

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fluarix Tetra injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke
Očkovacia látka proti chrípke (štiepený virión, inaktivovaná)

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Vírus chrípky (inaktivovaný, štiepený) obsahujúci nasledujúce kmene*:

| | |
|--|---------------------|
| A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 - variant vírusu (A/Brisbane/02/2018, IVR-190) | 15 mikrogramov HA** |
| A/Kansas/14/2017(H3N2) – variant vírusu (A/Kansas/14/2017, NYMC-X 327) | 15 mikrogramov HA** |
| B/Colorado/06/2017 – variant vírusu (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A) | 15 mikrogramov HA** |
| B/Phuket/3073/2013 – variant vírusu (B/Phuket/3073/2013, divoký typ) | 15 mikrogramov HA** |

v 0,5 ml dávke

- * pomnožené na oplodnených slepačích vajíčkach zo zdravých kuracích krdľov
- ** hemaglutinín

Táto očkovacia látka zodpovedá odporúčaniam Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO) (pre severnú pologuľu) a odporúčaniam EÚ pre sezónu **2019/2020**.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje približne 3,75 mg chloridu sodného a približne 1,3 mg dodekahydrátu fosforečnanu sodného v jednej dávke (pozri časť 4.4).

Tento liek obsahuje približne 0,2 mg dihydrogenfosforečnanu draselného a približne 0,1 mg chloridu draselného v jednej dávke (pozri časť 4.4).

Fluarix Tetra môže obsahovať stopy vajec (ako napríklad ovalbumín, kuracie bielkoviny), formaldehyd, gentamycíniumsulfát a deoxycholát sodný, ktoré sa používajú počas výrobného procesu (pozri časť 4.3).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke.
Suspenzia je bezfarebná a mierne opalescenná.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Fluarix Tetra je indikovaný na aktívnu imunizáciu dospelých a detí vo veku od 6 mesiacov na prevenciu chrípkového ochorenia spôsobeného dvoma podtypmi vírusu chrípky A a dvoma typmi vírusu chrípky B obsiahnutými v očkovacej látke (pozri časť 5.1).

Použitie Fluarixu Tetra sa má zakladať na oficiálnych odporúčaníach.

Odporúča sa každoročné preočkovanie súčasťou očkovacou látkou, pretože v priebehu roka po očkovaní imunita klesá a pretože cirkulujúce kmene vírusu chrípky sa môžu z roka na rok meniť.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí: 0,5 ml

Pediatrická populácia

Deti vo veku od 6 mesiacov: 0,5 ml.

Deťom vo veku < 9 rokov, ktoré v minulosti neboli očkované proti chrípke, sa má po uplynutí najmenej 4 týždňov podať druhá dávka.

Deti mladšie ako 6 mesiacov: bezpečnosť a účinnosť Fluarixu Tetra u detí mladších ako 6 mesiacov neboli stanovené.

Spôsob podávania

Imunizácia sa má uskutočniť intramuskulárnou injekciou.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Pokyny na prípravu očkovacej látky pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na ktorúkoľvek zložku, ktorá môže byť prítomná v stopových množstvách, napríklad na vajcia (ovalbumín, kuracie bielkoviny), formaldehyd, gentamycíniumsulfát a deoxycholát sodný.

Imunizácia sa má odložiť u pacientov s horúčkovitým ochorením alebo akútnou infekciou.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V súlade so správnou klinickou praxou sa má pred očkovaním podrobne odobrať anamnéza (najmä s ohľadom na predchádzajúce očkovanie a na možný výskyt nežiaducich udalostí) a urobiť klinické vyšetrenie očkovaného.

Tak ako pri všetkých injekčne podávaných očkovacích látkach, musí byť pre prípad anafylaktickej reakcie vyskytujúcej sa po podaní očkovacej látky vždy okamžite k dispozícii zodpovedajúca liečba a lekársky dohľad.

Tvorba protilátok u pacientov s endogénnou alebo iatrogénnou imunosupresiou nemusí byť dostatočná.

Fluarix Tetra nie je účinný proti všetkým možným kmeňom vírusu chrípky. Fluarix Tetra je určený na poskytnutie ochrany pred tými kmeňmi vírusu, z ktorých je očkovacia látka pripravená a pred blízko príbuznými kmeňmi.

Tak ako pri každej očkovacej látke, ochranná imunitná odpoveď sa nemusí vyvolať u všetkých očkovaných.

Fluarix Tetra sa nesmie za žiadnych okolností podať intravaskulárne.

Tak ako iné očkovacie látky podávané intramuskulárne, Fluarix Tetra sa musí podávať opatrne osobám s trombocytopéniou alebo akoukoľvek poruchou zrážanlivosti krvi, pretože po intramuskulárnom podaní môže u týchto osôb nastať krvácanie.

