, kterým byla podána buď vakcína Fluarix Tetra (N = 6 006), nebo nechřipková kontrolní vakcína (N = 6 012). Zúčastněným subjektům byla podána 1 dávka (pokud byly již v minulosti očkovány proti chřipce) nebo 2 dávky s odstupem přibližně 28 dní.

Účinnost vakcíny Fluarix Tetra byla hodnocena v prevenci chřipky A a/nebo B (středně závažné až závažné a jakkoli závažné) způsobené jakýmkoli sezónním virem chřipky, potvrzené polymerázovou řetězovou reakcí s reverzní transkripcí (RT-PCR). V období od 2 týdnů po očkování do konce chřipkové sezóny (přibližně za 6 měsíců) byly v případě onemocnění s podezřením na chřipku prováděny výtěry z nosu, které byly testovány na chřipku A a/nebo B pomocí RT-PCR. U všech vzorků s pozitivním výsledkem RT-PCR bylo dále provedeno testování životaschopnosti na buněčné kultuře a stanovení, jestli virové kmeny odpovídají kmenům obsaženým ve vakcíně.

Vakcína Fluarix Tetra dosáhla předem určených kritérií primární a sekundární účinnosti vakcíny uvedených v Tabulce 1.

**Tabulka 1: Fluarix Tetra: výskyt onemocnění a účinnost vakcíny u dětí od 6 do 35 měsíců věku [ATP (according to protocol = podle protokolu) kohorta pro testování účinnosti – doba do onemocnění]**

	Fluarix Tetra			Aktivní komparátor <sup>1</sup>			Účinnost vakcíny	
	N <sup>2</sup>	n <sup>3</sup>	Výskyt onemocnění (n/N) (%)	N <sup>2</sup>	n <sup>3</sup>	Výskyt onemocnění (n/N) (%)	%	CI
<b>Chřipka jakékoli závažnosti<sup>6</sup></b>								
Potvrzená RT-PCR	5 707	344	6,03	5 697	662	11,62	49,8	41,8; 56,8 <sup>4</sup>
Potvrzená kultivací	5 707	303	5,31	5 697	602	10,57	51,2	44,1; 57,6 <sup>5</sup>
Kmeny odpovídající kmenům ve vakcíně potvrzené kultivací	5 707	88	1,54	5 697	216	3,79	60,1	49,1; 69,0 <sup>5</sup>
<b>Středně závažná až závažná chřipka<sup>7</sup></b>								
Potvrzená RT-PCR	5 707	90	1,58	5 697	242	4,25	63,2	51,8; 72,3 <sup>4</sup>
Potvrzená kultivací	5 707	79	1,38	5 697	216	3,79	63,8	53,4; 72,2 <sup>5</sup>
Kmeny odpovídající kmenům ve vakcíně potvrzené kultivací	5 707	20	0,35	5 697	88	1,54	77,6	64,3; 86,6 <sup>5</sup>
Onemocnění dolních cest dýchacích potvrzeno RT-PCR	5 707	28	0,49	5 697	61	1,07	54,0	28,9; 71,0 <sup>5</sup>
Akutní otitis media potvrzená RT PCR	5 707	12	0,21	5 697	28	0,49	56,6	16,7; 78,8 <sup>5</sup>

CI: Interval spolehlivosti

<sup>1</sup>Dětem byla podána nechřipková kontrolní vakcína odpovídající jejich věku

<sup>2</sup>Počet subjektů zahrnutých v ATP kohortě pro testování účinnosti – doba do onemocnění. Tato kohorta zahrnovala subjekty, které splnily všechna kritéria pro zařazení, které byly sledovány z pohledu účinnosti a byly v souladu s protokolem až do propuknutí onemocnění.

<sup>3</sup>Počet subjektů, u kterých byl ve sledovaném období nahlášen alespoň jeden případ.

<sup>4</sup>Oboustranný 97,5% interval spolehlivosti

<sup>5</sup>Oboustranný 95% interval spolehlivosti

<sup>6</sup>Chřipka jakékoli závažnosti byla definována jako epizoda onemocnění podobného chřipce (tj. horečka  $\geq 38^\circ\text{C}$  s jakýmkoli z následujících příznaků: kašel, rýma, nazální překrvení nebo dýchací obtíže) nebo následek onemocnění virem chřipky [akutní otitis media (AOM) nebo onemocnění dolních cest dýchacích].

