

6. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Fluarix Tetra, injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte**

**0. D.SP.NR.**

09066

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fluarix Tetra

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Influenzavirus (inaktiveret, split) fra følgende stammer\*:

**A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-lignende virusstamme (A/Victoria/4897/2022, IVR-238**  15 mikrogram HA\*\*

**A/Thailand/8/2022 (H3N2)-lignende virusstamme (A/Thailand/8/2022, IVR-237)**  15 mikrogram HA\*\*

**B/Østrig/1359417/2021-lignende virusstamme (B/Østrig/1359417/2021, BVR-26)**  15 mikrogram HA\*\*

**B/Phuket/3073/2013-lignende virusstamme (B/Phuket/3073/2013, vildtype)**

15 mikrogram HA\*\*

Pr. dosis på 0,5 ml.

\* Formeret i befrugtede hønseæg fra sunde hønsehold

\*\* Hæmagglutinin

Denne vaccine opfylder Verdenssundhedsorganisationens (WHO’s) anbefaling (for den nordlige halvkugle) og EU’s anbefaling for sæsonen **2024/2025**.

Fluarix Tetra kan indeholde spor af æg (såsom ovalbumin, kyllingeproteiner) samt formaldehyd, gentamicinsulfat og natriumdeoxycholat, som anvendes i fremstillingsprocessen (se pkt. 4.3).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte

Suspensionen er farveløs og svagt opaliserende.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Fluarix Tetra er indiceret til aktiv immunisering af voksne og børn over 6 måneder til profylakse af influenza, forårsaget af de to influenza A-virus subtyper og de to influenza B-virus linjer, der er indeholdt i vaccinen (se pkt. 5.1).

Anvendelse af Fluarix Tetra skal ske i henhold til lokale retningslinjer.

Årlig revaccination med den gældende vaccine anbefales, da immuniteten falder i året efter vaccination og da virusstammerne kan ændres fra år til år.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Voksne: 0,5 ml.

*Pædiatrisk population*

Børn fra 6 måneder og derover: 0,5 ml.

Til børn under 9 år, der ikke tidligere er blevet vaccineret mod influenza, skal der gives en ekstra dosis mindst 4 uger senere.

Børn under 6 måneder: Sikkerheden og virkningen af Fluarix Tetra til børn under 6 måneder er ikke fastslået.

Administration

Immuniseringen skal administreres via intramuskulær injektion.

*Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet*

For instruktioner om klargøring af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for andre stoffer, som kan være tilstede i spormængder, såsom æg (ovalbumin, kyllingeproteiner), formaldehyd, gentamicinsulfat og natriumdeoxycholat.

Hos personer med feber eller akut infektion skal vaccinationen udsættes.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Det er god klinisk praksis at gennemgå den medicinske anamnese (særligt med henblik på tidligere vaccinationer og mulige forekomster af uønskede hændelser) samt udføre en klinisk undersøgelse før vaccination.

Som med alle injicérbare vacciner skal relevant medicinsk behandling og overvågning altid være let tilgængelig i tilfælde af en anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen.

Dannelse af antistoffer hos patienter med endogen eller iatrogen immunsuppression kan være utilstrækkelig.

Fluarix Tetra beskytter ikke mod alle mulige stammer af influenzavirus. Fluarix Tetra er beregnet til at give beskyttelse mod de virusstammer, vaccinen er lavet på samt nært beslægtede stammer.

Som for alle vacciner, vil et beskyttende immunrespons måske ikke frembringes i alle vaccinerede personer.

Fluarix Tetra må under ingen omstændigheder administreres intravaskulært.

Som for andre vacciner, der administreres intramuskulært, skal Fluarix Tetra gives med forsigtighed til personer med trombocytopeni eller hvilken som helst koagulationssygdom, da blødning kan forekomme hos disse personer efter intramuskulær administration.

