

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fluenz Tetra nosní sprej, suspenze
Vakcína proti chřipce (živá atenuovaná, nosní)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Reasortant chřipkového viru* (živý atenuovaný) následujících čtyř kmenů**:

INFLUENZAE VIRI A/MICHIGAN/45/2015 podobný kmenu H1N1pdm09
(A/Slovenia/2903/2015, MEDI 279432) $10^{7,0\pm 0,5}$ FFU***

INFLUENZAE VIRI A/SINGAPORE/IMFIMH-16-0019/2016 podobný kmenu H3N2
(A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, MEDI2 91690) $10^{7,0\pm 0,5}$ FFU***

INFLUENZAE VIRI B/COLORADO/06/2017 podobný kmenu
(B/Colorado/06/2017, MEDI 293454) $10^{7,0\pm 0,5}$ FFU***

INFLUENZAE VIRI B/PHUKET/3073/2013 podobný kmenu
(B/Phuket/3073/2013, MEDI 254977) $10^{7,0\pm 0,5}$ FFU***

.....v dávce 0,2 ml

- * pomnožený v oplodněných slepičích vejcích ze zdravých chovů drůbeže.
- ** produkovaných v buňkách VERO pomocí technologie reverzní genetiky. Tento přípravek obsahuje geneticky modifikované organizmy (GMO).
- *** fluorescenční fokální jednotky (fluorescent focus units, FFU).

Tato vakcína odpovídá doporučení SZO (pro severní polokouli) a rozhodnutí EU pro sezónu 2018/2019.

Tato vakcína může obsahovat zbytky následujících látek: vaječné bílkoviny (např. ovalbumin) a gentamicin. Maximální množství ovalbuminu je menší než 0,024 mikrogramu v 0,2 ml dávce (0,12 mikrogramu v 1 ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Nosní sprej, suspenze

Suspenze je bezbarvá až světle žlutá, čirá až opalescentní s pH přibližně 7,2. Mohou být přítomné malé bílé částice.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe chřipky u dětí a dospívajících ve věku od 24 měsíců do méně než 18 let.

Přípravek Fluenz Tetra by se měl používat na základě oficiálních doporučení.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Děti a mladiství ve věku od 24 měsíců:

0,2 ml (podáno jako 0,1 ml do každé nosní dírky).

Dětem, které nebyly dříve očkovány proti sezónní chřipce, se má po nejméně 4týdenním intervalu podat druhá dávka.

Z důvodů bezpečnosti – ve smyslu zvýšené frekvence hospitalizace a sípotu v této populaci – se přípravek Fluenz Tetra nemá používat u kojenců a batolat mladších 24 měsíců (viz bod 4.8).

Způsob podání

Imunizace se musí uskutečnit nosním podáním.

Přípravek Fluenz Tetra nepodávejte injekčně.

Přípravek Fluenz Tetra se podává jako dávka rozdělená do obou nosních dírek. Po podání jedné poloviny do jedné nosní dírky podejte okamžitě nebo po krátké době druhou polovinu do druhé nosní dírky. Během podávání vakcíny může pacient normálně dýchat – není potřeba aktivně inhalovat nebo šňupat.

Pokyny k podání naleznete v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (např. želatinu), nebo na gentamicin (možné stopové množství)
- Těžká alergická reakce (např. anafylaxe) na vejce nebo na vaječné bílkoviny (např. ovalbumin).
- Děti a mladiství s klinickou imunodeficiencí v důsledku svého zdravotního stavu nebo v důsledku imunosupresivní léčby, jako například: akutní a chronická leukémie, lymfom, symptomatická HIV infekce, buněčná imunodeficience; a vysoké dávky kortikosteroidů. Přípravek Fluenz Tetra není kontraindikován k použití u osob s asymptomatickou HIV infekcí nebo u osob, kterým jsou podávány lokální/inhalační kortikosteroidy nebo nízké dávky systémových kortikosteroidů nebo u těch, kterým jsou podávány kortikosteroidy jako substituční terapie, např. při insuficienci nadledvin.
- Děti a mladiství mladší 18 let podstupující léčbu salicyláty z důvodu Reyeova syndromu spojovaného se salicyláty a infekcí chřipkovým virem divokého typu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

S cílem zlepšit sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má být jasně zaznamenán název a číslo šarže podávaného přípravku.

