

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluenz Tetra aerozol do nosa zawiesina
Szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Reasortant wirusa grypy* (żywy atenuowany) następujących czterech szczepów**:

A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 - szczep podobny
(A/Switzerland/3330/2017, MEDI 307134) $10^{7,0\pm 0,5}$ FFU***

A/Kansas/14/2017 (H3N2) - szczep podobny
(A/Kansas/14/2017, MEDI 308763) $10^{7,0\pm 0,5}$ FFU***

B/Colorado/06/2017 - szczep podobny
(B/Colorado/06/2017, MEDI 293454) $10^{7,0\pm 0,5}$ FFU***

B/Phuket/3073/2013 - szczep podobny
(B/Phuket/3073/2013, MEDI 254977) $10^{7,0\pm 0,5}$ FFU***

.....na dawkę 0,2 ml

* namnażany w zapłodnionych jajach kurzych pochodzących od zdrowych stad kurzych.

** wytwarzane w komórkach VERO odwrotną techniką genetyczną. Produkt ten zawiera organizmy modyfikowane genetycznie (ang. genetically modified organisms, GMO).

*** jednostki ognisk fluorescencji

Szczepionka ta jest zgodna z zaleceniami WHO (dla półkuli północnej) i decyzją UE dla sezonu 2019/2020.

Szczepionka może zawierać pozostałości następujących substancji: białek jaja kurzego (np. Albuminy jaja kurzego) i gentamycyny. Maksymalna ilość albuminy jaja kurzego jest mniejsza niż 0,024 mikrogramów na 0,2 ml dawkę (0,12 mikrogramów na ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol do nosa, zawiesina

Zawiesina jest bezbarwna do jasnożółtej, przezroczysta lub opalizująca o wartości pH ok. 7,2. Może zawierać małe, białe cząstki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie grypie u dzieci i młodzieży w wieku od 24 miesięcy do poniżej 18 lat.

Produkt Fluenz Tetra należy stosować w oparciu o oficjalne zalecenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci i młodzież od 24 miesięcy:

0,2 ml (podawane po 0,1 ml do każdego nozdrza).

Dzieciom, które nie były uprzednio szczepione przeciw grypie sezonowej, należy podać drugą dawkę w odstępie co najmniej 4 tygodni.

Produktu leczniczego Fluenz Tetra nie należy stosować u niemowląt i małych dzieci w wieku do 24 miesięcy ze względu na bezpieczeństwo stosowania — zwiększoną liczbę hospitalizacji oraz częstość występowania świszczącego oddechu w tej populacji (patrz punkt 4.8).

Sposób podawania

Immunizację należy przeprowadzić poprzez podanie do nosa.

Produktu leczniczego Fluenz Tetra nie wolno podawać we wstrzyknięciu.

Produkt leczniczy Fluenz Tetra jest podawany jako dawka podzielona do obu nozdrzy. Natychmiast lub krótko po podaniu połowy dawki do jednego nozdrza podać drugą połowę dawki do drugiego nozdrza. Pacjent może oddychać normalnie, podczas podawania szczepionki — nie ma potrzeby aktywnego wdychania lub wciągania do nosa.

Instrukcje dotyczące podawania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (np. żelatynę), lub na gentamycynę (możliwe pozostałości śladowe).
- Ciężka reakcja alergiczna (anafilaksja) na jaja lub białka jaja kurzego (np. albuminę jaja kurzego).
- Dzieci i młodzież z klinicznymi niedoborami odporności spowodowanymi chorobami, takimi jak: ostre i przewlekłe białaczki; chłoniak; objawowe zakażenie HIV; niedobory odporności komórkowej lub leczeniem dużymi dawkami kortykosteroidów. Produkt Fluenz Tetra nie jest przeciwwskazany do stosowania u osób z bezobjawowym zakażeniem HIV ani u osób otrzymujących miejscowo/wziewnie kortykosteroidy lub ogólnoustrojowo kortykosteroidy w małych dawkach ani u otrzymujących kortykosteroidy jako leczenie substytucyjne, np. w niewydolności nadnerczy.
- Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat leczone salicylanami, ze względu na związek zespołu Reye'a z salicylanami i infekcją grypy wywołaną wirusem typu dzikiego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii podawanego produktu.

