

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Fluarix Tetra suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki, cjepivo protiv influence (fragmentirani virion), inaktivirano

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Virusi influence (inaktivirani, fragmentirani) sljedećih sojeva*:

A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-sličan soj (A/Victoria/4897/2022, IVR-238)	15 mikrograma HA**
A/Darwin/9/2021 (H3N2)-sličan soj (A/Darwin/6/2021, IVR-227)	15 mikrograma HA**
B/ Austria/1359417/2021-sličan soj (B/Austria/1359417/2021, BVR-26)	15 mikrograma HA**
B/Phuket/3073/2013-sličan soj (B/Phuket/3073/2013, divlji tip)	15 mikrograma HA**

po dozi od 0,5 ml

* umnoženi na oplodjenim kokošjim jajima od zdravih pilećih jata

** hemaglutinin

Ovo cjepivo odgovara preporuci (sjeverna hemisfera) Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) i preporuci EU za sezonu **2023/2024**.

Fluarix Tetra može u tragovima sadržavati jaja (kao što su ovalbumin, pileći proteini), formaldehid, gentamicinsulfat i natrijev deoksikolat, koji se koriste tijekom proizvodnog postupka (vidjeti dio 4.3).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Suspenzija je bezbojna do blago opalescentna.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Fluarix Tetra indiciran je za aktivnu imunizaciju odraslih i djece od navršениh 6 mjeseci života za prevenciju influence uzrokovane dvama podtipovima virusa influence A i dvama linijama virusa influence B sadržanima u cjepivu (vidjeti dio 5.1).

Fluarix Tetra treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

Preporučuje se ponoviti cijepljenje ovim cjepivom svake godine zato što se imunost smanjuje tijekom godine nakon cijepljenja i zato što se cirkulirajući sojevi virusa influence mogu iz godine u godinu mijenjati.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli: 0,5 ml

Pedijatrijska populacija

Djeca od navršениh 6 mjeseci: 0,5 ml.

Djeca mlađa od 9 godina koja prethodno nisu bila cijepljena protiv influence trebaju primiti drugu dozu cjepiva s razmakom od najmanje 4 tjedna.

Djeca mlađa od 6 mjeseci: sigurnost i djelotvornost cjepiva Fluarix Tetra u djece mlađe od 6 mjeseci nisu još ustanovljene.

Način primjene

Cjepivo se mora primijeniti intramuskularnom injekcijom.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Za upute o pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili bilo koju tvar koja može biti prisutna u tragovima, kao što su jaja (ovalbumin, pileći proteini), formaldehid, gentamicinsulfat i natrijev deoksikolat.

Cijepljenje se mora odgoditi u osoba s bolešću praćenom vrućicom ili akutnom infekcijom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Dobra je klinička praksa prije cijepljenja pregledati medicinsku anamnezu (osobito informacije o prethodnom cijepljenju i mogućem nastupu nuspojava) i provesti klinički pregled.

Kao i kod svih cjepiva koja se primjenjuju injekcijom, uvijek je potrebno osigurati dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora u slučaju anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Odgovor stvaranjem protutijela možda neće biti dostatan u bolesnika s endogenom ili jatrogenom imunosupresijom.

Fluarix Tetra nije učinkovit protiv svih mogućih sojeva virusa influence. Fluarix Tetra namijenjen je pružanju zaštite protiv onih sojeva virusa od kojih je cjepivo proizvedeno i njima blisko srodnih sojeva.

Kao i kod drugih cjepiva, zaštitni imunosni odgovor možda se neće postići u svih cijepljenih osoba. Fluarix Tetra se ni pod kojim uvjetima ne smije primijeniti intravaskularno.

Kao i kod drugih cjepiva za intramuskularnu primjenu, cjepivo Fluarix Tetra treba primijeniti uz oprez u osoba s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije jer u tih osoba može doći do krvarenja nakon intramuskularne primjene.

Nakon ili čak prije bilo kojeg cijepjenja može doći do sinkope (nesvjestice) kao psihogenog odgovora na ubod iglom, osobito u adolescenata. Sinkopu može pratiti nekoliko neuroloških znakova kao što su prolazne smetnje vida, parestezije i toničko-klonički pokreti ekstremiteta tijekom oporavka. Važno je da postoje utvrđene procedure kako bi se izbjegle ozljede prilikom nesvjestica.