Synkope (besvimelse) kan opstå efter og endda før vaccination især hos unge mennesker, som en psykogen reaktion over for kanylestik. Dette kan være ledsaget af adskillige neurologiske tegn som f.eks. kortvarige synsforstyrrelser, paræstesier og tonisk-kloniske ekstremitetsbevægelser under opvågningen. Det er vigtigt, at nødvendige foranstaltninger er til stede for at undgå skader i forbindelse med besvimelse.

Interferens med serologisk testning.

Se pkt. 4.5.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige kaliumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Fluarix Tetra kan administreres samtidigt med pneumukokpolysaccharid vaccine hos personer i alderen 50 år og derover (se pkt. 5.1).

Fluarix Tetra kan administreres samtidig med adjuveret herpes zoster-vaccine (Shingrix) eller coronavirussygdom 2019 (COVID-19) messenger ribonukleinsyre (mRNA) vacciner (se pkt. 5.1).

Hvis Fluarix Tetra administreres samtidigt med en anden injicerbar vaccine, skal vaccinationerne foretages på forskellige injektionssteder.

Hos personer vaccineret samtidigt med inaktiveret firevalent influenzavaccine (Fluarix Tetra) og 23-valent pneumokokpolysaccharid vaccine (PPV23) var hyppigheden af smerter ved injektionsstedet den samme som hyppigheden ved administration af PPV23 alene og højere sammenlignet med Fluarix Tetra alene.

Hyppighed af træthed, hovedpine, myalgi, artralgi, gastrointestinale symptomer (inklusive kvalme, opkastning, diarré og/eller mavesmerter) og rysten rapporteret hos personer, der vaccineres samtidigt med Fluarix Tetra og Shingrix er højere sammenlignet med Fluarix Tetra alene.

Efter en influenzavaccination kan der ses falske positive resultater ved serologisk testning, der er foretaget efter ELISA-metoden for at finde antistoffer mod HIV1, hepatitis C og specielt HTLV1. Western Blot-teknikken afkræfter de falske positive ELISA-test resultater. De forbigående falske positive reaktioner skyldes muligvis IgM-respons fra vaccinen.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Inaktiverede influenzavacciner kan anvendes under hele graviditeten. Der findes større mængder sikkerhedsdata fra anvendelse i andet og tredje trimester sammenholdt med første trimester. Data fra anvendelse af influenzavaccine over hele verden tyder ikke på, at vaccinen har skadelig virkning på barnet eller moderen.

Amning

Fluarix Tetra kan gives under amning.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige fertilitetsdata.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Fluarix Tetra påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

**Kliniske studier**

**Sammendrag af sikkerhedsprofilen**

I alle aldersgrupper var smerte ved injektionsstedet den hyppigst rapporterede lokale bivirkning efter vaccination (15,6 % til 40,9 %).

Hos voksne på 18 år og ældre var de hyppigst rapporterede generelle bivirkninger efter vaccination træthed (11,1 %), hovedpine (9,2 %) og myalgi (11,8 %).

Hos personer mellem 6 og 17 år var de hyppigst rapporterede bivirkninger efter vaccination træthed (12,6 %), myalgi (10,9 %) og hovedpine (8,0 %).

Hos personer mellem 3 og 5 år var de hyppigst rapporterede bivirkninger efter vaccination sløvhed (9,8 %) og irritabilitet (11,3 %).

Hos personer mellem 6 måneder og 3 år var de hyppigst rapporterede bivirkninger efter vaccination irritabilitet/pylret opførsel (14,9 %) og appetitmangel (12,9 %).

**Bivirkninger i tabelform**

Rapporterede bivirkninger for Fluarix Tetra i de forskellige aldersgrupper er listet efter dosis i henhold til følgende frekvenskategorier:

Meget almindelig (≥1/10)

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)

Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)

Meget sjælden (<1/10.000)

Voksne

Et klinisk studie med Fluarix Tetra hos voksne har evalueret forekomsten af bivirkninger hos personer ≥ 18 år der fik en dosis Fluarix Tetra (N = 3.036) eller Fluarix (trivalent influenzavaccine) (N = 1.010).

