

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Priorix-Tetra inj. stříkačka prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Vakcína proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím (živá)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka rekonstituované vakcíny (0,5 ml) obsahuje:

Živý oslabený virus spalniček ¹ (kmen Schwarz)	ne méně než 10 ^{3,0} CCID ₅₀ ³
Živý oslabený virus příušnic ¹ (kmen RIT 4385, odvozený z kmene Jeryl Lynn)	ne méně než 10 ^{4,4} CCID ₅₀ ³
Živý oslabený virus zarděnek ² (kmen Wistar RA 27/3)	ne méně než 10 ^{3,0} CCID ₅₀ ³
Živý oslabený virus planých neštovic ² (kmen OKA)	ne méně než 10 ^{3,3} PFU ⁴

¹ vyrobeno na buňkách kuřecích embryí

² vyrobeno na lidských diploidních buňkách MRC-5

³ 50% infekční dávka tkáňové kultury

⁴ plaky tvořící jednotky

Tato vakcína obsahuje stopové množství neomycinu, viz bod 4.3.

Pomocné látky se známým účinkem

Vakcína obsahuje 14 mg sorbitolu, 6,5 nanogramů kyseliny 4-aminobenzoové, 583 mikrogramů fenylalaninu, 0,65 mikrogramů polysorbátu 80 (E 433) a 709 mikrogramů prolinu v jedné dávce (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Před rekonstitucí tvoří prášek bělavý až světle růžový koláč, jehož část může být nažloutlá.

Rozpouštědlo je čirá bezbarvá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vakcína Priorix-Tetra inj. stříkačka je určena k aktivní imunizaci jedinců ve věku od 11 měsíců proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím.

Za zvláštních okolností lze zvážit možnost očkování dětí ve věku 9 až 10 měsíců. Viz bod 4.2.

Očkování vakcínou Priorix-Tetra inj. stříkačka se má provádět na základě oficiálních doporučení.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedinci ve věku od 11 měsíců

Jedincům ve věku od 11 měsíců mají být podány dvě dávky (každá po 0,5 ml) vakcíny Priorix-Tetra inj. stříkačka. Věk, ve kterém se může jedincům podat vakcína Priorix-Tetra inj. stříkačka, se má řídit oficiálními doporučeními*, které se mohou lišit podle epidemiologické situace těchto onemocnění.

Mezi podáním obou dávek se doporučuje* dodržet interval mezi 6 týdny a 3 měsíci. Pokud je první dávka podána ve věku 11 měsíců, druhá dávka se má podat do 3 měsíců. Za žádných okolností nesmí být interval mezi dávkami kratší než 4 týdny (viz bod 5.1).

Alternativně, pokud je to v souladu s platnými oficiálními doporučeními*, je možné:

- podat jednu dávku vakcíny Priorix-Tetra inj. stříkačka jedincům, kteří již byli očkováni jednou dávkou jiné vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR) a/nebo jednou dávkou jiné vakcíny proti planým neštovicím;
- podat jednu dávku vakcíny Priorix-Tetra inj. stříkačka a poté očkovat jednou dávkou jiné vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR) a/nebo jednou dávkou jiné vakcíny proti planým neštovicím.

** Platná oficiální doporučení se mohou lišit ohledně intervalu mezi dávkami a nutnosti očkovat dvěma dávkami nebo jednou dávkou vakcín proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám a proti planým neštovicím.*

Děti ve věku od 9 měsíců do 10 měsíců

V případě, že epidemiologická situace vyžaduje očkování kojenců mladších než 11 měsíců věku, může být první dávka vakcíny Priorix-Tetra inj. stříkačka podána ve věku 9 měsíců. Druhá dávka vakcíny se má podat 3 měsíce po první dávce (viz bod 5.1).

Způsob podání

Vakcína se podává subkutánně (s.c.) nebo intramuskulárně (i.m.) do deltové oblasti horní části paže nebo do horní části anterolaterální oblasti stehna.

Pacientům s trombocytopenií nebo s poruchami krevní srážlivosti má být vakcína podána přednostně subkutánně (viz bod 4.4).

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Podobně jako u jiných vakcín musí být aplikace vakcíny Priorix-Tetra inj. stříkačka odložena u osob trpících akutním závažným horečnatým onemocněním. Avšak přítomnost slabé infekce, jako je nachlazení, není důvodem k odložení očkování.

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na neomycin. Výskyt kontaktní dermatitidy po neomycinu v anamnéze však není kontraindikací. Alergie na vejce viz bod 4.4.

Hypersenzitivita po předchozí aplikaci vakcín proti příušnicím, spalničkám, zarděnkám a/nebo planým neštovicím.

Současná nebo nedávná imunosupresivní terapie (včetně vysokých dávek kortikosteroidů). Priorix-Tetra není kontraindikován u jedinců, kteří používají topické nebo nízké dávky parenterálních kortikosteroidů (např. k profylaxi astmatu nebo jako substituční terapii) (viz bod 4.4).

