

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vaxigrip Tetra injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce  
Tetravalentní vakcína proti chřipce (štěpený virion, inaktivovaný)

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Virus chřipky (inaktivovaný, štěpený) obsahující následující kmene\*:

A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 – varianta kmene (A/Brisbane/02/2018, IVR-190).....  
.....15 mikrogramů HA\*\*

A/Kansas/14/2017 (H3N2) – varianta kmene (A/Kansas/14/2017, NYMC X-327).....  
.....15 mikrogramů HA\*\*

B/Colorado/06/2017 – varianta kmene (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A).....  
.....15 mikrogramů HA\*\*

B/Phuket/3073/2013 – varianta kmene (B/Phuket/3073/2013, divoký typ).....15 mikrogramů HA\*\*

v dávce 0,5 ml

\* připravený na oplodněných slepičích vejcích ze zdravých drůbežích chovů

\*\* hemaglutinin

Tato vakcína splňuje doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO) (pro severní polokouli) a doporučení EU pro sezónu 2019/2020.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

Vaxigrip Tetra může obsahovat stopy vaječných bílkovin, jako je např. ovalbumin, dále neomycin, formaldehyd a oktoxinol 9, které se používají v průběhu výrobního procesu (viz bod 4.3).

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce

Vakcína, po jemném protřepání, je bezbarvá opalizující tekutina.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Vakcína Vaxigrip Tetra je určena k prevenci chřipkového onemocnění způsobeného dvěma podtypy chřipkového viru A a dvěma typy chřipkového viru B obsaženými ve vakcíně z důvodu:

- aktivní imunizace dospělých, včetně těhotných žen, a dětí od 6 měsíců věku,

- pasivní ochrany kojence(ů) od narození do méně než 6 měsíců věku po očkování těhotných žen (viz body 4.4, 4.6 a 5.1).

Vaxigrip Tetra se používá v souladu s oficiálními doporučeními.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Na základě klinické zkušenosti s trivalentní vakcínou se očkování proti chřipce doporučuje opakovat každý rok vzhledem k době trvání imunity získané vakcínou a každoročním změnám cirkulujících kmenů viru chřipky.

Dospělí: jedna dávka 0,5 ml.

### *Pediatrická populace*

- Děti od 6 měsíců do 17 let věku: jedna dávka 0,5 ml  
Dětem do 9 let věku, které nebyly v minulosti očkovány, má být podána druhá dávka 0,5 ml v intervalu nejméně 4 týdnů.
- Kojenci do 6 měsíců věku: bezpečnost a účinnost aplikace vakcíny Vaxigrip Tetra (aktivní imunizace) nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.  
Pokud jde o pasivní ochranu: jedna 0,5ml dávka podaná těhotným ženám může chránit kojence od narození do 6 měsíců věku; avšak ne všichni tito kojenci budou chráněni (viz bod 5.1).

### Způsob podání

Vakcína má být podána intramuskulární nebo subkutánní injekcí.

Preferovaným místem podání intramuskulární injekce je anterolaterální oblast stehna (nebo deltový sval, pokud je svalová hmota dostatečná) u dětí od 6 měsíců do 35 měsíců věku nebo deltový sval u dětí od 36 měsíců věku a u dospělých.

*Opatření, která je nutno učinit před zacházením 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, na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na kteroukoli složku přípravku, která může být přítomna ve stopovém množství, jako např. vaječné bílkoviny (ovalbumin, kuřecí bílkoviny), neomycin, formaldehyd a oktoxinol 9.

Očkování je třeba odložit u pacientů se středně závažným nebo závažným horečnatým onemocněním nebo s akutním onemocněním.

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Podobně jako u jiných injekčně podávaných vakcín, musí být pro případ anafylaktické reakce po podání vakcíny okamžitě k dispozici odpovídající léčba a zajištěn lékařský dohled.

Vakcína Vaxigrip Tetra nesmí být za žádných okolností aplikována intravaskulárně.

Podobně jako u jiných intramuskulárně podávaných vakcín, má být tato vakcína podávána s opatrností osobám s trombocytopenií nebo poruchami koagulace, protože u těchto osob se po intramuskulárním podání mohou objevit krvácivé příhody.

Synkopa (mdloby) se může objevit po očkování nebo i před očkováním jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou. Mají se přijmout opatření k předcházení poranění při ztrátě vědomí a zvládnutí těchto stavů.

Vakcína Vaxigrip Tetra je určena jako ochrana proti těm kmenům chřipkového viru, ze kterých je připravena.

Stejně jako u jiných vakcín nemusí vakcína Vaxigrip Tetra chránit všechny očkované.

Pokud jde o pasivní ochranu, ne všichni kojenci mladší 6 měsíců věku narození ženám očkovaným během těhotenství budou chráněni (viz bod 5.1).

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

*Interference se sérologickými testy*

Viz bod 4.5.