Følgende bivirkninger per dosis er blevet rapporteret:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| Nervesystemet | Almindelig | Hovedpine |
| Ikke almindelig | Svimmelhed1 |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | Gastrointestinale symptomer (inkl. kvalme opkastning, diarré og/eller mavesmerter) |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Øget svedproduktion2 |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Meget almindelig | Myalgi |
| Almindelig | Artralgi |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | Smerte ved injektionsstedet, træthed |
| Almindelig | Rødmen ved injektionsstedet, hævelse ved injektionsstedet, kulderystelser, feber, induration ved injektionsstedet2 |
| Ikke almindelig | Hæmatom ved injektionsstedet1, kløe ved injektionsstedet1 |

1Bivirkninger rapporteret spontant

2Rapporteret i tidligere Fluarix studier

Børn 6 måneder til < 18 år

To kliniske studier evaluerede reaktogeniciteten og sikkerheden af Fluarix Tetra hos børn, der fik mindst en dosis af Fluarix Tetra eller en kontrolvaccine.

Et studie inkluderede børn fra 3 år til < 18 år, der fik Fluarix Tetra (N = 915) eller Fluarix (N = 912). Det andet studie inkluderede børn fra 6 måneder til < 36 måneder, der fik Fluarix Tetra (N = 6.006) eller en ikke-influenza vaccinekontrol (N = 6.012) (se pkt. 5.1).

Følgende bivirkninger per dosis er blevet rapporteret:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger** | **Hyppighed** | | |
| **6 til < 36**  **(måneder)** | **3 til < 6 (år)** | **6 til < 18 (år)** |
| Metabolisme og ernæring | Appetitmangel | Meget almindelig | Almindelig | Ikke adspurgt i denne aldersgruppe |
| Psykiske forstyrrelser | Irritabilitet/pylret opførsel | Meget almindelig | Meget almindelig | Ikke adspurgt i denne aldersgruppe |
| Nervesystemet | Sløvhed | Meget almindelig | Almindelig | Ikke adspurgt i denne aldersgruppe |
| Hovedpine | Ikke adspurgt i denne aldersgruppe | Ikke adspurgt i denne aldersgruppe | Almindelig |
| Mave-tarm-kanalen | Gastrointestinale symptomer (inkl. kvalme, diarré, opkastning og/eller mavesmerter) | Ikke adspurgt i denne aldersgruppe | Ikke adspurgt i denne aldersgruppe | Almindelig |
| Hud og subkutane væv | Udslæt1 | Ikke rapporteret | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Myalgi | Ikke adspurgt i denne aldersgruppe | Ikke adspurgt i denne aldersgruppe | Meget almindelig |
| Artralgi | Ikke adspurgt i denne aldersgruppe | Ikke adspurgt i denne aldersgruppe | Almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Feber (≥ 38,0°C) | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Træthed | Ikke adspurgt i denne aldersgruppe | Ikke adspurgt i denne aldersgruppe | Meget almindelig |
| Smerte ved injektionsstedet | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Rødme ved injektionsstedet | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Hævelse ved injektionsstedet | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Kulderystelser | Ikke adspurgt i denne aldersgruppe | Ikke adspurgt i denne aldersgruppe | Almindelig |
| Kløe ved injektionsstedet 1 | Ikke rapporteret | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Induration ved injektionsstedet2 | Ikke adspurgt i denne aldersgruppe | Almindelig | Almindelig |

1Bivirkninger rapporteret spontant

2Rapporteret i tidligere Fluarix studier

**Post-marketing data**

Følgende bivirkninger er set for Fluarix og/eller Fluarix Tetra ved post-marketing overvågning1.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| Blod og lymfesystem | Sjælden | Forbigående lymfadenopati |
| Immunsystemet | Sjælden | Allergiske reaktioner (herunder anafylaktiske reaktioner) |
| Nervesystemet | Sjælden | Neuritis, akut dissemineret encephalomyelitis, Guillain Barré-syndrom2 |
| Hud og subkutane væv | Sjælden | Urticaria, pruritus, erythem, angioødem |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Sjælden | Influenzalignende sygdom, utilpashed |

1Tre af influenzastammerne indeholdt i Fluarix er inkluderet i Fluarix Tetra.

