

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Fluarix Tetra suspensie injectabilă în seringă preumplută
Vaccin gripal (virion fragmentat, inactivat)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Virus gripal (inactivat, fragmentat) din următoarele tulpini*:

A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 - tulpina similară (A/Brisbane/02/2018, IVR-190)	15 micrograme HA**
A/Kansas/14/2017 (H3N2) – tulpina similară (A/Kansas/14/2017, NYMC X-327)	15 micrograme HA**
B/Colorado/06/2017 - tulpina similară (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A)	15 micrograme HA**
B/Phuket/3073/2013 – tulpina similară (B/Phuket/3073/2013, tip sălbatic)	15 micrograme HA**

pe doză de 0,5 ml

* cultivate pe ouă de găină fertilizate, provenite din colectivități de găini sănătoase

** hemaglutinină

Acest vaccin corespunde recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) (pentru emisfera nordică) și recomandării Uniunii Europene pentru sezonul **2019/2020**.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține clorură de sodiu aproximativ 3,75 mg și fosfat disodic dodecahidrat aproximativ 1,3 mg per doză (vezi pct. 4.4).

Acest medicament conține dihidrogenofosfat de potasiu aproximativ 0,2 mg și clorură de potasiu aproximativ 0,1 mg per doză (vezi pct. 4.4).

Fluarix Tetra poate conține urme reziduale din ouă de găină (cum sunt ovalbumină, proteine de pui de găină), formaldehidă, sulfat de gentamicină și deoxicolat de sodiu care sunt utilizate în cursul procesului de fabricație (vezi pct. 4.3).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă în seringă preumplută
Suspensia este incoloră și slab opalescentă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Fluarix Tetra este indicat pentru imunizarea activă la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 6 luni pentru profilaxia gripei, determinată de două subtipuri de virus gripal de tip A și de două tipuri de virus gripal B conținute în vaccin (vezi pct. 5.1).

Fluarix Tetra trebuie utilizat conform recomandărilor oficiale.

Se recomandă revaccinarea anuală cu vaccinul actual, întrucât imunitatea intră în declin pe parcursul anului ulterior vaccinării, iar tulpinile circulante de virus gripal s-ar putea schimba de la an la an.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți: 0,5 ml

Copii și adolescenți

Copii începând cu vârsta de 6 luni: 0,5 ml.

Copiiilor cu vârsta sub 9 ani, care nu au mai fost vaccinați anterior, trebuie să li se administreze o a doua doză, la un interval de timp de minimum 4 săptămâni.

Copii cu vârsta mai mică de 6 luni: siguranța și eficacitatea Fluarix Tetra la copii cu vârsta mai mică de 6 luni nu au fost stabilite.

Mod de administrare

Imunizarea trebuie efectuată prin administrare injectabilă intramusculară

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Pentru instrucțiuni privind pregătirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la oricare dintre componentele care pot fi prezente sub formă de urme reziduale, cum sunt ouă de găină (ovalbumină, proteine de pui de găină), formaldehidă, sulfat de gentamicină și deoxicolat de sodiu.

Imunizarea trebuie temporizată la pacienții cu boli febrile sau infecții acute.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Regulile de bună practică medicală stipulează că vaccinarea trebuie precedată de o verificare a istoricului medical (în special în ceea ce privește imunizarea anterioară și posibila apariție a evenimentelor adverse) și de un examen clinic.

Similar tuturor vaccinurilor injectabile, întotdeauna trebuie să fie disponibil un tratament medical adecvat și să existe o supraveghere medicală corespunzătoare, pentru cazurile de evenimente anafilactice survenite după administrarea vaccinului.

Este posibil ca răspunsul în anticorpi la pacienții cu imunopresie endogenă sau iatrogenă să fie insuficient.

Fluarix Tetra nu este eficace împotriva tuturor tulpinilor posibile de virus gripal. Fluarix Tetra este destinat să asigure protecție împotriva acelor tulpini de virus gripal din care este preparat vaccinul, precum și împotriva tulpinilor strâns înrudite.

