

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluarix Tetra injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa
Influenssarokote (virusfragmentit, inaktivoitu)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Influenssavirus (inaktivoitu, fragmentit) seuraavista kannoista*:

A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09 -kannan kaltainen virus (A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019, CNIC-1909) 15 mikrogrammaa HA.ta**

A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) -kannan kaltainen virus (A/Hong Kong/2671/2019, NIB-121) 15 mikrogrammaa HA.ta**

B/Washington/02/2019 -kannan kaltainen virus (B/Washington/02/2019, villi tyyppi) 15 mikrogrammaa HA.ta**

B/Phuket/3073/2013 -kannan kaltainen virus (B/Phuket/3073/2013, villi tyyppi) 15 mikrogrammaa HA.ta**

per 0,5 ml:n annos

* monistettu terveiden kanaparvien hedelmöitytyissä munissa

** hemagglutiniini

Rokote vastaa Maailman terveysjärjestön (WHO) suositusta (pohjoinen pallonpuolisko) ja EU:n suositusta kaudelle **2020/2021**.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä valmiste sisältää noin 3,75 mg natriumkloridia ja noin 1,3 mg dinatriumfosfaatti-dodekahydraattia per annos (ks. kohta 4.4).

Tämä valmiste sisältää noin 0,2 mg kaliumdivetyfosfaattia ja noin 0,1 mg kaliumkloridia per annos (ks. kohta 4.4).

Fluarix Tetra -rokotteessa voi olla jäämiä valmistusprosessissa käytettävistä aineista eli kananmunasta (esim. ovalbumiini, kanan proteiinit), formaldehydistä, gentamisiinisulfaatista ja natriumdeoksikolaatista (ks. kohta 4.3).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.
Suspensio on väritön ja hieman opalisoiva.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fluarix Tetra on tarkoitettu käytettäväksi aikuisten ja 6 kuukautta täyttäneiden lasten aktiiviseen immunisointiin rokotteen sisältämien influenssa A -viruksen kahden alatyypin ja influenssa B -viruksen kahden kannan aiheuttamaa influenssaa vastaan (ks. kohta 5.1).

Fluarix Tetra -rokotteen käytön täytyy perustua virallisiin suosituksiin.

On suositeltavaa uusia rokotus vuosittain ajankohtaisella rokotteella, sillä immuniteetti heikkenee rokotuksen jälkeisen vuoden aikana, ja kiertävät influenssakannat voivat muuttua vuosittain.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset: 0,5 ml

Pediatriset potilaat

6 kuukautta täyttäneet lapset: 0,5 ml

Alle 9-vuotiaille lapsille, joita ei ole aiemmin rokotettu influenssaa vastaan, täytyy antaa toinen annos aikaisintaan 4 viikon kuluttua.

Alle 6 kuukauden ikäiset lapset: Fluarix Tetra -rokotteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Rokote annetaan injektiona lihakseen.

Varotoimet ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai mille tahansa aineelle, josta voi olla jäämiä valmisteessa, kuten kananmunalle (ovalbumiini, kanan proteiinit), formaldehydille, gentamisiinisulfaatile ja natriumdeoksikolaatile.

Rokotusta on lykättävä, jos potilaalla on kuumetauti tai akuutti infektio.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hyvän klinisen käytännön mukaan potilaan esitiedot (etenkin tiedot aiemmista rokotuksista ja mahdollisista haittatapahtumista) käydään läpi ja hänelle tehdään terveystarkastus ennen rokottamista.

Kuten kaikkia pistettäviä rokotteita annettaessa, on aina oltava valmius ripeään, asianmukaiseen lääketieteelliseen hoitoon ja valvontaan siltä varalta, että rokotteen annon jälkeen kehittyä anafylaksiakohtaus.

Vasta-ainevaste voi olla riittämätön, jos potilaalla on endogeeninen tai iatrogeeninen immunosuppressiotila.

Fluarix Tetra ei suojaa kaikilta mahdollisilta influenssaviruskannoilta. Fluarix Tetra on tarkoitettu suojaamaan rokotteen valmistuksessa käytetyiltä viruskannoilta ja niitä läheisesti muistuttavilta kannoilta.

Kuten kaikkien rokotteiden yhteydessä, kaikille rokotetuille ei välttämättä kehity suojaavaa immuunivastetta.

Fluarix Tetra -rokotetta ei saa missään tilanteessa antaa verisuoneen.

Kuten kaikki lihakseen annettavat rokotteet, Fluarix Tetra on annettava varoen, jos potilaalla on trombositopenia tai jokin hyytymishäiriö. Näillä potilailla voi esiintyä verenvuotoa, kun valmiste on annettu lihakseen.