Synkopa (strata vedomia) sa môže vyskytnúť po, alebo dokonca pred akýmkoľvek očkovaním zvlášť u dospievajúcich ako psychogénna odpoveď na vpich ihlou. Môže to byť sprevádzané viacerými neurologickými prejavmi ako je prechodná vizuálna porucha, parestézia a tonicko-klonické pohyby končatín počas zotavovania. Je dôležité, aby sa zaviedli postupy na predchádzanie zranenia zo straty vedomia.

Interferencia so sérologickým testovaním
Pozri časť 4.5.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje draslík, menej ako 1 mmol (39 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Osobám vo veku 50 rokov a starším sa Fluarix Tetra môže podať súbežne s pneumokokovými polysacharidovými očkovacími látkami (pozri časť 5.1).

Ak sa má Fluarix Tetra podať v rovnakom čase ako iná injekčne podávaná očkovacia látka, očkovacie látky sa musia vždy podať do rôznych miest vpichu.

Frekvencia výskytu bolesti v mieste vpichu hlásená u osôb, ktoré boli očkované súbežne s inaktivovanou kvadrivalentnou očkovacou látkou proti chrípke (D-QIV) a s 23-valentnou pneumokokovou polysacharidovou očkovacou látkou (PPV23), je podobná frekvencii výskytu pozorovanej pri podaní samotnej PPV23 a vyššia v porovnaní s podaním samotnej D-QIV.

Po očkovaní proti chrípke boli pozorované falošne pozitívne výsledky v sérologických testoch využívajúcich metódu ELISA na detekciu protilátok proti HIV1, hepatitíde C a hlavne HTLV1. Tieto falošne pozitívne výsledky v testoch ELISA vyvracia technika Western Blot. Prechodne falošne pozitívne reakcie môžu byť dôsledkom IgM odpovede vyvolanej očkovacou látkou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Inaktivované očkovacie látky proti chrípke možno použiť vo všetkých štádiách tehotenstva. V porovnaní s prvým trimestrom sú od druhého a tretieho trimestra dostupné väčšie súbory údajov týkajúcich sa bezpečnosti; avšak údaje získané z celosvetového použitia inaktivovaných očkovacích látok proti chrípke nenaznačujú, že by očkovanie mohlo mať nežiaduce účinky na plod a matku.

Dojčenie

Fluarix Tetra sa môže použiť počas dojčenia.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Fluarix Tetra nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Klinické skúšania

Súhrn bezpečnostného profilu

Vo všetkých vekových skupinách bola najčastejšie hlásenou lokálnou nežiaducou reakciou po očkovaní bolesť v mieste vpichu (15,6 % až 40,9 %).

U dospelých vo veku 18 a viac rokov boli najčastejšie hlásenými celkovými nežiaducimi reakciami po očkovaní únava (11,1 %), bolesť hlavy (9,2 %) a myalgia (11,8 %).

U osôb vo veku 6 až 17 rokov boli najčastejšie hlásenými celkovými nežiaducimi reakciami po očkovaní únava (12,6 %), myalgia (10,9 %) a bolesť hlavy (8,0 %).

U osôb vo veku 3 až 5 rokov boli najčastejšie hlásenými celkovými nežiaducimi reakciami po očkovaní ospalosť (9,8 %) a podráždenosť (11,3 %).

U osôb vo veku 6 mesiacov až 3 roky boli najčastejšie hlásenými celkovými nežiaducimi reakciami po očkovaní podráždenosť/nervozita (14,9 %) a nechutenstvo (12,9 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené pri Fluarixe Tetra v rôznych vekových skupinách sú uvedené podľa výskytu na dávku podľa nasledujúcich kategórií frekvencie:

| | |
|-----------------|--------------------------------------|
| Veľmi časté | ($\geq 1/10$) |
| Časté | ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) |
| Menej časté | ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) |
| Zriedkavé | ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) |
| Veľmi zriedkavé | ($< 1/10\ 000$) |

Dospelí

Klinická štúdia s Fluarixom Tetra u dospelých hodnotila výskyt nežiaducich reakcií u osôb ≥ 18 rokov, ktorým bola podaná jedna dávka Fluarixu Tetra (N = 3 036) alebo Fluarixu (trivalentná očkovacia látka proti chrípke) (N = 1 010).

Hlásené boli nasledujúce nežiaduce reakcie na dávku:

| Trieda orgánových systémov | Frekvencia | Nežiaduce reakcie |
|--|-------------------|---|
| Poruchy nervového systému | Časté | Bolesť hlavy |
| | Menej časté | Závraty ¹ |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Časté | Gastrointestinálne príznaky (vrátane nauzey, vracania, hnačky a/alebo bolesti brucha) |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Časté | Potenie ² |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Veľmi časté | Myalgia |
| | Časté | Artralgia |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Veľmi časté | Bolesť v mieste vpichu, únava |
| | Časté | Začervenanie v mieste vpichu, opuch v mieste vpichu, triaška, horúčka, indurácia v mieste vpichu ² |
| | Menej časté | Hematóm v mieste vpichu ¹ , pruritus v mieste vpichu ¹ |

¹Hlásená ako nežiaduca reakcia, ktorá nebola cielene sledovaná.

