

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluarix, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Trzywalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion, inaktywowana)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rozszczepiony, inaktywowany wirus grypy pochodzący z następujących szczepów*:

A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-podobny szczep (A/Victoria/4897/2022, IVR-238)	15 mikrogramów HA**
A/Thailand/8/2022 (H3N2)-podobny szczep (A/Thailand/8/2022, IVR-237)	15 mikrogramów HA**
B/Austria/1359417/2021-podobny szczep (B/Austria/1359417/2021, BVR-26)	15 mikrogramów HA**

w dawce 0,5 ml

* namnażane w zapłodnionych jajach kurzych pochodzących ze zdrowych stad

** hemaglutynina

Szczepionka odpowiada zaleceniom Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) (dla półkuli północnej) i Unii Europejskiej na sezon **2024/2025**.

Szczepionka Fluarix może zawierać śladowe ilości albuminy jaja kurzego (ovalbuminy), hydrokortyzonu, siarczanu gentamycyny, formaldehydu oraz dezoksycholanu sodu, które są używane podczas procesu wytwarzania (patrz punkt 4.3).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Szczepionka zawiera nie więcej niż 0,415 mg polisorbátu 80 na dawkę (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
Zawiesina jest bezbarwna i lekko opalizująca.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka Fluarix jest zalecana do czynnego uodparniania osób dorosłych i dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia w celu zapobiegania zachorowaniu na grypę wywołaną przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz jedną linię wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce (patrz punkt 5.1).

Stosowanie szczepionki Fluarix powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

1 dawka 0,5 ml.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 17 lat: 1 dawka 0,5 ml.

Dzieciom w wieku od 6 miesięcy do mniej niż 9 lat, które nie były wcześniej szczepione, należy podać drugą dawkę 0,5 ml po upływie co najmniej 4 tygodni od podania pierwszej dawki.

Bezpieczeństwo i skuteczność szczepionki Fluarix u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy nie zostały ustalone.

Sposób podawania

Szczepionkę Fluarix należy podawać poprzez wstrzyknięcie domięśniowe, najlepiej w mięsień naramienny lub przednio-boczną część uda (w zależności od masy mięśniowej).

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na którykolwiek składnik, który może być obecny w śladowych ilościach, taki jak albumina jaja kurzego (ovalbumina), hydrokortyzon, siarczan gentamycyny, formaldehyd oraz dezoksychoalan sodu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Przed szczepieniem

Do elementów dobrej praktyki lekarskiej należy przegląd historii medycznej pacjenta przed szczepieniem (szczególnie pod względem szczepień przyjętych w przeszłości oraz możliwego wystąpienia działań niepożądanych) oraz wykonanie badania lekarskiego.

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, konieczne jest zapewnienie pacjentom możliwości odpowiedniego natychmiastowego leczenia i nadzoru medycznego na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po szczepieniu.

Utrata przytomności (omdlenie) może wystąpić po podaniu lub nawet przed podaniem każdej szczepionki, szczególnie u nastolatków, jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. Mogą temu towarzyszyć objawy neurologiczne, takie jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje oraz toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas odzyskiwania przytomności. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur, aby uniknąć urazów podczas omdleń.

Tak jak w przypadku innych szczepionek, u osób w okresie ostrych i ciężkich chorób przebiegających z gorączką podanie szczepionki Fluarix powinno być odroczone. Łagodna infekcja, taka jak przeziębienie, nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia.

Fluarix jest przeznaczony do zapewnienia ochrony przeciw szczepom wirusa, na bazie których szczepionka została przygotowana (oraz przeciw blisko spokrewnionym szczepom). Szczepionka Fluarix może nie być skuteczna przeciwko wszystkim możliwym szczepom wirusa grypy.

Tak jak inne szczepionki, Fluarix może nie wywołać odpowiedzi immunologicznej u wszystkich zaszczepionych osób.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczepionki Fluarix nie wolno podawać donaczyniowo.

Tak jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, Fluarix powinien być podawany ostrożnie osobom z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może u nich wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.