Pyörtymistä voi esiintyä minkä tahansa rokotuksen jälkeen tai jopa ennen rokotusta, etenkin nuorilla. Kyseessä on psykogeeninen reaktio neulanpistoon. Tähän voi liittyä monia neurologisia löydöksiä kuten ohimeneviä näköhäiriöitä, parestesiaa ja toonis-kloonisia raajaliikkeitä potilaan toipussa. On tärkeää ryhtyä varotoimiin pyörtymisestä johtuvien vammojen ehkäisemiseksi.

Vaikutus serologisiin testeihin
Ks. kohta 4.5.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Fluarix Tetra voidaan antaa samanaikaisesti pneumokokkipolysakkaridirokotteen kanssa 50 vuotta täyttäneille potilaille (ks. kohta 5.1).

Fluarix Tetra voidaan antaa samanaikaisesti adjuvanttia sisältävän vyöruusu-rokotteen (Shingrix) kanssa (ks. kohta 5.1).

Jos Fluarix Tetra annetaan yhtä aikaa toisen pistettävän rokotteen kanssa, rokotteet on aina annettava eri pistoskohtiin.

Pistoskohdan kivun esiintymistiheyttä ilmoitettiin inaktivoitua nelivalenttista influenssarokotetta (Fluarix Tetra) ja 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta (PPV23) yhtä aikaa saaneilla henkilöillä yhtä yleisesti kuin pelkkää PPV23-rokotetta saaneilla ja yleisemmin kuin pelkkää Fluarix Tetra -rokotetta saaneilla.

Samanaikaisesti Shingrix-rokotteen ja Fluarix Tetra -rokotteen saaneilla henkilöillä väsymystä, päänsärkyä, myalgiaa ja vilunväristyksiä esiintyi yhtä yleisesti kuin pelkkää Shingrix-rokotetta saaneilla henkilöillä, mutta yleisemmin kuin pelkkää Fluarix Tetra -rokotetta saaneilla henkilöillä.

Influenssarokotuksen jälkeen on todettu vääriä positiivisia tuloksia HIV1:n, hepatiitti C:n ja etenkin HTLV1:n vasta-aineita mittaavissa serologisissa ELISA-testeissä. Western Blot -tekniikka paljastaa väärät positiiviset ELISA-testitulokset. Ohimenevät väärät positiiviset reaktiot voivat johtua rokotteen tuottamasta IgM-vasteesta.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Inaktivoituja influenssarokotteita voidaan antaa raskauden kaikissa vaiheissa. Turvallisuudesta on saatavilla enemmän tietoa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen ajalta kuin ensimmäisen kolmanneksen ajalta. Inaktivoitujen influenssarokotteiden maailmanlaajuiseen käyttöön perustuvat tiedot eivät kuitenkaan viittaa siihen, että rokote aiheuttaisi haittaa sikiölle tai äidille.

Imetys

Fluarix Tetra -rokotetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Fluarix Tetra -rokotteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliiniset tutkimukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Rokotuksen jälkeen kaikissa ikäryhmissä ilmoitettiin yleisimpänä paikallisena haittavaikutuksena pistoskohdan kipua (15,6–40,9 %).

18 vuotta täyttäneillä aikuisilla yleisimmin ilmoitettuja rokotuksen jälkeen esiintyneitä yleisluonteisia haittavaikutuksia olivat väsymys (11,1 %), päänsärky (9,2 %) ja lihaskipu (11,8 %).

6–17-vuotiailla yleisimmin ilmoitettuja rokotuksen jälkeen esiintyneitä yleisluonteisia haittavaikutuksia olivat väsymys (12,6 %), lihaskipu (10,9 %) ja päänsärky (8,0 %).

3–5-vuotiailla yleisimmin ilmoitettuja rokotuksen jälkeen esiintyneitä yleisluonteisia haittavaikutuksia olivat uneliaisuus (9,8 %) ja ärtyneisyys (11,3 %).

6 kuukauden – 3 vuoden ikäisillä yleisimmin ilmoitettuja rokotuksen jälkeen esiintyneitä yleisluonteisia haittavaikutuksia olivat ärtyneisyys/ärtyisyys (14,9 %) ja ruokahaluttomuus (12,9 %).

Haittavaikutustaulukko

Fluarix Tetra -rokotteen käytön yhteydessä eri ikäryhmissä ilmoitetut haittavaikutukset kutakin annosta kohti esitetään seuraavia yleisyysluokkia käyttäen:

Hyvin yleinen	($\geq 1/10$)
Yleinen	($\geq 1/100, < 1/10$)
Melko harvinainen	($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
Harvinainen	($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
Hyvin harvinainen	(< 1/10\ 000)

Aikuiset

Aikuisilla toteutetussa kliinisessä Fluarix Tetra -tutkimuksessa arvioitiin haittavaikutusten ilmaantuvuutta 18 vuotta täyttäneillä tutkittavilla, jotka saivat yhden annoksen Fluarix Tetra -rokotetta (N = 3 036) tai Fluarix-rokotetta (kolmivalenttinen influenssarokote) (N = 1 010).

