1. LEGEMIDLETS NAVN

Fluarix Tetra injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte
Vaksine mot influensa (inaktivert, splittvirus)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Influensavirus (inaktivert, splittet) fra følgende stammer*:

A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-lignende stamme (A/Victoria/4897/2022, IVR-238)
15 mikrogram HA**
A/Darwin/9/2021 (H3N2)-lignende stamme (A/Darwin/6/2021, IVR-227)
15 mikrogram HA**
B/Austria/1359417/2021-lignende stamme (B/Austria/1359417/2021, BVR-26)
15 mikrogram HA**
B/Phuket/3073/2013–lignende stamme (B/Phuket/3073/2013, villtype) 15 mikrogram HA**

per 0,5 ml dose

* dyrket i befruktede egg fra friske høner
** hemagglutinin

Denne vaksinen er i samsvar med Verdens Helseorganisasjons (WHOs) anbefalinger (nordlige halvkule) og EUs anbefaling for sesongen **2023/2024**.

Fluarix Tetra kan inneholde rester av egg (som for eksempel ovalbumin, hønseproteiner), formaldehyd, gentamicinsulfat og natriumdeoksykolat som er brukt under fremstillingsprosessen (se pkt. 4.3).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon, i ferdigfylt sprøyte.
Suspensjonen er fargeløs og svakt blakket.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Fluarix Tetra er indisert for aktiv immunisering av voksne og barn fra 6 måneders alder for å forhindre influensasykdom forårsaket av de to influensa A virus-subtypene og de to hovedtypene influensa B virus i denne vaksinen (se pkt. 5.1).

Bruken av Fluarix Tetra skal baseres på offisielle anbefalinger.

Årlig revaksinering med denne vaksinen er anbefalt fordi immunitet avtar året etter vaksinasjon, og fordi sirkulerende stammer av influensavirus kan endres fra år til år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne: 0,5 ml

Pediatrisk populasjon

Barn fra 6 måneder og eldre: 0,5 ml.

Barn < 9 år, som ikke tidligere er vaksinert mot influensa, bør gis en andre dose etter et intervall på minst 4 uker.

Barn yngre enn 6 måneder: sikkerhet og effekt av Fluarix Tetra hos barn yngre enn 6 måneder er ikke etablert.

Administrasjonsmåte

Immunisering skal gis ved intramuskulær injeksjon.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

For instruksjoner vedrørende tilberedning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller komponenter som kan være tilstede i spormengde som for eksempel egg (ovalbumin, hønseproteiner), formaldehyd, gentamicinsulfat og natriumdeoksykolat.

Immunisering skal utsettes hos pasienter med febril sykdom eller akutt infeksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet
For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Det er god klinisk praksisk i forbindelse med vaksinering å se på sykehistorie (spesielt med hensyn til tidligere vaksinering og mulig forekomst av uønskede hendelser) og en klinisk undersøkelse.

Som for alle injiserbare vaksiner, bør medisinsk behandling og overvåkning finnes i beredskap dersom et anafylaktisk tilfelle skulle oppstå etter administrasjon av vaksinen.

Antistoffresponsen hos pasienter med endogen eller iatrogen immunsuppresjon kan være utilstrekkelig.

Fluarix Tetra er ikke effektiv mot alle mulige stammer av influensavirus. Fluarix Tetra er ment å gi beskyttelse mot de stammene av virus som vaksinen er laget på og for nært beslektede stammer.

Som for enhver vaksine, kan det hende at en beskyttende immunrespons ikke oppnås hos alle som blir vaksinert.

Fluarix Tetra skal ikke under noen omstendigheter administreres intravaskulært.

Som med andre vaksiner som administreres intramuskulært, skal Fluarix Tetra gis med forsiktighet til individer med trombocytopeni eller andre koagulasjonsforstyrrelser siden blødning kan oppstå etter en intramuskulær administrasjon hos disse personene.