Stejně jako u většiny vakcín by měly odpovídající léčba a lékařský dohled být vždy snadno dostupné pro zvládnutí anafylaktické reakce nebo závažné přecitlivělosti po podání přípravku Fluenz Tetra.

Přípravek Fluenz Tetra se nemá podávat dětem a mladistvým s těžkým astmatem nebo aktivním sípotem, protože tyto osoby nebyly v klinických studiích dostatečně zkoumány.

Příjemci vakcíny mají být informováni, že přípravek Fluenz Tetra je vakcína s živým atenuovaným virem a má tudíž potenciál nákazy při kontaktu s imunokompromitovanými osobami.

Příjemci vakcíny se mají pokusit omezit kontakt s těžce imunokompromitovanými osobami (např. osobami po transplantaci kostní dřeně vyžadující izolaci) na nejvyšší možnou míru po dobu 1-2 týdnů po vakcinaci. V klinických studiích Fluenz byl nejvyšší výskyt při izolaci viru vakcíny 2-3 dny po vakcinaci. V případech, kdy je kontakt se závažně imunokompromitovanými osobami nevyhnutelný, je třeba zvážit potenciální riziko přenosu chřipkového viru vakcíny oproti riziku nákazy a přenosu chřipkového viru divokého typu.

Přípravek Fluenz Tetra se za žádných okolností nemá podávat injekčně.

Neexistují žádné údaje týkající se bezpečnosti intranazálního podávání přípravku Fluenz Tetra dětem s nekorigovanými kraniofaciálními malformacemi.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Fluenz Tetra se nemá podávat dětem a mladistvým, kterým je podávána léčba salicyláty (viz bod 4.3). U dětí a mladistvých se nemají používat salicyláty po dobu 4 týdnů po vakcinaci, není-li klinicky indikováno, protože byl hlášen výskyt Reyeova syndromu po použití salicylátů během infekce chřipkovým virem divokého typu.

Bylo zkoumáno souběžné podávání trivalentního přípravku Fluenz s živými atenuovanými vakcínami proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám, planým neštovicím a s perorálně podanou vakcínou proti polioviru. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny v imunitní odpovědi na vakcíny proti spalničkám, příušnicím, planým neštovicím a na perorálně podanou vakcínu proti polioviru nebo na přípravek Fluenz. Imunitní odpověď na vakcínu proti zarděnkám byla výrazně změněna. Tato změna však nemusí být klinicky relevantní při imunizačním schématu s dvěma dávkami vakcíny proti zarděnkám. Toto pozorování u trivalentního přípravku Fluenz je relevantní pro použití přípravku Fluenz Tetra, protože přípravek Fluenz Tetra (živá atenuovaná nosní vakcína proti chřipce) je identický s přípravkem Fluenz s jediným rozdílem – přidáním čtvrtého kmene (druhého kmene B) do přípravku Fluenz Tetra.

Souběžné podání přípravku Fluenz Tetra s inaktivovanými vakcínami nebylo zkoumáno.

Souběžné použití přípravku Fluenz Tetra s antivirotyky proti chřipce typu A a/nebo B nebylo hodnoceno. Na základě potenciálu chřipkových antivirotyk snižujících účinnost přípravku Fluenz Tetra se však nedoporučuje podávat vakcínu do 48 hodin po ukončení protivirové léčby chřipky. Podání antivirotyk proti chřipce během dvou týdnů po vakcinaci může ovlivnit odpověď vakcíny.

