

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluarix Tetra, suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit
Influenzavaccin (gesplitst virion, geïnactiveerd)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Influenzavirus (geïnactiveerd, gefragmenteerd) van de volgende stammen*:

A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09-achtige stam (A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019, CNIC-1909)	15 microgram HA**
A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)-achtige stam (A/Hong Kong/2671/2019, NIB-121)	15 microgram HA**
B/Washington/02/2019-achtige stam (B/Washington/02/2019, wild type)	15 microgram HA**
B/Phuket/3073/2013-achtige stam (B/Phuket/3073/2013, wild type)	15 microgram HA**

per dosis van 0,5 ml

* vermeerderd in bevruchte kippeneieren afkomstig van gezonde kippen

** hemagglutinine

Dit vaccin voldoet aan de aanbevelingen van de Wereldgezondheidsorganisatie (*World Health Organization* - WHO) (noordelijk halfrond) en de aanbeveling van de Europese Unie voor het seizoen **2020-2021**.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit vaccin bevat ongeveer 3,75 mg natriumchloride en ongeveer 1,3 mg dinatriumfosfaat-dodecahydraat per dosis (zie rubriek 4.4).

Dit vaccin bevat ongeveer 0,2 mg kaliumdiwaterstoffosfaat en ongeveer 0,1 mg kaliumchloride per dosis (zie rubriek 4.4).

Fluarix Tetra kan sporen van eieren bevatten (zoals ovalbumine, kippeneiwitten), formaldehyde, gentamicinesulfaat en natriumdeoxycholaat, die tijdens het productieproces zijn gebruikt (zie rubriek 4.3).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.
De suspensie is kleurloos en licht opaalachtig.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fluarix Tetra is geïndiceerd voor de actieve immunisatie van volwassenen en kinderen vanaf 6 maanden oud ter preventie van griep veroorzaakt door de twee subtypes van het influenza A-virus en de twee lijnen van het influenza B-virus die in het vaccin zitten.

Het gebruik van Fluarix Tetra moet in overeenstemming zijn met officiële richtlijnen.

Het verdient aanbeveling om het huidige vaccin elk jaar opnieuw toe te dienen omdat de immuniteit in het jaar na de vaccinatie afneemt, en omdat de circulerende stammen van het griepvirus van jaar tot jaar kunnen veranderen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen: 0,5 ml

Pediatrische patiënten

Kinderen vanaf 6 maanden oud: 0,5 ml.

Bij kinderen jonger dan 9 jaar die niet eerder zijn gevaccineerd tegen influenza, moet een tweede dosis worden gegeven na een interval van ten minste 4 weken.

Kinderen jonger dan 6 maanden: de veiligheid en werkzaamheid van Fluarix Tetra bij kinderen jonger dan 6 maanden zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

De immunisatie moet gebeuren via een intramusculaire injectie.

Voordat het geneesmiddel wordt gehanteert en toegediend, moeten er eerst voorzorgsmaatregelen worden genomen..

Voor instructies voor reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor elke stof die aanwezig kan zijn in zeer kleine hoeveelheden, zoals eieren (ovalbumine, kippeneiwitten), formaldehyde, gentamycinesulfaat en natriumdeoxycholaat.

De immunisatie moet worden uitgesteld bij patiënten met een met koorts gepaard gaande ziekte of met een acute infectie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Volgens goed klinisch gebruik (good clinical practise) wordt voor vaccinatie de medische voorgeschiedenis nagegaan (vooral met betrekking tot eerdere vaccinatie en het mogelijke optreden van bijwerkingen) en een klinisch onderzoek uitgevoerd.

Zoals bij alle te injecteren vaccins, moet adequate medische behandeling en supervisie direct beschikbaar zijn in het geval zich na toediening van het vaccin een zeldzame anafylactische reactie voordoet.

Het is mogelijk dat patiënten met een endogene of iatrogene immunosuppressie onvoldoende antilichamen produceren.

Fluarix Tetra is niet werkzaam tegen alle mogelijke stammen van het influenzavirus. Fluarix Tetra is bedoeld om bescherming te bieden tegen de stammen waaruit het vaccin is samengesteld en tegen stammen die daar sterk op lijken.

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat niet bij alle gevaccineerde personen een beschermende immuunrespons wordt opgewekt.

Fluarix Tetra mag nooit intravasculair toegediend worden.

Zoals met andere vaccins die intramusculair worden toegediend, is voorzichtigheid geboden als Fluarix Tetra wordt toegediend bij personen met trombocytopenie of een coagulatiestoornis aangezien bij die personen een bloeding kan optreden na intramusculaire toediening.

Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, vaccinatie, in het bijzonder bij adolescenten door een psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan vergezeld gaan van verschillende neurologische klachten zoals voorbijgaande verstoring van het gezichtsvermogen, paresthesie en tonisch-klonische bewegingen van de ledematen tijdens het herstel. Het is belangrijk dat er maatregelen worden genomen om verwondingen als gevolg van het flauwvallen te voorkomen.

Interferentie met serologische testen.
Zie rubriek 4.5.

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is dus nagenoeg 'natriumvrij'.

Dit vaccin bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis en is dus nagenoeg 'kaliumvrij'.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Fluarix Tetra kan gelijktijdig worden toegediend met pneumokokken polysaccharidevaccins, bij personen van 50 jaar en ouder (zie rubriek 5.1).

Fluarix Tetra kan gelijktijdig worden toegediend met het herpes zoster-vaccin met adjuvans (Shingrix) (zie rubriek 5.1).

Als Fluarix Tetra tegelijk moet worden toegediend met een ander injecteerbaar vaccin, moeten de vaccins altijd op een andere injectieplaats worden toegediend.

De frequentie van pijn op de injectieplaats, gerapporteerd bij personen die gelijktijdig waren gevaccineerd met geïnactiveerd quadrivalent influenza vaccin (Fluarix Tetra) en het 23-valente pneumokokken polysaccharidevaccin (PPV23) is gelijk aan dat wat werd geobserveerd met alleen PPV23, en was hoger in vergelijking met alleen Fluarix Tetra.

De incidentie van vermoeidheid, hoofdpijn, myalgie en rillingen die gemeld is bij personen die gelijktijdig waren gevaccineerd met Fluarix Tetra en Shingrix is gelijk aan de incidentie die werd geobserveerd met alleen Shingrix en was hoger in vergelijking met alleen Fluarix Tetra.

Na vaccinatie tegen influenza werden vals positieve reacties waargenomen op de serologische testen met de ELISA-methode voor de detectie van antilichamen tegen hiv-1, hepatitis C en vooral HTLV1. De Western Blot-techniek weerlegt de vals positieve resultaten met de ELISA-test. Deze voorbijgaande vals positieve reacties kunnen te wijten zijn aan de door het vaccin opgewekte IgM-respons.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Geïnactiveerde influenzavaccins mogen worden gebruikt in alle stadia van de zwangerschap. Er zijn meer gegevens over veiligheid beschikbaar voor het tweede en het derde trimester, vergeleken met het eerste trimester. Gegevens over het wereldwijd gebruik van geïnactiveerde griepvaccins geven geen aanwijzing van enige nadelige effecten op de foetus of op de moeder die aan het vaccin toe te schrijven zijn.

Borstvoeding

Fluarix Tetra mag gebruikt worden tijdens de lactatieperiode.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid beschikbaar.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Fluarix Tetra heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Klinische studies

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In alle leeftijdsgroepen was pijn op de injectieplaats de meest gerapporteerde plaatselijke bijwerking na vaccinatie (15,6 tot 40,9%).

Bij volwassenen van 18 jaar en ouder waren de meest gerapporteerde algemene bijwerkingen na vaccinatie vermoeidheid (11,1%), hoofdpijn (9,2%) en myalgie (11,8%).

Bij personen in de leeftijd van 6 tot 17 jaar waren de meest gerapporteerde algemene bijwerkingen na vaccinatie vermoeidheid (12,6%), myalgie (10,9%) en hoofdpijn (8,0%).

Bij personen in de leeftijd van 3 tot 5 jaar waren de meest gerapporteerde algemene bijwerkingen na vaccinatie sufheid (9,8%) en prikkelbaarheid (11,3%).

Bij personen in de leeftijd van 6 maanden tot 3 jaar waren de meest gerapporteerde algemene bijwerkingen na vaccinatie prikkelbaarheid/zenuwachtigheid (14,9%) en verlies van eetlust (12,9%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die werden gemeld met Fluarix Tetra in de verschillende leeftijdscategorieën worden per dosis opgesomd volgens de volgende frequentie categorieën:

Zeer vaak	($\geq 1/10$)
Vaak	($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
Soms	($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)
Zelden	($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)
Zeer zelden	($< 1/10.000$)

Volwassenen

Een klinisch onderzoek met Fluarix Tetra bij volwassenen heeft de incidentie van bijwerkingen geëvalueerd bij personen ≥ 18 jaar die een dosis Fluarix Tetra (N = 3.036) of Fluarix (trivalent influenza vaccin) (N = 1.010) hadden gekregen.