<sup>7</sup>Středně závažná až závažná chřipka byla podskupinou jakékoli chřipky s jakýmkoli z následujících příznaků: horečka  $> 39^\circ\text{C}$ , AOM diagnostikovaná lékařem, infekce dolních cest dýchacích diagnostikovaná lékařem, závažné extrapulmonální komplikace diagnostikované lékařem, hospitalizace na jednotce intenzivní péče nebo nutnost podpůrného podávání kyslíku po dobu více než 8 hodin.

U kohorty všech očkováných subjektů zahrnující 12 018 subjektů (N = 6 006 Fluarix Tetra, N = 6 012 kontrola) byly provedeny explorační analýzy. Vakcína Fluarix Tetra byla účinná v prevenci středně závažné až závažné chřipky způsobené jakýmkoli ze 4 kmenů (Tabulka 2), a to i přes významný antigenní nesoulad mezi 2 vakcínovými kmeny (A/H3N2 a B/Victoria).

**Tabulka 2: Fluarix Tetra: výskyt onemocnění a účinnost vakcíny u středně závažné až závažné chřipky subtypů A a chřipky linií B u dětí od 6 do 35 měsíců věku potvrzené RT-PCR (kohorta všech očkováných subjektů)**

	Fluarix Tetra			Aktivní komparátor <sup>1</sup>			Účinnost vakcíny	
Kmen	N <sup>2</sup>	n <sup>3</sup>	Výskyt onemocnění (n/N) (%)	N <sup>2</sup>	n <sup>3</sup>	Výskyt onemocnění (n/N) (%)	%	95% CI
<b>A</b>								
H1N1 <sup>4</sup>	6 006	13	0,22	6 012	46	0,77	72,1	49,9; 85,5
H3N2 <sup>5</sup>	6 006	53	0,88	6 012	112	1,86	52,7	34,8; 66,1
<b>B</b>								
Victoria <sup>6</sup>	6 006	3	0,05	6 012	15	0,25	80,1	39,7; 95,4
Yamagata <sup>7</sup>	6 006	22	0,37	6 012	73	1,21	70,1	52,7; 81,9

CI: Interval spolehlivosti

<sup>1</sup>Dětem byla podána nechřipková kontrolní vakcína odpovídající jejich věku

<sup>2</sup>Počet subjektů zahrnutých v kohortě všech očkováných subjektů

<sup>3</sup>Počet subjektů, u kterých byl ve sledovaném období nahlášen alespoň jeden případ

<sup>4 až 7</sup>Podíl antigenně shodných kmenů byl 84,8 % pro A/H1N1, 2,6 % pro A/H3N2, 14,3 % pro B/Victoria a 66,6 % pro B/Yamagata.

U případů jakékoli závažnosti potvrzených RT-PCR navíc vakcína Fluarix Tetra snížila riziko nutnosti návštěvy praktického lékaře o 47 % [relativní riziko (RR): 0,53 (95% CI: 0,46; 0,61), tj. 310 návštěv proti 583 návštěvám] a návštěvy pohotovosti o 79 % [RR: 0,21 (95% CI: 0,09; 0,47), tj. 7 návštěv proti 33 návštěvám]. Podání antibiotik bylo sníženo o 50 % [RR: 0,50 (95% CI: 0,42; 0,60), tj. 172 subjektů proti 341 subjektům].

### Účinnost u dospělých ve věku 18 až 64 let

Klinická studie provedená u více než 7 600 subjektů v České republice a Finsku hodnotila účinnost vakcíny Fluarix v prevenci případů kultivačně potvrzené chřipky typu A a/nebo B pro kmeny antigenně shodné s kmeny ve vakcíně.

Subjekty byly monitorovány s ohledem na onemocnění podobné chřipce, aby mohlo být potvrzeno kultivačně (výsledky viz Tabulka 3). Onemocnění podobné chřipce bylo definováno jako alespoň jeden obecný příznak (horečka  $\geq 37,8^\circ\text{C}$  a/nebo myalgie) a alespoň jeden respirační příznak (kašel a/nebo bolest v krku).



**Tabulka 3: Výskyt onemocnění a účinnost vakcíny proti onemocnění souvisejícímu s průkazem infekce chřipky typu A nebo B u dospělých ve věku od 18 do 64 let (kohorta všech očkováných subjektů)**

			Výskyt onemocnění (n/N) <sup>1</sup>	Účinnost vakcíny (95% CI) <sup>2</sup>		
	N	n	%	%	LL <sup>3</sup>	UL <sup>4</sup>
<b>Antigenní shoda, kultivačně potvrzená chřipka<sup>5</sup></b>						
Fluarix	5 103	49	1,0	66,9	51,9	77,4
Placebo	2 549	74	2,9	-	-	-
<b>Všechny chřipky potvrzené kultivačně (se shodou, bez shody nebo bez stanovení typu viru)<sup>6</sup></b>						
Fluarix	5 103	63	1,2	61,6	46,0	72,8
Placebo	2 549	82	3,2	-	-	-