Interferencija sa serološkim testovima

Vidjeti dio 4.5.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol kalija (39 mg) po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Fluarix Tetra može se primijeniti istodobno s pneumokoknim polisaharidnim cjepivima u osoba u dobi od 50 i više godina (vidjeti dio 5.1).

Fluarix Tetra može se primijeniti istodobno s adjuvantiranim cjepivom protiv herpes zostera (Shingrix) ili cjepivom protiv koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) koje sadrži glasničku ribonukleinsku kiselinu (mRNA) (vidjeti dio 5.1).

Ako se Fluarix Tetra primjenjuje istodobno s drugim injekcijskim cjepivom, cjepiva uvijek treba primijeniti na različitim mjestima.

Učestalost boli na mjestu injiciranja koju su prijavili ispitanici istodobno cijepljeni inaktiviranim četverovalentnim cjepivom protiv influence (Fluarix Tetra) i 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom (PPV23) slična je onoj opaženoj kod primjene samo cjepiva PPV23 i veća od one kod primjene samo cjepiva Fluarix Tetra.

Incidencija nuspojava umora, glavobolje, mialgije, artralgijske, gastrointestinalnih simptoma (uključujući mučninu, povraćanje, proljev i/ili bol u abdomenu) i drhtanja prijavljena u osoba koje su istovremeno primile cjepivo Fluarix Tetra i Shingrix bila je viša u usporedbi sa samostalnom primjenom cjepiva Fluarix Tetra.

Nakon cijepjenja protiv influence opaženi su lažno pozitivni nalazi seroloških testova u kojima se primjenjuje metoda ELISA za otkrivanje protutijela na HIV-1, virus hepatitisa C i osobito HTLV-1. Tehnika Western blot pobija lažno pozitivne nalaze testa ELISA. Prolazne lažno pozitivne reakcije mogu biti posljedica stvaranja IgM protutijela u odgovoru na cjepivo.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inaktivirana cjepiva protiv influence mogu se primijeniti u svim stadijima trudnoće. Dostupno je više podataka o sigurnosti primjene u drugom i trećem tromjesečju nego u prvom tromjesečju. Međutim, podaci o primjeni inaktiviranih cjepiva protiv influence prikupljeni diljem svijeta ne ukazuju ni na kakve štetne ishode za plod ili majku koji bi se mogli povezati s cjepivom.

Dojenje

Fluarix Tetra smije se primijeniti tijekom dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Fluarix Tetra ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Klinička ispitivanja

Sažetak sigurnosnog profila

U svim je dobnim skupinama najčešće prijavljena lokalna nuspojava nakon cijepljena bila bol na mjestu injiciranja (15,6% do 40,9%).

U odraslih u dobi od 18 i više godina najčešće prijavljene opće nuspojave nakon cijepljena bile su umor (11,1%), glavobolja (9,2%) i mialgija (11,8%).

U ispitanika u dobi od 6 do 17 godina najčešće prijavljene opće nuspojave nakon cijepljena bile su umor (12,6%), mialgija (10,9%) i glavobolja (8,0%).

U ispitanika u dobi od 3 do 5 godina najčešće prijavljene opće nuspojave nakon cijepljena bile su omamljenost (9,8%) i razdražljivost (11,3%).

U ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 3 godine najčešće prijavljene opće nuspojave nakon cijepljena bile su razdražljivost/nemir (14,9%) i gubitak teka (12,9%).

Tablični prikaz nuspojave

Nuspojave prijavljene nakon primjene doze cjepiva Fluarix Tetra u različitim dobnim skupinama navedene su prema sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često	($\geq 1/10$)
Često	($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
Manje često	($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
Rijetko	($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
Vrlo rijetko	($< 1/10\ 000$)

Odrasli

U kliničkom ispitivanju cjepiva Fluarix Tetra provedenom u odraslih ocjenjivala se incidencija nuspojave u ispitanika u dobi od ≥ 18 godina koji su primili jednu dozu cjepiva Fluarix Tetra (N = 3036) ili Fluarix (trovalentno cjepivo protiv influence) (N = 1010).