2Spontane rapporter om Guillain Barré-syndrom er modtaget efter vaccination med Fluarix og Fluarix tetra; dog er der ikke klarlagt en kausal sammenhæng mellem vaccination og Guillain Barré-syndrom.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Det er usandsynligt, at overdosering vil give nogen uønskede virkninger.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Influenzavaccine. ATC-kode: J07BB02.

Virkningsmekanisme

Fluarix Tetra giver aktiv immunisering mod fire influenza virusstammer (to A-subtyper og to B-linjer) indeholdt i vaccinen.

Fluarix Tetra inducerer humorale antistoffer mod hæmagglutininer. Disse antistoffer neutraliserer influenzavirus.

Specifikke niveauer af hæmagglutineringshæmmende (HI) antistoftitre efter vaccination med inaktiveret influenzavirus-vacciner er ikke blevet korreleret med beskyttelse mod influenzasygdom, men HI-antistofkoncentrationerne er blevet brugt som et mål for vaccineaktivitet. I nogle humane *challenge* studier er HI-antistoftitre på ≥ 1:40 blevet associeret med beskyttelse mod influenzasygdom hos op til 50 % af personerne.

Farmakodynamisk virkning

**Virkning hos børn i alderen 6-35 måneder:**

Virkningen af Fluarix Tetra blev evalueret i klinisk studie D-QIV-004, et randomiseret, observatørblændet, ikke-influenza vaccinekontrolleret forsøg, der blev foretaget i influenzasæsonerne 2011 til 2014. Raske personer i alderen 6 til 35 måneder blev randomiseret (1:1) til at få Fluarix Tetra (N = 6.006) eller en ikke-influenza kontrolvaccine (N = 6.012). De fik administreret 1 dosis (i tilfælde af tidligere influenzavaccination) eller 2 doser med ca. 28 dages mellemrum.

Virkningen af Fluarix Tetra blev vurderet mod forebyggelse af influenza A og/eller B (moderat til alvorlig og med hvilken som helst sværhedsgrad) bekræftet ved revers transkription polymerase kædereaktion (RT-PCR) og grundet hvilken som helst sæson influenzastamme. Nasale swabs blev indsamlet efter en influenzalignende hændelse med start 2 uger efter vaccination til influezasæsonens afslutning (ca. 6 måneder senere) og de blev testet for Influenza A og/eller B ved RT-PCR. Alle RT-PCR-positive prøver blev yderligere testet for viability i cellekulturer og for at fastslå om virusstammerne tilsvarede dem i vaccinen.

Fluarix Tetra mødte de prædefinerede kriterier for primære og sekundære virkningsmål, præsenteret i tabel 1.