<sup>1</sup>n/N: počet případů/celkový počet subjektů

<sup>2</sup>CI: interval spolehlivosti

<sup>3</sup>LL: dolní limit

<sup>4</sup>UL: horní limit

<sup>5</sup>Nebyly kultivačně potvrzené případy chřipky odpovídající kmenům chřipky typu A/New Caledonia/20/1999 (H1N1) nebo B/Malaysia/2506/2004 ve skupině s vakcínou Fluarix nebo placebem

<sup>6</sup>Z 22 dalších případů bylo 18 bez shody a 4 bez určení typu; 15 z 22 případů bylo A (H3N2) (11 případů ve skupině s vakcínou Fluarix a 4 případy ve skupině s placebem).

V této studii byla hodnocena rovněž imunogenicita.

**Tabulka 4: Postvakcinační GMT a výskyt sérokonverze**

Dospělí ve věku od 18 do 64 let	Fluarix <sup>1</sup> N = 291
	<b>GMT (95% CI)</b>
<b>A/H1N1</b>	541,0 (451,0; 649,0)
<b>A/H3N2</b>	133,2 (114,6; 154,7)
<b>B (Victoria)</b>	242,8 (210,7; 279,7)
	<b>Výskyt sérokonverze (95% CI)</b>
<b>A/H1N1</b>	76,3 % (71,0; 81,1)
<b>A/H3N2</b>	73,9 % (68,4; 78,8)
<b>B (Victoria)</b>	85,2 % (80,6; 89,1)

CI: Interval spolehlivosti

<sup>1</sup>obsahuje A/H1N1, A/H3N2 a B (linie Victoria)

Výskyt séroprotektce byl 97,6 % proti A/H1N1, 86,9 % proti A/H3N2 a 96,2 % proti B (Victoria).

#### **Imunogenicita u dětí a u dospělých:**

Imunogenicita vakcíny Fluarix Tetra byla hodnocena na základě geometrického průměru titrů HI protilátek (GMT) stanovených 28 dní po poslední dávce (u dětí) nebo v den 21 (u dospělých) a na základě míry sérokonverze HI (4násobné zvýšení recipročního titru nebo změna z nedetekovatelného [ $< 10$ ] na reciproční titr  $\geq 40$ ).

Ve studii D-QIV-004 (dětí od 6 do 35 měsíců věku) bylo provedeno hodnocení u podskupiny 1 332 dětí (753 ze skupiny s vakcínou Fluarix Tetra a 579 z kontrolní skupiny). Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 5.

Účinek dvoudávkového základního očkovacího schématu ze studie D-QIV-004 byl hodnocen posouzením imunitní odpovědi po revakcinaci vakcínou Fluarix Tetra s odstupem 1 roku v rámci studie D-QIV-009. Tato studie prokázala, že u dětí od 6 do 35 měsíců věku byla 7 dní po očkování vyvolána imunitní paměť na všechny čtyři kmeny obsažené ve vakcíně.

Imunogenicitní non-inferiorita vakcíny Fluarix Tetra byla hodnocena proti vakcíně Fluarix u dětí ve studii D-QIV-003 (přibližně 900 dětí od 3 do < 18 let věku v každé léčebné skupině, ve které dostaly jednu nebo dvě dávky jedné nebo druhé vakcíny) a u dospělých ve studii D-QIV-008 (přibližně 1 800 subjektů od 18 let věku, které dostaly 1 dávku vakcíny Fluarix Tetra a přibližně 600 subjektů, které dostaly 1 dávku vakcíny Fluarix). V obou studiích vyvolala vakcína Fluarix Tetra imunitní odpověď na tři společné kmeny, která byla non-inferiorní k vakcíně Fluarix a superiorní imunitní odpověď na dodatečný kmen B obsažený ve vakcíně Fluarix Tetra. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 5.