Synkope (besvimelse) kan forekomme etter, eller til og med før, enhver vaksinering spesielt hos ungdom som en psykisk reaksjon på injeksjonen. Dette kan etterfølges av flere nevrologiske tegn som forbigående visuelle forstyrrelser, parestesi og tonisk-kloniske bevegelser i ben og/eller armer når man kommer til seg selv igjen. Det er viktig at prosedyrer er på plass slik at man unngår skader ved besvimelser.

Interferens med serologisk testing
Se pkt. 4.5.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

Dette legemidlet inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per dose, dvs. så godt som «kaliumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Fluarix Tetra kan gis samtidig med pneumokokk polysakkaridvaksiner hos personer som er 50 år eller eldre (se pkt. 5.1).

Fluarix Tetra kan gis samtidig med vaksine mot helvetesild (med adjuvans)(Shingrix) (se pkt. 5.1).

Hvis Fluarix Tetra skal gis samtidig med en annen injiserbar vaksine, bør vaksinene alltid gis på separate injeksjonssteder.

Hyppighet av smerte på injeksjonsstedet rapportert av personer vaksinert samtidig med inaktivert kvadrivalent influensavaksine (Fluarix Tetra) og 23-valent pneumokokk polysakkaridvaksine (PPV23) er tilsvarende den observert med PPV23 alene, og høyere sammenlignet med Fluarix Tetra alene.

Insidens av tretthet, hodepine, myalgi, artralgi, gastrointestinale symptomer (inkludert kvalme, oppkast, diaré og/eller magesmerte) og skjelving som er rapportert av personer vaksinert samtidig med Fluarix Tetra og Shingrix er høyere sammenlignet med Fluarix Tetra alene.

Etter influensavaksinasjon, har det vært observert falske positive resultater på serologiske prøver på antistoff mot HIV-1, Hepatitt C og spesielt HTLV-1 undersøkt med ELISA-metoden. Western Blot-teknikken avkrefter disse falske positive ELISA-testresultatene. Disse forbigående falske positive reaksjonene kan skyldes IgM respons forårsaket av vaksinen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Inaktiverte influensavaksiner kan brukes i alle stadier av graviditeten. Det finnes mer sikkerhetsdata tilgjengelig for andre og tredje trimester sammenlignet med første trimester; Data for bruk av inaktiverte influensavaksiner i verden indikerer imidlertid ingen skader på foster og svangerskap som kan skyldes vaksinen.

Amming

Fluarix Tetra kan brukes under amming.

Fertilitet

Ingen fertilitetsdata er tilgjengelige.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fluarix Tetra har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Kliniske studier

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den hyppigst rapporterte lokale bivirkningen etter vaksinering i alle aldersgrupper var smerte på injeksjonsstedet (15,6 % til 40,9 %).

Hos voksne fra 18 års alder og over, var de hyppigst rapporterte generelle bivirkningene etter vaksinering fatigue (11,1 %), hodepine (9,2 %) og myalgi (11,8 %).

Hos personer fra 6 til 17 år, var de hyppigst rapporterte generelle bivirkningene etter vaksinering fatigue (12,6 %), myalgi (10,9 %) og hodepine (8,0 %).

Hos personer fra 3 til 5 år, var de hyppigst rapporterte generelle bivirkningene etter vaksinering døsighet (9,8 %) og irritabilitet (11,3 %).

Hos personer fra 6 måneder til 3 år, var de hyppigst rapporterte generelle bivirkningene etter vaksinering irritabilitet/oppbrakthet (14,9 %) og tap av appetitt (12,9 %).

Tabulert liste over bivirkninger

Bivirkninger rapportert for Fluarix Tetra i de forskjellige aldersgruppene er listet opp per dose etter følgende frekvenskategorier:

Svært vanlige (≥ 1/10)
Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)
Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)
Sjeldne (≥ 1/10000 to < 1/1000)
Svært sjeldne (< 1/10000)

Voksne
En klinisk studie med Fluarix Tetra hos voksne har evaluert insidens av bivirkninger hos personer ≥ 18 år som fikk en dose av Fluarix Tetra (N = 3036) eller Fluarix (trivalent influensavaksine) (N = 1010).

