

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Fluarix Tetra suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
cepivo proti gripi z delci virionov, inaktivirano

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Sevi* virusa influence (inaktivirani, razcepljeni):

15 mikrogramov HA** seva **A/Victoria/4897/2022, IVR-238, ki je podoben sevu A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09**

15 mikrogramov HA** seva **A/Darwin/6/2021, IVR-227, ki je podoben sevu A/Darwin/9/2021 (H3N2)**

15 mikrogramov HA** seva **B/Austria/1359417/2021, BVR-26, ki je podoben sevu B/Austria/1359417/2021**

15 mikrogramov HA** seva **B/Phuket/3073/2013, divji tip, ki je podoben sevu B/Phuket/3073/2013**

na 0,5 ml odmerok

* razmnoženi na oplojenih kokošjih jajc iz zdravih piščančjih jat

** hemaglutinin

Cepivo ustreza priporočilom Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) (za severno poloblo) in priporočilom Evropske unije za sezono **2023/2024**.

Cepivo Fluarix Tetra lahko vsebuje sledove jajc (kot so ovalbumin, piščančji proteini), formaldehid, gentamicinijev sulfat in natrijev deoksiholat, ki se uporabljajo med postopkom izdelave (glejte poglavje 4.3).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Suspenzija je brezbarvna in rahlo opalescentna.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Fluarix Tetra je indicirano za aktivno imunizacijo odraslih in otrok, starejših od 6 mesecev, za preprečevanje gripe, ki jo povzročajo dva podtipa virusa influence A in dve liniji virusa influence B, ki jih cepivo vsebuje (glejte poglavje 5.1).

Cepivo Fluarix Tetra je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

Zaradi upadanja imunosti v letu po cepljenju in ker se krožeči sevi virusa gripe iz leta v leto lahko spreminjajo, se priporoča vsakoletno ponovno cepljenje s cepivom proti gripi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli: 0,5 ml

Pediatrična populacija

Otroci, starejši od 6 mesecev: 0,5 ml.

Otroke, mlajše od 9 let, ki predhodno še niso bili cepljeni proti gripi, je treba cepiti še z drugim odmerkom. Med obema odmerkoma morajo miniti najmanj 4 tedni.

Otroci, stari manj kot 6 mesecev: varnost in učinkovitost cepiva Fluarix Tetra pri otrocih, starih manj kot 6 mesecev nista bili dokazani.

Način uporabe

Cepivo je treba injicirati intramuskularno.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Za navodila glede priprave cepiva pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali katero koli sestavino, ki bi lahko bila prisotna v sledovih, kot so jajca (ovalbumin, piščančji proteini), formaldehid, gentamicinijev sulfat in natrijev deoksiholat.

Cepljenje je treba odložiti pri osebah z vročinsko boleznijo ali akutno okužbo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Dobra klinična praksa je, da se pred cepljenjem opravi pregled zdravstvene anamneze (zlasti glede predhodnih cepljenj in možnega pojava neželenih učinkov) in klinični pregled.

Pri cepljenju je, tako kot pri vseh cepivih, ki se jih injicira, treba zagotoviti ustrezno obliko zdravljenja in zdravniškega nadzora, ki morata biti v primeru pojava anafilaktične reakcije po cepljenju nemudoma na voljo.

Pri bolnikih z endogeno ali iatrogeno zmanjšanim imunskim odzivom je protitelesni odziv lahko nezadosten.

Cepivo Fluarix Tetra ni učinkovito proti vsem obstoječim sevom virusa gripe. Cepivo Fluarix Tetra je namenjeno zagotavljanju zaščite proti tistim sevom virusa, iz katerih je narejeno in bližnje sorodnim sevom.

Kot druga cepiva tudi to cepivo morda ne bo izzvalo zaščitnega imunskega odziva pri vseh cepljenih osebah.

Cepiva Fluarix Tetra ne smete nikoli dati intravaskularno.

Kot druga cepiva za intramuskularno uporabo je tudi cepivo Fluarix Tetra treba uporabljati previdno pri osebah s trombocitopenijo ali katerokoli motnjo strjevanja krvi, saj se pri teh osebah po dajanju cepiva v mišico lahko pojavi krvavitev.