Tak jak w przypadku większości szczepionek, zawsze należy zapewnić dostęp do odpowiedniego leczenia i opieki lekarskiej na wypadek konieczności opanowania reakcji anafilaktycznej lub poważnego działania niepożądanego związanego z nadwrażliwością po podaniu produktu Fluenz Tetra.

Produktu Fluenz Tetra nie należy podawać dzieciom ani młodzieży z ciężką astmą lub czynnymi chorobami przebiegającymi ze świszczącym oddechem, ponieważ podczas badań klinicznych nie badano stosowania produktu Fluenz Tetra w tej grupie pacjentów.

Należy poinformować osoby przyjmujące szczepionkę, że produkt leczniczy Fluenz Tetra jest szczepionką zawierającą atenuowane żywe wirusy i że istnieje możliwość przeniesienia wirusa na osoby z obniżoną odpornością. Osoby przyjmujące szczepionkę powinny, w miarę możliwości, unikać bliskiego kontaktu z osobami o znacznie obniżonej odporności (np. biorcami szpiku kostnego wymagającymi izolacji) przez 1–2 tygodnie po szczepieniu. W badaniach klinicznych dotyczących produktu Fluenz szczytowa wykrywalność wirusa szczepionkowego występowała w 2–3 dniu po szczepieniu. W sytuacjach, w których styczność z osobami o znacznie obniżonej odporności jest nieunikniona, należy rozważyć potencjalne ryzyko przeniesienia wirusa ze szczepionki przeciw grypie wobec ryzyka zarażenia się i przeniesienia wirusa grypy typu dzikiego.

W żadnym wypadku nie wolno podawać produktu Fluenz Tetra we wstrzyknięciu.

Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa donosowego podawania produktu Fluenz Tetra dzieciom z nieskorygowanymi wadami twarzoczaszkowymi.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produktu Fluenz Tetra nie należy podawać dzieciom i młodzieży leczonym salicylanami (patrz punkt 4.3). Nie stosować salicylanów u dzieci i młodzieży przez 4 tygodnie po szczepieniu, chyba że jest to medycznie wskazane, ponieważ odnotowano występowanie zespołu Reye'a po stosowaniu salicylanów podczas infekcji grypy wywołanej wirusem typu dzikiego.

Badano jednoczesne podawanie triwalentnej szczepionki Fluenz z żywymi atenuowanymi szczepionkami przeciw odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej i podawanej doustnie szczepionce przeciw wirusowi polio. Nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian w odpowiedziach immunologicznych na szczepionki przeciw odrze, śwince, ospie wietrznej, doustnie podawaną szczepionkę przeciw wirusowi polio ani szczepionkę Fluenz. Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę przeciw różyczce była znacząco zmieniona. Jednak zmiana ta może nie mieć znaczenia klinicznego przy immunizacji szczepionką przeciw różyczce podawaną w schemacie dwudawkowym. Ta obserwacja dotycząca podawania triwalentnej szczepionki Fluenz odnosi się również do podawania szczepionki Fluenz Tetra, ponieważ szczepionka Fluenz Tetra (szczepionka przeciw grypie — żywa atenuowana, do nosa) ma identyczny skład jak szczepionka Fluenz. Jedyna różnica wynika z dodania czwartego szczepu (drugiego szczepu typu B) do szczepionki Fluenz Tetra.

Nie badano jednoczesnego podawania produktu Fluenz Tetra z inaktywowanymi szczepionkami.