Følgende bivirkninger per dose har blitt rapportert:

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkninger
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet[1]
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Gastrointestinale symptomer (inkludert kvalme, oppkast, diaré og/eller abdominal smerte)
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Svetting[2]
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Myalgi
	Vanlige	Artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Smerte på injeksjonsstedet, fatigue
	Vanlige	Rødhet på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet, skjelving, feber, hardhet på injeksjonsstedet[2]
	Mindre vanlige	Hematom på injeksjonsstedet[1], pruritus på injeksjonsstedet[1]

[1]Rapportert som uønsket bivirkning
[2]Rapportert i tidligere Fluarix-studier

Barn fra 6 måneder til < 18 år

To kliniske studier evaluerte reaktogenisitet og sikkerhet av Fluarix Tetra hos barn som fikk minst en dose av Fluarix Tetra eller en kontrollvaksine.

En studie inkluderte barn fra 3 til < 18 års alder som fikk Fluarix Tetra (N = 915) eller Fluarix (N = 912). Den andre studien inkluderte barn fra 6 til < 36 måneders alder som fikk Fluarix Tetra (N= 6006) eller en ikke-influensavaksine som kontroll (N = 6012) (se pkt. 5.1).

Følgende bivirkninger per dose har blitt rapportert:

System organklasse	Bivirkninger	Frekvens		
		6 til < 36 (måneder)	3 til < 6 (år)	6 til < 18 (år)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Tap av appetitt	Svært vanlige	Vanlige	N/A
Psykiatriske lidelser	Irritabilitet/oppbrakthet	Svært vanlige	Svært vanlige	N/A
Nevrologiske sykdommer	Døsighet	Svært vanlige	Vanlige	N/A
	Hodepine	N/A	N/A	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Gastrointestinale symptomer (inkludert kvalme, diaré, oppkast og/eller abdominal smerte)	N/A	N/A	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett[1]	N/R	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi	N/A	N/A	Svært vanlige
	Artralgi	N/A	N/A	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på	Feber (≥ 38.0 °C)	Vanlige	Vanlige	Vanlige
	Fatigue	N/A	N/A	Svært vanlige

administrasjonsstedet	Smerte på injeksjonsstedet	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
	Rødhet på injeksjonsstedet	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
	Hevelse på injeksjonsstedet	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
	Skjelving	N/A	N/A	Vanlige
	Pruritus på injeksjonsstedet[1]	N/R	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Hardhet på injeksjonsstedet[2]	N/A	Vanlige	Vanlige

N/A = Ikke undersøkt i denne aldersgruppen
N/R = Ikke rapportert
[1]Rapportert som uønsket bivirkning
[2]Rapportert i tidligere Fluarix-studier

Data etter markedsføring

Følgende bivirkninger har blitt observert for Fluarix og/eller Fluarix Tetra under overvåkning etter markedsføring[1].

System organklasse	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Sjeldne	Forbigående lymfadenopati
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Allergiske reaksjoner (inkludert anafylaktiske reaksjoner)
Nevrologiske sykdommer	Sjeldne	Nevritt, akutt disseminert encefalomyelitt, Guillain-Barré syndrom[2]
Hud- og underhudssykdommer	Sjeldne	Urtikaria, pruritus, erytem, angiøedem
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Sjeldne	Influensalignende sykdom, ubehag

[1]Tre av influensastammene i Fluarix er inkludert i Fluarix Tetra.
[2]Spontane rapporter av Guillain-Barré syndrom har blitt mottatt etter vaksinering med Fluarix og Fluarix Tetra; Imidlertid har ingen kausal sammenheng mellom vaksinering og Guillain-Barré syndrom blitt etablert.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er usannsynlig at overdosering har noen uheldig virkning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Influensavaksiner, ATC-kode J07BB02

Virkningsmekanisme

Fluarix Tetra gir aktiv immunisering mot fire influensavirusstammer (to type A-subtyper og to hovedtyper B-) i vaksinen.