Po vsakem cepljenju ali celo pred njim se lahko pojavi sinkopa (omedlevica), zlasti pri mladostnikih, kot psihološki odziv na injiciranje z iglo. To lahko spremljajo različni nevrološki znaki, npr. prehodna motnja vida, parestezije in tonično-klonični gibi udov med okrevanjem. Pomembno je zagotoviti ukrepe za preprečitev poškodb v primeru omedlevice.

Interferenca s serološkim testiranjem

Glejte poglavje 4.5.

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez kalija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Cepivo Fluarix Tetra se lahko daje sočasno s pnevmokoknimi polisaharidnimi cepivi pri odraslih, starih 50 let in več (glejte poglavje 5.1).

Cepivo Fluarix Tetra se lahko daje sočasno s cepivom proti herpesu zostru z adjuvansom (cepivo Shingrix) (glejte poglavje 5.1).

Če je treba cepivo Fluarix Tetra dati hkrati s kakšnim drugim cepivom za injiciranje, je treba cepivi vedno injicirati na dveh različnih mestih.

Pogostnost poročanja bolečine na mestu injiciranja pri osebah, ki so bile sočasno cepljene z inaktiviranim štirivalentnim cepivom proti gripi (cepivo Fluarix Tetra) in 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom (PPV23), je podobna pogostnosti opaženi pri cepljenju le s cepivom PPV23 in je višja kot pri cepljenju le s cepivom Fluarix Tetra.

Incidenca utrujenosti, glavobola, mialgije, artralgijskega, gastrointestinalnih simptomov (vključno z navzeo, bruhanjem, drisko in/ali abdominalno bolečino) in drgetanja, ki so jo poročali pri osebah, ki so bile sočasno cepljene s cepivom Fluarix Tetra in cepivom Shingrix, je višja v primerjavi z incidenco pri cepljenju le s cepivom Fluarix Tetra.

Po cepljenju proti gripi so poročali o lažno pozitivnih rezultatih seroloških testiranj na osnovi ELISA metode za odkrivanje protiteles proti HIV1, hepatitisu C in še posebej HTLV1. Western blot tehnika je lažno pozitivne rezultate ELISA testov ovrgla. Prehodno lažno pozitivne reakcije so lahko posledica IgM odziva na cepivo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Inaktivirano cepivo proti gripi se lahko uporablja v vseh stadijih nosečnosti. V primerjavi s prvim trimesečjem so za drugo in tretje trimesečje na voljo obširnejše zbirke podatkov. Vendar pa podatki iz celega sveta, pridobljeni po uporabi inaktiviranih cepiv proti gripi, ne kažejo neželenih učinkov cepiva na plod ali mater.

Dojenje

Cepivo Fluarix Tetra se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Podatkov o plodnosti ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo Fluarix Tetra nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Klinična preskušanja

Povzetek varnostnega profila

Pri vseh starostnih skupinah je bil najpogosteje poročan lokalni neželeni učinek po cepljenju bolečina na mestu injiciranja (15,6 % do 40,9 %).

Pri odraslih, starih 18 let in več, so bili najpogosteje poročani splošni neželeni učinki po cepljenju utrujenost (11,1 %), glavobol (9,2 %) in mialgija (11,8 %).

Pri osebah, starih od 6 do 17 let, so bili najpogosteje poročani splošni neželeni učinki po cepljenju utrujenost (12,6 %), mialgija (10,9 %) in glavobol (8,0 %).

Pri otrocih, starih od 3 do 5 let, sta bila najpogosteje poročana splošna neželena učinka po cepljenju zaspanost (9,8 %) in razdražljivost (11,3 %).