Jestliže se podávají antivirotyka proti chřipce souběžně s přípravkem Fluenz Tetra, měla by být podle potřeby zvážena revakcinace na základě klinického úsudku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Existuje určité množství údajů o podávání přípravku Fluenz Tetra těhotným ženám. U 138 těhotných žen, které měly záznam o podání trivalentního přípravku Fluenz v databázi pojistných událostí zdravotního pojištění v USA, nebyl žádný důkaz o významných nežádoucích událostech.

Ve více než 300 případech hlášení v databázi bezpečnosti AstraZeneca nebyly pozorovány žádné neobvyklé komplikace těhotenství nebo poškození plodu při podávání vakcíny těhotným ženám.

Ačkoli studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky a údaje po uvedení na trh poskytují určité ujištění v případech nechtěného podání vakcíny, podávání přípravku Fluenz Tetra se v těhotenství nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Fluenz Tetra vylučuje do lidského mateřského mléka. Jelikož se některé viry vylučují do lidského mateřského mléka, vakcína Fluenz Tetra nemá být podávána během kojení.

Omezené dostupné údaje naznačují, že trivalentní vakcína Fluenz není vylučována do mateřského mléka.

Fertilita

Neexistují žádné údaje ohledně možných účinků přípravku Fluenz Tetra na mužskou a ženskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Fluenz Tetra nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Zkušenosti s bezpečností podávání trivalentního přípravku Fluenz jsou relevantní pro použití přípravku Fluenz Tetra, protože přípravek Fluenz Tetra (živá atenuovaná nosní vakcína proti chřipce) je identický s přípravkem Fluenz s jediným rozdílem – přidáním čtvrtého kmene (druhého kmene B) do přípravku Fluenz Tetra.

Údaje o bezpečnosti použití přípravku Fluenz Tetra jsou založené na údajích z klinických studií přípravku Fluenz Tetra na 2231 dětech a mladistvých ve věku 2 až 17 let, z klinických studií přípravku Fluenz na více než 29000 dětech a dospívajících ve věku 2 až 17 let a z klinických studií bezpečnosti po registraci přípravku na více než 84000 dětech a mladistvých ve věku 2 až 17 let. Další zkušenosti byly získány během používání přípravku Fluenz po jeho uvedení na trh.

V klinických studiích byl bezpečnostní profil přípravku Fluenz Tetra podobný bezpečnostnímu profilu přípravku Fluenz. Nejčastějším nežádoucím účinkem pozorovaným v klinických studiích byly nazální kongesce/vodnatý výtok z nosu.

Seznam nežádoucích účinků

Nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem v klinických studiích byla nazální kongesce/vodnatý výtok z nosu.

Četnost výskytu nežádoucích účinků je uvedena jako:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$)

Poruchy imunitního systému

Méně časté: Hypersenzitivní reakce (včetně edému obličeje, kopřivky a velmi vzácných anafylaktických reakcí)

Poruchy metabolismu a výživy
Velmi časté: Snížená chuť k jídlu

Poruchy nervového systému
Velmi časté: Bolest hlavy

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy
Velmi časté: Nazální kongesce/vodnatý výtok z nosu
Méně časté: Epistaxe

Poruchy kůže a podkožní tkáň
Méně časté: Vyrážka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň
Časté: Myalgie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace
Velmi časté: Nevolnost
Časté: Horečka