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu per annos:

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Heitehuimaus ¹
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ruoansulatuskanavan oireet (mm. pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja/tai vatsakipu)
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Hikoilu ²
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Lihaskipu
	Yleinen	Nivelkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Pistoskohdan kipu, väsymys
	Yleinen	Pistoskohdan punoitus, pistoskohdan turvotus, vilunväristykset, kuume, pistoskohdan kovettuma ²
	Melko harvinainen	Pistoskohdan verenpurkauma ¹ , pistoskohdan kutina ¹

¹Ilmoitettu spontaanisti haittavaikutuksena

²Ilmoitettu aiemmissa Fluarix-tutkimuksissa

Lapset (ikä 6 kuukautta – < 18 vuotta)

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin Fluarix Tetra -rokotteen reaktogeenisuutta ja turvallisuutta lapsilla, jotka saivat vähintään yhden annoksen Fluarix Tetra -rokotetta tai vertailurokotetta.

Yhteen tutkimukseen otettiin 3 – < 18 vuoden ikäisiä lapsia, jotka saivat Fluarix Tetra -rokotetta (N = 915) tai Fluarix-rokotetta (N = 912). Toiseen tutkimukseen otettiin 6 – < 36 kuukauden ikäisiä lapsia, jotka saivat Fluarix Tetra -rokotetta (N = 6 006) tai vertailurokotetta, joka ei ollut influenssarokote (N = 6 012) (ks. kohta 5.1).

Seuraavia häirtävaikutuksia on ilmoitettu per annos:

Elinjärjestelmä	Häirtävaikutukset	Esiintymistiheys		
		6 – < 36 (kk)	3 – < 6 (vuotta)	6 – < 18 (vuotta)
Aineenvaihdunta ja ravitus	Ruokahaluttomuus	Hyvin yleinen	Yleinen	Ei tied.
Psyykkiset häiriöt	Artyneisyys/ärtyisyys	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Ei tied.
Hermosto	Uneliaisuus	Hyvin yleinen	Yleinen	Ei tied.
	Päänsärky	Ei tied.	Ei tied.	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Ruoansulatuskanavan oireet (mm. pahoinvointi, ripuli, oksentelu ja/tai vatsakipu)	Ei tied.	Ei tied.	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma ¹	Ei ilm.	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu	Ei tied.	Ei tied.	Hyvin yleinen
	Nivelkipu	Ei tied.	Ei tied.	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit	Kuume ($\geq 38,0$ °C)	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Väsymys	Ei tied.	Ei tied.	Hyvin yleinen
	Pistoskohdan kipu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Pistoskohdan punoitus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Pistoskohdan turvotus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Vilunväristykset	Ei tied.	Ei tied.	Yleinen
	Pistoskohdan kutina ¹	Ei ilm.	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Pistoskohdan kovettuma ²	Ei tied.	Yleinen	Yleinen

Ei tied. = ei kysytty tässä ikäryhmässä

Ei ilm. = ei ilmoitettu

¹Ilmoitettu spontaanisti häirtävaikutuksena

²Ilmoitettu aiemmissa Fluarix-tutkimuksissa

Markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut tiedot

Seuraavia häirtävaikutuksia on todettu Fluarix- ja/tai Fluarix Tetra -rokotteiden markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa¹.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Häirtätapahtumat
Veri ja imukudos	Harvinainen	Ohimenevä lymfadenopatia
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Allergiset reaktiot (myös anafylaktiset reaktiot)
Hermosto	Harvinainen	Neuriitti, akuutti disseminoitunut enkefalomyeliitti, Guillain–Barrén oireyhtymä ²
Iho ja ihonalainen kudos	Harvinainen	Nokkosihottuma, kutina, punoitus, angioedeema
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit	Harvinainen	Influenssan kaltainen sairaus, yleinen sairautentunne

¹Kolme Fluarix-rokotteen influenssakannoista on mukana myös Fluarix Tetra -rokotteessa.

²Guillain–Barrén oireyhtymää on ilmoitettu spontaanisti Fluarix- ja Fluarix Tetra -rokotusten jälkeen, mutta syy-yhteyttä rokotusten ja Guillain–Barrén oireyhtymän välillä ei ole todettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostus ei todennäköisesti aiheuta mitään odottamattomia vaikutuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Influenssarokotteet, ATC-koodi: J07BB02

Vaikutusmekanismi

Fluarix Tetra -valmisteella toteutetaan aktiivinen immunisaatio rokotteen sisältämiä neljää influenssaviruskantaan vastaan (kaksi A-alatyyppejä ja kaksi B-kantaa).