Ca și în cazul oricărui vaccin, nu se poate obține un răspuns imunologic protector la toate persoanele vaccinate.

În niciun caz Fluarix Tetra nu trebuie administrat intravascular.

Ca și în cazul altor vaccinuri administrate intramuscular, Fluarix Tetra trebuie administrat cu prudență la persoanele cu trombocitopenie sau orice coagulopatie, deoarece, la acești subiecți, sângerarea poate apărea după administrarea intramusculară.

Sincopa (leșinul) poate apărea după, sau chiar înainte de administrarea oricărui vaccin, în special la adolescenți, ca un răspuns psihogen la injecția cu ac. Aceasta poate fi însoțită de câteva simptome neurologice, cum sunt tulburarea temporară a vederii, parestezie și mișcări tonico-clonice ale membrelor în timpul recuperării. Pentru a preveni rănirea ca urmare a leșinului, este important să fie luate măsuri de precauție.

Interferența cu teste serologice
Vezi pct. 4.5.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic “nu conține sodiu”.

Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic “nu conține potasiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Fluarix Tetra poate fi administrat concomitent cu vaccinuri polizaharidice pneumococice la subiecți cu vârsta de 50 ani și peste (vezi pct. 5.1).

Dacă Fluarix Tetra trebuie administrat concomitent cu un alt vaccin injectabil, se vor utiliza întotdeauna locuri diferite de administrare.

Frecvența durerii la locul de injectare raportată la subiecții vaccinați concomitent cu vaccinul gripal tetravalent inactivat (D-QIV) și vaccinul polizaharidic pneumococic cu 23 de valențe (PPV23) este similară cu frecvența observată în cazul administrării PPV23 în monoterapie și mai mare comparativ cu administrarea D-QIV în monoterapie.

După vaccinarea antigripală au fost observate rezultate fals pozitive ale testelor serologice în cadrul cărora se utilizează tehnica ELISA pentru detectarea anticorpilor anti-HIV-1, anti-hepatită C și, în mod special, anti-HTLV-1. Metoda Western Blot infirmă rezultatele fals pozitive ale testelor serologice ELISA. Reacțiile tranzitorii fals pozitive pot fi determinate de prezența anticorpilor de tip IgM după vaccinare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Vaccinurile gripale inactivate pot fi administrate la gravide aflate în oricare dintre cele 3 trimestre de sarcină. Sunt disponibile mai multe date privind siguranța administrării în al doilea și al treilea trimestru de sarcină, comparativ cu primul trimestru de sarcină; cu toate acestea, datele obținute în urma utilizării pe scară largă a vaccinurilor gripale inactivate nu indică niciun efect advers fetal și matern atribuibile vaccinului.

Alăptarea

Fluarix Tetra poate fi administrat pe perioada alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Fluarix Tetra nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Studii clinice

Rezumatul profilului de siguranță

La toate grupele de vârstă, cea mai frecvent raportată reacție adversă locală post-vaccinare a fost durerea la locul de administrare a injecției (de la 15,6% la 40,9%).

La adulții cu vârsta de 18 ani și peste, cele mai frecvent raportate reacții adverse generale post-vaccinare au fost fatigabilitatea (11,1%), cefaleea (9,2%) și mialgia (11,8%).

La subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 17 ani, cele mai frecvent raportate reacții adverse generale post-vaccinare au fost fatigabilitatea (12,6%), mialgia (10,9%) și cefaleea (8,0%).

La subiecții cu vârsta cuprinsă între 3 ani și 5 ani, cele mai frecvent raportate reacții adverse generale post-vaccinare au fost somnolența (9,8%) și iritabilitatea (11,3%).

La subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 3 ani, cele mai frecvent raportate reacții adverse generale post-vaccinare au fost iritabilitatea/nervozitatea (14,9%) și pierderea apetitului alimentar (12,9%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate pentru Fluarix Tetra la diferite grupe de vârstă sunt enumerate per doză administrată, în funcție de următoarele categorii de frecvență:

Foarte frecvente	($\geq 1/10$)
Frecvente	($\geq 1/100$ până la $< 1/10$)
Mai puțin frecvente	($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$)
Rare	($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$)
Foarte rare	($< 1/10000$)

Adulți

Un studiu clinic cu Fluarix Tetra efectuat la adulți a evaluat incidența reacțiilor adverse la subiecții cu vârsta ≥ 18 ani la care s-a administrat o doză de Fluarix Tetra (N = 3036) sau Fluarix (vaccin gripal trivalent) (N = 1010).

Au fost raportate următoarele reacții adverse per doză administrată:

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Frecvență		Reacții adverse
	Frecvente	Mai puțin frecvente	
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente		Cefalee
		Mai puțin frecvente	Amețeli ¹
Tulburări gastrointestinale	Frecvente		Simptome gastrointestinale (incluzând greață, vărsături, diaree și/sau dureri abdominale)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente		Transpirații ²
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente		Mialgie
	Frecvente		Artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente		Durere la locul de administrare a injecției, fatigabilitate
	Frecvente		Eritem la nivelul locului de administrare a injecției, edem la nivelul locului de administrare a injecției, tremor/frison, febră, indurație la nivelul locului de administrare a injecției ²
	Mai puțin frecvente		Hematom la nivelul locului de administrare a injecției ¹ , prurit la nivelul locului de administrare a injecției ¹

¹Reacție adversă raportată spontan

²Raportat în studii clinice anterioare cu Fluarix

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și <18 ani

Doouă studii clinice au evaluat reactogenitatea și siguranța Fluarix Tetra la copii și adolescenți cărora li s-a administrat minimum o doză de Fluarix Tetra sau un vaccin martor.

Un studiu a inclus copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 ani și <18 ani, la care s-a administrat Fluarix Tetra (N = 915) sau Fluarix (N = 912). Cel de al doilea studiu a inclus copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și < 36 de luni, la care s-a administrat Fluarix Tetra (N = 6006) sau un vaccin martor non-gripal (N = 6012) (vezi pct 5.1).

Au fost raportate următoarele reacții adverse per doză administrată:

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Reacții adverse	Frecvență		
		De la 6 până la <36 (luni)	De la 3 până la <6 (ani)	De la 6 până la <18 (ani)
Tulburări metabolice și de nutriție	Pierderea apetitului alimentar	Foarte frecvente	Frecvente	N/A
Tulburări psihice	Iritabilitate/Nervozitate	Foarte frecvente	Foarte frecvente	N/A
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență	Foarte frecvente	Frecvente	N/A
	Cefalee	N/A	N/A	Frecvente
Tulburări gastrointestinale	Simptome gastrointestinale (incluzând greață, diaree, vărsături și/sau dureri abdominale)	N/A	N/A	Frecvente

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Reacții adverse	Frecvență		
		De la 6 până la <36 (luni)	De la 3 până la <6 (ani)	De la 6 până la <18 (ani)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie ¹	N/R	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie	N/A	N/A	Foarte frecvente
	Artralgie	N/A	N/A	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră (≥38,0°C)	Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Fatigabilitate	N/A	N/A	Foarte frecvente
	Dureri la nivelul locului de administrare a injecției	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Eritem la nivelul locului de administrare a injecției	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Edem la nivelul locului de administrare a injecției	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Tremor/frison	N/A	N/A	Frecvente
	Prurit la nivelul locului de administrare a injecției ¹	N/R	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Indurație la nivelul locului de administrare a injecției ²	N/A	Frecvente	Frecvente

N/A=Raportate spontan la această grupă de vârstă

N/R=Neraportate

¹Reacție adversă raportată spontan

²Raportată în studii clinice anterioare cu Fluarix

Date de supraveghere după punerea pe piață

Pe parcursul studiilor de supraveghere după punerea pe piață au fost raportate următoarele reacții adverse la administrarea Fluarix și/sau Fluarix Tetra¹.