Pediatrická populace

V aktivně kontrolované klinické studii (MI-CP111) byl pozorován zvýšený výskyt případů hospitalizací (z jakékoli příčiny) během 180 dní po finální dávce vakcinace u kojenců a batolat ve věku 6-11 měsíců (6,1 % u přípravku Fluenz oproti 2,6 % u vakcíny proti chřipce podávané injekčně). Většina případů hospitalizace byla z důvodu infekcí gastrointestinálního a respiračního traktu a došlo k nim po více než 6 týdnech po vakcinaci. Výskyt případů hospitalizací nebyl zvýšen u příjemců přípravku Fluenz ve věku 12 měsíců a starších. Ve stejné studii byl u kojenců a batolat ve věku 6-23 měsíců pozorován během 42 dní zvýšený výskyt případů dušnosti (5,9 % u přípravku Fluenz oproti 3,8 % u vakcíny proti chřipce podávané injekčně). Četnost výskytu případů dušnosti nebyla zvýšena u příjemců přípravku Fluenz ve věku 24 měsíců a starších. Přípravek Fluenz Tetra není indikován pro použití u kojenců a batolat mladších 24 měsíců (viz bod 4.2).

Po uvedení přípravku Fluenz na trh byly velmi vzácně pozorovány také případy syndromu Guillain-Barré a exacerbace příznaků Leighova syndromu (mitochondriální encefalomyopatie).

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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování vakcínou Fluenz Tetra je nepravděpodobné vzhledem k tomu, že se dodává jako předplněný sprej. Podání vyšší než doporučené dávky vakcíny Fluenz Tetra bylo hlášeno vzácně a profil nežádoucích účinků byl srovnatelný s profilem pozorovaným u doporučené dávky vakcíny Fluenz Tetra.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vakcíny proti chřipce, živá atenuovaná vakcína; ATC kód: J07BB03

Od roku 1985 se v oběhu celosvětově vyskytují dvě linie chřipkového viru typu B (Yamagata a Victoria). Fluenz Tetra je tetravalentní vakcína, která obsahuje antigeny čtyř kmenů viru chřipky, kmene A/(H1N1), kmene A/(H3N2) a dvou kmenů B (po jednom z každé linie). Přípravek Fluenz Tetra se vyrábí stejným postupem jako přípravek Fluenz. Kmeny chřipkových virů v přípravku Fluenz Tetra jsou (a) *přizpůsobené chladu (cold-adapted, ca)*; (b) *citlivé na teplotu (temperature-sensitive, ts)* a (c) *atenuované (attenuated, att)*. Výsledkem je, že se replikují v nosohltanu a vyvolávají ochrannou imunitu.

Klinické studie

Klinické zkušenosti s přípravkem Fluenz jsou relevantní i pro přípravek Fluenz Tetra, neboť se obě vakcíny vyrábí stejným postupem a mají překrývající se složení.

Pediatrické studie

Účinnost přípravku Fluenz

Údaje o účinnosti přípravku Fluenz u pediatrické populace se skládají z 9 kontrolovaných studií zahrnujících více než 20000 kojenců a batolat, dětí a mladistvých, prováděných během 7 chřipkových sezón. Čtyři studie kontrolované placebem zahrnovaly revakcinaci v druhé sezóně. Přípravek Fluenz prokázal lepší účinnost ve 3 aktivně kontrolovaných studiích s vakcínou proti chřipce podávanou injekčně. Souhrn výsledků účinnosti u pediatrické populace je uveden v tabulkách 1 a 2.

Tabulka 1 Účinnost přípravku Fluenz v pediatrických studiích kontrolovaných placebem

Číslo studie	Region	Věkové rozmezí ^a	Počet účastníků studie ^b	Chřipková sezóna	Účinnost (95% CI) ^c Shodné kmene	Účinnost (95% CI) ^c Všechny kmene bez ohledu na shodnost
D153-P502	Evropa	6 až 35 m	1616	2000–2001	85,4 % (74,3; 92,2)	85,9 % (76,3; 92,0)
				2001–2002	88,7 % (82,0; 93,2)	85,8 % (78,6; 90,9)
D153-P504	Afrika, Latinská Amerika	6 až 35 m	1886	2001	73,5 % (63,6; 81,0) ^d	72,0 % (61,9; 79,8) ^d
				2002	73,6 % (33,3; 91,2)	46,6 % (14,9; 67,2)
D153-P513	Asie/Oceánie	6 až 35 m	1041	2002	62,2 % (43,6; 75,2)	48,6 % (28,8; 63,3)
D153-P522	Evropa, Asie/Oceánie, Latinská Amerika	11 až 24 m	1150	2002–2003	78,4 % (50,9; 91,3)	63,8 % (36,2; 79,8)
D153-P501	Asie/Oceánie	12 až 35 m	2764	2000–2001	72,9 % (62,8; 80,5)	70,1 % (60,9; 77,3)
				2001–2002	84,3 % (70,1; 92,4) ^e	64,2 % (44,2; 77,3) ^e