Fluarix Tetra indusoi humoraalista vasta-ainemuodostusta hemagglutiniineja vastaan. Nämä vasta-aineet neutraloivat influenssaviruksia.

Kun hemagglutinaatiota inhiboivien (HI) vasta-aineiden titterit on mitattu inaktivoituja influenssaviruksia sisältävän rokotteen annon jälkeen, vasta-ainetitterit eivät ole korreloineet spesifisesti suojaan influenssataudilta. HI-vasta-ainetittereitä on kuitenkin käytetty rokotteen tehon mittarina. Joissakin ihmisellä toteutetuissa altistustutkimuksissa HI-vasta-ainetitterit, joiden arvo on ollut $\geq 1:40$, ovat tuottaneet suojan influenssataudilta jopa 50 %:lle tutkittavista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Teho 6–35 kuukauden ikäisillä lapsilla:

Fluarix Tetra -rokotteen tehoa arvioitiin kliinisessä D-QIV-004-tutkimuksessa. Kyseessä oli satunnaistettu, havainnoijasokkoutettu tutkimus, jonka vertailurokote ei ollut influenssarokote ja joka toteutettiin vuosien 2011–2014 influenssakausiona. Terveet, 6–35 kk ikäiset tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan Fluarix Tetra -rokotetta (N = 6 006) tai vertailurokotetta, joka ei ollut influenssarokote (N = 6 012). Lapset saivat 1 annoksen (jos heidät oli rokotettu aiemmin influenssaa vastaan) tai 2 annosta noin 28 päivän välein.

Fluarix Tetra -rokotteen tehon arviointiperusteena oli teho käänteiskopioijaentsyymiä hyödyntävällä polymeerasiketjureaktiolla (RT-PCR) vahvistetun influenssa A- ja/tai influenssa B-taudin ehkäisyssä (keskivaikeat tai vaikeat tapaukset ja kaikki vaikeusasteet) taudin aiheuttaneesta kausi-influenssakannasta riippumatta. Viikosta 2 rokotuksen jälkeen aina influenssakauden loppuun asti (noin 6 kk myöhemmin) tutkittavilta otettiin nenästä pyyhkäisynäytteitä kaikkien influenssan kaltaisten oireiden jälkeen, ja näytteet testattiin RT-PCR-tekniikalla influenssa A:n ja/tai B:n varalta. Kaikki RT-PCR-positiiviset näytteet testattiin edelleen soluviljelmässä. Tällöin arvioitiin elinkykyisyys ja se, vastasivatko viruskannat rokotteen viruskantoja.

Fluarix Tetra saavutti rokotteen tehon ennalta määritellyt ensisijaiset ja toissijaiset tavoitteet, jotka esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1: Fluarix Tetra: Kohtausprosentit ja rokotteen teho 6–35 kk ikäisillä lapsilla (tutkimussuunnitelman mukainen tehon ATP-kohortti – aika tapahtumaan)

	Fluarix Tetra			Aktiivinen vertailuvalmiste ¹			Rokotteen teho	
	N ²	n ³	Kohtausprosentti (n/N) (%)	N ²	n ³	Kohtausprosentti (n/N) (%)	%	lv
Influenssa, kaikki vaikeusasteet⁶								
RT-PCR-testillä vahvistettu	5 707	344	6,03	5 697	662	11,62	49,8	41,8; 56,8 ⁴
Viljelyllä vahvistettu	5 707	303	5,31	5 697	602	10,57	51,2	44,1; 57,6 ⁵
Viljelyllä vahvistettu, rokotteen kantoja vastaava	5 707	88	1,54	5 697	216	3,79	60,1	49,1; 69,0 ⁵
Keskivaikea tai vaikea influenssa⁷								
RT-PCR-testillä vahvistettu	5 707	90	1,58	5 697	242	4,25	63,2	51,8; 72,3 ⁴
Viljelyllä vahvistettu	5 707	79	1,38	5 697	216	3,79	63,8	53,4; 72,2 ⁵
Viljelyllä vahvistettu, rokotteen kantoja vastaava	5 707	20	0,35	5 697	88	1,54	77,6	64,3; 86,6 ⁵
RT-PCR-testillä vahvistettu alahengitysteiden tauti	5 707	28	0,49	5 697	61	1,07	54,0	28,9; 71,0 ⁵
RT-PCR-testillä vahvistettu akuutti välikorvatulehdus	5 707	12	0,21	5 697	28	0,49	56,6	16,7; 78,8 ⁵

lv: luottamusväli

¹Lapsille annettiin ikää vastaava vertailurokote, joka ei ollut influenssarokote.