Nie oceniano jednoczesnego stosowania produktu Fluenz Tetra z lekami przeciwwirusowymi przeciw wirusom grypy typu A i (lub) typu B. Jednak, ze względu na możliwość obniżenia skuteczności produktu Fluenz Tetra przez leki przeciwwirusowe przeciw wirusom grypy, nie zaleca się podawania szczepionki przez 48 godzin od zakończenia leczenia przeciwwirusowego grypy. Podawanie leków przeciwwirusowych przeciw wirusom grypy w ciągu dwóch tygodni od szczepienia może mieć wpływ na działanie szczepionki.

W przypadku jednoczesnego podawania leków przeciwwirusowych przeciw wirusom grypy i produktu Fluenz Tetra, należy rozważyć ponowne szczepienie w oparciu o ocenę kliniczną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieje umiarkowana ilość danych dotyczących stosowania produktu Fluenz Tetra u kobiet w okresie ciąży. Nie stwierdzono występowania znaczącego niekorzystnego wpływu na matki

w grupie 138 kobiet w ciąży, które otrzymały triwalentną szczepionkę Fluenz (dane na podstawie bazy danych roszczeń z tytułu ubezpieczenia zdrowotnego w Stanach Zjednoczonych).

W ponad 300 opisanych przypadkach dotyczących podawania szczepionki kobietom w ciąży, uzyskanych z bazy danych bezpieczeństwa AstraZeneca, nie wykazano występowania innych niż zwykle powikłań wynikających z ciąży ani wpływu na płód.

Chociaż badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję i dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu mogą świadczyć o bezpieczeństwie w przypadku nieumyślnego podania szczepionki, produkt Fluenz Tetra nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt Fluenz Tetra przenika do mleka ludzkiego. Z powodu przenikania niektórych wirusów do mleka ludzkiego produkt Fluenz Tetra nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Dostępne ograniczone dane wskazują, że triwalentna szczepionka Fluenz nie przenika do ludzkiego mleka.

Płodność

Brak danych dotyczących możliwego wpływu produktu Fluenz Tetra na płodność mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Fluenz Tetra nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zestawienie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania triwalentnej szczepionki Fluenz odnoszą się również do podawania szczepionki Fluenz Tetra, ponieważ szczepionka Fluenz Tetra (szczepionka przeciw grypie — żywa atenuowana, do nosa) ma identyczny skład jak szczepionka Fluenz. Jedyna różnica wynika z dodania czwartego szczepu (drugiego szczepu typu B) do szczepionki Fluenz Tetra.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Fluenz Tetra opierają się na danych uzyskanych w badaniach klinicznych dotyczących produktu Fluenz Tetra przeprowadzonych u 2 231 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat, w badaniach klinicznych dotyczących produktu Fluenz przeprowadzonych u ponad 29 000 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat oraz w badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Fluenz przeprowadzonych po udzieleniu pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu u ponad 84 000 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat. Dodatkowe doświadczenie zebrano podczas stosowania szczepionki Fluenz po wprowadzeniu do obrotu.

W badaniach klinicznych profil bezpieczeństwa stosowania produktu Fluenz Tetra był porównywalny z profilem bezpieczeństwa stosowania produktu Fluenz. Najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym w badaniach klinicznych było przekrwienie błony śluzowej nosa/wyciek wodnisty z nosa.

Zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona w następujący sposób:
Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk twarzy, pokrzywka i bardzo rzadko reakcje anafilaktyczne)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: zmniejszone łaknienie

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo często: przekrwienie błony śluzowej nosa/wyciek wodnisty z nosa

Niezbyt często: krwawienie z nosa

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: złe samopoczucie

Często: gorączka

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie (MI-CP111) obserwowano zwiększoną liczbę hospitalizacji (z jakiegokolwiek przyczyny) w ciągu 180 dni po ostatniej dawce szczepienia u niemowląt i małych dzieci w wieku 6–11 miesięcy (6,1% Fluenz wobec 2,6% szczepionka przeciw grypie we wstrzyknięciu). Większość hospitalizacji była spowodowana zakażeniami w obrębie przewodu pokarmowego i dróg oddechowych, które wystąpiły po ponad 6 tygodniach od podania szczepionki. Liczba hospitalizacji nie była zwiększona u dzieci w wieku 12 miesięcy i starszych otrzymujących produkt Fluenz. W tym samym badaniu zaobserwowano zwiększoną częstość występowania świszczącego oddechu w ciągu 42 dni po szczepieniu niemowląt i małych dzieci w wieku 6–23 miesięcy (5,9% Fluenz wobec 3,8% szczepionka przeciw grypie we wstrzyknięciu). Częstość występowania świszczącego oddechu nie była zwiększona u dzieci w wieku 24 miesięcy i starszych otrzymujących produkt Fluenz. Produkt Fluenz Tetra nie jest wskazany do stosowania u niemowląt i małych dzieci w wieku poniżej 24 miesięcy (patrz punkt 4.2).

Po wprowadzeniu produktu Fluenz do obrotu, zgłoszono również bardzo rzadkie przypadki występowania zespołu Guillaina-Barrégo i nasilenie objawów zespołu Leigha (mitochondrialnej encefalomiopatii).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Polska

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu Fluenz Tetra jest mało prawdopodobne ze względu na jego dostępność w postaci aplikatora. Podawanie wyższej niż zalecana dawki produktu Fluenz Tetra było zgłaszane rzadko, a profil działań niepożądanych był porównywalny z profilem obserwowanym przy zalecanej dawce produktu Fluenz Tetra.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionki przeciw grypie, wirus grypy żywy atenuowany;
kod ATC: J07BB03

Od 1985 roku na świecie rozprzestrzeniają się dwie różne linie wirusa grypy typu B — Victoria oraz Yamagata. Produkt Fluenz Tetra jest tetrawalentną szczepionką zawierającą antygeny przeciwko czterem szczepom wirusa grypy — szczepowi typu A/(H1N1), szczepowi typu A/(H3N2) oraz dwóm szczepom typu B (po jednym z każdej linii). Proces wytwarzania produktu Fluenz Tetra jest identyczny jak proces wytwarzania produktu Fluenz. Szczepy wirusa grypy w produkcie Fluenz Tetra są (a) *przystosowane do warunków niskiej temperatury (ang. cold-adapted, ca)*; (b) *wrażliwe na temperaturę (ang. temperature-sensitive, ts)* oraz (c) *atenuowane (ang. attenuated, att)*. Dzięki temu replikują się one w nosogardzieli i wywołują zwiększenie odporności.

Badania kliniczne

Dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluenz odnoszą się również do produktu Fluenz Tetra, ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa.

Badania z udziałem dzieci i młodzieży

Skuteczność produktu Fluenz

Dane dotyczące skuteczności produktu Fluenz w populacji dzieci i młodzieży składają się z 9 badań z grupą kontrolną, obejmujących ponad 20 000 niemowląt i małych dzieci, dzieci i młodzieży, przeprowadzanych w ciągu 7 sezonów grypowych. Cztery badania z grupą kontrolną otrzymującą placebo obejmowały ponowne szczepienie w drugim sezonie. Produkt Fluenz wykazał większą skuteczność w 3 badaniach z grupą kontrolną otrzymującą szczepionkę przeciw grypie we wstrzyknięciu. Podsumowanie wyników skuteczności w populacji dzieci i młodzieży, patrz Tabela 1 i 2.

Tabela 1 Skuteczność produktu Fluenz w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży z grupą kontrolną otrzymującą placebo

Numer badania	Region	Zakres wieku ^a	Liczba uczestników badania ^b	Sezon grypy	Skuteczność (95% CI) ^c Szczepy dopasowane	Skuteczność (95% CI) ^c Wszystkie szczepy, bez względu na dopasowanie
D153-P502	Europa	6 do 35 M	1 616	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	Afryka, Ameryka Łacińska	6 do 35 M	1 886	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	Azja/Oceania	6 do 35 M	1 041	2002	62,2% (43,6; 75,2)	48,6% (28,8; 63,3)
D153-P522	Europa, Azja/Oceania, Ameryka Łacińska	11 do 24 M	1 150	2002–2003	78,4% (50,9; 91,3)	63,8% (36,2; 79,8)
D153-P501	Azja/Oceania	12 do 35 M	2 764	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
AV006	USA	15 do 71 M	1 259	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 = miesiące

^b Liczba uczestników badania w 1 roku analizy skuteczności.