Číslo studie	Region	Věkové rozmezí ^a	Počet účastníků studie ^b	Chřipková sezóna	Účinnost (95% CI) ^c Shodné kmeny	Účinnost (95% CI) ^c Všechny kmeny bez ohledu na shodnost
AV006	USA	15 až 71 m	1259	1996–1997	93,4 % (87,5; 96,5)	93,4 % (87,5; 96,5)
				1997–1998	100 % (63,1; 100)	87,1 % (77,7; 92,6) ^f

^a m = měsíce

^b Počet účastníků studie pro analýzu účinnosti v roce 1.

^c Snížení počtu kultivačně prokázaných chřipkových onemocnění v porovnání s placebem.

^d Údaje prezentované v klinické studii D153-P504 jsou pro účastníky studie, kterým byly podány dvě dávky zkoumané vakcíny. U dříve neočkovaných účastníků studie, kteří dostali jednu dávku v 1. roce byla účinnost 57,7 % (95% CI: 44,7; 67,9), resp. 56,3 % (95% CI: 43,1; 66,7), což potvrzuje nutnost podání dvou dávek vakcíny u dříve neočkovaných dětí.

^e U účastníků studie D153-P501, kteří dostali 2 dávky v 1. roce a placebo v 2. roce, byla v 2. roce účinnost 56,2 % (95% CI: 30,5; 72,7), resp. 44,8 % (95% CI: 18,2; 62,9), což potvrzuje nutnost revakcinace ve druhé sezóně.

^f Hlavní cirkulující kmen byl antigenově odlišný od kmenu H3N2 obsaženém ve vakcíně; účinnost proti neshodnému kmenu A/H3N2 byla 85,9 % (95% CI: 75,3; 91,9).

Tabulka 2 Relativní účinnost přípravku Fluenz v aktivně kontrolovaných pediatrických studiích s vakcínou proti chřipce podávanou injekčně

Číslo studie	Region	Věkové rozmezí ^a	Počet účastníků studie	Chřipková sezóna	Zvýšená účinnost (95% CI) ^b Shodné kmeny	Zvýšená účinnost (95% CI) ^b Všechny kmeny bez ohledu na shodnost
MI-CP111	USA, Evropa, Asie/Oceánie	6 až 59 m	7852	2004–2005	44,5 % (22,4; 60,6) méně případů než s vakcínou podávanou injekčně	54,9 % (45,4; 62,9) ^c méně případů než s vakcínou podávanou injekčně
D153-P514	Evropa	6 až 71 m	2085	2002–2003	52,7 % (21,6; 72,2) méně případů než s vakcínou podávanou injekčně	52,4 % (24,6; 70,5) ^d méně případů než s vakcínou podávanou injekčně
D153-P515	Evropa	6 až 17 r	2211	2002–2003	34,7 % (3,9; 56,0) méně případů než s vakcínou podávanou injekčně	31,9 % (1,1; 53,5) méně případů než s vakcínou podávanou injekčně

^a m = měsíce, r = roky. Věkové rozmezí jak je popsáno v protokolu studie.

^b Snížení počtu kultivačně prokázaných chřipkových onemocnění v porovnání s vakcínou proti chřipce podávanou injekčně.