Pri osebah, starih od 6 mesecev do 3 leta, sta bila najpogosteje poročana splošna neželena učinka po cepljenju razdražljivost/razburjenost (14,9 %) in izguba apetita (12,9 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, poročani pri cepivu Fluarix Tetra pri različnih starostnih skupinah, so navedeni na odmerkih v skladu z naslednjimi kategorijami pogostnosti:

Zelo pogosti	($\geq 1/10$)
Pogosti	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Občasni	($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Redki (≥1/10 000 do <1/1000)
 Zelo redki (<1/10 000)

Odrasli

V kliničnih preskušanjih s cepivom Fluarix Tetra pri odraslih so ocenili incidenco neželenih učinkov pri osebah starih ≥ 18 let, ki so prejele en odmerek cepiva Fluarix Tetra (N=3036) ali cepiva Fluarix (trivalentno cepivo proti gripi) (N=1010).

Poročani so bili naslednji neželeni učinki na odmerek:

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni živčevja	Pogosti	Glavobol
	Občasni	Omotica ¹
Bolezni prebavil	Pogosti	Gastrointestinalni simptomi (vključno z navzeo, bruhanjem, diareo, in/ali bolečinami v trebuhu)
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	Znojenje ²
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	Mialgija
	Pogosti	Artralgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	Bolečina na mestu injiciranja, utrujenost
	Pogosti	Rdečina na mestu injiciranja, oteklina na mestu injiciranja, drgetanje, zvišana telesna temperatura, induracija na mestu injiciranja ²
	Občasni	Hematom na mestu injiciranja ¹ , srbenje na mestu injiciranja ¹

¹Poročani kot spontani neželeni učinki

²Poročani v predhodnih preskušanjih s cepivom Fluarix

Otroci, stari od 6 mesecev do < 18 let

V dveh kliničnih študijah so ocenjevali reaktogenost in varnost cepiva Fluarix Tetra pri otrocih, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Fluarix Tetra ali kontrolnega cepiva.

V eno klinično študijo so bili vključeni otroci, stari od 3 do < 18 let, ki so prejeli ali cepivo Fluarix Tetra (N = 915) ali cepivo Fluarix (N = 912). V drugo klinično študijo so bili vključeni otroci, stari od 6 do < 36 mesecev, ki so prejeli ali cepivo Fluarix Tetra (N = 6006) ali kontrolno cepivo (cepivo, ki ni cepivo proti gripi) (N = 6012) (glejte poglavje 5.1).

Poročani so bili naslednji neželeni učinki na odmerek:

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost		
		od 6 do < 36 (mesecev)	od 3 do < 6 (let)	od 6 do < 18 (let)
Presnovne in prehranske motnje	Izguba apetita	Zelo pogosti	Pogosti	N/A
Psihiatrične motnje	Razdražljivost/razburjenost	Zelo pogosti	Zelo pogosti	N/A

Bolezni živčevja	Zaspanost	Zelo pogosti	Pogosti	N/A
	Glavobol	N/A	N/A	Pogosti
Bolezni prebavil	Gastrointestinalni simptomi (vključno z navzeo, diareo, bruhanjem in/ali bolečinami v trebuhu)	N/A	N/A	Pogosti
Bolezni kože in podkožja	Izpuščaj ¹	N/R	Občasni	Občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Mialgija	N/A	N/A	Zelo pogosti
	Artralgija	N/A	N/A	Pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zvišana telesna temperatura ($\geq 38,0$ °C)	Pogosti	Pogosti	Pogosti
	Utrujenost	N/A	N/A	Zelo pogosti
	Bolečina na mestu injiciranja	Zelo pogosti	Zelo pogosti	Zelo pogosti
	Rdečina na mestu injiciranja	Zelo pogosti	Zelo pogosti	Zelo pogosti
	Oteklina na mestu injiciranja	Pogosti	Zelo pogosti	Zelo pogosti
	Drgetanje	N/A	N/A	Pogosti
	Srbenje na mestu injiciranja ¹	N/R	Občasni	Občasni
	Induracija na mestu injiciranja ²	N/A	Pogosti	Pogosti