Fluarix Tetra induserer humorale antistoffer mot hemaglutininene. Disse antistoffene nøytraliserer influensavirus.

Spesifikke nivåer av hemaglutinin-inhiberende (HI) antistofftiter etter vaksinering med inaktivert influensavirusvaksiner har ikke blitt korrelert med beskyttelse mot influensasykdom, men HI-antistoff titer har blitt brukt som et mål på vaksineaktivitet. I noen humane «challenge»-studier har HI-antistoff titer på ≥ 1:40 blitt assosiert med beskyttelse mot influensasykdom i opptil 50 % av forsøkspersonene.

Farmakodynamiske effekter

Effekt hos barn ved 6-35 måneders alder:

Effekten av Fluarix Tetra ble evaluert i en klinisk studie D-QIV-004, en randomisert, observatør-blind, ikke influensavaksine-kontrollert studie utført under influensasesongene 2011 til 2014. Friske frivillige fra 6 til 35 måneders alder ble randomisert (1:1) for å få Fluarix Tetra (N = 6006) eller en ikke-influensa kontrollvaksine (N = 6012). Disse fikk administrert 1 dose (i tilfeller med tidligere influensavaksinering) eller 2 doser, med omtrent 28 dagers mellomrom.

Effekt av Fluarix Tetra ble evaluert for forhindring av revers transkriptase-polymerase kjedereaksjon (RT-PCR)-bekreftet influensa A og/eller B-sykdom (moderat til alvorlig og for alle alvorlighetsgrader) grunnet enhver sesonginfluensastamme. Med oppstart 2 uker etter vaksinering og frem til slutten av influensasesongen (omtrent 6 måneder senere), ble utstryk fra neseprøver samlet inn etter et influensalignende tilfelle, og testet for influensa A og/eller B ved RT-PCR. Alle RT-PCR-positive prøver ble videre testet for levedyktighet i cellekultur og for å bestemme om virusstammene tilsvarte de i vaksinen.

Fluarix Tetra møtte de forhåndsdefinerte kriteriene for primær og sekundær vaksineeffektmål oppgitt i Tabell 1.

Tabell 1: Fluarix Tetra: Angrepsrate og vaksineeffekt hos barn fra 6-35 måneders alder (ATP (according to protocol) kohort for effekt – tid til utfall)

	Fluarix Tetra			**Aktiv sammenligning[1]**			**Vaksineeffekt**	
	N[2]	**n[3]**	**Angrepsrate (n/N) (%)**	**N[2]**	**n[3]**	**Angrepsrate (n/N) (%)**	**%**	**KI**
Influensa - enhver alvorlighetsgrad[6]								
RT-PCR bekreftet	5707	344	6,03	5697	662	11,62	49,8	41,8; 56,8[4]
Kultur bekreftet	5707	303	5,31	5697	602	10,57	51,2	44,1; 57,6[5]
Kultur bekreftet at vaksine matchet stammer	5707	88	1,54	5697	216	3,79	60,1	49,1; 69,0[5]
Moderat til alvorlig influensa[7]								
RT-PCR bekreftet	5707	90	1,58	5697	242	4,25	63,2	51,8; 72,3[4]
Kultur bekreftet	5707	79	1,38	5697	216	3,79	63,8	53,4; 72,2[5]
Kultur bekreftet at vaksine matchet stammer	5707	20	0,35	5697	88	1,54	77,6	64,3; 86,6[5]
Nedre luftveissykdommer RT-PCR bekreftet	5707	28	0,49	5697	61	1,07	54,0	28,9; 71,0[5]
Akutt otitis media RT PCR-bekreftet	5707	12	0,21	5697	28	0,49	56,6	16,7; 78,8[5]