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Frecvență	Evenimente adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Rare	Limfadenopatie tranzitorie
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții alergice (incluzând reacții anafilactice)
Tulburări ale sistemului nervos	Rare	Nevrită, encefalomielită acută diseminată, sindrom Guillain-Barré ²
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Rare	Urticarie, prurit, eritem, angioedem
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Rare	Sindrom pseudogripal, stare generală de rău

¹Trei dintre tulpinile de virus gripal incluse în Fluarix se regăsesc și în Fluarix Tetra.

²Cazurile de sindrom Guillain-Barré raportate spontan au survenit după vaccinarea cu Fluarix și Fluarix Tetra; cu toate acestea, nu a putut fi stabilită o relație de cauzalitate între administrarea vaccinului și sindromul Guillain-Barré.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

A comentat [GO1]: Conform variantei agreate de ANMDM

4.9 Supradozaj

Supradozajul este puțin probabil să aibă un efect nedorit.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vaccin gripal, codul ATC: J07BB02

Mecanism de acțiune

Fluarix Tetra asigură imunizare activă împotriva a patru tulpini de virus gripal (două subtipurii A și două tipuri B) conținute în vaccin.

Fluarix Tetra induce sinteza de anticorpi umorali împotriva hemaglutinelor. Acești anticorpi neutralizează virusurile gripale.

Valorile titrului de anticorpi specifici inhibitori ai hemaglutinării (HI) care apar după administrarea vaccinurilor cu virus gripal inactivat nu au fost corelate cu protecția împotriva bolii gripale, însă titrurile de anticorpi HI au fost utilizate ca parametru de evaluare a activității vaccinului. În unele studii de provocare efectuate la om, titrurile de anticorpi HI de $\geq 1:40$ au fost asociate cu protecția împotriva gripei la mai puțin de 50% dintre subiecți.

Efecte farmacodinamice

Eficacitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 luni:

Eficacitatea Fluarix Tetra a fost evaluată în cadrul studiului clinic D-QIV-004, un studiu randomizat, cu mascarea formei farmaceutice pentru observator, controlat cu vaccin non-gripal, desfășurat în cursul sezonului de gripă, în intervalul 2011 - 2014. Subiecții sănătoși cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni au fost randomizați (1: 1) la administrarea Fluarix Tetra (N = 6006) sau la administrarea unui vaccin non-gripal ca vaccin martor (N = 6012). Au fost administrate 1 doză (în cazul pacienților cu antecedente de vaccinare antigripală) sau 2 doze, la un interval de aproximativ 28 de zile.

Eficacitatea Fluarix Tetra a fost evaluată din perspectiva profilaxiei gripei determinată de orice tulpină sezonieră a virusului gripal de tip A și/sau B (de severitate moderată până la severă și de orice grad de severitate), confirmată de rezultatele obținute la reacția de revers-transcripție urmată de amplificarea în lanț a polimerazei (RT-PCR). Începând cu un interval de 2 săptămâni post-vaccinare și până la

încheierea sezonului de gripă (aproximativ 6 luni mai târziu), au fost recoltate exsudate nazale după apariția unui eveniment pseudogripal, aceste probe fiind testate pentru virusul gripal A și/sau B cu ajutorul RT-PCR. Toate probele RT-PCR pozitive au fost testate în continuare din perspectiva viabilității în culturi celulare, în scopul de a determina dacă tulpinile virale au corespuns celor din vaccin.

Fluarix Tetra a îndeplinit criteriile predefinite pentru obiectivele primar și secundar de eficacitate a vaccinului, prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Fluarix Tetra: Ratele de atac și eficacitatea vaccinului la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 luni (cohorta ATP (în conformitate cu protocolul) pentru evaluarea eficacității – intervalului de timp până la eveniment)