N/A=niso bili organizirano zbirani v tej starostni skupini

N/R=ni bilo poročano

¹Poročani kot spontani neželeni učinki

²Poročani v predhodnih študijah s cepivom Fluarix

Podatki iz obdobja trženja

Med spremljanjem cepiva Fluarix in/ali Fluarix Tetra po pridobitvi dovoljenja za promet so opazili naslednje neželene učinke¹.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Redki	Prehodna limfadenopatija
Bolezni imunskega sistema	Redki	Alergijske reakcije (vključno z anafilaktičnimi reakcijami)
Bolezni živčevja	Redki	Nevritis, akutni diseminirani encefalomyelitis, Guillain-Barréjev sindrom ²
Bolezni kože in podkožja	Redki	Urtikarija, pruritus, eritem, angioedem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Redki	Bolezen podobna gripi, splošno slabo počutje

¹Trije sevi virusa gripe, ki jih vsebuje cepivo Fluarix, so vključeni v cepivo Fluarix Tetra.

²Po cepljenju s cepivom Fluarix in cepivom Fluarix Tetra so bila prejeta spontana poročila o Guillain-Barréjevem sindromu; vendar vzročna povezava med cepljenjem in Guillain-Barréjevim sindromom ni bila dokazana.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Verjetnost pojava neželenih učinkov zaradi prevelikega odmerka je majhna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: cepiva proti gripi, oznaka ATC: J07BB02

Mehanizem delovanja

Cepivo Fluarix Tetra omogoča aktivno imunizacijo proti štirim sevom virusa gripe (dvema podtipoma A in dvema linijama B), ki jih vsebuje cepivo.

Cepivo Fluarix Tetra povzroči nastanek humoralnih protiteles proti hemaglutininom. Ta protitelesa nevtralizirajo viruse gripe.

Specifične ravni titrov protiteles za inhibicijo hemaglutinacije (HI) po cepljenju s cepivi z inaktiviranim virusom gripe niso korelirale z zaščito pred gripo, toda titri HI-protiteles so bili uporabljeni kot merilo aktivnosti cepiva. V nekaterih provokacijskih študijah pri človeku so bili titri HI-protiteles $\geq 1:40$ povezani z zaščito pred gripo pri do 50 % preiskovancev.

Farmakodinamični učinki

Učinkovitost pri otrocih v starosti od 6 do 35 mesecev:

Učinkovitost cepiva Fluarix Tetra so ovrednotili v klinični študiji D-QIV-004. To randomizirano preskušanje z opazovalci, ki niso vedeli ali bolnik dobiva cepivo ali placebo, kontrolirano s cepivom, ki ni bilo cepivo proti gripi, so izvedli v sezonah gripe od 2011 do 2014. Zdrave preiskovance v starosti od 6 do 35 mesecev so v razmerju 1:1 randomizirali na cepljenje s

cepivom Fluarix Tetra (N = 6006) ali kontrolnim cepivom, ki ni bilo cepivo proti gripi (N = 6012). Preiskovanci so prejeli ali 1 odmerek (v primeru anamneze cepljenja proti gripi) ali 2 odmerka v presledku približno 28 dni.

Učinkovitost cepiva Fluarix Tetra so ocenili s preprečitvijo gripe A in/ali B (zmerne do hude ali kakršne koli izrazitosti), potrjene z reverzno transkripcijo in verižno reakcijo s polimerazo (RT-PCR) zaradi katerega koli seva sezonske gripe. V obdobju od 2 tedna po cepljenju do konca sezone gripe (približno 6 mesecev pozneje) so zbirali nosne brise po gripi podobnih dogodkih in opravili testiranje za gripo A in/ali B z RT-PCR. Vse vzorce, ki so bili z RT-PCR pozitivni, so dodatno testirali glede viabilnosti v celični kulturi in za ugotavljanje, ali so se virusni sevi ujemali s sevi v cepivu.

Cepivo Fluarix Tetra je izpolnilo vnaprej določena merila za primarne in sekundarne cilje učinkovitosti cepiva, prikazane v preglednici 1.