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

U vakcíny Vaxigrip Tetra nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Na základě klinických zkušeností s vakcínou Vaxigrip může být vakcína Vaxigrip Tetra aplikována současně s jinými vakcínami. V případě souběžného podání se musí použít samostatné injekční stříkačky a různá místa vpichu injekce.

Imunitní odpověď může být snížena u pacientů s probíhající imunosupresivní terapií.

Po očkování proti chřipce byly pozorovány falešně pozitivní výsledky sérologických testů používajících metodu ELISA k detekci protilátek proti HIV1, hepatitidě C a zvláště proti HTLV1. Falešně pozitivní výsledky testů ELISA lze vyvrátit pomocí techniky Western Blot. Přechodná falešně pozitivní reakce může být zapříčiněna odpovědí IgM na vakcínu.

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

##### Těhotenství

Těhotné ženy jsou vystaveny vysokému riziku komplikací chřipky, včetně předčasného porodu, hospitalizace a smrti: těhotné ženy mají dostat vakcínu proti chřipce.

Vakcínu Vaxigrip Tetra lze podávat ve všech stádiích těhotenství. Rozsáhlé soubory dat o bezpečnosti inaktivovaných vakcín proti chřipce jsou k dispozici pro druhý a třetí trimestr, ve srovnání s trimestrem prvním; nicméně celosvětové údaje o podávání inaktivovaných vakcín proti chřipce, včetně vakcíny Vaxigrip (trivalentní inaktivovaná vakcína proti chřipce), nenaznačují žádné nežádoucí účinky na plod a matku související s vakcínou.

Údaje ze čtyř klinických studií s trivalentní inaktivovanou vakcínou proti chřipce (vakcína Vaxigrip neobsahující thiomersal) podávanou těhotným ženám během druhého nebo třetího trimestru (více než 5 000 těhotných žen a více než 5 000 narozených dětí sledovaných až přibližně do 6 měsíců po porodu) nenaznačují žádné nežádoucí účinky na plod, novorozence, kojence a matku související s vakcínou.

V klinických studiích provedených v Jižní Africe a Nepálu nebyly žádné významné rozdíly mezi skupinami, kterým byl podán Vaxigrip a skupinami, kterým bylo podáno placebo, pokud jde o účinky na plod, novorozence, kojence a matku (včetně spontánního potratu, narození mrtvého dítěte, předčasného porodu, nízké porodní tělesné hmotnosti).

Ve studii provedené v Mali nebyly žádné významné rozdíly mezi skupinami, kterým byl podán Vaxigrip a skupinami, kterým byla podána kontrolní vakcína (kvadrivalentní konjugovaná vakcína proti meningokokům), pokud jde o míru výskytu předčasného narození dítěte, narození mrtvého dítěte a nízké porodní tělesné hmotnosti/malého vzrůstu vzhledem ke gestačnímu věku.

Další informace – viz body 4.8 a 5.1.

Jedna studie vakcíny Vaxigrip Tetra na zvířatech nenaznačila přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, vývoj embrya a plodu nebo na časný postnatální vývoj.

### Kojení

Vaxigrip Tetra může být použit v průběhu kojení.

### Fertilita

Údaje o fertilitě u lidí nejsou k dispozici. Jedna studie vakcíny Vaxigrip Tetra na zvířatech nenaznačila škodlivé účinky na fertilitu.

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

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

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### a. Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost vakcíny Vaxigrip Tetra byla hodnocena v šesti klinických studiích, ve kterých 3 040 dospělých ve věku 18 až 60 let, 1 392 starších 60 let a 429 dětí od 9 do 17 let obdrželo jednu dávku vakcíny Vaxigrip Tetra a 884 dětí od 3 do 8 let obdrželo jednu nebo dvě dávky vakcíny Vaxigrip Tetra v závislosti na předchozí vakcinaci proti chřipce a 1 614 dětí od 6 měsíců do 35 měsíců obdrželo dvě dávky (0,5 ml) vakcíny Vaxigrip Tetra.

K většině reakcí většinou došlo během prvních 3 dnů po vakcinaci a spontánně odezněly během 1 až 3 dnů po objevení. Intenzita těchto reakcí byla mírná.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem po očkování byla ve všech věkových skupinách, včetně celé skupiny dětí od 6 do 35 měsíců věku, bolest v místě vpichu injekce (mezi 52,8 % a 56,5 % u dětí od 3 do 17 let věku a u dospělých, 26,8 % u dětí od 6 do 35 měsíců věku a 25,8 % u starších subjektů). V subpopulaci dětí do 24 měsíců věku byla nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem podrážděnost (32,3%).