^c Zmniejszenie występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie w stosunku do placebo.

^d Dane przedstawione dla badania klinicznego D153-P504 odnoszą się do uczestników badania, którzy otrzymali dwie dawki badanej szczepionki. U uprzednio nieszczepionych uczestników badania, którzy otrzymali jedną dawkę w roku 1, skuteczność wynosiła odpowiednio 57,7% (95% CI: 44,7; 67,9) i 56,3% (95% CI: 43,1; 66,7), co potwierdza potrzebę zastosowania dwóch dawek szczepionki u uprzednio nieszczepionych dzieci.

^e U uczestników badania, którzy otrzymali 2 dawki w roku 1 i placebo w roku 2 skuteczność w roku 2 wynosiła odpowiednio 56,2% (95% CI: 30,5; 72,7) i 44,8% (95% CI: 18,2; 62,9) w badaniu D153-P501, co potwierdza potrzebę ponownego szczepienia w drugim sezonie.

^f Pierwotnie krążący szczep był pod względem antygenowym odmienny od szczepu H3N2 w szczepionce; skuteczność wobec niedopasowanego szczepu A/H3N2 wynosiła 85,9% (95% CI: 75,3; 91,9).

Tabela 2 Skuteczność produktu Fluenz w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży w stosunku do grupy kontrolnej otrzymującej szczepionkę przeciw grypie we wstrzyknięciu

Numer badania	Region	Zakres wieku ^a	Liczba uczestników badania	Sezon grypy	Sprawdzona skuteczność (95% CI) ^b Szczepy dopasowane	Sprawdzona skuteczność (95% CI) ^b Wszystkie szczepy, bez względu na dopasowanie
MI-CP111	USA, Europa, Azja/ Oceania	6 do 59 M	7 852	2004–2005	44,5% (22,4; 60,6) mniej przypadków niż we wstrzyknięciu	54,9% (45,4; 62,9) ^c mniej przypadków niż we wstrzyknięciu

Numer badania	Region	Zakres wieku ^a	Liczba uczestników badania	Sezon grypy	Sprawdzona skuteczność (95% CI) ^b Szczepły dopasowane	Sprawdzona skuteczność (95% CI) ^b Wszystkie szczepły, bez względu na dopasowanie
D153-P514	Europa	6 do 71 M	2 085	2002–2003	52,7% (21,6; 72,2) mniej przypadków niż we wstrzyknięciu	52,4% (24,6; 70,5) ^d mniej przypadków niż we wstrzyknięciu
D153-P515	Europa	6 do 17 Y	2 211	2002–2003	34,7% (3,9; 56,0) mniej przypadków niż we wstrzyknięciu	31,9% (1,1; 53,5) mniej przypadków niż we wstrzyknięciu

^a M = miesiące. Y= lata. Zakres wieku jak opisano w protokole badania.

^b Zmniejszenie występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie w stosunku do szczepionki na grypę we wstrzyknięciu.

^c Produkt Fluenz wykazał 55,7% (39,9; 67,6) mniej przypadków niż szczepionka na grypę we wstrzyknięciu u 3 686 niemowląt i małych dzieci w wieku 6–23 miesięcy i 54,4% (41,8; 64,5) mniej przypadków u 4 166 dzieci w wieku 24–59 miesięcy.