²Tutkittavien määrä tehon ja tapahtumaan kuluneen ajan ATP-kohortissa. Tähän kohorttiin otettiin tutkittavat, jotka täyttivät kaikki soveltuvuuskriteerit, joita seurattiin tehon suhteen ja jotka noudattivat tutkimussuunnitelmaa kyseiseen episodiin asti.

³Tutkittavat, jotka ilmoittivat vähintään yhden tapauksen raportointiaikana

⁴2-tahoinen 97,5 % luottamusväli

⁵2-tahoinen 95 % luottamusväli

⁶Influenssa (kaikki vaikeusasteet) määriteltiin influenssan kaltaiseksi tautiepisodiksi (ts. kuume ≥ 38 °C ja jokin seuraavista kriteereistä: yskä, nuha, nenän tukkoisuus tai hengitysvaikeus) tai influenssavirusinfektion seuraukseksi (akuutti välikorvatulehdus tai alahengitysteiden tauti).

⁷Keskivaikeiden tai vaikeiden influenssatapausten ryhmä oli influenssan (kaikki vaikeusasteet) alaryhmä, jossa täyttyi jokin seuraavista kriteereistä: kuume > 39 °C, lääkärin toteama akuutti välikorvatulehdus, lääkärin toteama alahengitystieinfektio, lääkärin toteamat vakava keuhkojenulkoinen komplikaatio, teho-osastohoito tai lisähoito tarve yli 8 tunnin ajan.

Eksploratiivisiin analyyseihin otettiin mukaan koko rokotettu kohortti, johon kuului 12 018 tutkittavaa (N = 6 006 Fluarix Tetra -ryhmässä, N = 6 012 verrokkiryhmässä). Fluarix Tetra esti tehokkaasti kunkin näistä 4 kannasta aiheuttamaa keskivaikeaa tai vaikeaa influenssaa (taulukko 2) siitä huolimatta, että kahden rokotekannan (A/H3N2 ja B/Victoria) antigeenit poikkesivat merkittävästi kiertävän viruksen antigeeneistä.

Taulukko 2: Fluarix Tetra: Kohtausprosentit ja rokotteen teho RT-PCR-testillä vahvistetun keskivaikean tai vaikean taudin estossa A-influenssan alatyyppeiden ja B-influenssakantojen mukaan 6–35 kk ikäisillä lapsilla (koko rokotettu kohortti)

Kanta	Fluarix Tetra			Aktiivinen vertailuvalmiste ¹			Rokotteen teho	
	N ²	n ³	Kohtausprosentti (n/N) (%)	N ²	n ³	Kohtausprosentti (n/N) (%)	%	95 % lv
A								
H1N1 ⁴	6 006	13	0,22	6 012	46	0,77	72,1	49,9; 85,5
H3N2 ⁵	6 006	53	0,88	6 012	112	1,86	52,7	34,8; 66,1
B								
Victoria ⁶	6 006	3	0,05	6 012	15	0,25	80,1	39,7; 95,4
Yamagata ⁷	6 006	22	0,37	6 012	73	1,21	70,1	52,7; 81,9

¹Imeväisille annettiin ikää vastaava vertailurokote, joka ei ollut influenssarokote.

²Tutkittavien määrä koko rokotetussa kohortissa

³Tutkittavat, jotka ilmoittivat vähintään yhden tapauksen raportointiaikana

⁴⁻⁷Antigeeneiltään rokotetta vastaavien kantojen osuus oli A/H1N1-viruksen kohdalla 84,8 %, A/H3N2-viruksen kohdalla 2,6 %, B/Victoria-viruksen kohdalla 14,3 % ja B/Yamagata-viruksen kohdalla 66,6 %.

RT-PCR-testillä vahvistettujen tapausten (kaikki vaikeusasteet) kohdalla Fluarix Tetra myös pienensi yleislääkärikäynnin riskiä 47 % (suhteellinen riski [RR] 0,53 [95 % lv 0,46; 0,61], eli 310 käyntiä vs. 583 käyntiä) ja päivystyskäynnin riskiä 79 % (RR 0,21 [95 % lv 0,09; 0,47], eli 7 käyntiä vs. 33 käyntiä). Antibioottien käyttö väheni 50 % (RR 0,50 [95 % lv 0,42; 0,60], eli 172 tutkittavaa vs. 341 tutkittavaa).