Těžká humorální nebo buněčná (primární nebo získaná) imunodeficience, např. závažné kombinované imunodeficience, agamaglobulinemie a AIDS nebo symptomatická HIV infekce nebo věkově specifický procentuální podíl CD4+ T-lymfocytů u dětí mladších 12 měsíců: CD4+ < 25 %; u dětí mezi 12 – 35 měsíci: CD4+ < 20 %; u dětí mezi 36 – 59 měsíci: CD4+ < 15 % (viz bod 4.4).

Těhotenství. Ženám, které plánují těhotenství, by se mělo doporučit oddálení otěhotnění o 1 měsíc po očkování (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro vzácný případ rozvoje anafylaktického šoku okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled.

Před aplikací vakcíny je nutné vyčkat, až se alkohol nebo jiná antiseptika použitá k dezinfekci místa vpichu odpaří z kůže, aby nedošlo k inaktivaci atenuovaných virů obsažených ve vakcíně.

Spalničková a příušnicová složka vakcíny se vyrábí na kultuře buněk kuřecích embryí, může proto obsahovat stopy vaječné bílkoviny. U osob s anamnézou anafylaktických, anafylaktoidních nebo jiných okamžitých reakcí (např. generalizovaná kopřivka, otoky úst a hrdla, obtížné dýchání, hypotenze nebo šok) následujících po požití vajec, může po podání vakcíny existovat zvýšené riziko bezprostředních hypersenzitivních reakcí, i když tyto typy reakcí se vyskytují velmi vzácně. Jedinci, u nichž se po požití vejce vyskytla anafylaktická reakce, musí být očkovaní s extrémní opatrností a pro případ, že by k takové reakci došlo, musí být okamžitě k dispozici odpovídající léčba ke zvládnutí anafylaxe.

Očkované osoby se musí po dobu 6 týdnů po aplikaci každé dávky této vakcíny vyvarovat užívání salicylátů, protože po užívání salicylátů během infekce divokým virem planých neštovic byl popsán výskyt Reyova syndromu.

Omezená ochrana proti spalničkám nebo planým neštovicím může být získána očkovaním až do 72 hodin po expozici onemocnění.

Febrilní křeče

Ve srovnání se souběžným podáním vakcíny MMR a vakcíny proti planým neštovicím je v průběhu 5 až 12 dnů po první dávce vakcíny Priorix-Tetra inj. stříkačka zvýšené riziko výskytu horeček a febrilních konvulzí (viz body 4.8 a 5.1).

Očkování jedinců s osobní a rodinnou anamnézou výskytu konvulzí (včetně febrilních křečí) by mělo být posouzeno s opatrností. Při první dávce by měla být zvážena alternativní imunizace těchto jedinců samostatnou vakcínou MMR a vakcínou proti planým neštovicím (viz bod 4.2). V každém případě v průběhu tohoto rizikového období má být očkovaný jedinec monitorován pro možnost výskytu horečky.

Vysoká četnost výskytu horečky je po první dávce vakcín obsahujících spalničkovou složku obvyklá. Nejsou údaje o zvýšeném riziku výskytu horečky po druhé dávce.

Imunokompromitovaní pacienti

U pacientů s vybranými imunodeficiencemi je třeba očkování zvážit tak, aby přínos převážil nad rizikem (např. jedinci HIV asymptomatických, s deficitem podtřídy IgG, vrozenou neutropenií, chronickou granulomatózou a s onemocněním při nedostatku komplementu).

Imunokompromitovaní pacienti, u kterých není kontraindikace k podání této vakcíny (viz bod 4.3), nemusí na očkování odpovědět tak dobře, jako imunokompetentní pacienti. Proto někteří z těchto

pacientů v případě kontaktu mohou onemocnět spalničkami, příušnicemi, zarděnkami a planými neštovicemi navzdory očkování. Tito pacienti musí být pečlivě sledováni pro možný výskyt příznaků spalniček, příušnic, zarděnek a planých neštovic.

S ohledem na potenciální riziko snížené odpovědi na vakcínu a/nebo rozšíření onemocnění je třeba zvážit časový interval mezi očkováním vakcínou Priorix-Tetra a imunosupresivní terapií (viz bod 4.3).

Přenos vakcinálních virů

Přenos virů spalniček, příušnic ani zarděnek z očkovaných jedinců na vnímavé osoby nikdy nebyl zaznamenán, i když je známo, že mezi 7 až 28 dnem po očkování dochází k faryngeální exkreci viru zarděnek s maximem okolo 11. dne. Bylo prokázáno, že k přenosu kmene Oka viru planých neštovic dojde ve velmi malém rozsahu u séronegativních očkovaných jedinců s vyrážkou. Přenos kmene Oka viru planých neštovic z očkovaného, u kterého nedošlo k rozvoji vyrážky, na séronegativní kontakty nelze vyloučit.