Prijavljene su sljedeće nuspojave po dozi cjepiva:

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja
	manje često	omaglica ¹
Poremećaji probavnog sustava	često	simptomi u probavnom sustavu (uključujući mučninu, povraćanje, proljev i/ili bol u abdomenu)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	znojenje ²
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mialgija
	često	artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	bol na mjestu injiciranja, umor
	često	crvenilo na mjestu injiciranja, oticanje na mjestu injiciranja, drhtanje, vrućica, otvrdnuće na mjestu injiciranja ²
	manje često	hematom na mjestu injiciranja ¹ , pruritus na mjestu injiciranja ¹

¹Spontano prijavljene nuspojave

²Nuspojave prijavljene u prethodnim ispitivanjima cjepiva Fluarix

Djeca u dobi od 6 mjeseci do < 18 godina

U dvama su se kliničkim ispitivanjima ocjenjivale reaktogenost i sigurnost cjepiva Fluarix Tetra u djece koja su primila najmanje jednu dozu cjepiva Fluarix Tetra ili kontrolnog cjepiva.

U jedno su ispitivanje bila uključena djeca u dobi od 3 do < 18 godina koja su primila cjepivo Fluarix Tetra (N = 915) ili Fluarix (N = 912). U drugo su ispitivanje bila uključena djeca u dobi od 6 do < 36 mjeseci koja su primila cjepivo Fluarix Tetra (N = 6006) ili kontrolno cjepivo koje nije bilo cjepivo protiv influence (N = 6012) (vidjeti dio 5.1).

Prijavljene su sljedeće nuspojave po dozi cjeviva:

Organski sustav	Nuspojave	Učestalost		
		6 do < 36 (mjeseci)	3 do < 6 (godina)	6 do < 18 (godina)
Poremećaji metabolizma i prehrane	gubitak teka	vrlo često	često	N/O
Psihijatrijski poremećaji	razdražljivost/nemir	vrlo često	vrlo često	N/O
Poremećaji živčanog sustava	omamljenost	vrlo često	često	N/O
	glavobolja	N/O	N/O	često
Poremećaji probavnog sustava	simptomi u probavnom sustavu (uključujući mučninu, proljev, povraćanje i/ili bol u abdomenu)	N/O	N/O	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip ¹	N/P	manje često	manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija	N/O	N/O	vrlo često
	artralgija	N/O	N/O	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)	često	često	često
	umor	N/O	N/O	vrlo često
	bol na mjestu injiciranja	vrlo često	vrlo često	vrlo često
	crvenilo na mjestu injiciranja	vrlo često	vrlo često	vrlo često
	oticanje na mjestu injiciranja	često	vrlo često	vrlo često
	drhtanje	N/O	N/O	često
	pruritus na mjestu injiciranja ¹	N/P	manje često	manje često
	otvrdnuće na mjestu injiciranja ²	N/O	često	često

N/O = nije se ocjenjivalo u ovoj dobnoj skupini

N/P = nije prijavljeno

¹Spontano prijavljene nuspojave

²Nuspojave prijavljene u prethodnim ispitivanjima cjeviva Fluarix

Podaci prikupljeni nakon stavljanja lijeka u promet

Sljedeće nuspojave primijećene su kod primjene cjepiva Fluarix i/ili Fluarix Tetra tijekom praćenja nakon stavljanja u promet¹.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	rijetko	prolazna limfadenopatija
Poremećaji imunološkog sustava	rijetko	alergijske reakcije (uključujući anafilaktičke reakcije)
Poremećaji živčanog sustava	rijetko	neuritis, akutni diseminirani encefalomijelitis, Guillain-Barréov sindrom ²
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	rijetko	urtikacija, pruritus, eritem, angioedem
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	rijetko	bolest slična influenci, malaksalost

¹Tri soja virusa influence sadržana u cjepivu Fluarix uključena su i u cjepivo Fluarix Tetra.