Produkty lecznicze immunosupresyjne o działaniu ogólnoustrojowym i zaburzenia odporności

U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu lub u osób z wrodzonymi zaburzeniami odporności odpowiedź immunologiczna na szczepienie może być niewystarczająca.

Wpływ na wynik testów serologicznych

Po szczepieniu przeciw grypie mogą wystąpić fałszywie dodatnie wyniki testów serologicznych ELISA przeprowadzanych w celu wykrycia zakażenia HIV-1, zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu C, a zwłaszcza HTLV-1. Te przejściowe fałszywie dodatnie wyniki mogą być spowodowane krzyżowo reagującymi przeciwciałami klasy IgM powstającymi w odpowiedzi na szczepienie. Z tego powodu ostateczna diagnoza zakażenia HIV-1, wirusowego zapalenia wątroby typu C lub HTLV-1 wymaga potwierdzenia dodatnim wynikiem testu specyficznego dla wirusa (np. Western Blot lub immunoblot lub PCR).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za wolny od sodu.

Ten produkt leczniczy zawiera potas, mniej niż 1 mmol (39 mg) na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za wolny od potasu.

Ten produkt leczniczy zawiera nie więcej niż 0,415 mg polisorbatu 80 na dawkę. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie szczepionek oceniano w badaniach przeprowadzonych z zastosowaniem szczepionki Fluarix Tetra (czterowalentna szczepionka przeciw grypie).

Jeśli Fluarix jest podawany w tym samym czasie co inne szczepionki podawane w postaci wstrzyknięć, szczepionki zawsze powinny być podane w różne miejsca ciała.

Dane wskazujące na możliwość jednoczesnego podawania szczepionki Fluarix z innymi szczepionkami są dostępne dla następujących szczepionek: szczepionka polisacharydowa przeciw pneumokokom (pacjenci w

wieku 50 lat i starsi), szczepionka przeciw półpaścowi z adiuwantem (Shingrix) lub szczepionka mRNA przeciw COVID-19 (patrz punkt 5.1).

Częstość występowania bólu w miejscu podania szczepionki zgłaszana u osób szczepionych jednocześnie Fluarix Tetra oraz 23-walentną szczepionką zawierającą polisacharydy pneumokokowe (PPV23) jest zbliżona do częstości raportowanej w przypadku szczepienia jedynie szczepionką PPV23, a wyższa w porównaniu do częstości raportowanej przy szczepieniu jedynie szczepionką Fluarix Tetra.

Częstość występowania zmęczenia, bólu głowy, bólu mięśni, bólu stawów, objawów żołądkowo-jelitowych (w tym nudności, wymiotów, biegunki i/lub bólu brzucha) i dreszczy u osób zaszczepionych jednocześnie szczepionkami Fluarix Tetra i Shingrix, jest wyższa w porównaniu do częstości raportowanej przy szczepieniu jedynie szczepionką Fluarix Tetra.

Częstość występowania spodziewanych reakcji niepożądanych zgłaszanych u osób zaszczepionych jednocześnie szczepionką Fluarix Tetra i szczepionką mRNA przeciw COVID-19 jest podobna do częstości obserwowanej w przypadku szczepienia jedynie szczepionką mRNA przeciw COVID-19 i wyższa w porównaniu do szczepienia jedynie szczepionką Fluarix Tetra.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Inaktywowane szczepionki przeciw grypie, takie jak Fluarix, można podawać na każdym etapie ciąży. W odniesieniu do zastosowania szczepionek w drugim lub trzecim trymestrze ciąży dostępne są większe zbiory danych na temat bezpieczeństwa w porównaniu z pierwszym trymestrem.

Bezpieczeństwa szczepionki Fluarix podawanej kobietom w ciąży nie oceniono w badaniach klinicznych. Dostępne dane, uzyskane po wprowadzeniu szczepionki Fluarix do obrotu, nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia w ciąży zdarzeń niepożądanych.

Badania na zwierzętach przeprowadzone z zastosowaniem szczepionki Fluarix nie wskazują na bezpośredni ani pośredni szkodliwy wpływ w odniesieniu do toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej (patrz punkt 5.3).

Dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskane na podstawie stosowania szczepionek na całym świecie oraz systematyczny przegląd literatury na temat inaktywowanych szczepionek przeciw grypie sezonowej podawanych w okresie ciąży, nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia jakichkolwiek niepożądanych skutków dla płodu i matki, które można uznać za związane ze szczepionką.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy szczepionka Fluarix przenika do mleka ludzkiego. Nie przewiduje się negatywnego wpływu na noworodka/niemowlę karmione piersią. Szczepionkę Fluarix można stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność u samic.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem szczepionki Fluarix na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre z efektów wymienionych w punkcie Działania niepożądane (np. zmęczenie

lub zawroty głowy) mogą mieć tymczasowy niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa obecnie dopuszczonej do obrotu szczepionki Fluarix został wywnioskowany na podstawie szczepionki Fluarix, która była dopuszczona do obrotu wcześniej.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U dorosłych większość działań niepożądanych występowała zwykle w ciągu pierwszych 2 dni po szczepieniu, trwały one 3 dni i przeważnie były zgłaszane jako objawy o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

U dzieci w wieku od 6 miesięcy do 17 lat większość działań niepożądanych występowała zwykle w dniu szczepienia, trwały one 2 dni i przeważnie były zgłaszane jako objawy o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Najczęściej zgłaszanym miejscowym działaniem niepożądanym we wszystkich grupach wiekowych, występującym po szczepieniu, był ból w miejscu podania (21,5 % do 52,7 %).

U dorosłych w wieku 18 lat i starszych, najczęściej zgłaszanymi ogólnymi działaniami niepożądanymi występującymi po szczepieniu były: zmęczenie (12,2 % do 31,4 %), ból głowy (9,0 % do 21,9 %) oraz ból mięśni (12,2 % do 14,3 %).

U pacjentów w wieku od 6 do mniej niż 18 lat, najczęściej zgłaszanymi ogólnymi działaniami niepożądanymi występującymi po szczepieniu były: zmęczenie (10,5 % do 16,7 %), ból mięśni (10,7 % do 24,6 %) oraz ból głowy (9,3 % do 14,4 %).

U pacjentów w wieku od 3 do mniej niż 6 lat, najczęściej zgłaszanymi ogólnymi działaniami niepożądanymi występującymi po szczepieniu były: senność (7,3 % do 14,8 %), utrata apetytu (5,5 % do 8,7 %) oraz drażliwość/marudność (8,1 % do 15,4 %).

U pacjentów w wieku od 6 miesięcy do mniej niż 36 miesięcy, najczęściej zgłaszanymi ogólnymi działaniami niepożądanymi występującymi po szczepieniu były drażliwość/marudność (19 % do 30,1 %), senność (13,5 % do 19,8 %) oraz utrata apetytu (7,5 % do 18 %).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zgłaszane działania niepożądane są przedstawione zgodnie z poniższymi kategoriami częstości:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Dane uzyskane z badań klinicznych

W kontrolowanych badaniach klinicznych szczepionkę Fluarix podano ponad 24 500 osobom w wieku 18 lat i starszym oraz ponad 8 600 osobom w wieku od 6 miesięcy do mniej niż 18 lat.

Zgłoszono następujące działania niepożądane w przeliczeniu na dawkę szczepionki:

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość			
		6 do < 36 (miesiące)	3 do < 6 (lat)	6 do < 18 (lat)	≥ 18 (lat)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Utrata apetytu	Bardzo często	Bardzo często	N/A	N/Z
Zaburzenia psychiczne	Drażliwość	Bardzo często	Bardzo często	N/A	N/Z
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	N/A	N/A	Bardzo często	Bardzo często
	Senność	Bardzo często	Bardzo często	N/A	N/Z
	Zawroty głowy	N/Z	N/Z	N/Z	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Objawy ze strony żołądka i jelit (w tym nudności, wymioty, biegunka i/lub ból brzucha)	Często	Często	Często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Potliwość	N/Z	N/Z	N/Z	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	N/A	N/A	Bardzo często	Bardzo często
	Ból stawów	N/A	N/A	Często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	N/A	N/A	Bardzo często	Bardzo często
	Dreszcze	N/A	N/A	Często	Często
	Gorączka	Często	Często	Często	Niezbyt często
	Ból w miejscu podania	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
	Zaczerwienienie w miejscu podania	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	Często
	Obrzęk w miejscu podania	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	Często
	Stwardnienie w miejscu podania	N/Z	N/Z	N/Z	Często