Očkování jedinci, třebaže se u nich nevyvinula vyrážka podobná planým neštovicím, by se měli pokusit, je-li to možné, vyvarovat blízkého kontaktu s vnímavými osobami s vysokým rizikem onemocnění planými neštovicemi po dobu až 6 týdnů po očkování. V případech, kdy kontakt s vnímavými osobami s vysokým rizikem onemocnění planými neštovicemi je nevyhnutelný, je třeba zvážit možné riziko přenosu vakcinačního viru planých neštovic proti riziku získání a přenosu divokého kmene planých neštovic. Mezi vnímavé jedince s vysokým rizikem onemocnění planými neštovicemi patří:

- Imunokompromitovaní pacienti (viz body 4.3 a 4.4);
- Těhotné ženy bez doložené pozitivní anamnézy prodělaných planých neštovic nebo laboratorního důkazu prodělané infekce.
- Novorozenci matek bez doložené pozitivní anamnézy prodělaných planých neštovic nebo laboratorního důkazu prodělané infekce.

Vakcína Priorix-Tetra inj. stříkačka nesmí být v žádném případě aplikována intravaskulárně nebo intradermálně.

Trombocytopenie

Po očkování živými vakcínami proti příušnicím, spalničkám a zarděnkám byly hlášeny případy zhoršení trombocytopenie a případy recidivy trombocytopenie u osob, u kterých došlo k výskytu trombocytopenie po první dávce těchto vakcín. V takových případech se musí opatrně posoudit riziko a přínos očkování vakcínou Priorix-Tetra inj. stříkačka. Tito pacienti mají být očkováni s opatrností s upřednostněním subkutánního podání.

Zvláště u dospívajících se může objevit v průběhu očkování, nebo i před ním synkopa (mdloba) jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou. Synkopa může být během zotavování doprovázena různými neurologickými příznaky, jako jsou přechodné poruchy zraku, parestézie a tonicko-klonické křeče končetin. Je důležité předem zajistit, aby při eventuální mdlobě nemohlo dojít k úrazu.

Tak jako u každé jiné vakcíny, protektivní imunitní odpovědi nemusí být dosaženo u všech očkovaných. Stejně jako u jiných vakcín proti planým neštovicím se prokázalo, že případy planých neštovic lze očekávat i u jedinců, kteří již dříve byli očkováni vakcínou Priorix-Tetra. Tyto průlomové případy jsou obvykle mírné s menším množstvím lézí a nízkou teplotou ve srovnání s příznaky u neočkovaných jedinců.

Existuje velmi malý počet hlášení diseminovaných planých neštovic s postižením vnitřních orgánů vyskytujících se po očkování vakcínou obsahující kmen Oka virus planých neštovic hlavně u imunokompromitovaných jedinců.

Interference se sérologickými testy (viz bod 4.5).

Encefalitida

Během používání živých oslabených vakcín proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím po uvedení přípravku na trh byla hlášena encefalitida. V několika případech bylo zaznamenáno úmrtí, zejména u pacientů s oslabenou imunitou (viz bod 4.3). Očkované jedince / rodiče je třeba poučit, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich / jejich dítěte objeví po očkování příznaky naznačující encefalitu, jako je ztráta vědomí nebo snížená úroveň vědomí, epileptické záchvaty nebo ataxie doprovázené horečkou a bolestí hlavy.

Pomocné látky se známým účinkem

Vakcína obsahuje 14 mg sorbitolu v jedné dávce.

Vakcína obsahuje kyselinu 4-aminobenzoovou. Může způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné) a výjimečně bronchospasmus (zúžení průdušek).

Vakcína obsahuje 583 mikrogramů fenylalaninu v jedné dávce. Fenylalanin může být škodlivý pro jedince s fenylketonurií (PKU).

Vakcína obsahuje 0,65 mikrogramů polysorbátu 80 v jedné dávce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

Vakcína obsahuje 709 mikrogramů prolinu v jedné dávce. Prolin může být škodlivý pro pacienty s hyperprolinémií.

Vakcína obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Vakcína obsahuje méně než 1 mmol draslíku (39 mg) na dávku, to znamená, že je v podstatě „bez draslíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Klinické studie prokázaly, že vakcínu Priorix-Tetra inj. stříkačka lze současně aplikovat s jakoukoli z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín [včetně hexavalentních vakcín (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vakcína proti difterii, tetanu a pertusi (acelulární komponenta) (DTPa), vakcína proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), inaktivovaná vakcína proti poliomyelitidě (IPV), vakcína proti hepatitidě B (HBV), vakcína proti meningokokům séroskupiny B (MenB), konjugovaná vakcína proti meningokokům séroskupiny C (MenC), konjugovaná vakcína proti meningokokům séroskupin A, C, W-135 a Y (MenACWY) a 10valentní konjugovaná pneumokoková vakcína.

Z důvodu zvýšeného rizika výskytu horečky, citlivosti v místě vpichu injekce, změny stravovacích návyků a podrážděnosti při současném podání vakcíny Bexsero a vakcíny Priorix-Tetra, lze zvážit, je-li to možné, oddělené očkování.

Údaje, které by podpořily podávání vakcíny Priorix-Tetra inj. stříkačka s jinými vakcínami, jsou v současné době nedostatečné.

Pokud je vakcína Priorix-Tetra inj. stříkačka podána současně s jinou injekční vakcínou, mají být vakcíny vždy aplikovány do různých míst.