²Nakon primjene cjepiva Fluarix i Fluarix Tetra zaprimljene su spontane prijave Guillain-Barréova sindroma. Međutim, nije utvrđena uzročna povezanost između cijepljenja i Guillain-Barréova sindroma.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nije vjerojatno da bi predoziranje izazvalo bilo kakav neželjeni učinak.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepivo protiv influence, ATK oznaka: J07BB02

Mehanizam djelovanja

Fluarix Tetra omogućuje aktivnu imunizaciju protiv četiri soja virusa influence (dva podtipa virusa influence A i dvije linije virusa influence B) sadržana u cjepivu.

Fluarix Tetra inducira stvaranje humoralnih protutijela na hemaglutinine. Ta protutijela neutraliziraju viruse influence.

Konkretna razina titra protutijela utvrđene testom inhibicije hemaglutinacije (engl. *haemagglutination inhibition*, HI) nakon cijepljenja inaktiviranim cjepivom protiv virusa influence ne dovode se u korelaciju sa zaštitom od influence, no HI titri protutijela koristili su se kao mjerilo aktivnosti cjepiva. U nekim su ispitivanjima u ljudi HI titri protutijela od $\geq 1:40$ bili povezani sa zaštitom od influence u do 50% ispitanika.

Farmakodinamički učinci

Djelotvornost u djece u dobi od 6 do 35 mjeseci:

Djelotvornost cjepiva Fluarix Tetra ocjenjivala se u kliničkom ispitivanju D-QIV-004, koje je bilo randomizirano ispitivanje zaslijepjeno za promatrača i kontrolirano cjepivom koje nije bilo cjepivo protiv influence. Ispitivanje je provedeno u sezonama influence od 2011. do 2014. godine. Zdravi ispitanici u dobi od 6 do 35 mjeseci randomizirani su (1:1) za primanje cjepiva Fluarix Tetra (N = 6006) ili kontrolnog cjepiva koje nije bilo protiv influence (N = 6012). Primili su 1 dozu (u slučaju da su prethodno već bili cijepljeni protiv influence) ili 2 doze u razmaku od približno 28 dana.

Ocjenjivala se djelotvornost cjepiva Fluarix Tetra u sprječavanju influence A i/ili B (umjerene do teške i bilo koje težine) uzrokovane bilo kojim sezonskim sojem virusa influence i potvrđene polimeraznom lančanom reakcijom reverznom transkriptazom (engl. *reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR). Od 2. tjedna nakon cijepljenja do kraja sezone influence (približno 6 mjeseci kasnije) su se nakon događaja nalik influenci uzimali brisevi nosa, koji su se testirali na influencu A i/ili B testom RT-PCR. Svi uzorci koji su prema nalazima testa RT-PCR bili pozitivni dodatno su testirani kako bi se provjerila njihova održivost u staničnoj kulturi te utvrdila podudarnost sa sojevima virusa sadržanima u cjepivu.

Fluarix Tetra zadovoljio je unaprijed definirane kriterije za primarne i sekundarne mjere ishoda za djelotvornost cjepiva, koje su prikazane u Tablici 1.

Tablica 1: Fluarix Tetra: Stope pobola i djelotvornost cjepiva u djece u dobi od 6 do 35 mjeseci (kohorta za ocjenu djelotvornosti definirana planom ispitivanja – vrijeme do događaja)

	Fluarix Tetra			Aktivno usporedno cjepivo ¹			Djelotvornost cjepiva	
	N ²	n ³	Stopa pobola (n/N) (%)	N ²	n ³	Stopa pobola (n/N) (%)	%	CI
Influenca bilo koje težine⁶								
Potvrđena RT-PCR testiranjem	5707	344	6,03	5697	662	11,62	49,8	41,8; 56,8 ⁴
Potvrđena kulturom	5707	303	5,31	5697	602	10,57	51,2	44,1; 57,6 ⁵
Sojevi koji odgovaraju onima u cjepivu, potvrđeni kulturom	5707	88	1,54	5697	216	3,79	60,1	49,1; 69,0 ⁵
Umjerena do teška influenza⁷								
Potvrđena RT-PCR testiranjem	5707	90	1,58	5697	242	4,25	63,2	51,8; 72,3 ⁴
Potvrđena kulturom	5707	79	1,38	5697	216	3,79	63,8	53,4; 72,2 ⁵
Sojevi koji odgovaraju onima u cjepivu, potvrđeni kulturom	5707	20	0,35	5697	88	1,54	77,6	64,3; 86,6 ⁵
Bolest donjih dišnih putova potvrđena RT-PCR testiranjem	5707	28	0,49	5697	61	1,07	54,0	28,9; 71,0 ⁵
Akutna upala srednjeg uha potvrđena RT-PCR testiranjem	5707	12	0,21	5697	28	0,49	56,6	16,7; 78,8 ⁵