N/A=Niespodziewane w tej grupie wiekowej

N/Z=Nie zgłaszane

Dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Przejęściowa limfadenopatia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje alergiczne (w tym reakcje anafilaktyczne)
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko	Zapalenie nerwu (neuritis), ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zespół Guillain-Barré*

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Pokrzywka, świąd, rumień, wysypka, obrzęk naczyńioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	Choroba grypopodobna, złe samopoczucie

*Po szczepieniach wykonywanych szczepionką Fluarix zanotowano spontaniczne zgłoszenia dotyczące wystąpienia zespołu Guillain-Barré, jednakże nie określono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy szczepieniem a wystąpieniem tego zespołu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak wystarczających danych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionka przeciw grypie, kod ATC: J07BB02.

Mechanizm działania

Fluarix zapewnia czynne uodpornienie przeciw trzem szczepom wirusa grypy wchodzącym w skład tej szczepionki.

Szczepionka Fluarix powoduje wytworzenie przeciwciał (odpowieź humoralna) przeciwko hemaglutyninom. Te przeciwciała neutralizują wirusy grypy.

Swoiste poziomy mian przeciwciał przeciw hemaglutyninie stwierdzone w teście hamowania hemaglutynacji (ang. *hemagglutination-inhibition*, HI) po podaniu inaktywowanych szczepionek przeciw grypie nie korelują z poziomem ochrony przed zachorowaniem na grypę, ale miana przeciwciał anti-HA są wykorzystywane jako wskaźnik aktywności szczepionki. W niektórych badaniach prowokacyjnych z udziałem ludzi (ang. *challenge trials*), poziomy mian przeciwciał anti-HA wynoszące 1:40 były związane z występowaniem ochrony przed grypą nawet u 50% badanych osób.

Coroczne szczepienie aktualną szczepionką jest rekomendowane ze względu na spadek odporności powstałej po podaniu szczepionki w poprzednim sezonie oraz ze względu na to, że krążące szczepy grypy mogą się zmieniać z roku na rok.

Działanie farmakodynamiczne

Dane immunologiczne i szacunki dotyczące skuteczności szczepionki Fluarix zostały ocenione w badaniach przeprowadzonych zarówno z użyciem szczepionki Fluarix, jak i Fluarix Tetra.

Skuteczność szczepionki

Skuteczność u dzieci w wieku 6-35 miesięcy

Skuteczność szczepionki Fluarix Tetra była oceniana w randomizowanym, zaślepionym dla obserwatora badaniu klinicznym D-QIV-004 z wykorzystaniem szczepionki kontrolnej niebędącej szczepionką przeciw wirusowi grypy, które było przeprowadzane w trakcie sezonów zachorowalności na grypę w latach 2011-2014. Zdrowi uczestnicy badania w wieku od 6 do 35 miesięcy zostali podzieleni na dwie grupy (1:1), z których jedna otrzymała szczepionkę Fluarix Tetra (N=6 006) a druga szczepionkę kontrolną niebędącą szczepionką przeciw wirusowi grypy (N=6 012). Uczestnikom podano jedną dawkę (w przypadku wcześniejszego szczepienia przeciw grypie w wywiadzie) lub dwie dawki szczepionki (z odstępem około 28 dni między dawkami).

Oceniono skuteczność szczepionki Fluarix Tetra w zapobieganiu grypie typu A i/lub B o nasileniu umiarkowanym do poważnego lub o dowolnym nasileniu, wywoływanej przez dowolny szczep sezonowego wirusa grypy, potwierdzonej metodą reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkryptazą (RT-PCR). Począwszy od 2 tygodni po szczepieniu, aż do zakończenia okresu zwiększonej zachorowalności na grypę (czyli do około 6 miesięcy później), od osób, u których wystąpiły objawy grypopodobne, pobierano wymaz z nosa, a pobrany materiał badano na obecność wirusa grypy A i/lub B metodą RT-PCR. Wyniki pozytywne uzyskane w teście RT-PCR potwierdzano dalej badaniem w hodowli komórkowej w celu określenia, czy szczep wirusa w pobranej próbce był zgodny ze szczepem zawartym w szczepionce.