**Tabulka 5: Fluarix Tetra: postvakcinační GMT a míra sérokonverze (SCR) u dětí (6–35 měsíců věku; 3 až < 18 let věku) a dospělých od 18 let věku (kohorta podle protokolu)**

<b>Děti od 6 do 35 měsíců (D-QIV-004)</b>				
	<b>Fluarix Tetra</b>		<b>Kontrola<sup>1</sup></b>	
	<b>N = 750-753</b>	<b>N' = 742-746</b>	<b>N = 578-579</b>	<b>N' = 566-568</b>
	<b>GMT<sup>2</sup> (95% CI)</b>	<b>Míra sérokonverze<sup>2</sup> (95% CI)</b>	<b>GMT<sup>2</sup> (95% CI)</b>	<b>Míra sérokonverze<sup>2</sup> (95% CI)</b>
<b>A/H1N1</b>	165,3 (148,6; 183,8)	80,2 % (77,2; 83,0)	12,6 (11,1; 14,3)	3,5 % (2,2; 5,4)
<b>A/H3N2</b>	132,1 (119,1; 146,5)	68,8 % (65,3; 72,1)	14,7 (12,9; 16,7)	4,2 % (2,7; 6,2)
<b>B (Victoria)</b>	92,6 (82,3; 104,1)	69,3 % (65,8; 72,6)	9,2 (8,4; 10,1)	0,9 % (0,3; 2,0)
<b>B (Yamagata)</b>	121,4 (110,1; 133,8)	81,2 % (78,2; 84,0)	7,6 (7,0; 8,3)	2,3 % (1,2; 3,9)
<b>Děti od 3 do &lt; 18 let (D-QIV-003)</b>				
	<b>Fluarix Tetra</b>		<b>Fluarix<sup>3</sup></b>	
	<b>N = 791</b>	<b>N' = 790</b>	<b>N = 818</b>	<b>N' = 818</b>
	<b>GMT (95% CI)</b>	<b>Míra sérokonverze (95% CI)</b>	<b>GMT (95% CI)</b>	<b>Míra sérokonverze (95% CI)</b>
<b>A/H1N1</b>	386,2 (357,3; 417,4)	91,4 % (89,2; 93,3)	433,2 (401,0; 468,0)	89,9 % (87,6; 91,8)
<b>A/H3N2</b>	228,8 (215,0; 243,4)	72,3 % (69,0; 75,4)	227,3 (213,3; 242,3)	70,7 % (67,4; 73,8)
<b>B (Victoria)</b>	244,2 (227,5; 262,1)	70,0 % (66,7; 73,2)	245,6 (229,2; 263,2)	68,5 % (65,2; 71,6)
<b>B (Yamagata)</b>	569,6 (533,6; 608,1)	72,5 % (69,3; 75,6)	224,7 (207,9; 242,9)	37,0 % (33,7; 40,5)
<b>Dospělí od 18 let (D-QIV-008)</b>				
	<b>Fluarix Tetra</b>		<b>Fluarix<sup>3</sup></b>	
	<b>N = 1809</b>	<b>N' = 1801</b>	<b>N = 608</b>	<b>N' = 605</b>
	<b>GMT (95% CI)</b>	<b>Míra sérokonverze (95% CI)</b>	<b>GMT (95% CI)</b>	<b>Míra sérokonverze (95% CI)</b>
<b>A/H1N1</b>	201,1 (188,1; 215,1)	77,5 % (75,5; 79,4)	218,4 (194,2; 245,6)	77,2 % (73,6; 80,5)
<b>A/H3N2</b>	314,7 (296,8; 333,6)	71,5 % (69,3; 73,5)	298,2 (268,4; 331,3)	65,8 % (61,9; 69,6)
<b>B (Victoria)</b>	404,6 (386,6; 423,4)	58,1 % (55,8; 60,4)	393,8 (362,7; 427,6)	55,4 % (51,3; 59,4)
<b>B (Yamagata)</b>	601,8 (573,3; 631,6)	61,7 % (59,5; 64,0)	386,6 (351,5; 425,3)	45,6 % (41,6; 49,7)

CI: Interval spolehlivosti

N = Počet subjektů s dostupnými postvakcinačními výsledky (pro GMT)

N' = Počet subjektů s dostupnými jak prevakcinačními, tak postvakcinačními výsledky (pro SCR)

<sup>1</sup>nechřipková kontrolní vakcína

<sup>2</sup>výsledky z podskupiny pro imunogenicitu

<sup>3</sup>B (Yamagata) kmen není součástí vakcíny Fluarix

### **Současné podávání s pneumokokovými polysacharidovými vakcínami:**

V klinické studii D-QIV-010, do které bylo zahrnuto 356 dospělých  $\geq 50$  let věku, u kterých bylo riziko komplikací chřipky a pneumokokových onemocnění, byly subjektům podány vakcína Fluarix Tetra a 23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína (PPV23), a to buď obě vakcíny současně, nebo každá zvlášť. Imunitní odpověď na všechny čtyři kmeny obsažené ve vakcíně Fluarix Tetra a šest pneumokokových sérotypů (1, 3, 4, 7F, 14 a 19A) obsažených ve vakcíně PPV23, která byla hodnocena v předem specifikované primární analýze, byla mezi oběma léčebnými skupinami non-inferiorní. Podle deskriptivní analýzy provedené pro šest dalších pneumokokových sérotypů obsažených ve vakcíně (5, 6B, 9V, 18C, 19F a 23F) byla imunitní odpověď u obou skupin srovnatelná, a to 91,7 % až 100 % subjektů s dosaženou séroprotektivní hladinou proti uvedeným sérotypům ve skupině se samostatným podáním a 90,7 % až 100 % ve skupině se současným podáním obou vakcín.