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd per dosis:

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	hoofdpijn
	Soms	duizeligheid ¹
Maag- darmstelselaandoeningen	vaak	gastrointestinale symptomen (inclusief misselijkheid, overgeven, diarree en/of buikpijn)
Huid- en onderhuidaandoeningen	vaak	zweten ²
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	myalgie
	Vaak	artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	pijn op de injectieplaats, moeheid
	vaak	roodheid op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats, rillingen, koorts, induratie op de injectieplaats ²
	soms	hematoom op de injectieplaats ¹ , jeuk op de injectieplaats ¹

¹Gerapporteerd als spontaan gemelde bijwerkingen

²Gerapporteerd in voorgaande Fluarix onderzoeken

Kinderen van 6 maanden tot <18 jaar oud

Twee klinische onderzoeken hebben de reactogeniciteit en de veiligheid van Fluarix Tetra geëvalueerd, bij kinderen die ten minste 1 dosis Fluarix Tetra of een controle vaccin hadden gekregen. Eén onderzoek is gedaan bij kinderen van 3 tot <18 jaar oud, die Fluarix Tetra (n=915) of Fluarix (n=912) kregen. Het tweede onderzoek is gedaan bij kinderen met een leeftijd van 6 tot <36 maanden, die Fluarix Tetra (n=6.006) of een niet-influenza vaccin (n=6.012) ter controle kregen (zie rubriek 5.1).

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd per dosis:

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		6 tot <36 (maanden)	3 tot <6 (jaar)	6 tot <18 (jaar)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	verlies van eetlust	zeer vaak	vaak	N/A
Psychische stoornissen	prikkelbaarheid/zenuwachtigheid	zeer vaak	zeer vaak	N/A
Zenuwstelselaandoeningen	sufheid	zeer vaak	vaak	N/A
	hoofdpijn	N/A	N/A	vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	gastrointestinale symptomen (inclusief misselijkheid, diarree, overgeven en/of buikpijn)	N/A	N/A	vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	huiduitslag ¹	N/R	soms	soms
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	myalgie	N/A	N/A	zeer vaak
	artralgie	N/A	N/A	vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	koorts ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)	vaak	vaak	vaak
	vermoeidheid	N/A	N/A	zeer vaak
	pijn op de injectieplaats	zeer vaak	zeer vaak	zeer vaak
	roodheid op de injectieplaats	zeer vaak	zeer vaak	zeer vaak
	zwelling op de injectieplaats	vaak	zeer vaak	zeer vaak
	rillingen	N/A	N/A	vaak
	pruritus ¹ op de injectieplaats	N/R	soms	soms
induratie ² op de injectieplaats	N/A	vaak	vaak	

N/A=Niet onderzocht in deze leeftijdscategorie

N/R=Niet gerapporteerd

¹Gerapporteerd als spontaan gemelde bijwerkingen

²Gerapporteerd in voorgaande Fluarix onderzoeken

Post-marketing gegevens

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij Fluarix en Fluarix Tetra tijdens post-marketing surveillance¹.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	zelden	voorbijgaande lymfadenopathie
Immuunsysteemaandoeningen	zelden	allergische reacties (waaronder anafylactische reacties)
Zenuwstelselaandoeningen	zelden	neuritis, acute gedissemineerde encefalomyelitis, syndroom van Guillain-Barré ²
Huid- en onderhuidaandoeningen	zelden	urticaria, pruritus, erytheem, angio-oedeem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	zelden	influenza-achtige ziekte, malaise

¹Drie van de influenza stammen die in Fluarix aanwezig zijn, zijn geïncubeerd in Fluarix Tetra.

²Er zijn spontane meldingen van het syndroom van Guillain-Barré ontvangen na vaccinatie met Fluarix en Fluarix Tetra; er is echter geen causaal verband tussen de vaccinatie en het syndroom van Guillain-Barré vastgesteld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Het is onwaarschijnlijk dat een overdosering bijwerkingen veroorzaakt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: influenzavaccin, ATC-code: J07BB02.

Werkingsmechanisme

Fluarix Tetra biedt actieve immunisatie tegen de vier stammen van het influenzavirus (twee A-subtypes en twee B-lijnen) die in het vaccin zitten.

Fluarix Tetra induceert humorale antilichamen tegen hemagglutinines. Die antilichamen neutraliseren influenzavirussen.