Preglednica 1: Cepivo Fluarix Tetra: deleži napadov in učinkovitost cepiva pri otrocih v starosti od 6 do 35 mesecev (kohorta PP (po-protokolu) za učinkovitost – čas do dogodka)

	Cepivo Fluarix Tetra			Aktivna primerjalna učinkovina ¹			Učinkovitost cepiva	
	N ²	n ³	Deleži napadov (n/N) (%)	N ²	n ³	Deleži napadov (n/N) (%)	%	IZ
Gripa kakršne koli izrazitosti⁶								
Potrjena z RT-PCR	5707	344	6,03	5697	662	11,62	49,8	41,8; 56,8 ⁴
Potrjena s kulturo	5707	303	5,31	5697	602	10,57	51,2	44,1; 57,6 ⁵
S kulturo potrjeni sevi z ujemanjem s sevi v cepivu	5707	88	1,54	5697	216	3,79	60,1	49,1; 69,0 ⁵
Zmerna do huda gripa⁷								
Potrjena z RT-PCR	5707	90	1,58	5697	242	4,25	63,2	51,8; 72,3 ⁴
Potrjena s kulturo	5707	79	1,38	5697	216	3,79	63,8	53,4; 72,2 ⁵
S kulturo potrjeni sevi z ujemanjem s sevi v cepivu	5707	20	0,35	5697	88	1,54	77,6	64,3; 86,6 ⁵
Bolezen spodnjih dihal, potrjena z RT-PCR	5707	28	0,49	5697	61	1,07	54,0	28,9; 71,0 ⁵
Akutno vnetje srednjega ušesa, potrjeno z RT PCR	5707	12	0,21	5697	28	0,49	56,6	16,7; 78,8 ⁵

IZ: interval zaupanja

¹Otroci so prejeli starosti ustrezno cepivo, ki ni bilo cepivo proti gripi.

²Število preiskovancev, vključenih v kohorto PP za učinkovitost – čas do dogodka. Ta kohorta je obsegala preiskovance, ki so izpolnjevali vsa merila primernosti, so bili deležni spremljanja učinkovitosti in so do dogodka upoštevali protokol študije.

³Število preiskovancev, ki so med obdobjem poročanja navedli vsaj en primer.

⁴2-stranski 97,5 % interval zaupanja.

⁵2-stranski 95 % interval zaupanja.

⁶ Gripa kakršne koli izrazitosti je bila opredeljena kot pojav gripi podobne bolezni (ILI – influenza-like illness), tj. zvišana telesna temperatura ≥ 38 °C in kar koli od naslednjega: kašelj, izcedek iz nosu, zamašenost nosu ali težave z dihanjem, oziroma kot posledica okužbe z virusom gripe [akutno vnetje srednjega ušesa (AOM – akutni otitis media) ali bolezen spodnjih dihal].

⁷ Zmerna do huda gripa je bila podskupina kakršne koli gripe, ki je obsegala kar koli od naslednjega: zvišana telesna temperatura > 39 °C, AOM, ki ga je diagnosticiral zdravnik, okužbo spodnjih dihal, ki jo je diagnosticiral zdravnik, resne zunajpljučne zaplete, ki jih je diagnosticiral zdravnik, bolnišnično zdravljenje v enoti za intenzivno nego ali več kot 8-urna potreba po zdravljenju z dodajanjem kisika.

Eksplorativne analize so izvedli na celotni cepljeni kohorti, ki je obsegala 12 018 preiskovancev (N = 6006 za cepivo Fluarix Tetra in N = 6012 za kontrolno skupino). Cepivo Fluarix Tetra je učinkovito preprečilo zmerno do hudo gripo, povzročeno s katerim od 4 sevov (preglednica 2), tudi v primeru pomembnega antigenskega neujemanja z 2 od sevov v cepivu (A/H3N2 in B/Victoria).

Preglednica 2: Cepivo Fluarix Tetra: deleži napadov in učinkovitost cepiva za zmerno do hudo gripo zaradi podtipov gripe A in linij gripe B, potrjeno z RT-PCR, pri otrocih v starosti od 6 do 35 mesecev (celotna cepljena kohorta)

Sev	Cepivo Fluarix Tetra			Aktivna primerjalna učinkovina ¹			Učinkovitost cepiva	
	N ²	n ³	Deleži napadov (n/N) (%)	N ²	n ³	Deleži napadov (n/N) (%)	%	95 % IZ
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

IZ: interval zaupanja

¹Dojenčki so prejeli starosti ustrezno cepivo, ki ni bilo cepivo proti gripi.