	Fluarix Tetra			Comparator activ ¹			Eficacitatea vaccinului	
	N ²	n ³	Rata de atac (n/N) (%)	N ²	n ³	Rata de atac (n/N) (%)	%	ÎI
Gripă cu orice grad de severitate⁶								
Rezultat RT-PCR confirmat	5707	344	6,03	5697	662	11,62	49,8	41,8; 56,8 ⁴
Rezultat confirmat pe culturi celulare	5707	303	5,31	5697	602	10,57	51,2	44,1; 57,6 ⁵
Tulpini virale vaccinale confirmate pe culturi celulare	5707	88	1,54	5697	216	3,79	60,1	49,1; 69,0 ⁵
Gripă moderată până la severă⁷								
Rezultat RT-PCR confirmat	5707	90	1,58	5697	242	4,25	63,2	51,8; 72,3 ⁴
Rezultat confirmat pe culturi celulare	5707	79	1,38	5697	216	3,79	63,8	53,4; 72,2 ⁵
Tulpini virale vaccinale echivalente confirmate pe culturi celulare	5707	20	0,35	5697	88	1,54	77,6	64,3; 86,6 ⁵
Afecțiune respiratorie de tract inferior confirmată pe baza rezultatului RT-PCR	5707	28	0,49	5697	61	1,07	54,0	28,9; 71,0 ⁵
Otită medie acută confirmată pe baza rezultatului RT PCR	5707	12	0,21	5697	28	0,49	56,6	16,7; 78,8 ⁵

ÎI: Interval de încredere

¹Copiii li s-a administrat un vaccin martor non-gripal corespunzător vârstei

²Număr de subiecți incluși în cohorta ATP pentru evaluarea eficacității – intervalului de timp până la eveniment. Această cohortă a inclus subiecți care au întrunit toate criteriile de eligibilitate, care au fost monitorizați din perspectiva eficacității și au fost complianți la protocolul de studiu până la apariția evenimentului.

³Număr de subiecți care au raportat minimum un caz pe parcursul perioadei de raportare

⁴Interval de încredere 97,5% bidirecțional

⁵Interval de încredere 95% bidirecțional

⁶ Gripa de orice grad de severitate a fost definită ca fiind un episod de boală asemănătoare gripei (adică febră $\geq 38^{\circ}$ C însoțită de oricare dintre următoarele manifestări: tuse, secreții nazale, congestie nazală sau dispnee) sau o complicație a infecției cu virus gripal [otită medie acută sau afecțiune respiratorie de tract inferior].

⁷ Gripa moderată până la severă a reprezentat o subcategorie a oricărei boli gripale, în condițiile prezenței oricăruia dintre următoarele criterii: febră $> 39^{\circ}$ C, otită medie acută diagnosticată de medic, infecție a tractului respirator inferior diagnosticată de medic, complicații extrapulmonare grave diagnosticate de medic, spitalizare în unitatea de terapie intensivă sau oxigenoterapie suplimentară necesară mai mult de 8 ore.

Au fost efectuate analize exploratorii la nivelul cohorței totale de persoane vaccinate, incluzând 12018 subiecți (N = 6001 pentru Fluarix Tetra, N = 6012 pentru grupul martor). Fluarix Tetra a fost eficace din perspectiva profilaxiei formelor moderate până la severe de gripă determinată de fiecare dintre cele 4 tulpini gripale (Tabelul 2), chiar și în situația în care a existat o discrepanță antigenică semnificativă cu 2 tulpini de vaccin (A/H3N2 și B/Victoria).

Tabelul 2: Fluarix Tetra: Ratele de atac și eficacitatea vaccinului confirmată pe baza rezultatelor RT-PCR la subiecții cu gripă, forma moderată până la severă, determinată de subtipurile virusului gripal de tip A și de tulpinile descendente din virusul gripal de tip B la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 luni (Cohorta totală de persoane vaccinate)

Tulpină	Fluarix Tetra			Comparator activ ¹			Eficacitatea vaccinului	
	N ²	n ³	Rata de atac (n/N) (%)	N ²	n ³	Rata de atac (n/N) (%)	%	ÎI 95%
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

¹Sugarilor li s-a administrat un vaccin martor non-gripal adecvat vârstei

²Număr de subiecți incluși în cohorta totală de persoane vaccinate

³Număr de subiecți care au raportat minimum un caz pe parcursul perioadei de raportare

^{4 to 7}Proporția de tulpini echivalente din punct de vedere antigenic a fost 84,8%, 2,6%, 14,3% și 66,6% pentru A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria și respectiv B/Yamagata.