V subpopulaci dětí od 24 do 35 měsíců věku je nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem malátnost (26,8%).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky po očkování vakcínou byly:

- u dospělých: bolest hlavy (27,8 %), myalgie (23 %) a malátnost (19,2 %),
- u starších subjektů: bolest hlavy (15,6 %) a myalgie (13,9 %),
- u dětí od 9 do 17 let: myalgie (29,1 %), bolest hlavy (24,7 %), malátnost (20,3 %) a otok v místě vpichu injekce (10,7 %),
- u dětí od 3 do 8 let: malátnost (30,7 %), myalgie (28,5 %), bolest hlavy (25,7 %), otok v místě vpichu injekce (20,5 %), erytém v místě vpichu injekce (20,4 %), indurace v místě vpichu injekce (16,4 %), třes (11,2 %),
- u všech dětí od 6 do 35 měsíců věku: horečka (20,4 %) a zarudnutí v místě vpichu injekce (17,2 %),
- u dětí do 24 měsíců věku: ztráta chuti k jídlu (28,9 %), abnormální pláč (27,1 %), zvracení (16,1 %) a ospalost (13,9 %),
- u dětí od 24 do 35 měsíců věku: bolest hlavy (11,9 %) a myalgie (11,6 %).

Nežádoucí účinky byly všeobecně méně časté u starších subjektů než u dospělých a dětí.

## b. Tabulka se seznamem nežádoucích účinků

Níže uvedené údaje sumarizují četnost výskytu nežádoucích účinků, které byly zaznamenány po očkování vakcínou Vaxigrip Tetra během klinických studií.

Nežádoucí příhody jsou řazeny podle frekvence výskytu s použitím následující konvence:

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 a starší pacienti*

Níže uvedený bezpečnostní profil je založen na údajích od 3 040 dospělých ve věku od 18 do 60 let a 1 392 starších 60 let.

<b>NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY</b>	<b>FREKVENCE</b>
<b><i>Poruchy krve a lymfatického systému</i></b>	
Lymfadenopatie <sup>(1)</sup>	Méně časté
<b><i>Poruchy imunitního systému</i></b>	
Hypersenzitivita <sup>(1)</sup> , alergické reakce jako je erytém, kopřivka <sup>(1)</sup> , pruritus <sup>(2)</sup> , generalizovaný pruritus <sup>(1)</sup> , kožní alergie <sup>(1)</sup> , angioedém <sup>(1)</sup>	Vzácné
<b><i>Poruchy nervového systému</i></b>	
Bolest hlavy	Velmi časté
Závrať <sup>(3)</sup>	Méně časté
Somnolence, parestezie	Vzácné
<b><i>Cévní poruchy</i></b>	
Návaly horka <sup>(4)</sup>	Méně časté
<b><i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i></b>	
Dyspnoe <sup>(1)</sup>	Vzácné
<b><i>Gastrointestinální poruchy</i></b>	
Průjem, nauzea <sup>(5)</sup>	Méně časté
<b><i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i></b>	
Hyperhidróza	Vzácné
<b><i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i></b>	
Bolest svalů	Velmi časté
Artralgie <sup>(1)</sup>	Vzácné
<b><i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i></b>	
Malátnost <sup>(6)</sup>	Velmi časté
Bolest v místě injekce	
Třes, horečka <sup>(2)</sup>	Časté
Erytém v místě injekce, otok a indurace v místě injekce	
Únava	Méně časté
Ekchymóza v místě injekce, pruritus v místě injekce, teplo v místě injekce	
Astenie, onemocnění podobné chřipce	
Diskomfort v místě injekce <sup>(1)</sup>	Vzácné

<sup>(1)</sup> U dospělých <sup>(2)</sup> Méně časté u starších <sup>(3)</sup> Vzácné u dospělých

<sup>(4)</sup> U starších <sup>(5)</sup> Vzácné u starších <sup>(6)</sup> Časté u starších

### *Pediatrická populace*

Níže uvedený bezpečnostní profil je založen na údajích od 429 dětí od 9 do 17 let, které dostaly jednu dávku vakcíny Vaxigrip Tetra, a od 884 dětí od 3 do 8 let, které dostaly jednu, nebo dvě dávky vakcíny Vaxigrip Tetra v závislosti na předchozím očkování proti chřipce.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY	FREKVENCE
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Trombocytopenie <sup>(1)</sup>	Méně časté
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Plačtivost <sup>(2)</sup> , neklid <sup>(2)</sup>	Méně časté
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Bolest hlavy	Velmi časté
Závrat <sup>(2)</sup>	Méně časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Průjem, zvracení <sup>(2)</sup> , bolest horní poloviny břicha <sup>(2)</sup>	Méně časté
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Myalgie	Velmi časté
Artralgie <sup>(2)</sup>	Méně časté
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Malátnost, třes <sup>(3)</sup>	Velmi časté
Bolest v místě injekce, otok a erytém v místě injekce <sup>(3)</sup> , indurace v místě injekce <sup>(3)</sup>	
Horečka Ekchymóza v místě injekce	Časté
Únava <sup>(2)</sup> Teplota v místě injekce <sup>(2)</sup> , pruritus v místě injekce <sup>(4)</sup>	Méně časté