KI: Konfidensintervall

[1]Barn fikk alderstilpasset ikke-influensakontrollvaksine

[2]Antall personer inkludert i ATP-kohort for effekt – tid til utfall. Denne kohorten inkluderte personer som møtte alle valgte kriteriene, som ble fulgt opp for effekt og etterkom studieprotokollen helt frem til episoden.
[3]Antall personer som rapporterte minst ett tilfelle i rapporteringsperioden
[4]2-sidet 97,5 % konfidensintervall
[5]2-sidet 95 % konfidensintervall
[6]Influensasykdom av enhver alvorlighetsgrad ble definert som en episode av influensalignende sykdom (ILI, dvs. feber ≥ 38 °C med noe av følgende: hoste, rennende nese, tett nese, eller pustevansker) eller en konsekvens av influensavirusinfeksjon [akutt otitis media (AOM) eller nedre luftveissykdommer (LRI)].
[7]Moderat til alvorlig influensa var en undergruppe av influensasykdom, med noe av følgende: feber > 39 °C, legediagnostisert AOM, legediagnostisert nedre luftveisinfeksjon, legediagnostisert alvorlige ekstra-pulmonære komplikasjoner, hospitalisering på intensivavdelingen, eller behov for tillegg av oksygen for mer enn 8 timer.

Tilleggsanalyser ble utført på «Total Vaccinated Cohort» inkludert 12018 forsøkspersoner (N = 6006 for Fluarix Tetra, N = 6012 for kontroll). Fluarix Tetra var effektiv for å forhindre moderat til alvorlig influensa forårsaket av hver av de 4 stammene (Tabell 2), selv da det var signifikant antigen mismatch med 2 av vaksinestammene (A/H3N2 og B/Victoria).

Tabell 2: Fluarix Tetra: Angrepsrater og vaksineeffekt for RT-PCR-bekreftet moderat til alvorlig influensasykdom av influensa A subtyper og influensa B-linjer hos barn 6-35 måneder gamle («Total Vaccinated Cohort»)

	Fluarix Tetra			**Aktiv sammenligning[1]**			**Vaksineeffekt**	
Stamme	**N[2]**	**n[3]**	**Angrepsrate (n/N) (%)**	**N[2]**	**n[3]**	**Angrepsrate (n/N) (%)**	**%**	**95 % KI**
A								
H1N1[4]	6006	13	0,22	6012	46	0,77	72,1	49,9; 85,5
H3N2[5]	6006	53	0,88	6012	112	1,86	52,7	34,8; 66,1
B								
Victoria[6]	6006	3	0,05	6012	15	0,25	80,1	39,7; 95,4
Yamagata[7]	6006	22	0,37	6012	73	1,21	70,1	52,7; 81,9

KI: Konfidensintervall
[1]Spedbarn fikk alderstilpasset ikke-influensakontrollvaksine
[2]Antall personer inkludert i «Total Vaccinated Cohort»
[3]Antall personer som rapporterte minst ett tilfelle i rapporteringsperioden
[4 til 7]Antall antigen mismatch-stammer var henholdsvis 84,8 %, 2,6 %, 14,3 % og 66,6 % for A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria, og B/Yamagata.

I tillegg, for RT-PCR-bekreftede tilfeller av enhver alvorlighet, reduserte Fluarix Tetra risiko for legebesøk med 47 % (relativ risiko (RR): 0,53 [95 % CI: 0,46; 0,61], d.v.s. 310 mot 583 besøk) og til legevakt med 79 % (RR: 0,21 [95 % CI: 0,09; 0,47], d.v.s. 7 mot 33 besøk). Bruk av antibiotika ble redusert med 50 % (RR: 0,50 [95 % CI: 0,42; 0,60], d.v.s. 172 mot 341 personer.