Mai mult, în cazurile cu orice grad de severitate, confirmate pe baza rezultatelor RT-PCR, Fluarix Tetra a determinat scăderea riscului de vizită la medicul generalist cu 47% (Risc relativ (RR): 0,53 [ÎI 95%: 0,46; 0,61], adică 310 comparativ cu 583 vizite) și la camera de gardă cu 79% (RR: 0,21 [ÎI 95%: 0,09; 0,47], adică 7 comparativ cu 33 vizite). Utilizarea antibioticelor a scăzut cu 50% (RR: 0,50 [ÎI 95%: 0,42; 0,60], adică 172 comparativ cu 341 subiecți).

Eficacitate la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 ani și 64 ani

Un studiu clinic efectuat la peste 7600 de subiecți din Republica Cehă și Finlanda a evaluat eficacitatea Fluarix din perspectiva prevenirii cazurilor de gripă A și/sau B confirmată pe culturi celulare pentru tulpinile echivalente antigenic cu tulpinile incluse în vaccin.

Subiecții au fost monitorizați pentru o boală asemănătoare gripei care urma să fie confirmată pe culturi celulare (vezi Tabelul 3 pentru rezultatele obținute). Boala asemănătoare gripei a fost definită pe baza prezenței a minimum unui simptom general (febră $\geq 37,8^{\circ}$ C și/sau mialgie) și a minimum unei manifestări respiratorii (tuse și/sau durere faringiană).

Tabelul 3: Ratele de atac și eficacitatea vaccinului gripal asociate cu dovezi ale infecției cu virusul gripal de tip A sau B la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 ani și 64 ani (Cohorta totală de persoane vaccinate)

	Rate de atac (n/N) ¹		Eficacitatea vaccinului (ÎI 95% ²)		
	N	n	%	%	LL ³ UL
Virus gripal cu antigene echivalente, confirmat pe culturi celulare⁴					
Fluarix	5103	49	1,0	66,9	51,9 77,4
Placebo	2549	74	2,9	-	- -
Total tulpini virale confirmate pe culturi celulare (echivalente, neechivalente și tip nedeterminat)⁵					

Fluarix	5103	63	1,2	61,6	46,0	72,8
Placebo	2549	82	3,2	-	-	-

¹n/N: număr de cazuri/număr total de subiecți

²Î: Interval de încredere

³LL: Limita inferioară; UL: limita superioară

⁴În grupurile de tratament cu Fluarix sau administrare de placebo nu s-au înregistrat cazuri de gripă determinate de tulpini gripale echivalente cu tulpinile de virus gripal A/Noua Caledonie/20/1999 (H1N1) sau B/Malaezia/2506/2004, confirmate pe culturi de celule,

⁵Dintre cele 22 de cazuri suplimentare, 18 au fost determinate de tulpini neechivalente și 4 au fost determinate de tulpini al căror tip nu a fost determinat; 15 dintre cele 22 cazuri au fost determinate de tipul A (H3N2) (11 cazuri cu Fluarix și 4 cazuri cu placebo).

De asemenea, în cadrul acestui studiu a fost evaluată imunogenitatea.

Tabelul 4: GMT post-vaccinare și rate de seroconversie

Adulți cu vârsta cuprinsă între 18 ani și 64 ani	Fluarix ¹ N=291
	GMT (Î 95%)
A/H1N1	541,0 (451,0;649,0)
A/H3N2	133,2 (114,6;154,7)
B (Victoria)	242,8 (210,7;279,7)
	Rata de seroconversie (Î 95%)
A/H1N1	76,3% (71,0;81,1)
A/H3N2	73,9% (68,4;78,8)
B (Victoria)	85,2% (80,6;89,1)

¹conținând tipul A/H1N1, A/H3N2 și B (cu descendență din linia Victoria)

Ratele de seroprotecție post-vaccinală împotriva A/H1N1 au fost 97,6%, împotriva A/H3N2 au fost 86,9% și împotriva virusului gripal de tip (Victoria) au fost 96,2%.