^c Přípravek Fluenz vykázal o 55,7 % (39,9; 67,6) méně případů onemocnění v porovnání s vakcínou proti chřipce podávanou injekčně u 3686 kojenců a batolat ve věku 6–23 měsíců a o 54,4 % (41,8; 64,5) méně případů u 4166 dětí ve věku 24–59 měsíců.

^d Přípravek Fluenz vykázal o 64,4 % (1,4; 88,8) méně případů onemocnění v porovnání s vakcínou proti chřipce podávanou injekčně u 476 kojenců a batolat ve věku 6–23 měsíců a o 48,2 % (12,7; 70,0) méně případů u 1609 dětí ve věku 24–71 měsíců.

Bezpečnost přípravku Fluenz

Chronické stavy

Bezpečnost u dětí a mladistvých s mírným až středně těžkým astmatem byla potvrzena, avšak údaje u dětí s jinými plicními onemocněními nebo s chronickými kardiovaskulárními, metabolickými nebo renálními onemocněními jsou omezené.

Ve studii (D153-P515) u dětí ve věku od 6 do 17 let s astmatem (trivalentní přípravek Fluenz: N = 1114, trivalentní injekční chřipková vakcína: N = 1115) nebyly pozorovány významné rozdíly mezi léčebnými skupinami v četnosti výskytu exacerbace astmatu, vrcholném expiračním průtoku, skóre stupnice symptomů astmatu nebo skóre stupnice nočního probouzení. Četnost výskytu sípotu 15 dní po vakcinaci byla nižší u příjemců vakcíny Fluenz v porovnání s příjemci inaktivované vakcíny (19,5 % proti 23,8 %, $p = 0,02$).

Ve studiích u dětí a dospívajících ve věku od 9 do 17 let s mírným až středně těžkým astmatem (trivalentní přípravek Fluenz: N = 24, placebo: N = 24) se primární kritérium bezpečnosti – procentuální změna predikovaného násilného expiračního objemu za 1 sekundu (FEV_1), měřená před a po vakcinaci – mezi oběma léčebnými rameny nezměnilo.

Ve studiích u dospělých s vysokým procentem osob s chronickým onemocněním nebo zdravotními potížemi byl bezpečnostní profil trivalentního přípravku Fluenz srovnatelný s bezpečnostním profilem pozorovaným u osob bez těchto onemocnění a potíží.

Imunokompromitovaní jedinci

Při porovnání 24 dětí infikovaných HIV s 25 dětmi negativními na HIV, ve věku 1 až 7 let, a u 243 dospělých a dospívajících ve věku 5 až 17 let, infikovaných HIV a podstupujících stabilní retrovirovou léčbu, byly četnost a doba trvání mizení viru účinkem vakcíny srovnatelná s hodnotami u zdravých jedinců. Po podání trivalentního přípravku Fluenz nebyly identifikovány žádné nežádoucí účinky na úroveň virové zátěže HIV nebo na počet CD4 buněk. Dvacet mírně až středně těžce imunokompromitovaných dětí a dospívajících ve věku od 5 do 17 let (kteří podstupovali chemoterapii anebo léčbu ozářením, nebo kteří v nedávné době podstoupili chemoterapii) bylo randomizováno v poměru 1 : 1 do skupiny trivalentního přípravku Fluenz a skupiny s placebem. Četnost a doba trvání mizení viru účinkem vakcíny u těchto imunokompromitovaných dětí a dospívajících bylo srovnatelné s hodnotami u zdravých dětí a dospívajících. Účinnost přípravků Fluenz a Fluenz Tetra v prevenci onemocnění chřipkou u imunokompromitovaných jedinců nebyla hodnocena.