<sup>(1)</sup> Hlášeno u jednoho dítěte ve věku 3 let

<sup>(2)</sup> Hlášeno u dětí od 3 do 8 let

<sup>(3)</sup> Časté u dětí od 9 do 17 let

<sup>(4)</sup> Hlášeno u dětí od 9 do 17 let

Níže uvedený bezpečnostní profil je založen na údajích od 1614 dětí od 6 do 35 měsíců věku, které dostaly dvě dávky vakcíny Vaxigrip Tetra.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY	FREKVENCE
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Hypersenzitivita	Méně časté
Alergické reakce, jako je generalizovaný pruritus, papulózní vyrážka	Vzácné
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Bolest hlavy <sup>(1)</sup>	Velmi časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Zvracení <sup>(2)</sup>	Velmi časté
Průjem	Méně časté
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Myalgie <sup>(3)</sup>	Velmi časté
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Podrážděnost <sup>(4)</sup> , ztráta chuti k jídlu <sup>(4)</sup> , abnormální pláč <sup>(5)</sup> , malátnost <sup>(3)</sup> , horečka, ospalost <sup>(5)</sup> , bolest/citlivost v místě injekce, erytém v místě injekce	Velmi časté
Třesavka <sup>(1)</sup> Indurace v místě injekce, otok v místě injekce, ekchymóza v místě injekce	Časté
Vyrážka v místě injekce, pruritus v místě injekce, onemocnění podobné chřipce	Vzácné

- (1) Hlášeno u dětí od 24 měsíců věku  
(3) Vzácné u dětí do 24 měsíců věku  
(5) Hlášeno u dětí do 24 měsíců věku

- (2) Méně časté u dětí od 24 měsíců věku  
(4) Vzácné u dětí od 24 měsíců věku

U dětí od 6 měsíců do 8 let věku byl bezpečnostní profil vakcíny Vaxigrip Tetra po první a druhé injekci podobný, se sklonem k nižšímu výskytu nežádoucích účinků po druhé injekci ve srovnání s první u dětí od 6 do 35 měsíců věku.

#### c. Možné nežádoucí účinky

Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti z postmarketingového sledování vakcíny Vaxigrip Tetra. Ale během klinických hodnocení a postmarketingového sledování vakcíny Vaxigrip byly hlášeny následující nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout u lidí očkovaných vakcínou Vaxigrip Tetra.

- **Poruchy imunitního systému**

Závažné alergické reakce: šok

Alergické reakce: vyrážka, generalizovaný erytém

- **Poruchy nervového systému**

Guillainův-Barréův syndrom (GBS), neuritida, neuralgie, křeče, encefalomyelitida

- **Cévní poruchy**

Vaskulitida jako Henochova-Schönleinova purpura, v některých případech s přechodným postižením ledvin

#### d. Další zvláštní skupiny pacientů

Bezpečnostní profil vakcíny Vaxigrip Tetra zaznamenaný v klinických studiích u omezeného počtu subjektů s komorbiditami se nelišil od profilu zaznamenaného u celkové populace. Dále studie vakcíny Vaxigrip provedené u pacientů s transplantovanou ledvinou a pacientů s astmatem neprokázaly v těchto skupinách pacientů žádné významné rozdíly v bezpečnostním profilu vakcíny Vaxigrip.

V klinických studiích provedených u těhotných žen v Jižní Africe a Mali s vakcínou Vaxigrip (viz body 4.6 a 5.1) byly četnosti lokálních a systémových nežádoucích účinků hlášených během 7 dnů po podání vakcíny v souladu s četnostmi hlášenými pro dospělé populaci během klinických studií provedených s vakcínou Vaxigrip. Ve studii provedené v Jižní Africe byly lokální reakce častější ve skupině, které byla podána vakcína Vaxigrip, než ve skupině s placebem, u HIV negativní i HIV pozitivní kohorty. V obou kohortách nebyly zjištěny žádné další významné rozdíly v nežádoucích účincích mezi skupinou, které byla podána vakcína Vaxigrip a skupinou, které bylo podáno placebo.

#### 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

Není u vakcíny Vaxigrip Tetra dokumentováno. Byly hlášeny případy podání vyšší než doporučené dávky (předávkování) vakcíny Vaxigrip. Pokud byly hlášeny nežádoucí účinky, byly dostupné informace v souladu se známým bezpečnostním profilem vakcíny Vaxigrip.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcína proti chřipce  
ATC kód: J07BB02

#### Mechanismus účinku

Vakcína Vaxigrip Tetra poskytuje aktivní imunizaci proti kmenům virů chřipky (dva podtypy A a dva typy B), které jsou obsaženy ve vakcíně.

Vakcína Vaxigrip Tetra indukuje humorální protilátky proti hemaglutininům během 2 až 3 týdnů. Tyto protilátky neutralizují viry chřipky.

Specifické hladiny titru protilátek inhibujících hemaglutinaci (HAI) po očkování vakcínami s inaktivovaným chřipkovým virem nebyly korelovány s ochranou před onemocněním chřipkou, ale titry protilátek HAI byly použity jako míra aktivity vakcíny. V některých studiích vystavení antigenu u lidí byl titr protilátek HAI  $\geq 1:40$  spojen s ochranou před onemocněním chřipkou až u 50 % subjektů.