Teho 18–64 vuoden ikäisillä aikuisilla

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui yli 7 600 tutkittavaa Tshékissä ja Suomessa, arvioitiin Fluarixin tehoa viljelyllä vahvistettuja A- ja/tai B-influenssatapauksia vastaan tilanteissa, joissa viruksen antigeenit vastasivat rokotteen viruskantojen antigeenejä.

Tutkittavia seurattiin influenssan kaltaisen taudin varalta, ja tautitapaukset vahvistettiin viljelyllä (tulokset, ks. taulukko 3). Influenssan kaltainen tauti määriteltiin tilanteeksi, jossa tutkittavalla oli vähintään yksi yleisoire (kuume $\geq 37,8$ °C ja/tai lihaskipu) ja vähintään yksi hengitystieoire (yskä ja/tai nielukipu).

Taulukko 3: Kohtausprosentit ja rokotteen teho torjua tautitapauksia, joiden yhteydessä oli näyttöä influenssa A- tai B-infektiosta, 18–64 vuoden ikäisillä aikuisilla (koko rokotettu kohortti)

	Kohtausprosentit (n/N) ¹		Rokotteen teho (95 % lv ²)			
	N	n	%	%	AR ³	YR ³
Antigeeneiltään vastaava, viljelyllä vahvistettu influenssa⁴						
Fluarix	5 103	49	1,0	66,9	51,9	77,4
Lume	2 549	74	2,9	-	-	-
Kaikki viljelyllä vahvistetut influenssatapaukset (vastaavat, ei-vastaavat ja tyypittämättömät)⁵						
Fluarix	5 103	63	1,2	61,6	46,0	72,8
Lume	2 549	82	3,2	-	-	-

¹n/N: tapausmäärä/tutkittavien kokonaismäärä

²lv: luottamusväli

³AR: alaraja, YR: yläaraja

⁴Rokotteen antigeenejä vastaavia, viljelyllä vahvistettuja A/New Caledonia/20/1999 (H1N1)- tai B/Malaysia/2506/2004 -influenssakantojen tapauksia ei esiintynyt Fluarix-ryhmässä eikä lumeryhmässä.

⁵22:sta lisätapauksesta 18 oli ei-vastaavia ja 4 oli tyypittämättömiä; 15:ssä näistä 22 tapauksesta kyseessä oli A (H3N2) (11 tapausta Fluarix-ryhmässä ja 4 tapausta lumeryhmässä).

Tässä tutkimuksessa arvioitiin myös immunogeenisuutta.

Taulukko 4: Titterien geometriset keskiarvot (geom. ka) ja serokonversioprosentit rokotuksen jälkeen

Aikuiset (18–64 v)	Fluarix ¹ N = 291
	Geom. ka (95 % lv)
A/H1N1	541,0 (451,0; 649,0)
A/H3N2	133,2 (114,6; 154,7)
B (Victoria)	242,8 (210,7; 279,7)
	Serokonversioprosentti (95 % lv)
A/H1N1	76,3 % (71,0; 81,1)
A/H3N2	73,9% (68,4; 78,8)
B (Victoria)	85,2% (80,6; 89,1)

¹mukana A/H1N1, A/H3N2 ja B (Victoria-tyyppi)

Rokotuksen jälkeiset seroprotektioprosentit olivat A/H1N1-viruksen suhteen 97,6 %, A/H3N2-viruksen suhteen 86,9 % ja B-viruksen (Victoria) suhteen 96,2 %.

Immunogeenisuus lapsilla ja aikuisilla:

Fluarix Tetra -rokotteen immunogeenisuutta arvioitiin hemagglutinaatiota inhiboivien (HI) vasta-aineiden titterin geometrisen keskiarvon (geom. ka) perusteella 28 vrk kuluttua viimeisestä annoksesta (lapset) tai päivänä 21 (aikuiset) ja HI-serokonversioprosentin perusteella (resiprokaalisen titterin 4-kertaistuminen tai nousu havaitsemisrajan alittavalta tasolta [< 10] tasolle ≥ 40).

Tutkimuksessa D-QIV-004 (6–35 kk ikäisillä lapsilla) arviointi toteutettiin 1 332 lapsen alakohortissa (johon kuului 753 lasta Fluarix Tetra -ryhmästä ja 579 lasta verrokkiryhmästä). Tulokset esitetään taulukossa 5.

D-QIV-004-tutkimuksessa arvioitiin 2 annoksen rokotussarjan vaikutusta immuunivasteeseen tilanteessa, jossa tutkittaville annettiin 1 vuoden kuluttua uusintarokotuksena 1 annos Fluarix Tetra -rokotetta D-QIV-009-tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa todettiin, että 6–35 kk ikäisillä lapsilla saavutettiin 7 päivän kuluessa rokotuksesta immunologinen muistivaste kaikkia neljää rokotekantaa kohtaan.