Effekt hos voksne 18-64 års alder

En klinisk studie utført på mer enn 7600 forsøkspersoner i Tsjekkia og Finland evaluerte effekten av Fluarix til å forhindre kultur-bekreftede influensatilfeller for A og/eller B for vaksine antigen-matchende stammer.

Forsøkspersoner ble monitorert for influensalignende sykdom som ble bekreftet ved kultur (se tabell 3 for resultater). Influensalignende sykdom ble definert som minst et generelt symptom (feber ≥ 37,8 °C og/eller myalgi) og minst ett luftveissymptom (hoste og/eller sår hals).

Tabell 3: Angrepsrater og vaksineeffekt mot sykdom assosiert med evidens for influensa A- eller B-infeksjon hos voksne mellom 18 til 64 års alder («Total Vaccinated Cohort»)

			Angrepsrater (n/N)[1]	Vaksineeffekt (95 % KI[2])		
	N	n	%	%	LL[3]	UL[4]
Antigen-matchet, kultur-bekreftet influensa[5]						
Fluarix	5103	49	1,0	66,9	51,9	77,4
Placebo	2549	74	2,9	-	-	-
Alle kulturbekreftede influensa (matchet, ikke-matchet og ikke-typet)[6]						
Fluarix	5103	63	1,2	61,6	46,0	72,8
Placebo	2549	82	3,2	-	-	-

[1]n/N: Antall tilfeller/total antall forsøkspersoner
[2]KI: Konfidensintervall
[3]LL: Nedre grense
[4]UL: Øvre grense
[5]Det var ingen vaksine-matchet kultur-bekreftede tilfeller av A/New Caledonia/20/1999 (H1N1) eller B/Malaysia/2506/2004 influensastammer med Fluarix eller placebo
[6]Av de 22 tilleggstilfellene, var 18 ikke-matchet og 4 var ikke-typet; 15 av de 22 tilfellene var A (H3N2) (11 tilfeller med Fluarix og 4 tilfeller med placebo).

I denne studien ble også immunogenisitet evaluert.

Tabell 4: GMT og serokonversjonrater etter vaksinering

Voksne 18 år til 64 år	Fluarix[1] N=291
	GMT (95 % KI)
A/H1N1	541,0 (451,0;649,0)
A/H3N2	133,2 (114,6;154,7)
B (Victoria)	242,8 (210,7;279,7)
	Serokonversjonsrate (95 % KI)
A/H1N1	76,3 % (71,0;81,1)
A/H3N2	73,9 % (68,4;78,8)
B (Victoria)	85,2 % (80,6;89,1)

KI: Konfidensintervall
[1]Inneholder A/H1N1, A/H3N2 and B (Victoria-linje)

Serobeskyttelsesrater etter vaksinering var 97,6 % mot A/H1N1, 86,9 % mot A/H3N2 og 96,2 % mot B (Victoria).

Immunogensitet hos barn og voksne:

Immunogenisitet av Fluarix Tetra ble evaluert i henhold til HI «Geometric mean antibody titre/Geometrisk gjennomsnittlig antistofftiter» (GMT) 28 dager etter siste dose (barn) eller dag 21 (voksne) og HI-serokonversjonsrate (4 ganger økning i «reciprocal» titer eller endring fra ikke-detekterbare [< 10] til «reciprocal» titer på ≥ 40).

I studie D-QIV-004 (barn 6-35 måneder), ble evalueringen utført i en sub-cohort med 1332 barn (753 i Fluarix Tetra-gruppen og 579 i kontrollgruppen). Resultatene er presentert i Tabell 5.

Effekten av et 2-dose primærvaksinasjonskjema i D-QIV-004 ble evaluert ved å vurdere immunrespons etter revaksinering ett år senere med 1 dose Fluarix Tetra i studien D-QIV-009. Denne studien viste at 7 dager etter vaksinering, hadde immunhukommelse hos barn fra 6 til 35 måneders alder blitt fremkalt for alle fire vaksinestammene.