Vzhledem k tomu, že chřipkové viry se neustále vyvíjejí, jsou kmeny virů vybrané do vakcíny každoročně přezkoumány WHO.

Každoroční opakování očkování nebylo s vakcínou Vaxigrip Tetra studováno. Avšak na základě klinické zkušenosti s trivalentní vakcínou se očkování proti chřipce doporučuje opakovat každý rok vzhledem k době trvání imunity získané vakcínou a každoročním změnám cirkulujících kmenů viru chřipky.

#### Účinnost vakcíny Vaxigrip Tetra

##### *Pediatrická populace*

- Děti od 6 do 35 měsíců věku (aktivní imunizace):

Randomizovaná placebem kontrolovaná studie byla provedena ve 4 zeměpisných oblastech (Afrika, Asie, Latinská Amerika a Evropa) během 4 chřipkových sezón, u více než 5400 dětí od 6 do 35 měsíců věku, které dostaly dvě dávky (0,5 ml) vakcíny Vaxigrip Tetra (N = 2722) nebo placebo (N = 2717) v rozmezí 28 dní, aby se vyhodnotila účinnost vakcíny Vaxigrip Tetra na prevenci laboratorně potvrzeného onemocnění chřipkou vyvolaného jakýmkoliv kmenem A a/nebo B a kmeny podobnými vakcinačním (jak je stanoveno sekvenováním).

Laboratorně potvrzené onemocnění chřipkou bylo definováno jako onemocnění podobné chřipce (ILI) [přítomnost horečky  $\geq 38$  °C (která přetrvává alespoň 24 hodin) současně alespoň s jedním z následujících příznaků: kašel, ucpaný nos, výtok z nosu, faryngitida, otitida, zvracení nebo průjem], potvrzené laboratorní metodou polymerázové řetězové reakce s reverzní transkriptázou (RT-PCR, reverse transcriptase polymerase chain reaction) a/nebo kultivací viru.



**Tabulka 1: Míra zasažení chřipkou a účinnost vakcíny Vaxigrip Tetra proti laboratorně potvrzenému onemocnění chřipkou u dětí od 6 do 35 měsíců věku**

	Vaxigrip Tetra (N=2584)		Placebo (N=2591)		Účinnost % (2stranný 95% CI)
	n	Míra zasažení chřipkou (%)	n	Míra zasažení chřipkou (%)	
<b>Laboratorně potvrzené onemocnění chřipkou způsobené:</b>					
- jakýmkoliv typem chřipky A nebo B	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24; 61,66)
- virovými kmeny podobnými těm, které jsou obsaženy ve vakcíně	26	1,01	85	3,28	69,33 (51,93; 81,03)

N: Počet dětí, které byly analyzovány (celý soubor)

n: počet jedinců splňujících uvedený bod

CI (Confidence Interval): interval spolehlivosti

Kromě toho, předdefinovaná komplementární analýza prokázala, že Vaxigrip Tetra zabráňuje 56,6 % (95% CI: 37,0; 70,5) závažným laboratorně potvrzeným onemocněním chřipkou způsobeným jakýmkoliv kmeny a 71,7 % (95% CI: 43,7; 86,9) závažným laboratorně potvrzeným onemocněním chřipkou způsobeným kmeny podobnými těm ve vakcíně. Navíc u jedinců očkováných vakcínou Vaxigrip Tetra byla o 59,2 % (95% CI: 44,4; 70,4) menší pravděpodobnost výskytu chřipkového onemocnění vyžadujícího lékařskou péči než u jedinců dostávajících placebo.

Závažné laboratorně potvrzené onemocnění chřipkou bylo definováno jako ILI laboratorně potvrzené RT-PCR a/nebo kultivací viru s alespoň jedním z následujících příznaků:

- horečka > 39,5 °C u jedinců do 24 měsíců věku nebo ≥ 39,0 °C u jedinců od 24 měsíců věku,
- a/nebo alespoň jeden významný ILI symptom, který brání denní aktivitě (kašel, ucpaný nos, výtok z nosu, faryngitida, otitida, zvracení, průjem),
- a/nebo jeden z následujících případů: akutní zánět středního ucha, akutní infekce dolních cest dýchacích (pneumonie, bronchiolitida, bronchitida, zánět hrtanu), hospitalizace.

- Děti od 3 do 8 let věku (aktivní imunizace):

Na základě imunitní odpovědi pozorované u dětí od 3 do 8 let věku se očekává účinnost vakcíny Vaxigrip Tetra v této populaci minimálně podobná účinnosti pozorované u dětí od 6 do 35 měsíců věku (viz "Děti od 6 do 35 měsíců věku" výše a "Imunogenicita vakcíny Vaxigrip Tetra" níže).