**Tabel 1: Fluarix Tetra: Anfaldsrater og vaccinevirkning hos børn i alderen 6-35 måneder (ATP (*according to protocol*) kohorte for virkning – tid til hændelse)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Fluarix Tetra** | | | **Aktiv komparator1** | | | **Vaccine virkning** | |
|  | **N2** | **n3** | **Anfalds-rater (n/N) (%)** | **N2** | **n3** | **Anfalds-rater**  **(n/N) (%)** | **%** | **KI** |
| **Influenza af enhver alvorlighed6** | | | | | | | | |
| RT-PCR bekræftet | 5.707 | 344 | 6,03 | 5.697 | 662 | 11,62 | 49,8 | 41,8; 56,84 |
| Dyrkningsbekræftet | 5.707 | 303 | 5,31 | 5.697 | 602 | 10,57 | 51,2 | 44,1; 57,65 |
| Dyrkningsbekræftet vaccine-matchende stammer | 5.707 | 88 | 1,54 | 5.697 | 216 | 3,79 | 60,1 | 49,1; 69,05 |
| **Moderat til svær influenza7** | | | | | | | | |
| RT-PCR bekræftet | 5.707 | 90 | 1,58 | 5.697 | 242 | 4,25 | 63,2 | 51,8; 72,34 |
| Dyrkningsbekræftet | 5.707 | 79 | 1,38 | 5.697 | 216 | 3,79 | 63,8 | 53,4; 72,25 |
| Dyrkningsbekræftet vaccine-matchende stammer | 5.707 | 20 | 0,35 | 5.697 | 88 | 1,54 | 77,6 | 64,3; 86,65 |
| Sygdom i nedre luftveje bekræftet ved RT-PCR | 5.707 | 28 | 0,49 | 5.697 | 61 | 1,07 | 54,0 | 28,9; 71,05 |
| Akut otitis media bekræftet ved RT PCR | 5.707 | 12 | 0,21 | 5.697 | 28 | 0,49 | 56,6 | 16,7; 78,85 |

KI: Konfidensinterval

1Børn fik alderssvarende ikke-influenza vaccinekontrol

2Antallet af personer inkluderet i ATP-kohorten for virkning – tid til hændelse. Denne kohorte inkluderede personer, der mødte alle egnethedskriterier, som blev fulgt for virkning og i overensstemmelse med studieprotokollen indtil hændelsen.

3Antallet af personer, der indrapporterede mindst et tilfælde i rapporteringsperioden.

4To-sidet 97,5 % konfidensinterval

5To-sidet 95 % konfidensinterval

6 Influenzasygdom uanset sværhedsgrad blev defineret som en episode med influenzalignende sygdom (ILI, dvs. feber ≥ 38 °C med mindst en af følgende; hoste, løbenæse, stoppet næse eller vejrtrækningsbesvær) eller en konsekvens af infektion med influenzavirus [akut otitis media (AOM) eller sygdom i nedre luftveje].

7 Moderat til svær influenza var en undergruppe af alle influenzasygdomme, med en af følgende: feber > 39 °C, lægediagnosticeret AOM, lægediagnosticeret infektion i de nedre lufteveje, lægediagnosticeret alvorlige ekstra-pulmonale komplikationer, indlæggelse på intensivafdeling eller behov for ekstra oxygen i mere end 8 timer.

Undersøgende analyser blev foretaget på den totale vaccinerede kohorte, der inkluderede 12.018 personer (N = 6.006 for Fluarix Tetra, N = 6.012 for kontrol). Fluarix Tetra virkede forebyggende af moderat til svær influenza forårsaget af hver af de fire stammer (tabel 2), selv når der var signifikant antigen mismatch med to af vaccinestammerne (A/H3N2 og B/Victoria).

**Tabel 2: Fluarix Tetra: Anfaldsrater og vaccineeffekt for moderat til svær sygdom af influenza A subtyper og influenza B linjer, hos børn i alderen 6-35 måneder, bekræftet ved RT-PCR (total vaccineret kohorte)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Fluarix Tetra** | | | **Aktiv komparator1** | | | **Vaccineeffekt** | |
| **Stamme** | **N2** | **n3** | **Anfaldsrate**  **(n/N) (%)** | **N2** | **n3** | **Anfaldsrate**  **(n/N) (%)** | **%** | **95% KI** |
| **A** |  | | | | | | | |
| **H1N14** | 6.006 | 13 | 0,22 | 6.012 | 46 | 0,77 | 72,1 | 49,9; 85,5 |
| **H3N25** | 6.006 | 53 | 0,88 | 6.012 | 112 | 1,86 | 52,7 | 34,8; 66,1 |
| **B** |  | | | | | | | |
| **Victoria6** | 6.006 | 3 | 0,05 | 6.012 | 15 | 0,25 | 80,1 | 39,7; 95,4 |
| **Yamagata7** | 6.006 | 22 | 0,37 | 6.012 | 73 | 1,21 | 70,1 | 52,7; 81,9 |