Immunogen «non-inferiority» av Fluarix Tetra ble vurdert mot Fluarix hos barn i studie D-QIV-003 (omtrent 900 barn 3 < 18 års alder i hver behandlingsgruppe som fikk en eller to doser av en av vaksinene) og voksne i studie D-QIV-008 (omtrent 1800 forsøkspersoner fra 18 års alder og eldre fikk 1 dose Fluarix Tetra og omtrent 600 forsøkspersoner fikk 1 dose Fluarix). I begge studier utviste Fluarix Tetra en immunrespons mot de tre stammene til felles som var non-inferior til Fluarix og en høyere immunrespons mot B-stammen som i tillegg finnes i Fluarix Tetra. Resultatene er presentert i Tabell 5.

Tabell 5: Fluarix Tetra: GMT og serokonversjonsrate (SCR) hos barn (6-35 måneder; 3 til < 18 år) og voksne fra 18 år eller eldre (ifølge Protocol Cohort) etter vaksinering

Barn fra 6 til 35 måneders alder (D-QIV-004)				
	Fluarix Tetra		**Kontroll[1]**	
	N=750-753	**N'=742-746**	**N=578-579**	**N'=566-568**
	GMT[2] (95% KI)	**Serokonversjonsrate[2] (95% KI)**	**GMT[2] (95% KI)**	**Serokonversjonsrate[2] (95 % KI)**
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)
Barn 3 til < 18 år (D-QIV-003)				
	Fluarix Tetra		**Fluarix[3]**	
	N=791	**N'=790**	**N=818**	**N'=818**
	GMT (95 % KI)	**Serokonversjonsrate (95 % KI)**	**GMT (95% KI)**	**Serokonversjonsrate (95 % KI)**
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)
Voksne fra 18 år eller eldre (D-QIV-008)				
	Fluarix Tetra		**Fluarix[3]**	
	N=1809	**N'=1801**	**N=608**	**N'=605**
	GMT (95 % KI)	**Serokonversjonsrate (95 % KI)**	**GMT (95% KI)**	**Serokonversjonsrate (95 % KI)**
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)

KI: Konfidensintervall

N = Antall forsøkspersoner med post-vaksineringsresultater tilgjengelige (for GMT)

N' = Antall forsøkspersoner med både pre- og post-vaksineringsresultater tilgjengelige (for SCR)

[1]ikke-influensa kontrollvaksine

[2]Resultater fra immunogenisitet subcohort

[3]B (Yamagata) -stamme var ikke inkludert i Fluarix

Samtidig administrering med pneumokokk polysakkaridvaksine:

I klinisk studie D-QIV-010 som involverte 356 voksne ≥ 50 års alder som var i risiko for influensakomplikasjoner og pneumokokksykdom, fikk forsøkspersoner Fluarix Tetra og 23-valent pneumokokk polysakkaridvaksine (PPV23) enten samtidig eller separat. For alle fire Fluarix Tetra vaksinestammer og de seks pneumokokk-serotypene (1, 3, 4, 7F, 14, og 19A) i PPV23 evaluert i de prespesifiserte primære analysene, var immunresponsen non-inferior mellom de to behandlingsgruppene. Basert på en deskriptiv analyse for ytterligere seks pneumokokk-vaksineserotyper (5, 6B, 9V, 18C, 19F, og 23F), var immunresponsen sammenlignbar mellom gruppene, med henholdsvis 91,7 % til 100 % og 90,7 %-100 % av forsøkspersoner som oppnådde serobeskyttende antistoffnivåer mot disse serotypene i gruppene som fikk henholdsvis separat og samtidig administrering.