- Kojenci do 6 měsíců věku, kteří se narodili očkovaným těhotným ženám (pasivní ochrana):

Kojenci do 6 měsíců věku jsou vystaveni vysokému riziku chřipky, což vede k vysoké míře hospitalizace; vakcíny proti chřipce však nejsou indikovány pro aktivní imunizaci v této věkové skupině.

Účinnost u kojenců žen, kterým byla aplikována jedna 0,5ml dávka vakcíny Vaxigrip Tetra během druhého nebo třetího trimestru těhotenství, nebyla studována; avšak účinnost u kojenců žen, kterým byla aplikována jedna 0,5ml dávka trivalentní inaktivované vakcíny proti chřipce (Vaxigrip) během druhého nebo třetího trimestru, byla prokázána v klinických studiích a lze ji extrapolovat na vakcínu Vaxigrip Tetra. Účinnost trivalentní inaktivované vakcíny proti chřipce (Vaxigrip) u kojenců po očkování těhotných žen během prvního trimestru nebyla v těchto studiích studována. Nezbytné očkování proti chřipce během prvního trimestru nemá být odloženo (viz bod 4.6).

V randomizovaných, kontrolovaných klinických studiích fáze IV provedených v Mali, Nepálu a Jižní Africe byla vakcína Vaxigrip (trivalentní vakcína proti chřipce neobsahující thiomersal) aplikována přibližně 5000 těhotných žen během druhého nebo třetího trimestru těhotenství a přibližně 5000 těhotných žen dostalo placebo nebo kontrolní vakcínu (kvadrivalentní konjugovaná vakcína proti meningokokům). Účinnost vakcíny proti laboratorně potvrzené chřipce u těhotných žen byla hodnocena jako sekundární cílový parametr ve všech třech studiích.

Studie provedené v Malí a Jižní Africe prokázaly účinnost vakcíny Vaxigrip při prevenci chřipky u těhotných žen po očkování během těchto trimestrů těhotenství (viz tabulka 2). Ve studii provedené v Nepálu nebyla účinnost vakcíny Vaxigrip při prevenci chřipky u těhotných žen po očkování během těchto trimestrů těhotenství prokázána.

**Tabulka 2:** Míra zasažení chřipkou a účinnost vakcíny Vaxigrip proti laboratorně potvrzenému onemocnění chřipkou u těhotných žen

	Míra zasažení chřipkou (jakýmkoliv typem chřipky A nebo B) % (n/N)		Účinnost vakcíny Vaxigrip % (95% CI)
	TIV	Kontrola*	
<b>Mali</b>	0,5 (11/2108)	1,9 (40/2085)	70,3 (42,2 až 85,8)
	TIV	Placebo	
<b>Jižní Afrika</b>	1,8 (19/1062)	3,6 (38/1054)	50,4 (14,5 až 71,2)

\* Vakcína proti meningokokům

N: Počet těhotných žen zahrnutých do analýzy

n: počet subjektů s laboratorně potvrzenou chřipkou

CI: Interval spolehlivosti

Ve stejných randomizovaných, kontrolovaných klinických studiích fáze IV provedených v Malí, Nepálu a Jižní Africe bylo 4530 z 4898 (92 %) kojenců narozených těhotným ženám, kterým byla během druhého nebo třetího trimestru těhotenství aplikována vakcína Vaxigrip (trivalentní vakcína proti chřipce neobsahující thiomersal), a 4532 ze 4868 (93 %) kojenců narozených těhotným ženám, které dostaly placebo nebo kontrolní vakcínu (kvadrivalentní konjugovaná vakcína proti meningokokům) (viz tabulka 3), sledováno až do přibližně 6 měsíců věku.

Studie potvrdily účinnost vakcíny Vaxigrip při prevenci chřipky u kojenců od narození do přibližně 6 měsíců věku po očkování žen během těchto trimestrů těhotenství. Ženy v prvním trimestru těhotenství nebyly do těchto studií zahrnuty; účinnost vakcíny Vaxigrip u kojenců narozených matkám očkovaným během prvního trimestru nemohla být proto hodnocena.

**Tabulka 3:** Míra zasažení chřipkou a účinnost vakcíny Vaxigrip proti laboratorně potvrzenému onemocnění chřipkou u kojenců po vakcinaci těhotných žen

	Míra zasažení chřipkou (jakýmkoliv typem chřipky A nebo B) % (n/N)		Účinnost vakcíny Vaxigrip % (95% CI)
	TIV	Kontrola*	
<b>Mali</b>	2,4 (45/1866)	3,8 (71/1869)	37,3 (7,6 až 57,8)
	TIV	Placebo	
<b>Nepál</b>	4,1 (74/1820)	5,8 (105/1826)	30,0 (5 až 48)
<b>Jižní Afrika</b>	1,9 (19/1026)	3,6 (37/1023)	48,8 (11,6 až 70,4)

\* Vakcína proti meningokokům

N: Počet kojenců zahrnutých do analýzy

n: počet subjektů s laboratorně potvrzenou chřipkou

CI: Interval spolehlivosti

Údaje o účinnosti naznačují slábnoucí ochranu kojenců narozených očkovaným matkám v průběhu času po narození.