Er kon geen correlatie worden aangetoond tussen specifieke titers van de antilichamen die de hemagglutinatie remmen (HR) na vaccinatie met geïnactiveerde influenzavirus vaccins en bescherming tegen influenza, maar de titers van de HR-antilichamen zijn gebruikt om de activiteit van het vaccin te meten. In sommige studies waarbij mensen werden besmet, gingen titers van HR-antilichamen van $\geq 1:40$ gepaard met bescherming tegen influenza bij tot 50% van de proefpersonen.

Farmacodynamische effecten

Werkzaamheid bij kinderen in de leeftijd van 6-35 maanden:

De werkzaamheid van Fluarix Tetra werd geëvalueerd in klinisch onderzoek D-QIV-0004, een gerandomiseerd, geblindeerd, niet-influenza-vaccin-gecontroleerd onderzoek, uitgevoerd in de influenza seizoenen tussen 2011 tot 2014. Gezonde personen van 6 tot 35 maanden oud werden gerandomiseerd (1:1) om Fluarix Tetra (N=6.006) of een niet-influenza controle vaccin (N=6.012) te krijgen. Ze kregen 1 dosis (in het geval al eerder een influenza vaccinatie was ontvangen) of 2 doses, met daartussen ongeveer 28 dagen.

De werkzaamheid van Fluarix Tetra werd beoordeeld op de preventie van reverse transcriptie polymerase ketting reactie (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* - RT-PCR)-bevestigde influenza A en/of B (matig ernstig tot ernstig en van elke ernst) als gevolg van elke seizoensgebonden influenza stam.

Vanaf 2 weken na de vaccinatie, tot aan het eind van het influenza seizoen (ongeveer 6 maanden later) werden er neusuitstrijkjes verzameld na een influenza-achtige gebeurtenis, en deze werden getest op influenza A en/of B met RT-PCR. Alle RT-PCR-positieve monsters werden verder getest op levensvatbaarheid van cel cultuur en om te bepalen of de virale stammen overeenkwamen met die uit het vaccin.

Fluarix Tetra behaalde de vooraf vastgestelde criteria voor primaire en secundaire vaccin werkzaamheid, gepresenteerd in tabel 1.

Tabel 1: Fluarix Tetra: percentage ziektegevallen en de werkzaamheid van het vaccin bij kinderen met een leeftijd van 6-35 maanden (volgens protocol (*according to protocol* – ATP) cohort voor werkzaamheid – tijd tot de gebeurtenis)

	Fluarix Tetra			Actief vergelijkingsmateriaal ¹			Werkzaamheid van het vaccin	
	N ²	n ³	Percentage ziektegevallen (n/N) (%)	N ²	n ³	Percentage ziektegevallen (n/N) (%)	%	BI
Influenza van elke ernst⁶								
bevestigd met RT-PCR	5.707	344	6,03	5.697	662	11,62	49,8	41,8; 56,8 ⁴
bevestigd met een kweek	5.707	303	5,31	5.697	602	10,57	51,2	44,1; 57,6 ⁵
bevestigd met een kweek, vaccin heeft gelijke stammen	5.707	88	1,54	5.697	216	3,79	60,1	49,1; 69,0 ⁵
Matig ernstige tot ernstige Influenza⁷								
bevestigd met RT-PCR	5.707	90	1,58	5.697	242	4,25	63,2	51,8; 72,3 ⁴
bevestigd met een kweek	5.707	79	1,38	5.697	216	3,79	63,8	53,4; 72,2 ⁵
bevestigd met een kweek, vaccin heeft gelijke stammen	5.707	20	0,35	5.697	88	1,54	77,6	64,3; 86,6 ⁵
Lagere luchtweginfectie met RT-PCR bevestigd	5.707	28	0,49	5.697	61	1,07	54,0	28,9; 71,0 ⁵
Otitis Media Acutis, met RT-PCR bevestigd	5.707	12	0,21	5.697	28	0,49	56,6	16,7; 78,8 ⁵

BI: Betrouwbaarheidsinterval

¹Kinderen ontvingen een niet-influenza vaccin als controle, geschikt voor hun leeftijd

²Het aantal personen geïncludeerd in het ATP-cohort voor werkzaamheid – tijd tot de gebeurtenis. Dit cohort includeerde personen die aan alle geschiktheidscriteria voldeden, die werden gevolgd om de werkzaamheid te meten en die voldeden aan het onderzoeksprotocol tot aan een episode.