KI: Konfidensinterval

1Nyfødte fik alderssvarende ikke-influenza vaccinekontrol

2Antallet af personer inkluderet i den totale vaccinerede kohorte

3Antallet af personer der rapporterede mindst et tilfælde i rapporteringsperioden

4 til 7Andelen af antigen matchende stammer var 84,8%, 2,6%, 14,3% and 66,6%, for henholdsvis A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria, and B/Yamagata.

For RT-PCR bekræftede tilfælde af enhver alvorlighed reducerede Fluarix Tetra risikoen for besøg hos den praktiserende læge med 47 % (Relativ Risiko (RR): 0,53 [95 % KI: 0,46; 0,61], dvs. 310 versus 583 besøg) og til skadestuen med 79 % (RR: 0,21 [95 % KI: 0,09; 0,47], dvs. 7 versus 33 besøg). Brugen af antibiotika blev reduceret med 50 % (RR: 0,50 [95 % KI: 0,42; 0,60] dvs. 172 versus 341 personer).

**Virkning hos voksne mellem 18 og 64 år**

Et klinisk studie udført med flere end 7.600 personer i Tjekkiet og Finland evaluerede virkningen af Fluarix til at forebygge dyrkningsbekræftede tilfælde af influenza A og/eller B for vaccine antigen matchende stammer.

Personerne blev monitoreret for influenzalignende sygdom, til bekræftelse via dyrkning (se resultater i tabel 3). Influenzalignende sygdom blev defineret som mindst et generelt symptom (feber ≥ 37,8°C og/eller myalgi) og mindst et respiratorisk symptom (hoste og/eller ondt i halsen).

**Tabel 3: Anfaldsrater og vaccineeffekt mod sygdom forbundet med evidens for influenza A eller B infektion hos voksne mellem 18 og 64 år (total vaccineret kohorte)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | **Anfaldsrate (n/N)1** | **Vaccineeffekt (95 % KI2)** | | |
|  | **N** | **n** | **%** | **%** | **LL3** | **UL** |
| **Antigen matchet, dyrkningsbekræftet influenza4** | | | | | | |
| Fluarix | 5.103 | 49 | 1,0 | 66,9 | 51,9 | 77,4 |
| Placebo | 2.549 | 74 | 2,9 | - | - | - |
| **Alle dyrkningsbekræftede influenza (matchet, ikke-matchet og uklassificeret)5** | | | | | | |
| Fluarix | 5.103 | 63 | 1,2 | 61,6 | 46,0 | 72,8 |
| Placebo | 2.549 | 82 | 3,2 | - | - | - |

1n/N: antallet af tilfælde/totale antal personer

2KI: Konfidensinterval

3LL: Nedre grænse (*Lower Limit*)

4UL: Øvre grænse (*Upper Limit*)

5Der var ingen vaccine matchet dyrkningsbekræftede tilfælde af A/New Caledonia/20/1999 (H1N1) eller B/Malaysia/2506/2004 influenzastammer med Fluarix eller placebo

6Af de 22 yderligere tilfælde var 18 ikke-matchet og 4 var uklassificerede; 15 af de 22 tilfælde var A (H3N2) (11 tilfælde med Fluarix og 4 tilfælde med placebo).

Immunogenicitet blev også evalueret i dette studie.

**Tabel 4: GMT efter vaccination og serokonverteringsrater**

|  |  |
| --- | --- |
| **Voksne 18 år til 64 år** | Fluarix1  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) |
|  | **serokonverteringsrate (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: Konfidensinterval

1indeholdende A/H1N1, A/H3N2 og B (Victoria lineage)

Serobeskyttelsesraterne efter vaccination var 97,6 % mod A/H1N1, 86,9 % mod A/H3N2 and 96, 2 % mod B (Victoria).