Ve studii provedené v Jižní Africe byla účinnost vakcíny nejvyšší u dětí ve věku 8 týdnů nebo mladších (85,8% [95% CI, 38,3 až 98,4]) a klesala v průběhu času; u kojenců ve věku > 8 až 16 týdnů byla účinnost vakcíny 25,5% (95% CI, -67,9 až 67,8) a u kojenců ve věku > 16 až 24 týdnů 30,4% (95% CI, -154,9 až 82,6).

Ve studii provedené v Mali je také trend vyšší účinnosti trivalentní inaktivované vakcíny proti chřipce u kojenců během prvních 4 měsíců po porodu, nižší účinnosti v 5. měsíci sledování a výrazného poklesu účinnosti v 6. měsíci, kdy již není ochrana zřejmá.

Prevenzi chřipkového onemocnění lze očekávat pouze tehdy, pokud je kojeneček(i) vystaven(i) kmenům obsaženým ve vakcíně podané matce.

### Imunogenicitá vakcíny Vaxigrip Tetra

Klinické studie provedené u dospělých od 18 do 60 let věku, u starších 60 let věku, u dětí od 3 do 8 let věku a od 6 měsíců do 35 měsíců věku vyhodnotily imunitní odpověď vakcíny Vaxigrip Tetra podle geometrického průměru titrů protilátek (Geometric mean antibody titer, GMT) HAI v den 21 (u dospělých) a v den 28 (u dětí), poměru sérokonverze HAI (čtyřnásobný nárůst titru nebo změna z nedetekovatelného [ $<10$ ] na reciproční titr  $\geq 40$ ) a poměru HAI GMTR (post/prevakcinační titry).

V jedné klinické studii provedené u dospělých od 18 do 60 let věku a dětí od 9 do 17 let věku je popsána imunitní odpověď na vakcínu Vaxigrip Tetra podle GMT HAI v den 21. V jiné klinické studii u dětí od 9 do 17 let věku byla popsána imunitní odpověď na vakcínu Vaxigrip Tetra.

Vakcína Vaxigrip Tetra vyvolala významnou imunitní odpověď na 4 kmeny chřipky obsažené ve vakcíně.

#### *Dospělí a starší pacienti*

Celkem 832 dospělých od 18 do 60 let věku a 831 starších 60 let bylo hodnoceno z hlediska imunitní odpovědi po jedné dávce vakcíny Vaxigrip Tetra.

Výsledky imunogenicity jsou uvedeny v tabulce níže:

**Tabulka 4: Výsledky imunogenicity u dospělých od 18 do 60 let věku a u starších pacientů nad 60 let věku**

Kmen antigenu	18 až 60 let věku	nad 60 let věku
	N = 832	N = 831
<b>GMT (95% CI)</b>		
<b>A (H1N1)<sup>(a)(b)</sup></b>	608 (563; 657)	219 (199; 241)
<b>A (H3N2)</b>	498 (459; 541)	359 (329; 391)
<b>B (Victoria)</b>	708 (661; 760)	287 (265; 311)
<b>B (Yamagata)</b>	1 715 (1 607; 1 830)	655 (611; 701)
<b>SC % (95% CI)<sup>(c)</sup></b>		
<b>A (H1N1)<sup>(a)(b)</sup></b>	64,1 (60,7; 67,4)	45,6 (42,1; 49,0)
<b>A (H3N2)</b>	66,2 (62,9; 69,4)	47,5 (44,1; 51,0)
<b>B (Victoria)</b>	70,9 (67,7; 74,0)	45,2 (41,8; 48,7)
<b>B (Yamagata)</b>	63,7 (60,3; 67,0)	42,7 (39,3; 46,2)
<b>GMTR (95% CI)<sup>(d)</sup></b>		
<b>A (H1N1)<sup>(a)(b)</sup></b>	9,77 (8,69; 11,0)	4,94 (4,46; 5,47)
<b>A (H3N2)</b>	10,3 (9,15; 11,5)	5,60 (5,02; 6,24)
<b>B (Victoria)</b>	11,6 (10,4; 12,9)	4,61 (4,18; 5,09)
<b>B (Yamagata)</b>	7,35 (6,66; 8,12)	4,11 (3,73; 4,52)

N = počet subjektů s dostupnými údaji o posuzovaném cílovém parametru

GMT: geometrický průměr titrů; CI (Confidence Interval): interval spolehlivosti;

- (a) N = 833 pro věkovou skupinu 18–60 let  
 (b) N = 832 pro věkovou skupinu nad 60 let  
 (c) SC: Sérokonverze nebo významné zvýšení: u subjektů s prevakcinačním titrem <10 (1/dil), podíl subjektů s postvakcinačním titrem  $\geq 40$  (1/dil) a u subjektů s prevakcinačním titrem  $\geq 10$  (1/dil), podíl subjektů s  $\geq$  čtyřnásobným nárůstem od pre až postvakcinačního titru  
 (d) GMTR: Geometrický průměr jednotlivých titrových poměrů (post/prevakcinační titry)

### *Pediatrická populace*

- Děti od 9 do 17 let věku:

U celkem 429 dětí ve věku od 9 do 17 let, které dostaly jednu dávku vakcíny Vaxigrip Tetra, byla imunitní odpověď proti 4 kmenům ve vakcíně stejná, jako imunitní odpověď indukovaná u dospělých ve věku 18 až 60 let.