³Het aantal personen dat ten minste 1 geval in de rapportageperiode meldden

⁴2-zijdig 97,5% betrouwbaarheidsinterval

⁵2-zijdig 95% betrouwbaarheidsinterval

⁶ Influenza van elke ernst was gedefinieerd als een episode van een influenza-achtige ziekte (influenza-like illness - ILI, te weten koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ met een van de volgende symptomen: hoest, lopende neus, neusverstopping of moeite met ademen) of een gevolg van een influenzavirus infectie [Otitis media Acutis (*acute otitis media* - AOM) of lagere luchtweginfectie (*lower respiratory illness* - LRI)].

⁷ Matig ernstige tot ernstige influenza was een deel van elke influenza, met een van de volgende symptomen: koorts $>39^{\circ}\text{C}$, door een arts gediagnostiseerde AOM, door een arts gediagnostiseerde lagere luchtweginfectie, door een arts gediagnostiseerde ernstige extra-pulmonaire complicaties, opname op de intensive care unit van een ziekenhuis, of het benodigd zijn van extra zuurstof gedurende meer dan 8 uur.

Onderzoeksanalyses werden uitgevoerd op het Totale Gevaccineerde Cohort van 12.018 personen (N=6.006 voor Fluarix Tetra, N= 6.012 voor de controles). Fluarix Tetra was werkzaam in de preventie van matig ernstige tot ernstige influenza, veroorzaakt door elk van de 4 stammen (Tabel 2), zelfs wanneer er een signifiante mismatch was met 2 van de vaccin-stammen (A/H3N2 en B/Victoria).

Tabel 2: Fluarix Tetra: percentage ziektegevallen en de werkzaamheid van het vaccine voor RT-PCR bevestigde matig ernstige tot ernstige ziekte, door influenza A subtypes en influenza B lijnen bij kinderen in de leeftijd van 6-35 maanden (Totaal Gevaccineerde Cohort)

Stam	Fluarix Tetra			Actief vergelijkingsmateriaal ¹			Werkzaamheid van het vaccin	
	N ²	n ³	Percentage ziektegevallen (n/N) (%)	N ²	n ³	Percentage ziektegevallen (n/N) (%)	%	95% BI
A								
H1N1 ⁴	6.006	13	0,22	6.012	46	0,77	72,1	49,9; 85,5
H3N2 ⁵	6.006	53	0,88	6.012	112	1,86	52,7	34,8; 66,1
B								
Victoria ⁶	6.006	3	0,05	6.012	15	0,25	80,1	39,7; 95,4
Yamagata ⁷	6.006	22	0,37	6.012	73	1,21	70,1	52,7; 81,9

¹Kinderen ontvingen een niet-influenza vaccin als controle, geschikt voor hun leeftijd

²Het aantal personen geïncubeerd in het Totaal Gevaccineerde Cohort

³ Het aantal personen dat ten minste 1 geval in de rapportageperiode meldde

^{4 tot 7}Het deel van de antigen matchende stammen was respectievelijk 84,8%, 2,6%, 14,3% en 66,6%, voor A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria, en B/Yamagata.

Tevens reduceerde Fluarix Tetra voor RT-PCR bevestigde gevallen van elke ernst het risico op een bezoek aan de arts met 47% (Relatief Risico (RR): 0,53 [95% BI: 0,46; 0,61], te weten 310 versus 583 bezoeken) en aan de eerste-hulp post van het ziekenhuis met 79% (RR: 0,21 [95% BI: 0,09; 0,47], te weten 7 versus 33 bezoeken). Het gebruik van antibiotica nam af met 50% (RR: 0,50 [95% BI: 0,42; 0,60], te weten 172 versus 341 personen).

Werkzaamheid bij volwassenen in de leeftijd van 18-64 jaar

In een klinisch onderzoek bij meer dan 7.600 personen dat werd uitgevoerd in de Tjechische Republiek en Finland, werd de werkzaamheid onderzocht van Fluarix op preventie van met een kweek bevestigde gevallen van influenza A en/of B door stammen waarvan de antigenen aanwezig waren in het vaccin.

De personen werden gemonitord op influenza-achtige ziekte, die bevestigd moest worden met een kweek (zie tabel 3 voor de resultaten).

Influenza-achtige ziekte was gedefinieerd als tenminste één algemeen symptoom (koorts $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ en/of myalgie) en tenminste een respiratoir symptoom (hoesten en/of keelpijn).