²Število preiskovancev v celotni cepljeni kohorti.

³Število preiskovancev, ki so med obdobjem poročanja navedli vsaj en primer.

^{4 do 7}Delež sevov z antigenskim ujemanjem je bil 84,8 %, 2,6 %, 14,3 % oziroma 66,6 % za A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria oziroma B/Yamagata.

Poleg tega je cepivo Fluarix Tetra v primerih, potrjenih z RT-PCR in ne glede na izrazitost, zmanjšalo tveganje za obiske pri splošnem zdravniku za 47 % (relativno tveganje (RT): 0,53 [95 % IZ: 0,46; 0,61], tj. 310 obiskov v primerjavi s 583 obiski) in za obiske v ambulanti za nujno pomoč za 79 % (RT: 0,21 [95 % IZ: 0,09; 0,47], tj. 7 obiskov v primerjavi s 33 obiski). Uporaba antibiotikov se je zmanjšala za 50 % (RT: 0,50 [95 % IZ: 0,42; 0,60], tj. 172 oseb v primerjavi s 341 osebami).

Učinkovitost pri odraslih v starosti od 18 do 64 let

Klinična študija, izvedena pri več kot 7600 preiskovancih na Češkem in Finskem, je ovrednotila učinkovitost cepiva Fluarix za preprečevanje s kulturo potrjenih primerov gripe A in/ali B za seve, ki so se antigensko ujemali s tistimi v cepivu.

Preiskovance so spremljali glede gripi podobne bolezni, potrjene s kulturo (za rezultate glejte preglednico 3). Gripi podobna bolezen je bila opredeljena kot vsaj en splošni simptom (zvišana telesna temperatura $\geq 37,8$ °C in/ali mialgija) in vsaj en dihalni simptom (kašelj in/ali vnetje žrela).

Preglednica 3: Deleži napadov in učinkovitost cepiva proti boleznim, povezanim z dokazi o okužbi z gripo A ali B pri odraslih v starosti od 18 do 64 let (celotna cepljena kohorta)

	Deleži napadov (n/N) ¹			Učinkovitost cepiva (95 % IZ ²)		
	N	n	%	%	SM ³	ZM ⁴
Antigensko usklajena, s kulturo potrjena gripa⁵						
Cepivo Fluarix	5103	49	1,0	66,9	51,9	77,4
Placebo	2549	74	2,9	-	-	-
Vse vrste s kulturo potrjene gripe (usklajena, neusklajena in netipizirana)⁶						
Cepivo Fluarix	5103	63	1,2	61,6	46,0	72,8
Placebo	2549	82	3,2	-	-	-

¹n/N: število primerov/celotno število oseb.

²IZ: interval zaupanja.

³SM: spodnja meja.

⁴ZM: zgornja meja

⁵Ne s cepivom Fluarix ne s placebom ni bilo s cepivom usklajenih, s kulturo potrjenih sevov gripe A/New Caledonia/20/1999 (H1N1) ali B/Malaysia/2506/2004.

⁶Od 22 dodatnih primerov je bilo 18 neusklajenih in 4 netipizirani; 15 od 22 primerov je bilo A (H3N2) (11 primerov s cepivom Fluarix in 4 primeri s placebom).

V tej študiji so ocenili tudi imunogenost.

Preglednica 4: Geometrične sredine titrov in deleži serokonverzije po cepljenju

Odrasli, stari od 18 do 64 let	Cepivo Fluarix ¹ N = 291
	Geometrična sredina titrov (95 % IZ)
A/H1N1	541,0 (451,0; 649,0)
A/H3N2	133,2 (114,6; 154,7)
B (Victoria)	242,8 (210,7; 279,7)
	Delež serokonverzije (95 % IZ)
A/H1N1	76,3 % (71,0; 81,1)
A/H3N2	73,9 % (68,4; 78,8)
B (Victoria)	85,2 % (80,6; 89,1)

IZ: interval zaupanja

¹Vsebuje A/H1N1, A/H3N2 in B (linija Victoria).