Samtidig administrering med vaksine mot helvetsild (med adjuvans) (Shingrix):

I den kliniske studien Zoster-004, ble 828 voksne ≥ 50 års alder randomisert til å få 2 doser av Shingrix med 2 måneders mellomrom, administrert enten samtidig med én dose av Fluarix Tetra ved første dose (N=413) eller ikke samtidig (N=415). Antistoffresponsene til hver av vaksinene var lik, uavhengig av om de ble gitt samtidig eller ikke samtidig. Videre ble det vist immunologisk non-inferiority mellom samtidig og ikke samtidig administrering for alle fire stammene inkludert i Fluarix Tetra når det gjelder HI antistoff GMTer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke aktuelt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av akutt toksisitet, lokal toleranse, toksisitetstester ved gjentatt dosering og reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumklorid, dinatriumfosfatdodekahydrat, kaliumdihydrogenfosfat, kaliumklorid, magnesiumkloridheksahydrat, α-tokoferylhydrogensuksinat, polysorbat 80, oktoksinol 10 og vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

1 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,5 ml injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte (type I glass) med stempelpropp (grå butylgummi) og en topphette (brombutyl og syntetisk polyisopren type I gummi) med eller uten kanyler i følgende pakningsstørrelser:

- med 1 kanyle: pakningsstørrelser på 1 eller 10
- med 2 kanyler: pakningsstørrelse på 1
- uten kanyle: pakningsstørrelser på 1 eller 10

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

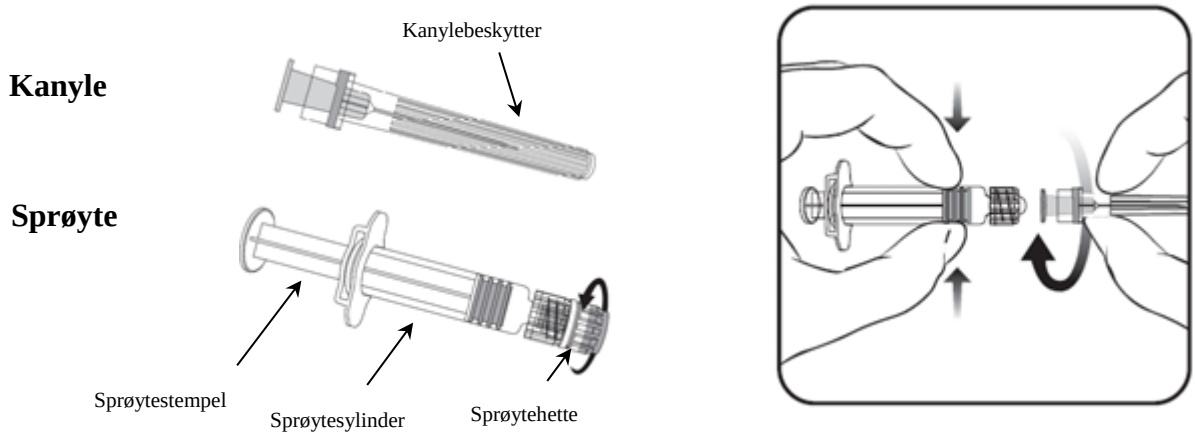
6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Vaksinen skal ha romtemperatur før bruk.

Ristes før bruk. Vaksinen skal inspiseres visuelt før administrering.

Instruksjon for administrering av vaksine i ferdigfylt sprøyte

For å feste kanylen til sprøyten, referer til bilde under.



1. Hold sprøytesylinderen i en hånd (unngå å holde på sprøytestempelet), skru av sprøytehetten ved å vri den mot klokken.
2. For å feste kanylen til sprøyten, vri kanylen på sprøyten med klokken til den er godt festet (se bilde).
3. Fjern kanylebeskytteren, som i enkelte tilfeller kan sitte litt hardt.
4. Administrer vaksinen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GlaxoSmithKline AS
Postboks 180 Vinderen
0319 Oslo
Tlf: 22 70 20 00

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

18-12139

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26.06.2018

Dato for siste fornyelse: 04.06.2019

10. OPPDATERINGSDATO

14.08.2023