Sérologické testování

V případě, že se má provést tuberkulinový test, měl by se test provést před nebo současně s aplikací vakcíny, protože bylo zjištěno, že kombinované vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám mohou způsobit dočasný pokles citlivosti kožního tuberkulinového testu. Protože toto snížení citlivosti po aplikaci vakcíny může trvat až 6 týdnů, neměl by se po tuto dobu tuberkulinový test provádět, jelikož by se mohly získat falešně negativní výsledky.

Očkování jedinců, kterým byly podány lidské gamaglobuliny nebo krevní transfúze, by se mělo odložit nejméně o 3 měsíce, protože příjem pasivních protilátek se zvyšuje pravděpodobnost selhání vakcinace.

Očkované osoby se musí po dobu 6 týdnů po aplikaci každé dávky vakcíny Priorix-Tetra inj. stříkačka vyvarovat užívání salicylátů (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Vakcína Priorix-Tetra inj. stříkačka nebyla zahrnuta do studií fertility.

Těhotenství

Těhotné ženy nemají být očkovány vakcínou Priorix-Tetra inj. stříkačka.

Studie s přípravkem Priorix-Tetra u těhotných žen nebyly provedeny.

Během přezkoumání více než 3 500 vnímavých žen, které byly očkovány vakcínou obsahující zarděnky a nevěděly, že jsou v časných stádiích těhotenství, nebyly hlášeny žádné případy vrozeného zarděnkového syndromu. Následné sledování po uvedení přípravku na trh identifikovalo spojitost s vrozeným zarděnkovým syndromem a kmenem vakcíny proti zarděnkám (Wistar RA 27/3) po neúmyslném očkování těhotné ženy vakcínou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám.

Nebylo zaznamenáno poškození plodu, když byly těhotným ženám podány vakcíny proti spalničkám, příušnicím nebo planým neštovicím.

Po dobu jednoho měsíce po očkování je nutno se vyhnout otěhotnění. Ženy, které hodlají otěhotnět, musí být poučeny, aby otěhotnění odložily na později.

Kojení

Odpovídající lidská data o použití vakcíny Priorix-Tetra inj. stříkačka během kojení nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinek vakcíny Priorix-Tetra na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Očekává se, že vakcína Priorix-Tetra nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil uváděný dále je podložen daty získanými v klinických studiích, v nichž bylo více než 4 000 dětí ve věku 9 až 27 měsíců podáno více než 6 700 dávek vakcíny Priorix-Tetra inj. stříkačka subkutánně. Nežádoucí účinky byly zaznamenávány až do 42 dnů po očkování.

Nejčastějšími nežádoucími účinky při očkování vakcínou Priorix-Tetra inj. stříkačka byly bolest a zarudnutí v místě podání injekce, stejně jako horečka ≥ 38 °C (měřeno rektálně), nebo $\geq 37,5$ °C (měřeno axilárně/perorálně).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Frekvence nežádoucích účinků hlášených jako:

Velmi časté	(> 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)

Klinické studie

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	méně časté	infekce horních cest dýchacích
	vzácné	otitis media
Poruchy krve a lymfatického systému	méně časté	lymfadenopatie
Poruchy metabolismu a výživy	méně časté	anorexie
Psychiatrické poruchy	časté	podrážděnost
	méně časté	pláč, nervozita, nespavost
Poruchy nervového systému	vzácné	febrilní křeče*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	méně časté	rinitida
	vzácné	kašel, bronchitida
Gastrointestinální poruchy	méně časté	zvětšení příušní žlázy, průjem, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	časté	vyrážka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté	bolest a zarudnutí v místě vpichu injekce, horečka (měřeno rektálně $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $\leq 39,5\text{ }^{\circ}\text{C}$; měřeno axilárně/perorálně: $\geq 37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $\leq 39\text{ }^{\circ}\text{C}$)**
	časté	otok v místě vpichu injekce, horečka (měřeno rektálně $> 39,5\text{ }^{\circ}\text{C}$; měřeno axilárně/perorálně: $> 39\text{ }^{\circ}\text{C}$)**
	méně časté	letargie, malátnost, únava

*Riziko výskytu febrilních křečí v návaznosti na první dávku očkovaných dětí ve věku 9 až 30 měsíců vakcínou Priorix-Tetra inj. stříkačka ve srovnání s odpovídající kohortou, která obdržela vakcínou MMR nebo simultánně, ale odděleně vakcínou MMR a vakcínou proti planým neštovicím bylo hodnoceno retrospektivní analýzou databáze.

Studie zahrnovala 82 656 očkovaných dětí vakcínou MMRV, 149 259 dětí vakcínou MMR a 39 203 dětí odděleně vakcínou MMR a vakcínou proti planým neštovicím.

V závislosti na definici případu používané k identifikaci febrilních křečí byla incidence febrilních křečí v hlavním rizikovém období 5 až 12 dnů po podání první dávky 2,18 (95% CI: 1,38; 3,45) nebo 6,19 (95% CI: 4,71; 8,13) na 10 000 jedinců ve skupině očkované vakcínou MMRV a 0,49 (95% CI: 0,19; 1,25) nebo 2,55 (95% CI: 1,67; 3,89) na 10 000 jedinců v odpovídajících kontrolních kohortách. Tato data naznačují jeden případ febrilních křečí navíc na 5 882 nebo 2 747 jedinců očkovaných vakcínou Priorix-Tetra inj. stříkačka ve srovnání s odpovídajícími kontrolními kohortami, kterým byla podána vakcína MMR nebo simultánně, ale odděleně vakcína MMR a vakcína proti planým neštovicím (atributivní riziko 1,70 (95% CI: -1,86; 3,46) a 3,64 (95% CI: -6,11; 8,30) na 10 000 jedinců) - viz bod 5.1.

**Po podání první dávky kombinované vakcíny proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám, planým neštovicím byl pozorován zvýšený výskyt horečky (přibližně 1,5násobně) ve srovnání se souběžným podáním vakcíny proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a vakcíny proti planým neštovicím odděleně do jiných injekčních míst.

U jedinců starších než 6 let nebyly provedeny žádné klinické studie s vakcínou Priorix-Tetra (MMRV). Bezpečnostní profil vakcíny Priorix-Tetra u jedinců starších než 6 let je extrapolován z dostupných dat vakcíny MMR (Priorix) společnosti GlaxoSmithKline a monovalentní vakcíny obsahující kmen Oka virus planých neštovic (Varilrix). Spektrum nežádoucích účinků, jako je horečka, vyrážka, bolest v místě vpichu, otok v místě vpichu a zarudnutí v místě vpichu u jedinců starších než 6 let, kteří obdrželi vakcínou Priorix nebo Varilrix bylo srovnatelné se spektrem nežádoucích účinků pozorovaných u dětí mladších 6 let, které obdržely vakcínou Priorix-Tetra. V těchto klinických studiích bylo prokázáno, že druhá dávka vakcíny MMR je lépe tolerována, pokud jde o horečku, než první dávka zatímco reaktogenita vakcíny proti planým neštovicím má tendenci zůstat stejná bez ohledu na použitou dávku. Otok v místě vpichu je hlášen jako "častý" u dětí, které

dostaly vakcínu Priorix-Tetra, zatímco ve studiích s vakcínou Varilrix u dospívajících a dospělých je hlášen jako “velmi častý”.

Postmarketingové sledování

V průběhu postmarketingového sledování byly ve vzácných případech identifikovány následující dodatečné nežádoucí účinky. Vzhledem k tomu, že jsou údaje dobrovolně hlášeny populací neznámé velikosti, není možné poskytnout skutečný odhad četnosti výskytu nežádoucích účinků.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	meningitida, herpes zoster*, příznaky připomínající spalničky, příznaky připomínající příušnice (včetně orchitidy, epididymitidy a parotitidy)
Poruchy krve a lymfatického systému	trombocytopenie, trombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému	alergické reakce (včetně anafylaktických a anafylaktoidních reakcí)
Poruchy nervového systému	encefalitida* ⁺ , cerebelitida, cerebrovaskulární porucha, Guillainův-Barrého syndrom, transverzální myelitida, periferní neuritida, příznaky podobné cerebelitidě (včetně přechodné poruchy chůze a přechodné ataxie)
Cévní poruchy	Vaskulitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	erythema multiforme, vyrážka připomínající plané neštovice
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	artralgie, artritida

*Tyto vybrané nežádoucí účinky hlášené po očkování jsou rovněž důsledkem infekce způsobené kmenem viru planých neštovic divokého typu. Neexistuje žádný náznak zvýšeného rizika těchto nežádoucích účinků po očkování ve srovnání s nákazou způsobenou kmenem divokého typu.

⁺ Viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Po očkování živými oslabenými vakcínami proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím byla pozorována encefalitida. V několika případech bylo hlášeno úmrtí, zejména u osob s oslabenou imunitou (viz bod 4.4).

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 webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny, virové vakcíny, ATC kód: J07BD54

Účinnost

Účinnost *monovalentní* vakcíny firmy GlaxoSmithKline (GSK) kmene Oka viru planých neštovic (Varilrix) a vakcíny Priorix-Tetra v prevenci onemocnění planými neštovicemi byla zhodnocena ve velké randomizované klinické studii provedené ve více zemích, která zahrnovala jako aktivní kontrolu GSK kombinovanou vakcínu spalničky-příušnice-zarděnky (Priorix). Klinická studie byla prováděna v Evropě, kde se rutinně očkování proti planým neštovicím v té době neprováděla. Děti ve věku 12 – 22 měsíců byly očkovány dvěma dávkami vakcíny Priorix-Tetra v šestitýdenním intervalu, nebo jednou dávkou vakcíny Varilrix. Účinnost vakcíny proti epidemiologicky potvrzeným nebo PCR (Polymerase Chain Reaction) potvrzeným planým neštovicím jakékoli závažnosti (definované pomocí předem určené škály) a proti středně těžké nebo těžké potvrzené formě planých neštovic byla demonstrována po primární 2leté době sledování (medián trvání 3,2 roky). V navazující studii byla sledována přetrvávající účinnost prevence onemocnění po dobu 6 (medián trvání 6,4 roky) a 10 let (medián trvání 9,8 let). Data jsou uvedena v tabulce níže.