### **Současné podávání s adjuvovanou vakcínou proti herpes zoster (Shingrix):**

V klinické studii Zoster-004 bylo 828 dospělých ve věku  $\geq 50$  let randomizováno do 2 skupin. První skupině (N = 413) byly podány 2 dávky vakcíny Shingrix s odstupem 2 měsíců a současně s první dávkou jim byla podána vakcína Fluarix Tetra. Druhé skupině (N = 415) byly podány 2 dávky vakcíny Shingrix s odstupem 2 měsíců a samostatně vakcína Fluarix Tetra. Protilátková odpověď na každou z vakcín byla srovnatelná v případě současného i samostatného podání. Kromě toho byla prokázána imunologická non-inferiorita mezi současným a samostatným podáním pro všechny čtyři kmeny obsažené ve vakcíně Fluarix Tetra dle GMT HI protilátek.

### **Současné podávání s COVID-19 mRNA vakcínami**

V klinické studii Zoster-091 obrželo 988 dospělých ve věku  $\geq 18$  let dávku vakcíny Fluarix Tetra a posilovací („booster“) dávku (50 mikrogramů) monovalentní mRNA-1273 vakcíny (původní SARS-CoV-2 kmen) proti nemoci COVID-19, a to buď současně (N = 498) anebo samostatně s dvouměsíčním odstupem (N = 490). Protilátková odpověď na každou z vakcín byla srovnatelná nehledě na způsob podání. Imunologická non-inferiorita mezi současným a samostatným podáním byla dokázána pro všechny čtyři kmeny obsažené ve vakcíně Fluarix Tetra dle GMT HI protilátek a pro COVID-19 mRNA posilovací („booster“) dávku vakcíny dle GMC anti-S proteinu protilátek.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Neuplatňuje se.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií akutní toxicity, lokální snášenlivosti, toxicity po opakovaném podávání a reprodukční/vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný  
Dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Dihydrogenfosforečnan draselný  
Chlorid draselný  
Hexahydrát chloridu hořečnatého  
Tokoferol-hydrogen-sukcinát alfa  
Polysorbát 80  
Oktoxinol 10  
Voda pro injekci

## 6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

## 6.3 Doba použitelnosti

1 rok

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pístovou zátkou (butylová pryž) a s pryžovým krytem.

Kryt a pryžová zátku pístu předplněné injekční stříkačky jsou vyrobeny ze syntetické pryže.

Velikosti balení po 1 nebo po 10, s jehlami nebo bez jehel.

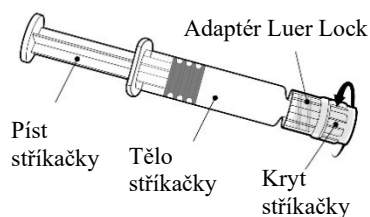
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Vakcína má mít před aplikací pokojovou teplotu.

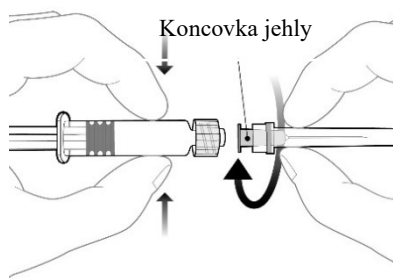
Před aplikací protřepejte. Před podáním vizuálně zkontrolujte.

### Pokyny pro použití předplněné injekční stříkačky



Držte injekční stříkačku za tělo, ne za píst injekční stříkačky.

Odšroubujte kryt injekční stříkačky otáčením proti směru hodinových ručiček.



Pripevněte jehlu k injekční stříkačce jemným připojením koncovky jehly k adaptéru Luer Lock a pootočte o čtvrt otáčky ve směru hodinových ručiček, dokud nepocítíte, že zapadla.

Nevytahujte píst stříkačky z těla stříkačky. Pokud k tomu dojde, vakcínu nepodávejte.

### Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut 89  
1330 Rixensart  
Belgie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

59/145/14-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 23. 4. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 6. 6. 2017

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

4. 7. 2024