CI (engl. *confidence interval*): interval pouzdanosti

¹Djeca su primila kontrolno cjepivo primjereno za dob, koje nije bilo cjepivo protiv influence

²Broj ispitanika uključenih u kohortu za ocjenu djelotvornosti definiranu planom ispitivanja – vrijeme do događaja. Ova je kohorta uključivala ispitanike koji su zadovoljili sve uključne kriterije, koji su bili praćeni radi utvrđivanja djelotvornosti i koji su se pridržavali plana ispitivanja do nastupa epizode.

³Broj ispitanika koji su prijavili najmanje jedan slučaj u razdoblju prijavljivanja

⁴Dvostrani interval pouzdanosti od 97,5%

⁵Dvostrani interval pouzdanosti od 95%

⁶Influenca bilo koje težine definirala se kao epizoda bolesti nalik influenci (npr. vrućice $\geq 38^{\circ}\text{C}$ praćene bilo kojim od sljedećih simptoma: kašljem, curenjem iz nosa, začepljenim nosom ili otežanim disanjem) ili posljedica infekcije virusom influence (akutna upala srednjeg uha ili bolest donjih dišnih putova).

⁷Umjerena do teška influenza bila je podskup bilo koje influence praćene bilo kojim od sljedećih simptoma: vrućicom $> 39^{\circ}\text{C}$, upalom srednjeg uha koju je dijagnosticirao liječnik, infekcijom donjih dišnih putova koju je dijagnosticirao liječnik, ozbiljnim izvanplućnim komplikacijama koje je dijagnosticirao liječnik, hospitalizacijom u jedinici intenzivnog liječenja ili potrebom za dodatnim kisikom tijekom više od 8 sati.

Eksploracijske analize provedene su u cjelokupnoj cijepljenoj kohorti, koja je obuhvaćala 12 018 ispitanika (N = 6006 za Fluarix Tetra, N = 6012 za kontrolno cjepivo). Fluarix Tetra pokazao se djelotvornim u sprječavanju umjerene do teške influence uzrokovane bilo kojim od 4 soja sadržana u cjepivu (Tablica 2), čak i u slučaju značajne antigenske nepodudarnosti s 2 soja sadržana u cjepivu (A/H3N2 i B/Victoria).

Tablica 2: Fluarix Tetra: Stope pobola i djelotvornost cjepiva kod umjerene do teške, RT-PCR testiranjem potvrđene bolesti uzrokovane podtipovima virusa influence A i linijama virusa influence B u djece u dobi od 6 do 35 mjeseci (cjelokupna cijepljena kohorta)

Soj	Fluarix Tetra			Aktivno usporedno cjepivo ¹			Djelotvornost cjepiva	
	N ²	n ³	Stopa pobola (n/N) (%)	N ²	n ³	Stopa pobola (n/N) (%)	%	95% CI
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

CI: interval pouzdanosti

¹Dojenčad je primila kontrolno cjepivo primjereno za dob, koje nije bilo cjepivo protiv influence

²Broj ispitanika uključenih u cjelokupnu cijepljenu kohortu

³Broj ispitanika koji su prijavili najmanje jedan slučaj u razdoblju prijavljivanja

^{4 do 7}Udio antigenski podudarnih sojeva iznosio je 84,8% za A/H1N1, 2,6% za A/H3N2, 14,3% za B/Victoria te 66,6% za B/Yamagata.