Deleži serološke zaščite po cepljenju so bili 97,6 % proti A/H1N1, 86,9 % proti A/H3N2 in 96,2 % proti B (Victoria).

Imunogenost pri otrocih in odraslih:

Imunogenost cepiva Fluarix Tetra so ovrednotili na podlagi geometrične sredine titra HI-protiteles na dan 28 po zadnjem odmerku (otroci) ali na dan 21 (odrasli) in na podlagi deleža serokonverzije HI (4-kraten porast recipročnega titra ali sprememba od nezaznavnega [< 10] na recipročni titer ≥ 40).

V študiji D-QIV-004 (otroci stari od 6 do 35 mesecev) so ovrednotenje opravili v podkohorti 1332 otrok (753 v skupini s cepivom Fluarix Tetra in 579 v kontrolni skupini). Rezultati so prikazani v preglednici 5.

Učinek pripravljalne ("priming") sheme z 2 odmerkoma so v D-QIV-004 ovrednotili z oceno imunskega odziva po ponovnem cepljenju po enem letu z 1 odmerkom cepiva Fluarix Tetra v študiji D-QIV-009. Ta študija je pokazala, da je bil 7 dni po cepljenju pri otrocih v starosti od 6 do 35 mesecev dosežen imunski spomin za vse štiri seve v cepivu.

Imunogeno neinferiornost cepiva Fluarix Tetra so v primerjavi s cepivom Fluarix ocenili pri otrocih v študiji D-QIV-003 (približno 900 otrok v starosti od 3 do < 18 let v vsaki terapevtski skupini; otroci so prejeli en ali dva odmerka enega ali drugega cepiva) ter pri odraslih v študiji D-QIV-008 (približno 1800 preiskovancev, starih 18 let ali več, je prejelo 1 odmerek cepiva Fluarix Tetra, približno 600 preiskovancev pa je prejelo en odmerek cepiva Fluarix). V obeh študijah je cepivo Fluarix Tetra izzvalo imunski odziv proti trem skupnim sevom; ta odziv ni bil inferioren cepivu Fluarix, odziv proti dodatnemu sevu B, vključenemu v cepivo Fluarix Tetra, pa je bil superioren. Rezultati so prikazani v preglednici 5.

Preglednica 5: Cepivo Fluarix Tetra: geometrična sredina titrov in deleži serokonverzije po cepljenju pri otrocih (v starosti od 6 do 35 mesecev; 3 do < 18 let) in odraslih v starosti 18 let ali več (kohorta po protokolu).

Otroci v starosti od 6 do 35 mesecev (D-QIV-004)				
	Cepivo Fluarix Tetra		Primerjava¹	
	N = 750-753	N' = 742-746	N = 578-579	N' = 566-568
	Geometrična sredina titrov² (95 % IZ)	Delež serokonverzije² (95 % IZ)	Geometrična sredina titrov² (95 % IZ)	Delež serokonverzije² (95 % IZ)
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)
Otroci v starosti od 3 do < 18 let (D-QIV-003)				
	Cepivo Fluarix Tetra		Cepivo Fluarix³	
	N = 791	N' = 790	N = 818	N' = 818
	Geometrična sredina titrov (95 % IZ)	Delež serokonverzije (95 % IZ)	Geometrična sredina titrov (95 % IZ)	Delež serokonverzije (95 % IZ)
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)
Odrasli, stari 18 let ali več (D-QIV-008)				
	Cepivo Fluarix Tetra		Cepivo Fluarix³	
	N = 1809	N' = 1801	N = 608	N' = 605
	Geometrična sredina titrov (95 % IZ)	Delež serokonverzije (95 % IZ)	Geometrična sredina titrov (95 % IZ)	Delež serokonverzije (95 % IZ)
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)

IZ: interval zaupanja

N = število preiskovancev, ki so imeli na voljo rezultate po cepljenju (za geometrično sredino titrov).

N' = število preiskovancev, ki so imeli na voljo rezultate pred cepljenjem in po njem (za delež serokonverzije).

¹Kontrolno cepivo, ki ni cepivo proti gripi.

²Rezultati podkohorte imunogenosti.

³Cepivo Fluarix ni vsebovalo seva B (Yamagata).