Fluarix Tetran immunogeenisuuden vertailukelpoisuutta Fluarix-rokotteeseen arvioitiin lapsilla tutkimuksessa D-QIV-003 (kussakin hoitoryhmässä noin 900 iältään 3 – < 18 vuoden ikäistä lasta, jotka saivat 1 tai 2 annosta jompaakumpaa rokotetta) ja aikuisilla tutkimuksessa D-QIV-008 (noin 1 800 iältään vähintään 18-vuotiasta tutkittavaa sai 1 annoksen Fluarix Tetra -rokotetta ja noin 600 tutkittavaa sai 1 annoksen Fluarix-rokotetta). Fluarix Tetra tuotti molemmissa tutkimuksissa vähintään samanveroisen immuunivasteen kuin Fluarix rokotteiden kolmea yhteistä viruskantaa kohtaan sekä Fluarixia paremman immuunivasteen Fluarix Tetra -rokotteessa lisäksi olevaa B-viruskantaa vastaan. Tulokset esitetään taulukossa 5.

Taulukko 5: Fluarix Tetra: Titterien geometriset keskiarvot (geom. ka) ja serokonversio- prosentit rokotuksen jälkeen lapsilla (ikä 6–35 kk; 3 – < 18 v) ja 18 vuotta täyttäneillä aikuisilla (tutkimussuunnitelman mukainen ATP-kohortti)

6–35 kk ikäiset lapset (D-QIV-004)				
	Fluarix Tetra		Verrokki¹	
	N = 750–753	N' = 742–746	N = 578–579	N' = 566–568
	Geom. ka² (95 % lv)	Serokonversioprosentti² (95 % lv)	Geom. ka² (95 % lv)	Serokonversioprosentti² (95 % lv)
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)
3 – < 18 v ikäiset lapset (D-QIV-003)				
	Fluarix Tetra		Fluarix³	
	N = 791	N' = 790	N = 818	N' = 818
	Geom. ka (95 % lv)	Serokonversioprosentti (95 % lv)	Geom. ka (95 % lv)	Serokonversioprosentti (95 % lv)
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)
18 vuotta täyttäneet aikuiset (D-QIV-008)				
	Fluarix Tetra		Fluarix³	
	N = 1 809	N' = 1 801	N = 608	N' = 605
	Geom. ka (95 % lv)	Serokonversioprosentti (95 % lv)	Geom. ka (95 % lv)	Serokonversioprosentti (95 % lv)
A/H1N1	201,1 (188,1; 215,1)	77,5 % (75,5;79,4)	218,4 (194,2; 245,6)	77,2 % (73,6; 80,5)
A/H3N2	314,7 (296,8; 333,6)	71,5 % (69,3;73,5)	298,2 (268,4; 331,3)	65,8 % (61,9; 69,6)
B (Victoria)	404,6 (386,6; 423,4)	58,1 % (55,8;60,4)	393,8 (362,7; 427,6)	55,4 % (51,3; 59,4)
B (Yamagata)	601,8 (573,3; 631,6)	61,7 % (59,5;64,0)	386,6 (351,5; 425,3)	45,6 % (41,6; 49,7)

N = Tutkittavat, joista saatavilla rokotuksen jälkeisiä tietoja (titterien geometrisia keskiarvoja varten)

N' = Tutkittavat, joista saatavilla sekä rokotusta edeltäviä, että rokotuksen jälkeisiä tietoja (serokonversio- prosentteja varten)

¹ käytössä vertailurokote, joka ei ollut influenssarokote

² immunogeenisuuden alakohorttiin perustuvat tulokset

³ B (Yamagata) -kanta ei ollut mukana Fluarix-rokotteessa

Rokotteen anto samanaikaisesti pneumokokkipolysakkaridirokotteiden kanssa:

Kliinisessä tutkimuksessa D-QIV-010, johon osallistui 356 iältään vähintään 50-vuotiaasta influenssan ja pneumokokkitautien komplikaatioiden riskiryhmään kuuluvaa aikuista, tutkittaville annettiin Fluarix Tetra -rokote ja 23-valenttinen pneumokokkipolysakkaridirokote (PPV23) joko yhtä aikaa tai erikseen. Ennalta määrättyssä ensisijaisessa analyysissä arvioitiin immuunivastetta kaikkia neljää Fluarix Tetra -rokotekantaa kohtaan ja kuutta PPV23-rokotteen pneumokokkiserotyyppejä (1, 3, 4, 7F, 14 ja 19A) kohtaan ja todettiin, että immuunivaste oli vertailukelpoinen molemmissa hoitoryhmissä. Kun deskriptiivisessä analyysissä arvioitiin vielä kuutta muuta pneumokokkirokotteen serotyyppejä (5, 6B, 9V, 18C, 19F ja 23F), immuunivaste oli molemmissa ryhmissä samaa luokkaa; 91,7–100 %

erillisten rokotuskertojen ryhmän tutkittavista ja 90,7–100 % samanaikaisesti rokotteet saaneen ryhmän tutkittavista saavutti seroprotektiiviset vasta-ainetasot näitä serotyyppejä vastaan.