^d Produkt Fluenz wykazał 64,4% (1,4; 88,8) mniej przypadków niż szczepionka na grypę we wstrzyknięciu u 476 niemowląt i małych dzieci w wieku 6–23 miesięcy i 48,2% (12,7; 70,0) mniej przypadków u 1 609 dzieci w wieku 24–71 miesięcy.

Bezpieczeństwo stosowania produktu Fluenz

Uczestnicy z chorobami przewlekłymi

Pomimo, że ustalono bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży z łagodną lub umiarkowaną astmą, dane dotyczące dzieci z innymi chorobami płuc lub z przewlekłymi chorobami układu krążenia, chorobami metabolicznymi lub chorobami nerek są ograniczone.

W badaniu D153-P515 obejmującym dzieci w wieku od 6 do 17 lat z astmą (n=1 114 dla grupy, która otrzymała triwalentną szczepionkę Fluenz; n=1 115 dla grupy, która otrzymała szczepionkę przeciw grypie we wstrzyknięciu) nie zaobserwowano znaczących różnic między grupami leczonymi pod względem częstości występowania nasilenia objawów astmy, średniego maksymalnego przepływu wydechowego (PEF), wartości punktowej w skali oceniającej objawy podmiotowe astmy ani nocnych wybudzeń. Częstość występowania świszczącego oddechu w ciągu 15 dni po podaniu szczepionki była niższa w grupie, która otrzymała produkt Fluenz niż w grupie, której podano inaktywowaną szczepionkę (19,5% wobec 23,8%; P=0,02)

W badaniu obejmującym dzieci i młodzież w wieku od 9 do 17 lat z astmą od umiarkowanej do ciężkiej (n=24 dla grupy, która otrzymała triwalentną szczepionkę Fluenz; n=24 dla grupy, która otrzymała placebo) nie wykazano różnic między ramionami leczenia pod względem głównego kryterium skuteczności, którym była zmiana przewidywanej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. forced expiratory volume in 1 second, FEV₁) zmierzonej przed podaniem szczepionki oraz po jej podaniu.

W badaniach przeprowadzonych na grupie osób dorosłych charakteryzującej się wysokim odsetkiem występowania podstawowych chorób przewlekłych profil bezpieczeństwa stosowania produktu Fluenz był porównywalny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u osób bez tych chorób.

Uczestnicy z obniżoną odpornością

Częstość i czas trwania wydzielenia wirusa zawartego w szczepionce u dzieci w wieku od roku do 7 lat (24 dzieci zakażonych wirusem HIV oraz 25 dzieci niezakażonych wirusem HIV) oraz u 243 dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 17 lat zakażonych wirusem HIV, które poddawano stałej terapii przeciwretrowirusowej, była porównywalna do obserwowanej u zdrowych uczestników. Nie stwierdzono żadnego niekorzystnego wpływu na wiremę HIV ani liczebność limfocytów CD4, który mógłby być wynikiem podania triwalentnej szczepionki Fluenz. Grupę dwudziestu dzieci i młodzieży

z obniżoną odpornością (w stopniu od łagodnego do umiarkowanego) w wieku od 5 do 17 lat, otrzymujących chemioterapię i (lub) radioterapię lub takich, które otrzymały chemioterapię w niezbyt odległej przeszłości, zrandomizowano w stosunku 1:1 do grup przyjmujących produkt Fluenz i placebo. Częstość i czas trwania wydalania wirusa zawartego w szczepionce w tej grupie dzieci i młodzieży z obniżoną odpornością była porównywalna z częstością obserwowaną w grupie zdrowych dzieci i młodzieży. Skuteczność produktu Fluenz oraz Fluenz Tetra w zapobieganiu grypie u uczestników z obniżoną odpornością nie była oceniana.

Immunogenność produktu Fluenz Tetra

Aby ocenić immunogenność produktu Fluenz Tetra względem produktu Fluenz, przeprowadzono wieloosrodkowe, randomizowane, metodą podwójnie ślepej próby, aktywnie kontrolowane badanie równoważności na grupie dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat.