Imunogenitate la copii și adulți:

Imunogenitatea Fluarix Tetra a fost evaluată din perspectiva titrului mediu geometric de anticorpi (GMT) anti-HI la 28 de zile după administrarea ultimei doze (la copii) sau în Ziua 21 (la adulți) și a ratei de seroconversie HI (creștere de 4 ori a titrului corespunzător sau variația de la un titru nedetectabil [<10] la un titru corespunzător de ≥ 40).

În cadrul studiului D-QIV-004 (la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 35 luni), evaluarea a fost efectuată la nivelul unei sub-cohorte de 1332 copii (753 în grupul Fluarix Tetra și 579 în grupul martor). Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 5.

Efectul unei scheme de primovaccinare cu 2 doze, utilizate în studiul D-QIV-004, a fost evaluat prin cuantificarea răspunsului imunologic după revaccinare la un interval de un an, cu 1 doză de Fluarix Tetra în cadrul studiului D-QIV-009. Acest studiu a demonstrat că, la un interval de 7 zile după vaccinare, memoria imunologică la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 35 de luni a fost indusă în cazul tuturor celor patru tulpini virale incluse în vaccin.

Non-inferioritatea potențialului imunogenic al Fluarix Tetra comparative cu Fluarix a fost evaluată la copii și adolescenți în cadrul studiului D-QIV-003 (aproximativ 900 de copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 3 ani și <18 ani în fiecare grup de tratament la care s-au administrat una sau două doze de vaccin), precum și la adulți în cadrul studiului D-QIV-008 (în care la aproximativ 1800 subiecți cu vârsta de 18 ani și peste s-a administrat 1 doză de Fluarix Tetra, iar la aproximativ 600 de subiecți s-a administrat 1 doză de Fluarix). În ambele studii, Fluarix Tetra a determinat un răspuns imunologic global împotriva celor trei tulpini, care s-a dovedit a fi non-inferior comparativ cu vaccinul Fluarix, precum și un răspuns imunologic superior împotriva tulpinii gripale suplimentare de tip B inclusă în Fluarix Tetra. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Fluarix Tetra: GMT post-vaccinare și rate de seroconversie (SCR) la copii și adolescenți (vârsta cuprinsă între 6 luni și 35 luni; 3 ani până la < 18 ani) și adulți cu vârsta de 18 ani sau peste (conform protocolului elaborat pentru cohortă)

<i>Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 35 luni (D-QIV-004)</i>				
	Fluarix Tetra		Vaccin martor ¹	
	N=750-753 GMT ² (ÎI 95%)	N'=742-746 Rata de seroconversie ² (ÎI 95%)	N=578-579 GMT ² (ÎI 95%)	N'=566-568 Rata de seroconversie ² (ÎI 95%)
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>Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 ani și < 18 ani (D-QIV-003)</i>				
	Fluarix Tetra		Fluarix ³	
	N=791 GMT (ÎI 95%)	N'=790 Rata de seroconversie (ÎI 95%)	N=818 GMT (ÎI 95%)	N'=818 Rata de seroconversie (ÎI 95%)
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>Adulți cu vârsta de 18 ani și peste (D-QIV-008)</i>				
	Fluarix Tetra		Fluarix ³	
	N=1809 GMT (ÎI 95%)	N'=1801 Rata de seroconversie (ÎI 95%)	N=608 GMT (ÎI 95%)	N'=605 Rata de seroconversie (ÎI 95%)
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 = Număr de subiecți cu rezultate post-vaccinare disponibile (pentru GMT)

N' = Număr de subiecți cu rezultate pre- și post-vaccinare disponibile (pentru Rata de seroconversie)

¹Vaccin martor non-gripal

²Rezultate obținute în cadrul subcohortei de evaluare a imunogenității

³ Tulpina B (Yamagata) nu a fost inclusă în Fluarix

Administrare concomitentă cu vaccinurile pneumococice polizaharidice:

În studiul clinic D-QIV-010, la care au participat 356 de adulți cu vârsta ≥ 50 ani și risc de complicații post-gripale și post-pneumococice, subiecților li s-a administrat Fluarix Tetra și vaccin polizaharidic pneumococic cu 23 de valențe (PPV23), fie concomitent, fie separat. Pentru toate cele patru tulpini de virus gripal din vaccinul Fluarix Tetra și cele șase serotipuri pneumococice (1, 3, 4, 7F, 14 și 19A) din PPV23, evaluate în cadrul analizei primare pre-specifiede, răspunsul imunologic a îndeplinit criteriul de non-inferioritate între cele două grupuri de tratament. Pe baza unei analize descriptive pentru șase serotipuri suplimentare de vaccin pneumococic (5, 6B, 9V, 18C, 19F și 23F), răspunsul imunologic a fost comparabil între grupurile de tratament, în care 91,7% până la 100% și 90,7% până la 100% dintre subiecți au obținut valori seroprotectoare ale titrurilor de anticorpi împotriva acestor serotipuri în grupul de tratament cu administrare separată și, respectiv, concomitentă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea acută, toleranța imunologică locală, toxicitatea după doze repetate și toxicitatea asupra funcției de reproducere/dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Fosfat disodic dodecahidrat
Dihidrogenofosfat de potasiu
Clorură de potasiu
Clorură de magneziu hexahidrat
 α -tocoferil hidrogenosuccinat
Polisorbat 80
Octoxinol 10
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

1 an

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml suspensie injectabilă în seringă preumplută (sticlă de tip I) prevăzută cu opritor pentru piston (cauciuc butil de culoare gri) și un capac fără filet (cauciuc de tip I din bromobutil și poliizopren sintetic), cu sau fără ace, în următoarele mărimi de ambalaj:

- cu 1 ac: mărime de ambalaj cu 1 sau 10
- cu 2 ace: mărime de ambalaj cu 1
- fără ac: mărime de ambalaj cu 1 sau 10

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

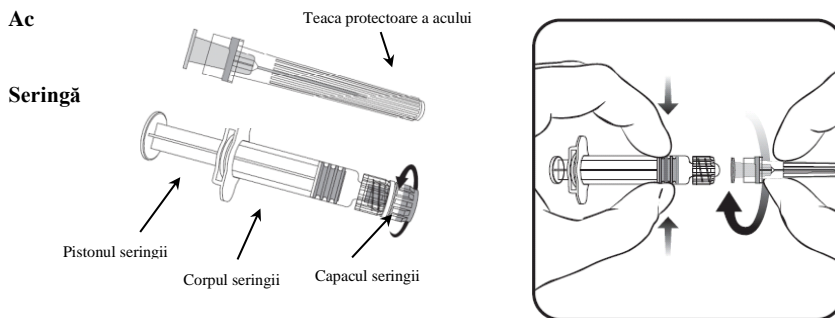
6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Vaccinul trebuie lăsat să se încălzească la temperatura camerei înainte de utilizare.

A se agita înainte de utilizare. A se examina vizual înainte de administrare.

Instrucțiuni pentru administrarea vaccinului prezentat în seringă preumplută

Pentru a atașa acul la seringă, vă rugăm să urmăriți imaginea de mai jos:



1. Ținând corpul seringii într-o mână (evitați să țineți de pistonul seringii), se deșurubează capacul seringii prin rotirea acestuia în sens invers acelor de ceasornic.
2. Pentru a atașa acul la seringă, se rotește acul pe seringă în sensul acelor de ceasornic, până când se percepe blocarea (vezi figura).
3. Se îndepărtează teaca protectoare a acului, care, în anumite situații, poate fi puțin rigidă.
4. Se administrează vaccinul.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Str. Costache Negri nr. 1-5, Opera Center One, Etaj 5 și 6 (Zona 1)
Sector 5, 050552 București, România

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11294/2018/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Decembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2019