Nadalje, kod slučajeva bilo koje težine potvrđenih RT-PCR testiranjem Fluarix Tetra smanjio je rizik od posjeta liječniku obiteljske medicine za 47% (relativan rizik (RR): 0,53 [95% CI: 0,46; 0,61], odnosno 310 naspram 583 posjeta) te posjeta jedinici hitne pomoći za 79% (RR: 0,21 [95% CI: 0,09; 0,47], odnosno 7 naspram 33 posjeta). Primjena antibiotika smanjena je za 50% (RR: 0,50 [95% CI: 0,42; 0,60], odnosno 172 naspram 341 ispitanika).

Djelotvornost u odraslih u dobi od 18 do 64 godine

U kliničkom ispitivanju provedenom u više od 7600 ispitanika u Češkoj Republici i Finskoj ocjenjivala se djelotvornost cjepiva Fluarix u sprječavanju slučajeva kulturom potvrđene influence A i/ili B uzrokovane sojevima koji su antigenski podudarni s onima sadržanima u cjepivu.

Ispitanici su praćeni radi utvrđivanja bolesti nalik influenci koja se trebala potvrditi kulturom (za

rezultate vidjeti Tablicu 3). Bolest nalik influenci definirala se kao prisutnost najmanje jednog općeg simptoma (vrućica $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ i/ili mialgija) i najmanje jednog respiratornog simptoma (kašlja i/ili grlobolje).

Tablica 3: Stope pobola i djelotvornost cjepiva protiv bolesti povezane s dokazima infekcije virusom influence A ili B u odraslih u dobi od 18 do 64 godine (cjelokupna cijepljena kohorta)

			Stope pobola (n/N) ¹	Djelotvornost cjepiva (95% CI) ²		
	N	n	%	%	DG ³	GG ⁴
Antigeni podudarna, kulturom potvrđena influenza⁵						
Fluarix	5103	49	1,0	66,9	51,9	77,4
Placebo	2549	74	2,9	-	-	-
Svi slučajevi influence potvrđeni kulturom (podudarni, nepodudarni, netipizirani)⁶						
Fluarix	5103	63	1,2	61,6	46,0	72,8
Placebo	2549	82	3,2	-	-	-

¹n/N: broj slučajeva/ukupan broj ispitanika

²CI: interval pouzdanosti

³DG: donja granica

⁴GG: gornja granica

⁵Ni uz Fluarix ni uz placebo nije zabilježen nijedan slučaj kulturom potvrđene infekcije sojevima influence A/New Caledonia/20/1999 (H1N1) ili B/Malaysia/2506/2004 podudarnima s onima sadržanima u cjepivu

⁶Od 22 dodatna slučaja, 18 ih je bilo nepodudarno, dok 4 nisu bila tipizirana; u 15 od 22 slučaja radilo se o influenci A (H3N2) (11 slučajeva uz Fluarix i 4 slučaja uz placebo).

U ovom se ispitivanju ocjenjivala i imunogenost.

Tablica 4: Geometrijska srednja vrijednost titra protutijela (engl. *geometric mean antibody titre*, GMT) nakon cijepljenja i stope serokonverzije

Odrasli u dobi od 18 do 64 godine	Fluarix ¹ N=291
	GMT (95% CI)
A/H1N1	541,0 (451,0; 649,0)
A/H3N2	133,2 (114,6; 154,7)
B (Victoria)	242,8 (210,7; 279,7)
	Stopa serokonverzije (95% CI)
A/H1N1	76,3% (71,0; 81,1)
A/H3N2	73,9% (68,4; 78,8)
B (Victoria)	85,2% (80,6; 89,1)

CI: interval pouzdanosti

¹sadrži sojeve A/H1N1, A/H3N2 i B (linija Victoria)

Stope serološke zaštite nakon cijepljenja iznosile su 97,6% protiv A/H1N1, 86,9% protiv A/H3N2 i 96,2% protiv soja B (Victoria).

Imunogenost u djece i odraslih:

Imunogenost cjepiva Fluarix Tetra ocjenjivala se temeljem geometrijske srednje vrijednosti HI titra protutijela (GMT) 28. dana nakon primjene posljednje doze (djeca) ili 21. dana (odrasli) te HI stope serokonverzije (četverostruko povećanje recipročnog titra ili promjena od nemjerljive vrijednosti [< 10] do recipročnog titra od ≥ 40).