Skupina	Čas	Účinnost vakcíny proti potvrzeným planým neštovicím jakékoli závažnosti	Účinnost vakcíny proti středně těžké nebo těžké potvrzené formě planých neštovic
Priorix-Tetra (2 dávky) N = 2 489	rok 2	94,9 % (97,5% CI: 92,4; 96,6)	99,5 % (97,5% CI: 97,5; 99,9)
	rok 6 ⁽¹⁾	95,0 % (95% CI: 93,6; 96,2)	99,0 % (95% CI: 97,7; 99,6)
	rok 10 ⁽¹⁾	95,4 % (95% CI: 94,0;96,4)	99,1 % (95% CI: 97,9;99,6)
Varilrix (1 dávka) N = 2 487	rok 2	65,4 % (97,5% CI: 57,2; 72,1)	90,7 % (97,5% CI: 85,9; 93,9)
	rok 6 ⁽¹⁾	67,0 % (95% CI: 61,8; 71,4)	90,3 % (95% CI: 86,9; 92,8)
	rok 10 ⁽¹⁾	67,2 % (95% CI: 62,3;71,5)	89,5 % (95% CI: 86,1;92,1)

N = počet zahrnutých jedinců a očkovaných

(1) deskriptivní analýzy

Efektivita

Údaje naznačují, že po podání dvou dávek vakcíny obsahující varicellu je vyšší účinnost a dochází ke snížení počtu průlomových onemocnění varicellou než po podání jedné dávky.

Efektivita dvou dávek vakcíny Priorix-Tetra během propuknutí varicelly v kolektivních dětských zařízeních v Německu, kde je doporučeno rutinní očkování proti varicelle dětí ve věku 11 měsíců byla 91% (95% CI: 65; 98) proti jakémukoliv formě nemoci a 94 % (95% CI: 54; 99) proti středně těžké formě nemoci.

Efektivita jedné dávky vakcíny Varilrix byla předpokládána u různých souborů (vypuknutí, case-control a databáze studií) a rozsahů od 20 % – 92 % proti jakémukoliv onemocnění varicellou a od 86 % – 100 % proti středně těžké až těžké formě nemoci.

Imunitní odpověď

Imunitní odpověď vyvolaná subkutánním podáním vakcíny Priorix-Tetra byla hodnocena v několika klinických studiích. Titry protilátek proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám byly stanoveny pomocí komerčně dostupné metody ELISA (enzymová imunisorbentní analýza). Protilátky proti příušnicím byly navíc titrovány pomocí plaky redukující neutralizační analýzy (plaque-reduction neutralisation assay). Tyto sérologické parametry jsou obecně akceptovány jako orientační indikátory pro imunitní ochranu. Ke srovnání imunitní odpovědi proti planým neštovicím vyvolané vakcínou Priorix-Tetra a odpovědi vyvolané vakcínou společnosti GSK proti planým neštovicím, u níž byla účinnost prokázána, byla použita modifikovaná komerčně dostupná metoda nepřímé imunofluorescentní analýzy (IFA se mezitím ukončila) a komerčně dostupná metoda ELISA.

Ve třech klinických studiích provedených v Evropě (Rakousko, Finsko, Německo, Řecko, Polsko) dostalo přibližně 2 000 předtím neočkovaných dětí ve věku od 11 do 23 měsíců 2 dávky vakcíny Priorix-Tetra. Interval mezi dávkami byl 6 týdnů. V následující tabulce jsou shrnuty míry sérokonverze a geometrické průměry koncentrací/titrů protilátek (geometric mean antibody concentrations/titers, GMC/GMT).

Protilátkový test (cut-off)	Po dávce 1		Po dávce 2	
	Míra sérokonverze (95% CI)	GMC/GMT (95% CI)	Míra sérokonverze (95% CI)	GMC/GMT (95% CI)
Spalničky ELISA (150m IU/ml)	96,4 % (CI: 95,5; 97,2)	3 184,5 (CI: 3 046,5; 3 328,7)	99,1 % (CI: 98,6; 99,5)	4 828,6 (CI: 4 644,3; 5 020,1)
Příušnice ELISA (231U/ml)	91,3 % (CI: 90,0; 92,5)	976,7 (CI: 934,8; 1 020,5)	98,8 % (CI: 98,2; 99,2)	1 564,4 (CI: 1 514,6; 1 615,8)
Neutralizační test (1:28)	95,4 % (CI: 94,3; 96,3)	147,0 (CI: 138,6; 155,8)	99,4 % (CI: 98,9; 99,7)	478,4 (CI: 455,1; 503,0)
Zarděnky ELISA (4IU/ml)	99,7 % (CI: 99,4; 99,9)	62,2 (CI: 60,0; 64,5)	99,9 % (CI: 99,6; 100)	119,7 (CI: 116,4; 123,1)
Plané neštovice IFA (1:4)	97,2 % (CI: 96,3; 97,9)	97,5 (CI: 92,2; 103,1)	99,8 % (CI: 99,5; 100)	2 587,8 (CI: 2 454,0; 2 728,9)
ELISA (50mIU/ml)	89,4 % (CI: 87,8; 90,8)	112,0 (CI: 93,5; 134,0)	99,2 % (CI: 98,5; 99,6)	2 403,9 (CI: 1 962,4; 2 944,6)

Míry sérokonverze a geometrické průměry koncentrací/titrů protilátek byly podobné těm, které byly pozorovány po očkování vakcínou Varilrix a vakcínou Priorix.