Tabel 3: percentage ziektegevallen en werkzaamheid van het vaccin tegen ziekte met bewijs voor infectie met influenza A of B bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot 64 jaar (Totaal Gevaccineerd Cohort)

			Percentage ziektegevallen (n/N) ¹	Werkzaamheid van het vaccin (95% BI ²)		
	N	n	%	%	OG ³	BG
Op kweek bevestigde gevallen van influenza met overeenkomstige antigenen⁴						
Fluarix	5.103	49	1,0	66,9	51,9	77,4
Placebo	2.549	74	2,9	-	-	-
Alle op kweek bevestigde gevallen van influenza (overeenkomend, niet-overeenkomend en geen typering)⁵						
Fluarix	5.103	63	1,2	61,6	46,0	72,8
Placebo	2.549	82	3,2	-	-	-

¹n/N: aantal gevallen/totaal aantal personen

²BI: betrouwbaarheidsinterval

³OG: ondergrens

⁴Er waren geen op kweek bevestigde gevallen van met het vaccin overeenkomende stammen van het griepvirus A/New Caledonia/20/1999 (H1N1) of B/Malaysia/2506/2004 met Fluarix of placebo

⁵Van de 22 extra gevallen waren er 18 niet overeenkomend en 4 niet getypeerd; 15 van de 22 gevallen waren A (H3N2) (11 gevallen met Fluarix en 4 gevallen met placebo)

In dit onderzoek werd ook de immunogeniciteit onderzocht.

Tabel 4: GMT en seroconversiepercentages na vaccinatie

Volwassenen in de leeftijd van 18 – 64 jaar	Fluarix ¹ N=291
	GMT (95% BI)
A/H1N1	541,0 (451,0;649,0)
A/H3N2	133,2 (114,6;154,7)
B (Victoria)	242,8 (210,7;279,7)
	Seroconversiepercentage (95% BI)
A/H1N1	76,3% (71,0;81,1)
A/H3N2	73,9% (68,4;78,8)
B (Victoria)	85,2% (80,6;89,1)

¹bevat A/H1N1, A/H3N2 en B (Victorialijn)

De percentages seroprotectie na vaccinatie bedroegen 97,6% tegen A/H1N1, 86,9% tegen A/H3N2 en 96,2% tegen B (Victoria).

Immunogeniciteit bij kinderen en volwassenen:

Immunogeniciteit van Fluarix Tetra werd geëvalueerd in termen van het geometrisch gemiddelde van de HR-antistoftiter (*Geometric Mean Antibody Titre* - GMT) op dag 28 na de laatste dosis (voor kinderen) of dag 21 (voor volwassenen) en het percentage HR-seroconversie (4-voudige stijging van de reciproke titer of verandering van niet-detecteerbaar [< 10] tot een reciproke titer van ≥ 40).

In klinisch onderzoek D-QIV-004 (kinderen 6-35 maanden), werd de evaluatie uitgevoerd in een subcohort van 1.332 kinderen (753 in de Fluarix Tetra groep en 579 in de controle groep). De resultaten zijn gepresenteerd in Tabel 5.

Het effect van een priming schema van 2 doseringen in D-QIV-004 werd geëvalueerd in onderzoek D-QIV-009, door de immuunrespons na hervaccinatie, een jaar later met 1 dosis Fluarix Tetra, te beoordelen. Dit onderzoek liet zien dat 7 dagen na de vaccinatie, het immuungeheugen bij kinderen van 6 tot 35 maanden oud, was opgewekt voor alle vier de vaccinstammen.

Immunogene niet-inferioriteit van Fluarix Tetra werd vergeleken met Fluarix bij kinderen in onderzoek D-QIV-003 (ongeveer 900 kinderen van 3 tot <18 jaar oud in elke behandelgroep die 1 of 2 doses van een van beide vaccins ontvingen) en volwassenen in onderzoek D-QIV-008 (ongeveer 1.800 personen van 18 jaar of ouder ontvingen 1 dosis Fluarix Tetra en ongeveer 600 personen ontvingen 1 dosis Fluarix). In beide onderzoeken was de immuunrespons die door Fluarix Tetra werd opgewekt tegen de drie gemeenschappelijke stammen niet-inferieur aan die van Fluarix. Fluarix Tetra wekte een superieure immuunrespons op tegen de extra B-stam in Fluarix Tetra, dan Fluarix. De resultaten worden vermeld in Tabel 5.