Imunogenicita přípravku Fluenz Tetra

Multicentrická randomizovaná dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná studie non-inferiority byla provedena ke zjištění imunogenicity přípravku Fluenz Tetra v porovnání s přípravkem Fluenz (aktivní kontrolou) u dětí a dospívajících ve věku od 2 do 17 let. Celkem 2312 dětí a dospívajících bylo randomizováno podle center v poměru 3 : 1 : 1 do skupiny s podáním přípravku Fluenz Tetra a do dvou skupin s podáním jedné ze dvou variant srovnávacích vakcín Fluenz, obsahujících vždy jeden kmen B, korespondující s jedním ze dvou kmenů v přípravku Fluenz Tetra (kmen B linie Yamagata a kmen B linie Victoria).

Imunogenicita byla hodnocena po podání dávky porovnáním geometrického průměru titrů (GMT) kmenově specifických sérových protilátek inhibujících hemaglutinaci (angl. haemagglutination inhibition, HAI). Přípravek Fluenz Tetra vykázal v porovnání s oběma variantami vakcíny Fluenz imunologickou non-inferioritu, přičemž horní hranice každého ze čtyř 95% IS pro poměry GMT HAI protilátky byla po podání $\leq 1,5$.

Studie u dospělých

Řada studií oproti placebo prokázala, že přípravek Fluenz může mít nějaký účinek u dospělých. Nelze však učinit jednoznačný závěr o klinickém přínosu této vakcíny pro dospělé, protože výsledky pozorované v některých studiích v porovnání s vakcínami proti chřipce podávanými injekčně naznačovaly nižší účinnost přípravku Fluenz.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa

Hydrogenfosforečnan draselný

Dihydrogenfosforečnan draselný

Želatina (prasečí, typ A)

Arginin-hydrochlorid

Monohydrát natrium-hydrogen-glutamátu

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tato vakcína mísená s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

18 týdnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

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

Chraňte před mrazem.

Nosní aplikátor uchovávejte ve vnější krabici, aby byl chráněn před světlem.

Před použitím je možné vakcínu uchovávat mimo chladničku, a to po dobu maximálně 12 hodin při teplotě nepřevyšující 25 °C. Údaje o stabilitě ukazují, že složky vakcíny jsou stabilní po dobu 12 hodin při uchování při teplotách od 8 °C do 25 °C. Po uplynutí této doby se má vakcína Fluenz Tetra použít ihned nebo se má zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Fluenz Tetra se dodává jako 0,2 ml suspenze v jednorázovém nosním aplikátoru (sklo typu 1), s hubicí (polypropylen s polyetylenovým přepouštěcím ventilem), ochranným krytem zakončení hubice (syntetická pryž), plunžrem, zátkou plunžeru (butylová pryž) a svorkou rozdělující dávku.

Velikost balení 1 nebo 10.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Podání

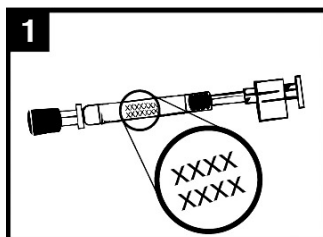
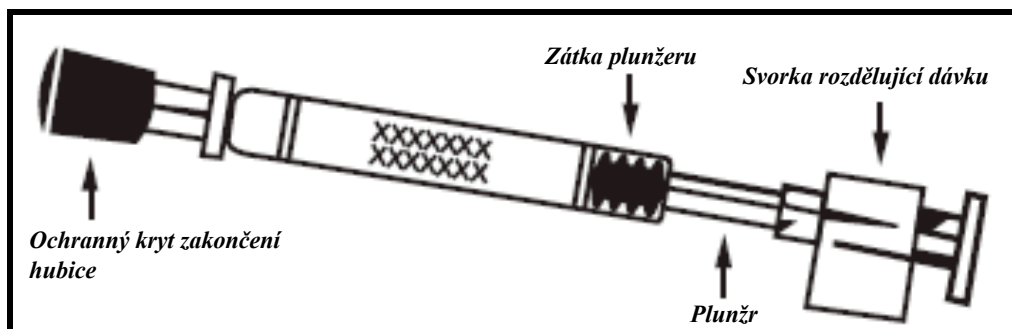
PŘÍPRAVEK Fluenz Tetra JE URČEN POUZE PRO NOSNÍ PODÁNÍ.