**Immunogenicitet hos børn og voksne:**

Immunogeniciteten af Fluarix Tetra blev evalueret ud fra HI geometrisk gennemsnitlig antistoftitre (GMT) 28 dage efter sidste dosis (børn) eller dag 21 (voksne) og HI serokonverteringsrate (4-gange stigning i reciprok titer eller ændring fra ikke-detekterbar [< 10] til en reciprok titer på ≥ 40).

I studiet D-QIV-004 (børn 6-35 måneder) blev evalueringen udført i en sub-kohorte på 1.332 børn (753 i Fluarix Tetra gruppen og 579 i kontrolgruppen). Resultaterne er anført i tabel 5.

Effekten af et 2-dosis priming program i D-QIV-004 blev evalueret ved at vurdere immunresponset efter revaccination 1 år senere med en dosis Fluarix tetra i studie D-QIV-009. Dette studie viste at der 7 dage efter vaccination var fremkaldt immunhukommelse for alle fire vaccinestammer hos børn i alderen 6 til 35 måneder.

Immunogenetisk non-inferioritet ved Fluarix Tetra blev vurderet mod Fluarix hos børn i studie D-QIV-003 (ca. 900 børn i alderen 3 til < 18 år i hver behandlingsgruppe, der fik enten en eller to doser af en af vaccinerne) og hos voksne i studie D-QIV-008 (ca. 1.800 personer på 18 år og derover, der fik 1 dosis af Fluarix Tetra og ca. 600 personer, der fik 1 dosis af Fluarix). I begge studier fremkaldte Fluarix Tetra et immunrespons mod de tre fælles stammer, der var non-inferior til Fluarix og et superior immunrespons mod den yderligere B-stamme inkluderet i Fluarix Tetra. Resultaterne er anført i tabel 5.

**Tabel 5: Fluarix Tetra: GMT efter vaccination og serokonverteringsrater (SCR) hos børn (6-35 måneder; 3 til < 18 år) og voksne 18 år eller ældre (i henhold til protokol kohorten)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Børn fra 6 til 35 måneder (D-QIV-004)*** | | | | |
|  | **Fluarix Tetra** | | **Kontrol1** | |
| **N=750-753** | **N’=742-746** | **N=578-579** | **N’=566-568** |
| **GMT2**  **(95 % KI)** | **Serokonverteringsrate2**  **(95 % KI)** | **GMT2**  **(95 % KI)** | **Serokonverteringsrate2**  **(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) |
| ***Børn 3 til < 18 år (D-QIV-003)*** | | | | |
|  | **Fluarix Tetra** | | **Fluarix3** | |
| **N=791** | **N’=790** | **N=818** | **N’=818** |
| **GMT**  **(95 % KI)** | **Serokonverteringsrate**  **(95 % KI)** | **GMT**  **(95 % KI)** | **Serokonverteringsrate**  **(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 18 år eller ældre (D-QIV-008)*** | | | | |
|  | **Fluarix Tetra** | | **Fluarix3** | |
| **N=1,809** | **N’=1,801** | **N=608** | **N’=605** |
| **GMT**  **(95 % KI)** | **Serokonverteringsrate**  **(95 % KI)** | **GMT**  **(95 % KI)** | **Serokonverteringsrate**  **(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: Konfidensinterval

N = Antallet af personer med tilgængelige resultater efter vaccination (til GMT)

N’ = Antallet af personer med tilgængelige resultater fra både før og efter vaccination (til SCR)