Ogółem zrandomizowano 2 312 dzieci i młodzieży według ośrodków, w stosunku 3:1:1, do grup otrzymujących odpowiednio produkt Fluenz Tetra lub jedną albo dwie postacie porównywanej szczepionki Fluenz, z których każda zawierała szczep typu B odpowiadający jednemu z dwóch szczepów typu B zawartych w szczepionce Fluenz Tetra (szczep typu B z linii Yamagata lub Victoria).

Immunogenność oceniano, porównując po podaniu szczepionki średnie geometryczne mian (ang. geometric mean titre, GMT) swoistych dla danego szczepu przeciwciał hamujących hemaglutynację (ang. haemagglutination inhibition, HAI) obecnych w surowicy. Wykazano równoważność immunologiczną produktu Fluenz Tetra w stosunku do dwóch postaci produktu Fluenz, ponieważ górna granica każdego z czterech 95% przedziałów ufności dla średnich GMT przeciwciał HAI swoistych dla danego szczepu była $\leq 1,5$.

Badania z udziałem dorosłych

Kilka badań porównujących z placebo wykazało, że produkt Fluenz może być skuteczny u osób dorosłych. Jednak nie można było wyciągnąć wniosku o korzyści klinicznej niniejszej szczepionki u osób dorosłych, ponieważ wyniki obserwowane w niektórych badaniach porównujących ze szczepionkami przeciw grypie we wstrzyknięciu wskazywały na mniejszą skuteczność produktu Fluenz.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, tolerancji miejscowej i neurowirulencji, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Dipotasu fosforan
Potasu diwodorofosforan
Żelatyna (wieprzowa, typ A)
Argininy chlorowodorek
Sodu glutaminian jednowodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać szczepionki z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

18 tygodni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Aplikator do nosa przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed użyciem szczepionkę można jednokrotnie wyjąć z lodówki i pozostawić poza lodówką przez okres do 12 godzin w temperaturze nieprzekraczającej 25°C. Dane dotyczące stabilności wskazują, że składniki szczepionki pozostają stabilne przez 12 godzin, jeżeli są przechowywane w temperaturze od 8°C do 25°C. Pod koniec tego okresu produkt Fluenz Tetra należy niezwłocznie zużyć lub zniszczyć.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Fluenz Tetra jest dostarczany w postaci zawiesiny po 0,2 ml w jednorazowym aplikatorze do nosa (szkło typu 1) z dyszą (polipropylen z polietylenowym zaworem transferowym), wieczkiem zabezpieczającym końcówkę dyszy (guma syntetyczna), tłokiem, korkiem tłoka (guma butylowa) i zaciskiem separatora dawki.

Opakowanie po 1 lub 10.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podawanie

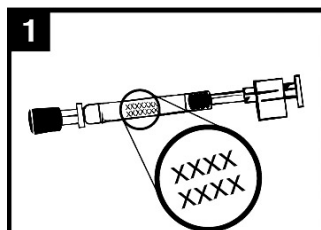
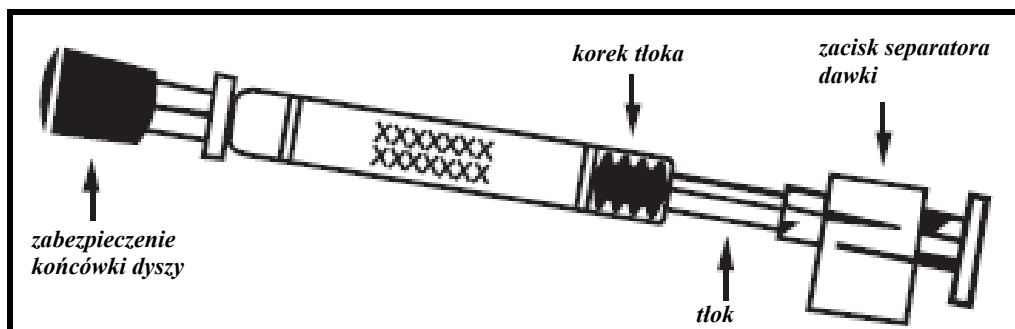
Fluenz Tetra JEST PRZEZNACZONY TYLKO DO PODANIA DONOSOWEGO.