U ispitivanju D-QIV-004 (djeca u dobi od 6 do 35 mjeseci) ocjena se provodila u potkohorti koja je obuhvaćala 1332 djece (753 iz skupine koja je primila Fluarix Tetra i 579 iz kontrolne skupine). Rezultati su prikazani u Tablici 5.

Učinak primarnog cijepljenja dvama dozama u sklopu ispitivanja D-QIV-004 ocjenjivao se na temelju imunosnog odgovora nakon ponovnog cijepljenja godinu dana kasnije, kada je u sklopu ispitivanja D-QIV-009 primijenjena 1 doza cjepiva Fluarix Tetra. To je ispitivanje pokazalo da je 7 dana nakon cijepljenja u djece u dobi od 6 do 35 mjeseci aktivirana imunosna memorija za sva četiri soja sadržana u cjepivu.

Imunogena neinferiornost cjepiva Fluarix Tetra ocjenjivala se u odnosu na Fluarix u ispitivanju D-QIV-003 provedenom u djece (približno 900 djece u dobi od 3 do < 18 godina u svakoj liječenoj skupini primilo je jednu ili dvije doze jednoga od cjepiva) i ispitivanju D-QIV-008 provedenom u odraslih (približno 1800 ispitanika u dobi od 18 i više godina primilo je 1 dozu cjepiva Fluarix Tetra, dok je približno 600 ispitanika primilo 1 dozu cjepiva Fluarix). U oba je ispitivanja Fluarix Tetra izazvao neinferioran imunosni odgovor u odnosu na Fluarix protiv tri zajednička soja te superioran imunosni odgovor protiv dodatnog soja B sadržanog u cjepivu Fluarix Tetra. Rezultati su prikazani u Tablici 5.

Tablica 5: Fluarix Tetra: GMT i stope serokonverzije nakon cijepljenja u djece (6 – 35 mjeseci; 3 do < 18 godina) i odraslih u dobi od 18 i više godina (kohorta definirana planom ispitivanja)

<i>Djeca u dobi od 6 do 35 mjeseci (D-QIV-004)</i>				
	Fluarix Tetra		Kontrolno cjepivo ¹	
	N=750-753	N'=742-746	N=578-579	N'=566-568
	GMT ² (95% CI)	Stopa serokonverzije ² (95% CI)	GMT ² (95% CI)	Stopa serokonverzije ² (95% CI)
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>Djeca u dobi od 3 do < 18 godina (D-QIV-003)</i>				
	Fluarix Tetra		Fluarix ³	
	N=791	N'=790	N=818	N'=818
	GMT (95% CI)	Stopa serokonverzije (95% CI)	GMT (95% CI)	Stopa serokonverzije (95% CI)
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>Odrasli u dobi od 18 i više godina (D-QIV-008)</i>				
	Fluarix Tetra		Fluarix ³	
	N=1809	N'=1801	N=608	N'=605
	GMT (95% CI)	Stopa serokonverzije (95% CI)	GMT (95% CI)	Stopa serokonverzije (95% CI)
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)

CI: interval pouzdanosti

N = Broj ispitanika za koje su bili dostupni rezultati nakon cijepljenja (za GMT)

N' = Broj ispitanika za koje su bili dostupni rezultati i prije i nakon cijepljenja (za stopu serokonverzije)

¹kontrolno cjepivo koje nije bilo cjepivo protiv influence

²rezultati iz potkohorte za ocjenu imunogenosti

³ soj B (Yamagata) nije bio sadržan u cjepivu Fluarix

Istodobna primjena s pneumokoknim polisaharidnim cjepivima:

U kliničkom ispitivanju D-QIV-010, provedenom s 356 odraslih osoba u dobi od ≥ 50 godina u koji je postojao rizik od komplikacija influence i pneumokoknih bolesti, ispitanici su istodobno ili zasebno primili Fluarix Tetra i 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo (PPV23). Imunosni odgovor na sva četiri soja sadržana u cjepivu Fluarix Tetra i svih šest pneumokoknih serotipova (1, 3, 4, 7F, 14 i 19A) sadržanih u cjepivu PPV23, koji se ocjenjivao u unaprijed specificiranoj primarnoj analizi, bio

je neinferioran između cijepljenih skupina. Prema deskriptivnoj analizi šest dodatnih pneumokoknih serotipova sadržanih u cjepivu (5, 6B, 9V, 18C, 19F i 23F), imunosni je odgovor u obje skupine bio usporediv te je seroprotektivne razine protutijela na navedene serotipove postiglo 91,7% – 100% ispitanika u skupini koja je cjepiva primila zasebno i 90,7% – 100% ispitanika u skupini koja je cjepiva primila istodobno.