U kojenců očkovaných ve věku 11 měsíců je poměr očkovaných s ochrannými titry protilátek proti spalničkám (tj. ≥ 150 mIU/ml) po první dávce 91 až 92 %, což je nižší, než poměr pozorovaný v případě, že se první dávka podá od 12 měsíců věku.

Druhá dávka vakcíny Priorix-Tetra indukovala zvýšení míry sérokonverze a/nebo hladin protilátek proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám. Aby v období mezi dávkami nedocházelo k infekci, doporučuje se podat druhou dávku do tří měsíců po první dávce.

Údaje naznačují, že po podání dvou dávek vakcíny je vyšší účinnost a dochází ke snížení počtu průlomových onemocnění varicellou než po podání jedné dávky. To koreluje se zvýšením protilátek proti planým neštovicím vyvolaným druhou dávkou a naznačuje to, že podání druhé dávky antigenů varicelly působí jako podání posilovací dávky.

Ve 2 klinických studiích byla zhodnocena imunitní odpověď při podání vakcíny Priorix-Tetra jako druhé dávky vakcíny MMR dětem ve věku od 24 měsíců do 6 let. Děti byly dříve očkovány při základním očkování vakcínou MMR nebo vakcínou MMR se souběžně podanou živou atenuovanou vakcínou proti varicelle. U dětí dříve očkovaných vakcínou MMR byly míry séropozitivity pro protilátky proti varicelle 98,1 % (IFA) a 100 % u dětí dříve očkovaných vakcínou MMR souběžně s živou atenuovanou vakcínou proti varicelle. V obou studiích byly míry séropozitivity 100 % pro protilátky proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám.

Imunitní odpověď u jedinců starších 6 let

Nebyly provedeny žádné klinické studie hodnotící imunogenitu přípravku Priorix-Tetra u jedinců starších 6 let. Imunogenita vakcíny Priorix-Tetra u jedinců starších 6 let je extrapolována z dostupných údajů s vakcínami Priorix a Varilrix.

Imunitní odpověď u dětí ve věku 9 až 10 měsíců

Klinická studie provedená v Asii (Singapur) zahrnovala 300 zdravých dětí, kterým bylo při podání první dávky vakcíny 9 až 10 měsíců. 153 z těchto dětí dostalo 2 dávky vakcíny Priorix-Tetra v intervalu 3 měsíců a 147 dětí dostalo Priorix a Varilrix. Míry sérokonverze a geometrické průměry koncentrací/titrů protilátek byly podobné těm, které byly pozorované po samostatném očkování vakcínami Varilrix a Priorix. Míra sérokonverze po první dávce vakcíny Priorix-Tetra byla u všech antigenů kromě spalniček srovnatelná s těmi, které byly pozorované u dětí ve věku 12 až 24 měsíců v jiných klinických studiích. U dětí ve věku 9 až 10 měsíců byla po první dávce vakcíny Priorix-Tetra míra sérokonverze pro spalničky 93,3 % (95% CI: 87,6; 96,9). Během prvního roku života se u dětí nemusí vytvořit vůči složkám vakcíny dostatečná imunitní odpověď, protože může docházet k interferenci s mateřskými protilátkami. Proto se má tři měsíce po první dávce podat druhá dávka vakcíny Priorix-Tetra.

Imunogenita a bezpečnost vakcíny Priorix-Tetra podávané intramuskulárně byly hodnoceny v jedné srovnávací studii provedené u 328 dětí ve věku 11 – 21 měsíců, kterým byly podány 2 dávky vakcíny Priorix-Tetra buď intramuskulárně nebo subkutánně. Studie prokázala podobné profily imunogenity a bezpečnosti obou cest podání.

Přetrvávání imunitní odpovědi na spalničky, příušnice, zarděnky

V klinické studii, ve které děti ve věku 12 – 22 měsíců obdržely dvě dávky vakcíny Priorix-Tetra (N = 2 489), jsou míry séropozitivity u protilátek proti spalničkám, proti příušnicím a proti zarděnkám, vyjádřené jako podíl jedinců s koncentracemi protilátek stejnými jako definovaný práh nebo nad definovaný práh, pozorované po 2letém, 6letém a 10letém období sledování, prezentovány v níže uvedené tabulce:

ČAS	Protilátky Test (cut-off)		
	spalničky ELISA (150mIU/ml)	příušnice ELISA (231U/ml)	zarděnky ELISA (4IU/ml)
rok 2	99,1 %	90,5 %	100 %
rok 6	99,0 %	90,5 %	99,8 %
rok 10	98,5 %	90,0 %	97,7 %

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

Vzhledem k tomu, že výše uvedená data týkající se účinnosti proti planým neštovicím až do 10 let jsou robustní (viz podbod „Účinnost“), a jelikož na základě získaných imunologických údajů neexistuje žádná prahová hodnota pro ochranu před onemocněním planými neštovicemi, údaje o perzistenci protilátek proti planým neštovicím nejsou poskytovány.