- NIE UŻYWAĆ Z IGŁĄ. Nie wstrzykiwać.

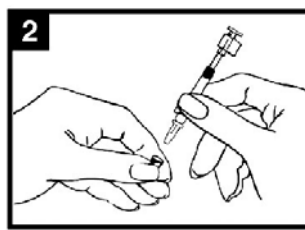


- Nie należy używać produktu Fluenz Tetra jeżeli upłynął termin ważności lub jeżeli rozpylacz wygląda na uszkodzony, na przykład jeśli tłok jest luźny lub zsunięty z rozpylacza lub istnieją jakiegokolwiek oznaki wycieku.
- Przed podaniem należy sprawdzić wygląd szczepionki. Zawiesina powinna być bezbarwna do jasnożółtej, przezroczysta lub opalizująca. Mogą występować małe białe cząstki.
- Produkt Fluenz Tetra jest podawany jako dawka podzielona do obu nozdrzy.
- Natychmiast lub krótko po podaniu połowy dawki do jednego nozdrza podać drugą połowę dawki do drugiego nozdrza.
- Pacjent może oddychać normalnie, podczas podawania szczepionki – nie ma potrzeby aktywnego wdychania lub wciągania do nosa.
- Instrukcja podawania krok po kroku jest przedstawiona na schemacie podawania produktu Fluenz Tetra (rysunek 1).

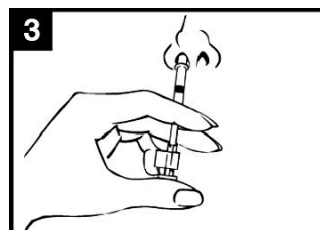
Rysunek 1 Podawanie produktu Fluenz Tetra



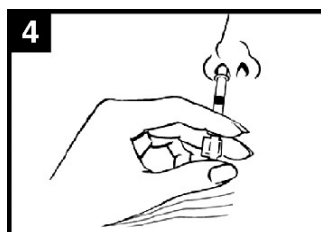
1
Sprawdzić termin ważności
Produkt należy użyć przed datą podaną na etykiecie aplikatora.



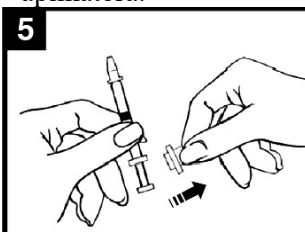
2
Przygotować aplikator
Zdjąć gumowe zabezpieczenie końcówki dyszy. Nie zdejmować zacisku separatora dawki na drugim końcu aplikatora.



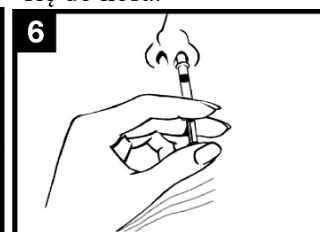
3
Ustawić aplikator
Pacjent powinien być w pozycji pionowej. Umieścić końcówkę płytko w nozdrzu, aby upewnić się, że produkt Fluenz Tetra dostanie się do nosa.



4
Nacisnąć tłok
Jednym ruchem **jak najszybciej** nacisnąć tłok, aż zacisk separatora dawki uniemożliwi dalszy nacisk.



5
Usunąć zacisk separatora dawki
W celu podania do drugiego nozdrza ścisnąć i usunąć zacisk separatora dawki z tłoka.



6
Rozpylić do drugiego nozdrza
Umieścić końcówkę **płytko w drugim nozdrzu** i jednym ruchem nacisnąć **jak najszybciej** tłok w celu podania pozostałej szczepionki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi odpadów medycznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 grudnia 2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

23 sierpnia 2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.