Samanaikainen annostelu adjuvanttia sisältävän vyöruusurokotteen (Shingrix) kanssa:

Kliinisessä tutkimuksessa Zoster-004, 828 vähintään 50-vuotiasta aikuista satunnaistettiin saamaan kaksi Shingrix-rokoteannosta kahden kuukauden välein joko niin, että yksi Fluarix Tetra -rokoteannos annettiin samanaikaisesti ensimmäisellä rokotuskerralla (N=413) tai niin, että yksi Fluarix Tetra -rokoteannos annettiin eri aikaan (N=415). Vasta-ainevasteet kullekin rokotteelle olivat samanlaiset riippumatta siitä annosteltiinko ne samanaikaisesti vai eri ajankohtana. Kaikille neljälle Fluarix Tetra -rokotteen sisältämälle kannalle osoitettiin lisäksi immunologinen yhdenvertaisuus samanaikaisen ja eriaikaisen annostelun välillä hemagglutinaatiota inhiboivien (HI) vasta-aineiden GMT:n suhteen.

5.2 Farmakokineetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttia toksisuutta, paikallista siedettävyyttä, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten nonkliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Dinatriumfosfaattidodekahydraatti
Kaliumdivetyfosfaatti
Kaliumkloridi
Magnesiumkloridiheksahydraatti
 α -tokoferyylivetysuksinaatti
Polysorbaatti 80
Oktoksinoli-10
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

1 vuosi

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,5 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa uppomäntä (harmaata butyylikumia) ja kärjen korkki (bromobutyyliä ja synteettistä tyypin I polyisopreenikumia) neulalla tai ilman neulaa. Pakkauskoot ovat seuraavat:

- mukana 1 neula: 1 kpl tai 10 kpl pakkaukset
- mukana 2 neulaa: 1 kpl pakkaus
- ilman neuloja: 1 kpl tai 10 kpl pakkaukset

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Rokotteen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

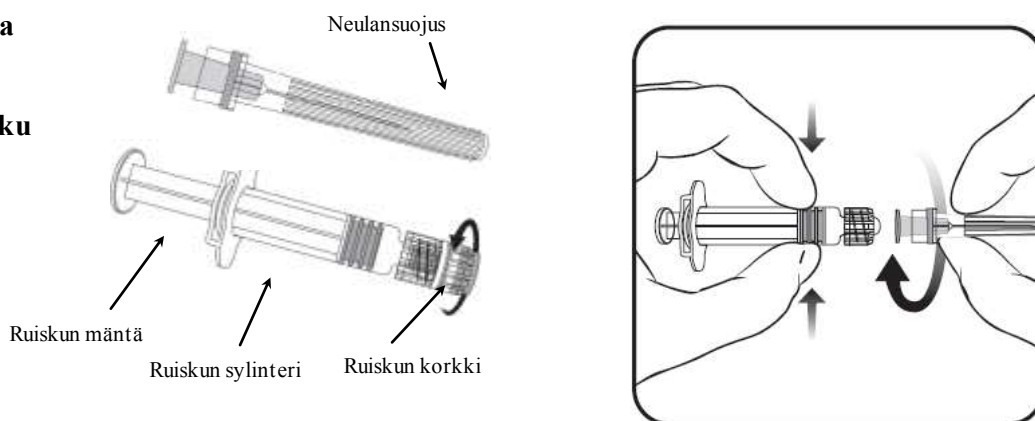
Ravista ennen käyttöä. Tarkista valmiste silmämääräisesti ennen antoa.

Esitäytetyssä ruiskussa olevan rokotteen anto-ohjeet

Kiinnitä neula ruiskuun seuraavan kuvan mukaisella tavalla.

Neula

Ruisku



1. Pidä ruiskua toisessa kädessä sylinteristä kiinni pidellen (vältä koskemasta ruiskun mäntään) ja poista ruiskun korkki kiertämällä sitä vastapäivään.
2. Kiinnitä neula ruiskuun kiertämällä neulaa myötäpäivään kiinni ruiskuun, kunnes tunnet neulan lukittuvan (ks. kuva).
3. Irrota neulansuojus. Suojus saattaa joskus olla hieman tiukassa.
4. Anna rokote.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Oy
Piispansilta 9 A
02230 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35880

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. heinäkuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.4.2020