1ikke-influenza vaccinekontrol

2resultater fra immunogenicitet subkohorten

3B (Yamagata)-stamme var ikke inkluderet i Fluarix

**Samtidig administration med pneumokok polysakkarid vacciner:**

I klinisk studie D-QIV-010 med 356 voksne ≥ 50 år med risiko for influenzakomplikationer og pneumokoksygdomme, fik personerne Fluarix Tetra og 23-valent pneumokok-polysakkarid vaccine (PPV23) enten samtidigt eller separat. For alle fire Fluarix Tetra vaccinestammer og de seks pneumokok serotyper (1, 3, 4, 7F, 14 og 19A) i PPV23 evalueret i den præspecificerede primære analyse, var immunresponset non-inferior mellem de to behandlingsgrupper. Baseret på en beskrivende analyse for seks yderligere pneumokokvaccine serotyper (5, 6B, 9V, 18C, 19F og 23F) var immunresponset sammenligneligt mellem grupperne med 91,7 % til 100 % og 90,7 % til 100 % af personerne, der opnåede serobeskyttende antistof niveauer mod serotyperne i gruppen med henholdsvis separat og samtidig administration.

**Samtidig administration med adjuveret herpes zoster-vaccine (Shingrix):**   
I klinisk studie Zoster-004 blev 828 voksne ≥ 50 år randomiseret til at modtage 2 doser Shingrix med 2 måneders mellemrum, indgivet enten samtidig i den første dosis (N = 413) eller ikke-samtidigt (N = 415) med en dosis af Fluarix Tetra. Antistofresponset af hver vaccine var ens, uanset om de blev administreret samtidigt eller ikke-samtidig. Endvidere blev immunologisk non-inferioritet mellem samtidig og ikke-samtidig administration, påvist for alle fire stammer inkluderet i Fluarix Tetra med hensyn til HI-antistof GMT'er.

**Samtidig administration med COVID-19 mRNA vaccine:**   
I klinisk studie Zoster-091 fik 988 voksne ≥ 18 år indgivet Fluarix Tetra og monovalent COVID-19 mRNA-1273 booster (50 mikrogram) vaccine (original SARS-CoV-2 stamme) enten samtidig (N = 498) eller separat administreret med to ugers mellemrum (N = 490). Antistofresponset af hver vaccine var ens uanset administrationsplan. Immunologisk non-inferioritet mellem samtidig og separat administration blev påvist for alle fire stammer inkluderet i Fluarix Tetra med hensyn til HI-antistof GMT'er og for COVID-19 mRNA-1273 boostervaccine med hensyn til anti-S-protein-antistof GMC.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Ikke relevant.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af akut toksicitet, lokal tolerabilitet, toksicitet efter gentagne doser og reproduktions- og udviklingstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Dinatriumphosphatdodecahydrat

Kaliumdihydrogenphosphat

Kaliumchlorid

Magnesiumchloridhexahydrat

α-tocopherylhydrogensuccinat

Polysorbat 80

Octoxynol 10

Vand til injektionsvæsker.

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

1 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar i den originale yderemballage for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

0,5 ml suspension i en fyldt injektionssprøjte (type I glas) med en stempelprop (butylgummi) og en gummispidshætte.

Spidshætten og gummistempelproppen til den fyldte injektionssprøjte er fremstillet af syntetisk gummi.

Pakninger med 1 og 10, med eller uden kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Vaccinen skal have stuetemperatur før anvendelsen.

Omrystes før brug. Inspiceres visuelt før administration.

Instruktioner til den fyldte injektionssprøjte

|  |  |
| --- | --- |
| A picture containing antenna  Description automatically generated  Stempel  Hætte  Cylinder  Luer Lock Adapter | Hold på sprøjtens cylinder, ikke på stemplet.  Skru sprøjtens hætte af ved at dreje den imod uret. |
| Diagram  Description automatically generated  Nålebase | Fastgør kanylen ved at forbinde nålebasen med Luer Lock Adapteren og dreje en kvart omgang med uret, indtil du mærker, at den låser.  Træk ikke stemplet ud af cylinderen. Hvis dette sker, må vaccinen ikke administreres. |

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald herfra skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Delta Park 37

2665 Vallensbæk Strand

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

60754

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. april 1995 (Fluarix)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

6. november 2024