Istodobna primjena s adjuvantiranim cjepivom protiv herpes zostera (Shingrix)

U kliničkom ispitivanju Zoster-004, 828 odraslih osoba u dobi od ≥ 50 godina bilo je randomizirano za primanje 2 doze cjepiva Shingrix u razmaku od 2 mjeseca i jedne doze cjepiva Fluarix Tetra, bilo istodobno s prvom dozom (N=413) ili odvojeno (N=415). Imunološki odgovor na svako cjepivo bio je sličan, neovisno o tome jesu li primijenjena istodobno ili odvojeno. Nadalje, imunološka neinferiornost između istodobne i odvojene primjene bila je dokazana za sva četiri soja sadržana u cjepivu Fluarix Tetra u vidu geometrijske srednje vrijednosti (GMT) HI titra protutijela.

Istodobna primjena s COVID-19 mRNA cjepivom

U kliničkom ispitivanju Zoster-091, 988 odraslih osoba u dobi od ≥ 18 godina primalo je Fluarix tetra i monovalentno COVID-19 mRNA-1273 booster cjepivo (50 mikrograma) (originalni SARS-CoV-2 soj) ili istodobno (N=498) ili odvojeno, primijenjeno u razmaku od 2 tjedna (N=490). Imunološki odgovor na svako cjepivo bio je sličan, neovisno o rasporedu primjene. Imunološka neinferiornost između istodobne i odvojene primjene bila je dokazana za sva četiri soja sadržana u cjepivu Fluarix Tetra u vidu geometrijske srednje vrijednosti (GMT) HI titra protutijela i za COVID-19 mRNA-1273 booster cjepivo u vidu geometrijske srednje koncentracije (GMC) protutijela protiv proteina šiljka virusa.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja akutne toksičnosti, lokalne podnošljivosti, toksičnosti ponovljenih doza i reproduktivne/razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat
kalijev dihidrogenfosfat
kalijev klorid
magnezijev klorid heksahidrat
 α -tokoferilsukcinat
polisorbat 80
oktoksinol 10
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

1 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s čepom klipa (butilna guma) i gumenim zatvaračem vrha.

Zatvarač vrha i gumeni čep klipa napunjene štrcaljke izrađeni su od sintetičke gume.

Veličine pakiranja od 1 i 10, s ili bez igli.

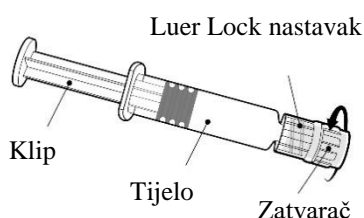
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene treba pričekati da cjepivo postigne sobnu temperaturu.

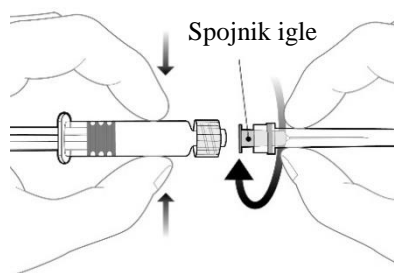
Prije uporabe protresti. Vizualno pregledati cjepivo prije primjene.

Upute za napunjenu štrcaljku



Držite štrcaljku za tijelo, a ne za klip.

Odvrnite zatvarač štrcaljke okrećući ga u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.



Da biste pričvrstili iglu, umetnite spojnik igle u Luer Lock nastavak i okrenite ga četvrtinu kruga u smjeru kazaljke na satu dok ne osjetite da je čvrsto sjela na svoje mjesto.

Nemojte izvlačiti klip štrcaljke iz tijela štrcaljke. Ako se to dogodi, nemojte primijeniti cjepivo.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-048213854

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. svibnja 2018.
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. listopad 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18. travnja 2024.