Sočasna uporaba s pnevmokoknimi polisaharidnimi cepivi:

Klinična študija D-QIV-010 je zajela 356 odraslih, starih ≥ 50 let, ki so imeli tveganje za zaplete gripe in pnevmokoknih bolezni. V tej študiji so preiskovanci prejeli cepivo Fluarix Tetra in 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo (PPV23) bodisi sočasno bodisi ločeno. Imunski odziv je bil med terapevtskima skupinama neinferioren za vse štiri seve v cepivu Fluarix Tetra in za šest serotipov pnevmokokov (1, 3, 4, 7F, 14 in 19A) v cepivu PPV23, ovrednotenih v vnaprej določeni primarni analizi. Na podlagi opisne analize za šest dodatnih serotipov pnevmokoknega cepiva (5, 6B, 9V, 18C, 19F in 23F) je bil imunski odziv med skupinami primerljiv; seroprotektivno raven protiteles proti tem serotipom je doseglo od 91,7 % do 100 % preiskovancev, ki so cepivi prejeli ločeno, in od 90,7 % do 100 % preiskovancev, ki so ju prejeli skupaj.

Sočasna uporaba s cepivom proti herpesu zostru z adjuvansom (cepivo Shingrix):

V klinični študiji Zoster-004 so 828 odraslih, starih ≥ 50 let, randomizirali na prejetje 2 odmerkov cepiva Shingrix v presledku 2 mesecev; preiskovanci so sočasno s prvim odmerkom (N = 413) ali nesočasno (N = 415) prejeli en odmerek cepiva Fluarix Tetra. Odziv protiteles na vsako od cepiv je bil podoben tako v primeru, da sta bili uporabljani sočasno, kot v primeru, da sta bili uporabljani nesočasno. Poleg tega je bila imunološka neinferiornost med sočasno in nesočasno uporabo dokazana za vse štiri seve, ki jih vsebuje cepivo Fluarix Tetra, kar zadeva GMT protiteles HI.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij akutne toksičnosti, lokalne tolerance, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev klorid
Natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat
Kalijev dihidrogenfosfat
Kalijev klorid
Magnezijev klorid heksahidrat
 α -tokoferilhidrogensukcinat
Polisorbat 80
Oktoksinol 10
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

1 leto

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,5 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z zamaškom bata (butilna guma) in z gumijasto zaporko.

Zaporka in zamašek bata napolnjene injekcijske brizge sta izdelana iz sintetične gume.

Velikosti pakiranja po 1 in 10, z iglami ali brez njih.

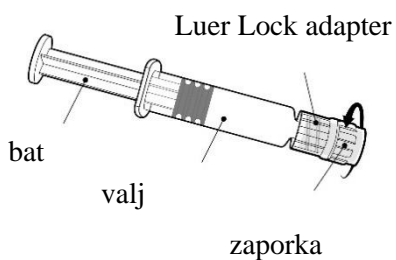
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo cepivo segrejte na sobno temperaturo.

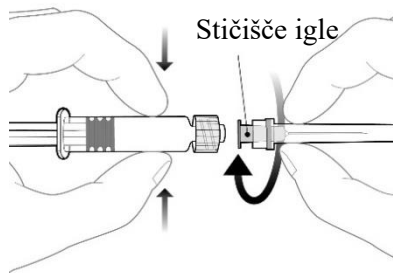
Pred uporabo pretresite. Pred uporabo preglejte.

Navodila za napolnjeno injekcijsko brizgo



Brizgo držite za valj in ne za bat brizge.

Zasučite injekcijsko brizgo v smeri, nasprotni urnemu kazalcu.



Če želite pritrditi iglo, priključite stičišče igle na adapter Luer Lock in ga zavrtite za četrto obrata v smeri urnega kazalca, dokler se ne zaskoči.

Ne potegnite bata brizge iz valja. Če se to zgodi, cepiva ne dajte.

Odstranjevanje

Neuporabljeni zdravili ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline Biologicals SA, Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02481/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10.8.2018

Datum zadnjega podaljšanja: 10.10.2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 02. 2024