- Děti od 6 měsíců do 8 let věku:

Celkem 863 dětí od 3 do 8 let věku dostalo jednu nebo dvě dávky vakcíny Vaxigrip Tetra v závislosti na předchozím očkování proti chřipce.

Děti, které dostaly jedno, nebo dvoudávkové schéma vakcíny Vaxigrip Tetra, vykazaly stejnou imunitní odpověď po poslední dávce v daném schématu.

Kromě účinnosti vakcíny Vaxigrip Tetra byla HAI metodou hodnocena imunogenicita dvou 0,5ml dávek vakcíny Vaxigrip Tetra 28 dní od přijetí poslední injekce vakcíny Vaxigrip Tetra u 341 dětí od 6 do 35 měsíců věku.

Výsledky imunogenicity jsou uvedeny v tabulce níže:

**Tabulka 5: Výsledky imunogenicity u dětí od 6 měsíců do 8 let věku**

Kmen antigenu	6–35 měsíců věku	3–8 let věku
	N = 341	N = 863
<b>GMT (95% CI)</b>		
<b>A (H1N1)</b>	641 (547; 752)	971 (896; 1 052)
<b>A (H3N2)</b>	1 071 (925; 1 241)	1 568 (1 451; 1 695)
<b>B (Victoria)</b>	623 (550; 706)	1 050 (956; 1 154)
<b>B (Yamagata)<sup>(a)</sup></b>	1 010 (885; 1153)	1 173 (1 078; 1 276)
<b>SC % (95% CI)<sup>(b)</sup></b>		
<b>A (H1N1)</b>	90,3 (86,7; 93,2)	65,7 (62,4; 68,9)
<b>A (H3N2)</b>	90,3 (86,7; 93,2)	64,8 (61,5; 68,0)
<b>B (Victoria)</b>	98,8 (97,0; 99,7)	84,8 (82,3; 87,2)
<b>B (Yamagata)<sup>(a)</sup></b>	96,8 (94,3; 98,4)	88,5 (86,2; 90,6)
<b>GMTR (95% CI)<sup>(c)</sup></b>		
<b>A (H1N1)</b>	36,6 (30,8; 43,6)	6,86 (6,24; 7,53)
<b>A (H3N2)</b>	42,6 (35,1; 51,7)	7,49 (6,72; 8,35)
<b>B (Victoria)</b>	100 (88,9; 114)	17,1 (15,5; 18,8)
<b>B (Yamagata)<sup>(a)</sup></b>	93,9 (79,5; 111)	25,3 (22,8; 28,2)

N = počet subjektů s dostupnými údaji o posuzovaném cílovém parametru

GMT: geometrický průměr titrů; CI (Confidence Interval): interval spolehlivosti;

(a) N = 862 pro věkovou skupinu 3 až 8 let

(b) SC: Sérokonverze nebo významné zvýšení: u subjektů s prevakcinačním titrem <10 (1/dil), podíl subjektů s postvakcinačním titrem  $\geq 40$  (1/dil) a u subjektů s prevakcinačním titrem  $\geq 10$  (1/dil), podíl subjektů s  $\geq$  čtyřnásobným nárůstem od pre až postvakcinačního titru

(c) GMTR: Geometrický průměr jednotlivých titrových poměrů (post/prevakcinační titry)

Tyto údaje imunogenicity poskytují podpůrné informace, které doplňují údaje k účinnosti vakcíny dostupné v této populaci (viz Účinnost vakcíny Vaxigrip Tetra).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Neuplatňuje se.

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Tlumivý roztok:

- chlorid sodný
- chlorid draselný
- dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
- dihydrogenfosforečnan draselný
- 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 uchování**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s připevněnou jehlou s pístovou zátkou (elastomer chlorbutyl nebo brombutyl) – velikost balení 1, 10 nebo 20 stříkaček

0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) bez jehly s pístovou zátkou (elastomer chlorbutyl nebo brombutyl) – velikost balení 1, 10 nebo 20 stříkaček

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 použitím protřepejte. Před podáním vizuálně zkontrolujte.

Vakcína nesmí být použita, pokud jsou v injekční suspenzi přítomny cizorodé částice.

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

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

SANOFI PASTEUR  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Francie

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

59/370/16-C

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

Datum první registrace: 24.8.2016  
Datum posledního prodloužení registrace:

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

1.8.2019