²Hlásené v predchádzajúcich klinických skúšaníach s Fluarixom.

Deti vo veku 6 mesiacov až < 18 rokov

Dve klinické štúdie hodnotili reaktogenitu a bezpečnosť Fluarixu Tetra u detí, ktorým bola podaná aspoň jedna dávka Fluarixu Tetra alebo kontrolnej očkovacej látky.

Do jednej štúdie boli zaradené deti vo veku 3 až < 18 rokov, ktorým bol podaný Fluarix Tetra (N = 915) alebo Fluarix (N = 912). Do druhej štúdie boli zaradené deti vo veku 6 až < 36 mesiacov, ktorým bol podaný Fluarix Tetra (N = 6 006) alebo kontrolná očkovacia látka proti inému ochoreniu než je chrípka (N = 6 012) (pozri časť 5.1).

Hlásené boli nasledujúce nežiaduce reakcie na dávku:

| Trieda orgánových systémov | Nežiaduce reakcie | Frekvencia | | |
|--|---|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| | | 6 až < 36 (mesiacov) | 3 až < 6 (rokov) | 6 až < 18 (rokov) |
| Poruchy metabolizmu a výživy | Nechutenstvo | Veľmi časté | Časté | N/A |
| Psychické poruchy | Podráždenosť/nervozita | Veľmi časté | Veľmi časté | N/A |
| Poruchy nervového systému | Ospalosť | Veľmi časté | Časté | N/A |
| | Bolesť hlavy | N/A | N/A | Časté |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Gastrointestinálne príznaky (vrátane nauzey, hnačky, vracania a/alebo bolesti brucha) | N/A | N/A | Časté |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Vyrážka ¹ | N/R | Menej časté | Menej časté |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Myalgia | N/A | N/A | Veľmi časté |
| | Artralgia | N/A | N/A | Časté |

| Trieda orgánových systémov | Nežiaduce reakcie | Frekvencia | | |
|--|--|----------------------|------------------|-------------------|
| | | 6 až < 36 (mesiacov) | 3 až < 6 (rokov) | 6 až < 18 (rokov) |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Horúčka ($\geq 38,0$ °C) | Časté | Časté | Časté |
| | Únava | N/A | N/A | Veľmi časté |
| | Bolesť v mieste vpichu | Veľmi časté | Veľmi časté | Veľmi časté |
| | Začervenanie v mieste vpichu | Veľmi časté | Veľmi časté | Veľmi časté |
| | Opuch v mieste vpichu | Časté | Veľmi časté | Veľmi časté |
| | Triaška | N/A | N/A | Časté |
| | Pruritus v mieste vpichu ¹ | N/R | Menej časté | Menej časté |
| | Indurácia v mieste vpichu ² | N/A | Časté | Časté |

N/A=Nebolo cielene sledované v tejto vekovej skupine.

N/R=Nebolo hlásené.

¹Hlásená ako nežiaduca reakcia, ktorá nebola cielene sledovaná.

²Hlásená v predchádzajúcich klinických skúšaníach s Fluarixom.

Údaje získané v období po uvedení lieku na trh

Nasledujúce nežiaduce reakcie sa pozorovali v rámci sledovania po uvedení Fluarixu a/alebo Fluarixu Tetra na trh¹.

| Trieda orgánových systémov | Frekvencia | Nežiaduce reakcie |
|--|------------|---|
| Poruchy krvi a lymfatického systému | Zriedkavé | Prechodná lymfadenopatia |
| Poruchy imunitného systému | Zriedkavé | Alergické reakcie (vrátane anafylaktických reakcií) |
| Poruchy nervového systému | Zriedkavé | Neuritída, akútna diseminovaná encefalomyelitída, Guillainov-Barrého syndróm ² |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Zriedkavé | Urtikária, pruritus, erytém, angioedém |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Zriedkavé | Ochorenie podobné chrípke, malátnosť |

¹Vo Fluarixe Tetra sú zahrnuté tri kmene vírusu chrípky, ktoré sú obsiahnuté vo Fluarixe.

²Po očkovaní Fluarixom a Fluarixom Tetra boli obdržané spontánne hlásenia Guillainovho-Barrého syndrómu; avšak príčinná súvislosť medzi očkovaním a Guillainovým-Barrého syndrómom nebola stanovená.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Je nepravdepodobné, že by predávkovanie spôsobilo nejaký nežiaduci účinok.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Očkovacia látka proti chrípke, ATC kód: J07BB02.