- NEPOUŽÍVEJTE S JEHLOU. Nepodávejte injekčně.



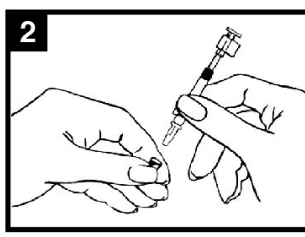
- Nepoužívejte přípravek Fluenz Tetra po uplynutí doby použitelnosti nebo pokud je aplikátor zjevně poškozený, např. plunžr je uvolněný nebo dislokovaný z nosního aplikátoru nebo se objeví známky podtékání.
- Před podáním zkontrolujte vzhled vakcíny. Suspenze má být bezbarvá až světle žlutá, čirá až opalescentní. Mohou být přítomny malé bílé částice.
- Přípravek Fluenz Tetra se podává jako rozdělená dávka do obou nosních dírek.
- Po podání poloviny dávky do jedné nosní dírky, podejte ihned nebo krátce poté druhou polovinu dávky do druhé nosní dírky.
- Během podávání vakcíny může pacient normálně dýchat – není potřeba aktivně vdechovat ani potahovat.
- Pokyny k podání jsou popsány v jednotlivých krocích v diagramu zobrazujícím podání přípravku Fluenz Tetra (Obrázek 1).

Obrázek 1 Podání přípravku Fluenz Tetra



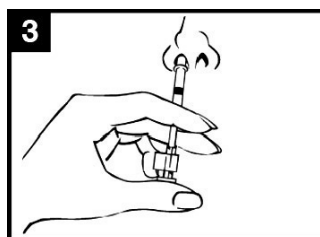
1 Zkontrolujte datum použitelnosti

Přípravek se musí spotřebovat do data uvedeného na štítku aplikátoru.



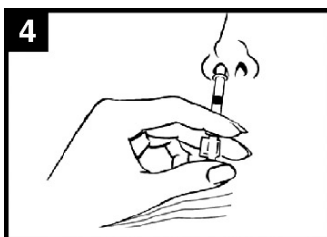
2 Připravte aplikátor

Sejměte pryžový ochranný kryt zakončení hubice. Neodstraňujte svorku rozdělující dávku na druhém konci aplikátoru.



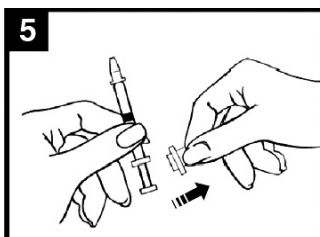
3 Umístěte aplikátor

S pacientem ve vzpřímené poloze umístěte pouze zakončení aplikátoru do nosní dírky tak, aby se zajistilo, že se přípravek Fluenz Tetra dostane do nosu.



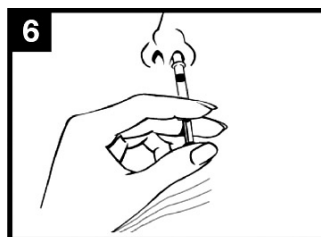
4 **Stlačte plunžr**

Jediným pohybem stlačte plunžr **tak rychle, jak je to možné**, a až na doraz, dokud Vám to svorka rozdělující dávku dovolí.



5 **Odstraňte svorku rozdělující dávku**

Pro podání do druhé nosní dírky uštípněte a odstraňte z plunžeru svorku rozdělující dávku.



6 **Vstříkněte dávku do druhé nosní dírky**

Umístěte pouze zakončení aplikátoru **do druhé nosní dírky** a jediným pohybem stlačte plunžr **tak rychle, jak je to možné**, abyste podali zbylou část vakcíny.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/887/001
EU/1/13/887/002
EU/1/13/887/003
EU/1/13/887/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. prosince 2013
Datum posledního prodloužení registrace: 20. listopadu 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.