Tabel 5: Fluarix Tetra: GMT na vaccinatie en percentage seroconversie (SCR) bij kinderen (6-35 maanden; 3 tot < 18 jaar) en volwassenen 18 jaar of ouder (ATP Cohort)

<i>Kinderen in de leeftijd van 6 tot 35 maanden (D-QIV-004)</i>				
	Fluarix Tetra		Controle ¹	
	N=750-753	N'=742-746	N=578-579	N'=566-568
	GMT ² (95% BI)	Percentage seroconversie ² (95% BI)	GMT ² (95% BI)	Percentage seroconversie ² (95% BI)
A/H1N1	165,3 (148,6 ; 183,8)	80,2% (77,2 ; 83,0)	12,6 (11,1 ; 14,3)	3,5% (2,2 ; 5,4)
A/H3N2	132,1 (119,1 ; 146,5)	68,8% (65,3 ; 72,1)	14,7 (12,9 ; 16,7)	4,2% (2,7 ; 6,2)
B (Victoria)	92,6 (82,3 ; 104,1)	69,3% (65,8 ; 72,6)	9,2 (8,4 ; 10,1)	0,9% (0,3 ; 2,0)
B (Yamagata)	121,4 (110,1 ; 133,8)	81,2% (78,2 ; 84,0)	7,6 (7,0 ; 8,3)	2,3% (1,2 ; 3,9)
<i>Kinderen in de leeftijd van 3 tot < 18 jaar (D-QIV-003)</i>				
	Fluarix Tetra		Fluarix ³	
	N=791	N'=790	N=818	N'=818
	GMT (95% BI)	Percentage seroconversie (95% BI)	GMT (95% BI)	Percentage seroconversie (95% BI)
A/H1N1	386,2 (357,3 ; 417,4)	91,4% (89,2 ; 93,3)	433,2 (401,0 ; 468,0)	89,9% (87,6 ; 91,8)
A/H3N2	228,8 (215,0 ; 243,4)	72,3% (69,0 ; 75,4)	227,3 (213,3 ; 242,3)	70,7% (67,4 ; 73,8)
B (Victoria)	244,2 (227,5 ; 262,1)	70,0% (66,7 ; 73,2)	245,6 (229,2 ; 263,2)	68,5% (65,2 ; 71,6)
B (Yamagata)	569,6 (533,6 ; 608,1)	72,5% (69,3 ; 75,6)	224,7 (207,9 ; 242,9)	37,0% (33,7 ; 40,5)
<i>Volwassenen 18 jaar en ouder (D-QIV-008)</i>				
	Fluarix Tetra		Fluarix ³	
	N=1.809	N'=1.801	N=608	N'=605
	GMT (95% BI)	Percentage seroconversie (95% BI)	GMT (95% BI)	Percentage seroconversie (95% BI)
A/H1N1	201,1 (188,1 ; 215,1)	77,5% (75,5 ; 79,4)	218,4 (194,2 ; 245,6)	77,2% (73,6 ; 80,5)
A/H3N2	314,7 (296,8 ; 333,6)	71,5% (69,3 ; 73,5)	298,2 (268,4 ; 331,3)	65,8% (61,9 ; 69,6)
B (Victoria)	404,6 (386,6 ; 423,4)	58,1% (55,8 ; 60,4)	393,8 (362,7 ; 427,6)	55,4% (51,3 ; 59,4)
B (Yamagata)	601,8 (573,3 ; 631,6)	61,7% (59,5 ; 64,0)	386,6 (351,5 ; 425,3)	45,6% (41,6 ; 49,7)

N = Aantal personen van wie resultaten na vaccinatie aanwezig zijn (voor GMT)

N' = Aantal personen van wie resultaten voor en na vaccinatie aanwezig zijn (voor percentage seroconversie)

¹c niet-influenza controle vaccin

²resultaten van het immunogeniciteit subcohort

³ B (Yamagata) stam was niet geïncubeerd in Fluarix

Gelijktijdig gebruik met polysaccharide pneumokokkenvaccins:

In klinisch onderzoek D-QIV-010 deden 356 volwassenen mee met een leeftijd van ≥ 50 jaar met een risico op complicaties van influenza en pneumokokken. Zij kregen Fluarix Tetra en 23-valent polysaccharide-pneumokokkenvaccin (PPV23) ofwel gelijktijdig ofwel apart.

Voor alle vier de Fluarix Tetra vaccin stammen, en de zes pneumokokken serotypes (1, 3, 4, 7F, 14, en 19A) in PPV23 die waren geëvalueerd in een vooraf gespecificeerde primaire analyse, was de immuunrespons niet-inferieur tussen de twee behandelgroepen.