Mechanizmus účinku

Fluarix Tetra poskytuje aktívnu imunizáciu proti kmeňom vírusu chrípky (proti dvom podtypom vírusu A a dvom typom vírusu B) obsiahnutým v očkovacej látke.

Fluarix Tetra indukuje tvorbu humorálnych protilátok proti hemaglutinínom. Tieto protilátky neutralizujú vírusy chrípky.

Špecifické hladiny titra hemaglutináciu-inhibujúcich (HI) protilátok po očkovaní inaktivovanými očkovacími látkami proti chrípke nekorelujú s ochranou pred chrípkovým ochorením, ale titre HI protilátok sa používajú na hodnotenie účinnosti očkovacej látky. V niektorých štúdiách s provokačnými dávkami podanými ľuďom boli titre HI protilátok $\geq 1:40$ spájané s ochranou pred chrípkovým ochorením až u 50 % osôb.

Farmakodynamické účinky

Účinnosť u detí vo veku 6 - 35 mesiacov:

Účinnosť Fluarixu Tetra sa hodnotila v klinickej štúdií D-QIV-004. Išlo o randomizované, pre pozorovateľa zaslepené klinické skúšanie kontrolované očkovacou látkou proti inému ochoreniu než je chrípka, ktoré sa uskutočnilo počas chrípkových sezón 2011 až 2014. Zdravé osoby vo veku 6 až 35 mesiacov boli randomizované (1:1) na podanie Fluarixu Tetra (N = 6 006), alebo kontrolnej očkovacej látky proti inému ochoreniu než je chrípka (N = 6 012). Osobám bola podaná 1 dávka (v prípade očkovania proti chrípke v anamnéze) alebo 2 dávky s časovým odstupom približne 28 dní.

Účinnosť Fluarixu Tetra sa hodnotila z hľadiska prevencie ochorenia (stredne závažného až závažného alebo akejkoľvek závažnosti) spôsobeného akýmkoľvek sezónnym kmeňom vírusu chrípky A a/alebo B, ktoré bolo potvrdené metódou reverznej transkripcie s následnou polymerázovou reťazovou reakciou (RT-PCR). V období začínajúcom 2 týždne po očkovaní a trvajúcom až do konca chrípkovej sezóny (približne o 6 mesiacov neskôr) sa odoberali výtery z nosa po výskyte udalosti podobnej chrípke, ktoré sa testovali na prítomnosť vírusu chrípky A a/alebo B pomocou RT-PCR. Všetky vzorky s pozitívnym výsledkom RT-PCR sa ďalej testovali na životaschopnosť vírusu v bunkovej kultúre a kvôli tomu, aby sa určilo, či sa vírusové kmene zhodujú s tými, ktoré sú obsiahnuté v očkovacej látke.

Pri Fluarixe Tetra sa splnili vopred definované kritériá pre primárne a sekundárne ciele týkajúce sa účinnosti očkovacej látky, ktoré sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Fluarix Tetra: Výskyt prípadov chrípky a účinnosť očkovacej látky u detí vo veku 6 - 35 mesiacov (ATP kohorta (t. j. kohorta vytvorená podľa protokolu)) pre hodnotenie účinnosti - čas do výskytu udalosti)

| | Fluarix Tetra | | | Aktívny komparátor ¹ | | | Účinnosť očkovacej látky | |
|--|----------------|----------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | N ² | n ³ | Výskyt prípadov chrípky (n/N) (%) | N ² | n ³ | Výskyt prípadov chrípky (n/N) (%) | % | IS |
| Chrípka akejkoľvek závažnosti⁶ | | | | | | | | |
| Potvrdená RT-PCR | 5 707 | 344 | 6,03 | 5 697 | 662 | 11,62 | 49,8 | 41,8; 56,8 ⁴ |
| Potvrdená kultiváciou | 5 707 | 303 | 5,31 | 5 697 | 602 | 10,57 | 51,2 | 44,1; 57,6 ⁵ |
| Kmene zhodné s vakcinálnymi kmeňmi potvrdené kultiváciou | 5 707 | 88 | 1,54 | 5 697 | 216 | 3,79 | 60,1 | 49,1; 69,0 ⁵ |
| Stredne závažná až závažná chrípka⁷ | | | | | | | | |
| Potvrdená RT-PCR | 5 707 | 90 | 1,58 | 5 697 | 242 | 4,25 | 63,2 | 51,8; 72,3 ⁴ |
| Potvrdená kultiváciou | 5 707 | 79 | 1,38 | 5 697 | 216 | 3,79 | 63,8 | 53,4; 72,2 ⁵ |
| Kmene zhodné s vakcinálnymi kmeňmi potvrdené kultiváciou | 5 707 | 20 | 0,35 | 5 697 | 88 | 1,54 | 77,6 | 64,3; 86,6 ⁵ |
| Ochorenie dolných dýchacích ciest potvrdené RT-PCR | 5 707 | 28 | 0,49 | 5 697 | 61 | 1,07 | 54,0 | 28,9; 71,0 ⁵ |
| Akútna otitis media potvrdená RT-PCR | 5 707 | 12 | 0,21 | 5 697 | 28 | 0,49 | 56,6 | 16,7; 78,8 ⁵ |

IS: Interval spoľahlivosti

¹Deťom sa podala kontrolná očkovacia látka proti inému ochoreniu než je chrípka, ktorá bola vhodná vzhľadom na ich vek.

²Počet osôb zahŕňal ATP kohortu pre hodnotenie účinnosti - čas do výskytu udalosti. Táto kohorta zahŕňala osoby, ktoré splnili všetky kritériá vhodnosti pre zaradenie do štúdie, ktoré boli sledované pre účinnosť a ktoré dodržali protokol štúdie až do výskytu epizódy.

³Počet osôb, ktoré hlásili aspoň jeden prípad v období hlásenia.

⁴Obojstranný 97,5 % interval spoľahlivosti

⁵Obojstranný 95 % interval spoľahlivosti

⁶Chrípka akejkoľvek závažnosti bola definovaná ako epizóda ochorenia podobného chrípke (influenza-like illness - ILI, t. j. horúčka ≥ 38 °C spolu s ktorýmkoľvek z nasledujúcich príznakov: kašeľ, vodnatý výtok z nosa, kongescia nosovej sliznice alebo ťažkosti s dýchaním) alebo dôsledok infekcie vírusom chrípky [akútna otitis media (AOM) alebo ochorenie dolných dýchacích ciest (lower respiratory illness - LRI)].

⁷Stredne závažná až závažná chrípka tvorila podskupinu akejkoľvek chrípky, spojenej s ktorýmkoľvek z nasledujúceho: horúčka > 39 °C, lekárom diagnostikovaná AOM, lekárom diagnostikovaná infekcia dolných dýchacích ciest, lekárom diagnostikované závažné mimoplúcne komplikácie, hospitalizácia na jednotke intenzívnej starostlivosti alebo oxygenoterapia potrebná dlhšie ako 8 hodín.

Exploračné analýzy sa vykonali v celkovej očkovanej kohorte zahŕňajúcej 12 018 osôb (N = 6 006 v prípade Fluarixu Tetra, N = 6 012 v prípade kontrolnej očkovacej látky). Fluarix Tetra bol účinný v prevencii stredne závažnej až závažnej chrípky spôsobenej ktorýmkoľvek zo 4 kmeňov (tabuľka 2), hoci pri 2 vakcinálnych kmeňoch (A/H3N2 a B/Victoria) sa zistila významná antigénová nezhoda.

Tabuľka 2: Fluarix Tetra: Výskyt prípadov chrípky a účinnosť očkovacej látky proti RT-PCR potvrdenému stredne závažnému až závažnému ochoreniu spôsobenému podtypmi vírusu chrípky A a typmi vírusu chrípky B u detí vo veku 6 - 35 mesiacov (celková očkovaná kohorta)

| Kmeň | Fluarix Tetra | | | Aktívny komparátor ¹ | | | Účinnosť očkovacej látky | |
|-----------------------|----------------|----------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------|-----------------------------------|--------------------------|------------|
| | N ² | n ³ | Výskyt prípadov chrípky (n/N) (%) | N ² | n ³ | Výskyt prípadov chrípky (n/N) (%) | % | 95 % IS |
| A | | | | | | | | |
| H1N1 ⁴ | 6 006 | 13 | 0,22 | 6 012 | 46 | 0,77 | 72,1 | 49,9; 85,5 |
| H3N2 ⁵ | 6 006 | 53 | 0,88 | 6 012 | 112 | 1,86 | 52,7 | 34,8; 66,1 |
| B | | | | | | | | |
| Victoria ⁶ | 6 006 | 3 | 0,05 | 6 012 | 15 | 0,25 | 80,1 | 39,7; 95,4 |
| Yamagata ⁷ | 6 006 | 22 | 0,37 | 6 012 | 73 | 1,21 | 70,1 | 52,7; 81,9 |

¹Dojčatám sa podala kontrolná očkovacia látka proti inému ochoreniu než je chrípka, ktorá bola vhodná vzhľadom na ich vek.

²Počet osôb zahŕňal celkovú očkovanú kohortu.

³Počet osôb, ktoré hlásili aspoň jeden prípad v období hlásenia.

⁴ až ⁷Percentuálny podiel antigénovo nezhodných kmeňov vírusu bol 84,8 % v prípade A/H1N1, 2,6 % v prípade A/H3N2, 14,3 % v prípade B/Victoria a 66,6 % v prípade B/Yamagata.

Okrem toho sa zistilo, že v prípadoch RT-PCR potvrdeného ochorenia akejkoľvek závažnosti Fluarix Tetra znížil riziko potreby návštev všeobecného lekára o 47 % (relatívne riziko (RR): 0,53 [95 % IS: 0,46; 0,61], t. j. 310 oproti 583 návštevám) a pohotovosti o 79 % (RR: 0,21 [95 % IS: 0,09; 0,47], t. j. 7 oproti 33 návštevám). Spotreba antibiotík sa znížila o 50 % (RR: 0,50 [95 % IS: 0,42; 0,60], t. j. 172 oproti 341 osobám).

Účinnosť u dospelých vo veku 18 - 64 rokov

Klinická štúdia vykonaná s viac ako 7 600 osobami v Českej republike a vo Fínsku hodnotila účinnosť Fluarixu v prevencii kultivačne potvrdených prípadov chrípky typu A a/alebo typu B pri kmeňoch vírusu antigénovo zhodných s kmeňmi v očkovacej látke.

Osoby boli sledované kvôli ochoreniu podobnému chrípke, ktoré malo byť potvrdené kultiváciou (pozri tabuľka 3). Ochorenie podobné chrípke bolo definované ako aspoň jeden celkový príznak (horúčka $\geq 37,8$ °C a/alebo myalgia) a aspoň jeden respiračný príznak (kašeľ a/alebo bolesť v hrdle).

Tabuľka 3: Výskyt prípadov chrípky a účinnosť očkovacej látky proti ochoreniu súvisiacemu s preukázanou infekciou vírusom chrípky A alebo B u dospelých vo veku 18 až 64 rokov (celková očkovaná kohorta)

| | Výskyt prípadov chrípky (n/N) ¹ | | | Účinnosť očkovacej látky (95 % IS ²) | | |
|---|--|----|-----|--|-----------------|------|
| | N | n | % | % | LL ³ | UL |
| Antigénovo zhodný, kultivačne potvrdený vírus chrípky⁴ | | | | | | |
| Fluarix | 5 103 | 49 | 1,0 | 66,9 | 51,9 | 77,4 |
| Placebo | 2 549 | 74 | 2,9 | - | - | - |
| Všetky kultivačne potvrdené prípady chrípky (zhodný, nezhodný a neurčený typ vírusu)⁵ | | | | | | |
| Fluarix | 5 103 | 63 | 1,2 | 61,6 | 46,0 | 72,8 |
| Placebo | 2 549 | 82 | 3,2 | - | - | - |

¹n/N: počet prípadov/celkový počet osôb

²IS: interval spoľahlivosti

³LL: dolná hranica

⁴Pri Fluarixe ani pri placebe sa nezistili žiadne kultivačne potvrdené prípady chrípky spôsobenej kmeňmi A/New Caledonia/20/1999 (H1N1) alebo B/Malaysia/2506/2004 zhodujúcimi sa s kmeňmi v očkovacej látke
⁵Z 22 dodatočných prípadov išlo v 18 prípadoch o nezhodný vírus a v 4 prípadoch nebol typ vírusu určený; v 15 z 22 prípadov išlo o A (H3N2) (11 prípadov pri Fluarixe a 4 prípady pri placebe).

V tejto štúdií bola hodnotená aj imunogenita.

Tabuľka 4: GMT a miery sérokonverzie po očkovaní

| Dospelí vo veku 18 rokov až 64 rokov | Fluarix ¹ N = 291 |
|---|--------------------------------------|
| | GMT (95 % IS) |
| A/H1N1 | 541,0 (451,0;649,0) |
| A/H3N2 | 133,2 (114,6;154,7) |
| B (Victoria) | 242,8 (210,7;279,7) |
| | Miera sérokonverzie (95 % IS) |
| A/H1N1 | 76,3% (71,0;81,1) |
| A/H3N2 | 73,9% (68,4;78,8) |
| B (Victoria) | 85,2% (80,6;89,1) |

¹obsahujúci A/H1N1, A/H3N2 a B (lína Victoria)

Miera séroprotektie po očkovaní bola 97,6 % proti A/H1N1, 86,9 % proti A/H3N2 a 96,2 % proti B (Victoria).

Imunogenita u detí a dospievajúcich:

Imunogenita Fluarixu Tetra sa hodnotila v zmysle geometrického priemeru titrov protilátok (GMT) stanoveného pomocou testu inhibície hemaglutinácie (HI) 28 dní po podaní poslednej dávky (deti) alebo na 21. deň (dospelí) a v zmysle miery sérokonverzie stanovenej pomocou testu HI (4-násobný vzostup v recipročnom titri alebo zmena z nedetegovateľného [< 10] na recipročný titer ≥ 40).

V štúdií D-QIV-004 (deti vo veku 6 - 35 mesiacov) sa toto hodnotenie vykonalo v subkohorte 1 322 detí (753 v skupine s Fluarixom Tetra a 579 v skupine s kontrolnou očkovacou látkou). Výsledky sú uvedené v tabuľke 5.

Vplyv 2-dávkovej základnej očkovacej schémy použitej v štúdií D-QIV-004 sa hodnotil pomocou zhodnotenia imunitnej odpovede po preočkovaní 1 dávkou Fluarixu Tetra podanej o jeden rok neskôr v štúdií D-QIV-009. Táto štúdia preukázala, že 7 dní po očkovaní bola u detí vo veku 6 až 35 mesiacov vyvolaná imunitná odpoveď na všetky štyri vakcinálne kmene.

Noninferiorita Fluarixu Tetra v zmysle imunogenity v porovnaní s Fluarixom sa hodnotila u detí v štúdií D-QIV-003 (približne 900 detí vo veku 3 až < 18 rokov v každej liečebnej skupine, ktorým sa podala jedna alebo dve dávky niektorej z uvedených očkovacích látok) a u dospelých v štúdií D-QIV-008 (približne 1 800 osobám vo veku 18 rokov alebo starším sa podala jedna dávka Fluarixu Tetra a približne 600 osobám sa podala 1 dávka Fluarixu). V oboch štúdiách Fluarix Tetra vyvolal imunitnú odpoveď na tri spoločné kmene, ktorá bola noninferiorna v porovnaní s Fluarixom, a superiornu imunitnú odpoveď na dodatočný kmeň vírusu B obsiahnutý vo Fluarixe Tetra. Výsledky sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Fluarix Tetra: GMT a miera sérokonverzie (seroconversion rates - SCR) po očkovaní u detí (vo veku 6 - 35 mesiacov; vo veku 3 až < 18 rokov) a u dospelých vo veku 18 rokov a starších (kohorta vytvorená podľa protokolu)

| <i>Deti vo veku 6 až 35 mesiacov (D-QIV-004)</i> | | | | |
|--|----------------------------|--|--|--|
| | Fluarix Tetra | | Kontrolná očkovacia látka ¹ | |
| | N = 750 - 753 | N' = 742 - 746 | N = 578 - 579 | N' = 566 - 568 |
| | GMT ² (95 % IS) | Miera sérokonverzie ² (95 % IS) | GMT ² (95 % IS) | Miera sérokonverzie ² (95 % IS) |
| A/H1N1 | 165,3 (148,6; 183,8) | 80,2 % (77,2; 83,0) | 12,6 (11,1; 14,3) | 3,5 % (2,2; 5,4) |
| A/H3N2 | 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 (Victoria) | 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 (Yamagata) | 121,4 (110,1; 133,8) | 81,2 % (78,2; 84,0) | 7,6 (7,0; 8,3) | 2,3 % (1,2; 3,9) |
| <i>Deti vo veku 3 až < 18 rokov (D-QIV-003)</i> | | | | |
| | Fluarix Tetra | | Fluarix ³ | |
| | N = 791 | N' = 790 | N = 818 | N' = 818 |
| | GMT (95 % IS) | Miera sérokonverzie (95 % IS) | GMT (95 % IS) | Miera sérokonverzie (95 % IS) |
| A/H1N1 | 386,2 (357,3; 417,4) | 91,4 % (89,2; 93,3) | 433,2 (401,0; 468,0) | 89,9 % (87,6; 91,8) |
| A/H3N2 | 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 (Victoria) | 244,2 (227,5; 262,1) | 70,0 % (66,7; 73,2) | 2456 (229,2; 263,2) | 68,5 % (65,2; 71,6) |
| B (Yamagata) | 569,6 (533,6; 608,1) | 72,5 % (69,3; 75,6) | 224,7 (207,9; 242,9) | 37,0 % (33,7; 40,5) |
| <i>Dospelí vo veku 18 rokov alebo starší (D-QIV-008)</i> | | | | |
| | Fluarix Tetra | | Fluarix ³ | |
| | N = 1 809 | N' = 1 801 | N = 608 | N' = 605 |
| | GMT (95 % IS) | Miera sérokonverzie (95 % IS) | GMT (95 % IS) | Miera sérokonverzie (95 % IS) |
| A/H1N1 | 201,1 (188,1; 215,1) | 77,5 % (75,5; 79,4) | 218,4 (194,2; 245,6) | 77,2 % (73,6; 80,5) |
| A/H3N2 | 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 (Victoria) | 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 (Yamagata) | 601,8 (573,3; 631,6) | 61,7 % (59,5; 64,0) | 386,6 (351,5; 425,3) | 45,6 % (41,6; 49,7) |

N = Počet osôb, pre ktoré boli dostupné výsledky po očkovaní (týkajúce sa GMT).

N' = Počet osôb, pre ktoré boli dostupné výsledky pred očkovaním aj po očkovaní (týkajúce sa SCR).

¹kontrolná očkovacia látka proti inému ochoreniu než je chrípka

²výsledky získané v subkohorte pre hodnotenie imunogenity

³ kmeň vírusu B (Yamagata) nebol obsiahnutý vo Fluarixe

Súbežné podanie s pneumokokovými polysacharidovými očkovacími látkami:

V klinickej štúdií D-QIV-010 zahŕňajúcej 356 dospelých vo veku ≥ 50 rokov, ktorí mali riziko vzniku komplikácií chrípky a pneumokokových ochorení, boli osobám podané Fluarix Tetra a 23-valentná pneumokoková polysacharidová očkovacia látka (PPV23) buď súbežne, alebo samostatne. V prípade všetkých štyroch vakcinálnych kmeňov obsiahnutých vo Fluarixe Tetra a šiestich pneumokokových sérotypov (1, 3, 4, 7F, 14 a 19A) obsiahnutých v očkovacej látke PPV23, ktoré boli hodnotené vo vopred špecifikovanej primárnej analýze, bola imunitná odpoveď medzi dvomi liečebnými skupinami noninferiorna. Na základe deskriptívnej analýzy týkajúcej sa šiestich dodatočných pneumokokových vakcinálnych sérotypov (5, 6B, 9V, 18C, 19F a 23F) bola imunitná odpoveď medzi skupinami porovnateľná, pričom séroprotektívne hladiny protilátok proti týmto sérotypom dosiahlo 91,7 % až 100 % osôb v skupine so samostatne podanými očkovacími látkami a 90,7 % až 100 % osôb v skupine so súbežne podanými očkovacími látkami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neaplikovateľné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií akútnej toxicity, lokálnej tolerancie, toxicity po opakovanom podávaní a reprodukčnej/vývojevej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrogenfosforečnan draselný
Chlorid draselný
Hexahydrát chloridu horečnatého
Tokoferolhydrogénsukcinát alfa
Polysorbát 80
Oktoxinol 10
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

1 rok

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,5 ml suspenzie v naplnenej injekčnej striekačke (sklo typu I) s gumovou zátkou (šedý butylkaučuk) a uzáverom hrotu (bromobutylový a syntetický polyizoprénový kaučuk typu I) s ihlou (ihlami) alebo bez ihly, v nasledujúcich veľkostiach balenia:

- s 1 ihlou: veľkosti balenia 1 alebo 10,
- s 2 ihlami: veľkosti balenia 1,
- bez ihly: veľkosti balenia 1 alebo 10.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred použitím má očkovacia látka dosiahnuť izbovú teplotu.

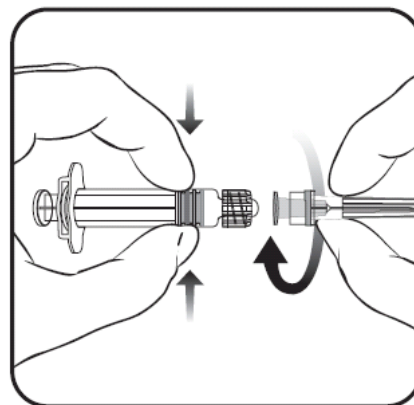
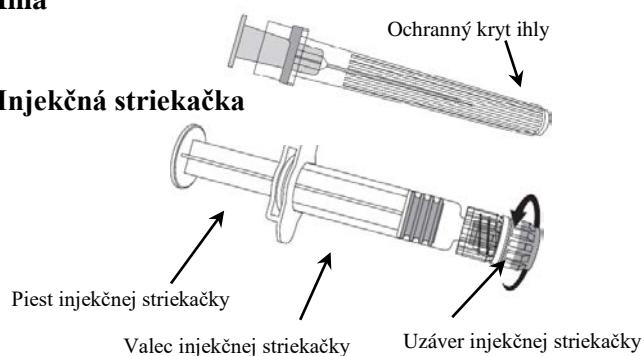
Pred použitím pretrepte. Pred podaním očkovaciu látku vizuálne skontrolujte.

Pokyny na podanie očkovacej látky v naplnenej injekčnej striekačke

Pripojte ihlu k injekčnej striekačke tak, ako je znázornené nižšie.

Ihla

Injekčná striekačka



1. Držte valec injekčnej striekačky v jednej ruke (dbajte na to, aby ste nedržali piest injekčnej striekačky) a odskrutkujte uzáver injekčnej striekačky otáčaním proti smeru hodinových ručičiek.
2. Pripojte ihlu k injekčnej striekačke tak, že budete ihlu nasadenú na injekčnú striekačku otáčať v smere hodinových ručičiek, pokým neucítite, že sa uzamkla (pozri obrázok).
3. Odstráňte ochranný kryt ihly, ktorý pri tom môže klásť malý odpor.
4. Podajte očkovaciu látku.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCIÍ

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

59/0114/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. marca 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. augusta 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2019