Postmarketingová observační studie bezpečnosti

Riziko vzniku febrilních konvulzí v návaznosti na první dávku vakcíny Priorix-Tetra inj. stříkačka bylo hodnoceno retrospektivní analýzou databáze dětí ve věku 9 až 30 měsíců (viz bod 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Není relevantní.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po opakovaném podávání na zvířatech neodhalily žádnou lokální nebo systémovou toxicitu vakcíny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

Aminokyseliny (obsahují fenylalanin a prolin)

laktosa

mannitol (E 421)

sorbitol (E 420)

živná půda M 199 (obsahuje fenylalanin, kyselinu 4-aminobenzoovou, polysorbát 80 (E 433), prolin, sodík a draslík)

Rozpouštědlo:

voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

Po rekonstituci vakcínu ihned aplikujte. Pokud to není možné, musí být uchovávána v chladničce (2 °C – 8 °C) a aplikována do 24 hodin po rekonstituci.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Vakcína Priorix-Tetra je dodávána jako:

- Prášek pro jednu dávku v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (butylová pryž).
- Rozpouštědlo pro jednu dávku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pístem (butylová pryž) a pryžovým krytem.

Pryžový kryt a pryžová pístová zátky předplněné injekční stříkačky a zátky injekční lahvičky jsou vyrobeny ze syntetického kaučuku.

Velikost balení 1 nebo 10, se 2 samostatnými jehlami nebo bez jehel.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

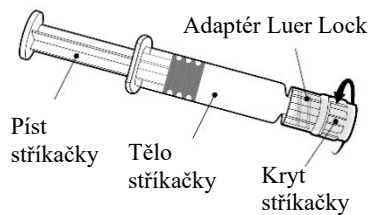
6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rozpouštědlo a rekonstituovaná vakcína musí být před rekonstitucí a před podáním vizuálně zkontrolovány. Vzhledem k mírným rozdílům v pH se může barva rekonstituované vakcíny pohybovat od jasně broskvové po fuchsiově růžovou. **Po rekonstituci mohou být pozorovány průsvitné částice související s přípravkem.** To je normální jev, který nesnižuje kvalitu vakcíny.

Vakcínu nepodávejte, pokud má vakcína jinou barvu anebo obsahuje jiné částice.

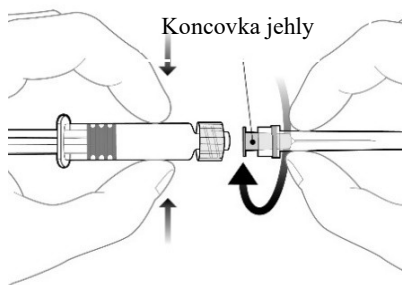
Vakcína musí být rekonstituována přidáním plného obsahu rozpouštědla z předplněné injekční stříkačky do injekční lahvičky s práškem za použití vhodné jehly (21G až 25G).

Pozorně si přečtěte pokyny pro připojení jehly.



Držte injekční stříkačku za tělo, ne za píst nebo adaptér Luer Lock (LLA).

Odšroubujte kryt injekční stříkačky otáčením proti směru hodinových ručiček.



Přípevněte jehlu k injekční stříkačce jemným připojením koncovky jehly k adaptéru Luer Lock a pootočte o čtvrt otáčky po směru hodinových ručiček, dokud nepocítíte, že zapadla.

Udržujte jehlu v ose stříkačky. Nedodržení tohoto postupu může způsobit deformaci adaptéru Luer Lock a prosakování obsahu injekční stříkačky.

Pokud se během sestavování injekční stříkačky uvolní adaptér Luer Lock, je třeba použít novou dávku vakcíny (novou injekční stříkačku a injekční lahvičku).

Rekonstituujte vakcínu podle níže uvedeného postupu.

Nevytahujte píst injekční stříkačky z těla injekční stříkačky. Pokud k tomu dojde, vakcínu nepodávejte.

1. Přidejte rozpouštědlo k prášku. Směs dobře protřepejte, dokud se všechen prášek v rozpouštědle úplně nerozpustí.
Po rekonstituci vakcínu ihned použijte.
2. Natáhněte do injekční stříkačky celý obsah injekční lahvičky.
3. K podání vakcíny je nutné použít novou jehlu. Odšroubujte jehlu z injekční stříkačky a připojte injekční jehlu opakovaním kroků výše.

Vyhňte se kontaktu s dezinfekčními prostředky (viz bod 4.4).

Likvidace:

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

59/499/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 8. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 1. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 6. 2026