Gebaseerd op een beschrijvende analyse voor zes additionele pneumokokken-vaccin serotypes (5, 6B, 9V, 18C, 19F, en 23F) was de immuunrespons vergelijkbaar tussen de groepen met aparte toediening en met gelijktijdige toediening, waarbij respectievelijk 91,7% tot 100% en 90,7% tot 100% van de personen seroprotectieve antilichaam waarden ontwikkelden tegen de serotypes.

Gelijktijdig gebruik met herpes zoster-vaccin met adjuvans (Shingrix):

In klinisch onderzoek Zoster-004 werden 828 volwassenen met een leeftijd van ≥ 50 jaar gerandomiseerd voor het krijgen van 2 doses Shingrix met een tussenpoos van 2 maanden, waarbij bij de eerste dosis gelijktijdig (N=413) of niet gelijktijdig (N=415) één dosis Fluarix Tetra werd toegediend. De antilichaamrespons op elk vaccin was vergelijkbaar, of ze nu gelijktijdig of niet gelijktijdig werden toegediend. Daarnaast werd de immunologische non-inferioriteit tussen gelijktijdige en niet-gelijktijdige toediening aangetoond voor alle vier de stammen in Fluarix Tetra wat betreft HR-antilichaam-GMT's.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van acute toxiciteit, plaatselijke tolerantie, toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Dinatriumfosfaat dodecahydraat
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Kaliumchloride
Magnesiumchloride hexahydraat
 α -Tocoferyl waterstofsuccinaat
Polysorbaat 80
Octoxinol 10
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

1 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

0,5 ml suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit (type I glas) met een plunjerstop (grijs butylrubber) en een beschermdop (bromobutyl en synthetisch polyisopreen type I rubber), met of zonder injectienaalden in de volgende verpakkingsgrootten:

- met 1 injectienaald: verpakkingsgrootten van 1 of 10
- met 2 injectienaalden: verpakkingsgrootte van 1
- zonder injectienaald: verpakkingsgrootten van 1 of 10

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het vaccin voor het gebruik op kamertemperatuur laten komen.

Schudden voor gebruik.

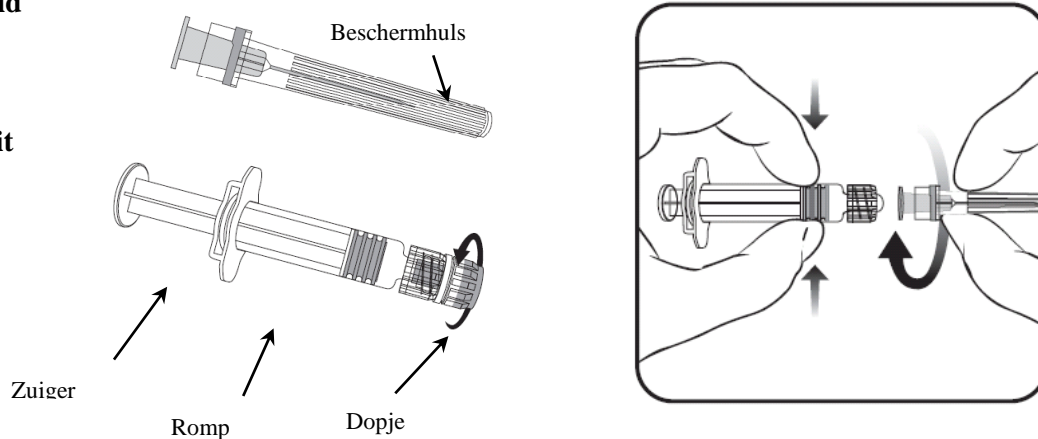
Visueel inspecteren voor toediening.

Instructies voor toediening van het vaccin in een voorgevulde spuit

Zie onderstaande afbeelding voor het bevestigen van de naald op de spuit.

Naald

Spuit



1. Houd de romp van de spuit in de ene hand (vermijd om de zuiger vast te houden) en verwijder het dopje van de spuit door het tegen de klok in te draaien.
2. Bevestig de naald op de spuit door de naald met de klok mee te draaien totdat u weerstand voelt (zie tekening).
3. Verwijder de beschermhuls van de naald, wat soms een beetje moeilijk kan zijn.
4. Dien het vaccin toe.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 122632

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 juli 2018

Datum van laatste verlenging: 4 juni 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft de rubrieken 2 en 4.4 24 juli 2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl.