

## 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\*:

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

v 0,5 ml dávke

- \* pomnožené na oplodnených slepačích vajčkách zo zdravých kuracích krdľov
- \*\* hemaglutinín

Táto očkovacia látka zodpovedá odporúčaniam Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO) (pre severnú pologuľu) a odporúčaniam EÚ pre sezónu **2024/2025**.

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 súčasnou 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**

### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

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 trombocytopeniou 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).

Fluarix Tetra sa môže podať súbežne s očkovacou látkou proti pásovému oparu s adjuvantom (Shingrix) alebo s očkovacími látkami s mediátorovou ribonukleovou kyselinou (mRNA) proti koronavírusovému ochoreniu 2019 (COVID-19) (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 (Fluarix Tetra) 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 Fluarix Tetra .

Výskyt horúčky, bolesti hlavy, myalgie, artralgie, gastrointestinálnych príznakov (vrátane nauzey, vracania, hnačky a/alebo bolesti brucha) a triašky, hlásených u jedincov, ktorí boli súbežne očkovaní očkovacou látkou Fluarix Tetra a Shingrix, je vyšší v porovnaní s podaním samotného Fluarixu Tetra.

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  $\geq 18$  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:

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy
	Menej časté	Závraty <sup>1</sup>
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Gastrointestinálne príznaky (vrátane nauzey, vracania, hnačky a/alebo bolesti brucha)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Potenie <sup>2</sup>
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 <sup>2</sup>
	Menej časté	Hematóm v mieste vpichu <sup>1</sup> , pruritus v mieste vpichu <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hlásená ako nežiaduca reakcia, ktorá nebola cielene sledovaná.<sup>2</sup>Hlásené 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:

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>	<b>Frekvencia</b>		
		<b>6 až &lt; 36 (mesiacov)</b>	<b>3 až &lt; 6 (rokov)</b>	<b>6 až &lt; 18 (rokov)</b>
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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	N/R	Menej časté	Menej časté
	Indurácia v mieste vpichu <sup>2</sup>	N/A	Časté	Časté

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

N/R = Nebolo hlásené.

<sup>1</sup>Hlásená ako nežiaduca reakcia, ktorá nebola cielene sledovaná.

<sup>2</sup>Hlásená 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 trh<sup>1</sup>.

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 <sup>2</sup>
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Zriedkavé	Urtikária, pruritus, erytém, angioedém
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Zriedkavé	Ochorenie podobné chrípke, malátnosť

<sup>1</sup>Vo Fluarixe Tetra sú zahrnuté tri kmene vírusu chrípky, ktoré sú obsiahnuté vo Fluarixe.

<sup>2</sup>Po 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 **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

### 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 hemagglutinínom. Tieto protilátky neutralizujú vírusy chrípky.

Špecifické hladiny titra hemagglutínáciu-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 štúdi D-QIV-004. Išlo o randomizované, pre pozorovateľa zaslepené klinické skúšanie kontrované 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 <sup>1</sup>			Účinnosť očkovacej látky	
	N <sup>2</sup>	n <sup>3</sup>	Výskyt prípadov chrípky (n/N) (%)	N <sup>2</sup>	n <sup>3</sup>	Výskyt prípadov chrípky (n/N) (%)	%	IS
<b>Chrípka akejkoľvek závažnosti<sup>6</sup></b>								
Potvrdená RT-PCR	5 707	344	6,03	5 697	662	11,62	49,8	41,8; 56,8 <sup>4</sup>
Potvrdená kultiváciou	5 707	303	5,31	5 697	602	10,57	51,2	44,1; 57,6 <sup>5</sup>
Kmene zhodné s vakcinálnymi kmeňmi potvrdené kultiváciou	5 707	88	1,54	5 697	216	3,79	60,1	49,1; 69,0 <sup>5</sup>
<b>Stredne závažná až závažná chrípka<sup>7</sup></b>								
Potvrdená RT-PCR	5 707	90	1,58	5 697	242	4,25	63,2	51,8; 72,3 <sup>4</sup>
Potvrdená kultiváciou	5 707	79	1,38	5 697	216	3,79	63,8	53,4; 72,2 <sup>5</sup>
Kmene zhodné s vakcinálnymi kmeňmi potvrdené kultiváciou	5 707	20	0,35	5 697	88	1,54	77,6	64,3; 86,6 <sup>5</sup>
Ochorenie dolných dýchacích ciest potvrdené RT-PCR	5 707	28	0,49	5 697	61	1,07	54,0	28,9; 71,0 <sup>5</sup>
Akútna otitis media potvrdená RT-PCR	5 707	12	0,21	5 697	28	0,49	56,6	16,7; 78,8 <sup>5</sup>

IS: Interval spoľahlivosti

<sup>1</sup>Deťom sa podala kontrolná očkovacia látka proti inému ochoreniu než je chrípka, ktorá bola vhodná vzhľadom na ich vek.<sup>2</sup>Počet 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.<sup>3</sup>Počet osôb, ktoré hlásili aspoň jeden prípad v období hlásenia.<sup>4</sup>Obojstranný 97,5 % interval spoľahlivosti<sup>5</sup>Obojstranný 95 % interval spoľahlivosti<sup>6</sup>Chrípka akejkoľvek závažnosti bola definovaná ako epizóda ochorenia podobného chrípke (influenza-like illness - ILI, t. j. horúčka  $\geq 38$  °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)].<sup>7</sup>Stredne 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 <sup>1</sup>			Účinnosť očkovacej látky	
	N <sup>2</sup>	n <sup>3</sup>	Výskyt prípadov chrípky (n/N) (%)	N <sup>2</sup>	n <sup>3</sup>	Výskyt prípadov chrípky (n/N) (%)	%	95 % IS
<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

IS: Interval spoľahlivosti

<sup>1</sup>Dojčatám sa podala kontrolná očkovacia látka proti inému ochoreniu než je chrípka, ktorá bola vhodná vzhľadom na ich vek.<sup>2</sup>Počet osôb zahŕňal celkovú očkovanú kohortu.<sup>3</sup>Počet osôb, ktoré hlásili aspoň jeden prípad v období hlásenia.<sup>4 až 7</sup>Percentuálny 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) <sup>1</sup>		Účinnosť očkovacej látky (95 % IS <sup>2</sup> )			
	N	n	%	%	LL <sup>3</sup>	UL <sup>4</sup>
<b>Antigénovo zhodný, kultivačne potvrdený vírus chrípky<sup>5</sup></b>						
Fluarix	5 103	49	1,0	66,9	51,9	77,4
Placebo	2 549	74	2,9	-	-	-
<b>Všetky kultivačne potvrdené prípady chrípky (zhodný, nezhodný a neurčený typ vírusu)<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 prípadov/celkový počet osôb<sup>2</sup>IS: interval spoľahlivosti<sup>3</sup>LL: dolná hranica<sup>4</sup>UL: horná hranica

<sup>5</sup>Pri 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  
<sup>6</sup>Z 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**

<b>Dospelí vo veku 18 rokov až 64 rokov</b>	Fluarix <sup>1</sup> N = 291
	<b>GMT (95 % IS)</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>Miera sérokonverzie (95 % IS)</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)

IS: Interval spoľahlivosti

<sup>1</sup>obsahujúci 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 dospelých:**

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  $\geq 40$ ).

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 <sup>1</sup>	
	N = 750 - 753	N' = 742 - 746	N = 578 - 579	N' = 566 - 568
	GMT <sup>2</sup> (95 % IS)	Miera sérokonverzie <sup>2</sup> (95 % IS)	GMT <sup>2</sup> (95 % IS)	Miera sérokonverzie <sup>2</sup> (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 &lt; 18 rokov (D-QIV-003)</i>				
	Fluarix Tetra		Fluarix <sup>3</sup>	
	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 <sup>3</sup>	
	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)

IS: Interval spoľahlivosti

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).

<sup>1</sup>kontrolná očkovacia látka proti inému ochoreniu než je chrípka

<sup>2</sup>výsledky získané v subkohorte pre hodnotenie imunogenity

<sup>3</sup> 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  $\geq 50$  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.

### **Súbežné podanie s očkovacou látkou proti pásovému oparu s adjuvantom (Shingrix):**

V klinickej štúdií Zoster-004 bolo 828 dospelých vo veku  $\geq 50$  rokov randomizovaných na podanie 2 dávok Shingrixu s 2-mesačným časovým odstupom, a to buď súbežne s prvou dávkou (N = 413) alebo nie súbežne (N = 415) s jednou dávkou Fluarixu Tetra. Protilátková odpoveď na každú očkovaciu látku bola podobná, bez ohľadu na to, či bola podaná súbežne alebo nie. Okrem toho sa pri súbežnom alebo samostatnom podaní preukázala noninferiorna imunogenita v zmysle geometrického priemeru titrov (GMT) HI protilátok pre všetky štyri kmene zahrnuté vo Fluarixe Tetra.

### **Súbežné podanie s mRNA očkovacou látkou proti COVID-19:**

V klinickej štúdií Zoster-091 dostalo 988 dospelých vo veku  $\geq 18$  rokov Fluarix Tetra a monovalentnú posilňovaciu dávku (50 mikrogramov) mRNA-1273 očkovacej látky proti COVID-19 (pôvodný kmeň SARS-CoV-2) súbežne (N = 498) alebo nie súbežne, s dvojtýždňovým časovým odstupom medzi podaniami (N = 490). Protilátková odpoveď na každú očkovaciu látku bola podobná, bez ohľadu na schému podania. Pri súbežnom alebo samostatnom podaní sa preukázala noninferiorna imunogenita v zmysle GMT HI protilátok pre všetky štyri kmene zahrnuté vo Fluarixe Tetra a v zmysle geometrického priemeru koncentrácií (geometric mean concentrations - GMC) anti-S bielkovinových protilátok pre posilňovaciu dávku mRNA-1273 očkovacej látky proti COVID-19.

## **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/vývojovej 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  
 $\alpha$ -tokoferol-hydrogen-sukcinát  
Polysorbát 80  
Oktoxinol 10  
Voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonalí sa žiadne 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 piestovou zátkou (butylkaučuk) a gumeným uzáverom na hrote.

Uzáver na hrote a gumená piestová zátku naplnenej injekčnej striekačky sú vyrobené zo syntetického kaučuku.

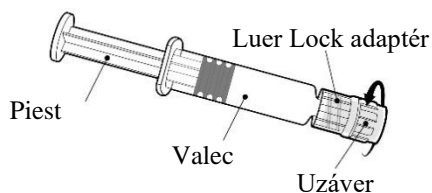
Veľkosti balenia po 1 a 10, s ihlami alebo bez nich.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

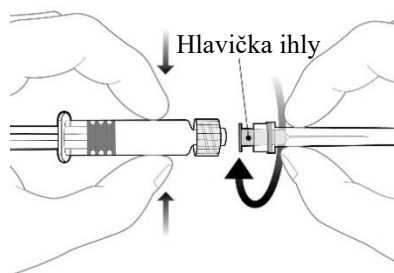
Pred použitím má očkovacia látka dosiahnuť izbovú teplotu.  
Pred použitím pretrepte. Pred podaním očkovaciu látku vizuálne skontrolujte.

Návod pre naplnenú injekčnú striekačku



Držte injekčnú striekačku za valec, nie za piest.

Odskrutkujte uzáver injekčnej striekačky tak, že ho otočíte proti smeru hodinových ručičiek.



Pripojte ihlu tak, že priložíte jej hlavičku k Luer Lock adaptéru a otočíte ju o štvrt' otáčky v smere hodinových ručičiek, až kým nepocítite, že sa uzamkne.

Nevyťahujte piest injekčnej striekačky von z valca. Ak sa to stane, očkovaciu látku nepodávajte.

### Likvidácia

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

59/0114/14-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26. marca 2014  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. augusta 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2024