Szczepionka Fluarix Tetra osiągnęła wcześniej zdefiniowane kryteria dla pierwszorzędowych i drugorzędowych celów stosowanych do oceny skuteczności, przedstawionych w Tabeli 1.

Tabela 1: Fluarix Tetra: Współczynnik zapadalności oraz skuteczność szczepionki u dzieci w wieku 6-35 miesięcy (ATP (z ang. *according to protocol* – zgodna z protokołem kohorta do oceny skuteczności – czas do wystąpienia zdarzenia))

	Fluarix Tetra		Szczepionka kontrolna ¹		Skuteczność szczepionki	
	N ² =5 707		N ² =5 697		%	CI
	n ³	Współczynnik zapadalności (n/N) (%)	n ³	Współczynnik zapadalności (n/N) (%)		
Grypa o dowolnym nasileniu⁶						
Potwierdzona testem RT-PCR	344	6,03	662	11,62	49,8	41,8; 56,8 ⁴
Potwierdzona w hodowli komórkowej	303	5,31	602	10,57	51,2	44,1; 57,6 ⁵
Potwierdzone w hodowli komórkowej szczepy zgodne z użytymi w szczepionce	88	1,54	216	3,79	60,1	49,1; 69,0 ⁵
Grypa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego⁷						
Potwierdzona testem RT-PCR	90	1,58	242	4,25	63,2	51,8; 72,3 ⁴
Potwierdzona w hodowli komórkowej	79	1,38	216	3,79	63,8	53,4; 72,2 ⁵

Potwierdzone w hodowli komórkowej szczepu zgodne z użytymi w szczepionce	20	0,35	88	1,54	77,6	64,3; 86,6 ⁵
Choroba dolnych dróg oddechowych potwierdzona testem RT-PCR	28	0,49	61	1,07	54,0	28,9; 71,0 ⁵
Ostre zapalenie ucha środkowego potwierdzone testem RT-PCR	12	0,21	28	0,49	56,6	16,7; 78,8 ⁵

CI: przedział ufności

¹ Dzieci otrzymywały odpowiednią do wieku szczepionkę kontrolną niebędącą szczepionką przeciw grypie

² Liczba badanych włączonych w kohortę ATP dla potrzeb oznaczenia skuteczności – czas do wydarzenia. Ta kohorta zawierała badanych, którzy spełnili kryteria doboru, byli monitorowani pod względem skuteczności i spełniali wymogi protokołu do momentu wystąpienia zachorowania.

³ Liczba badanych, dla których zgłoszono przynajmniej jeden przypadek zachorowania w okresie objętym badaniem

⁴ Dwustronny 97,5 % przedział ufności

⁵ Dwustronny 95 % przedział ufności

⁶ Grypa o dowolnym nasileniu była zdefiniowana jako epizod choroby grypopodobnej (infekcja grypopodobna, np. gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ z którymkolwiek objawem towarzyszącym: kaszel, katar, zatkany nos lub problemy z oddychaniem) lub następstw infekcji wirusem grypy (ostre zapalenie ucha środkowego lub choroba dolnych dróg oddechowych).

⁷ Grypa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rozumiana była jako wystąpienie jakiegokolwiek rodzaju grypy z towarzyszącą którąkolwiek następującą cechą: gorączka $> 39^{\circ}\text{C}$, zdiagnozowane przez lekarza ostre zapalenie ucha środkowego, zdiagnozowane przez lekarza infekcja dolnych dróg oddechowych, zdiagnozowane przez lekarza powikłania poza płucne, hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii lub wystąpienie potrzeby suplementacji tlenem przez czas dłuższy niż 8 godzin.

Przeprowadzono analizę dotyczącą całej zaszczepionej kohorty, w skład której wchodziło 12 018 osób (N=6 006 dla szczepionki Fluarix Tetra, N=6 012 dla szczepionki kontrolnej). Fluarix Tetra wykazał skuteczność w zapobieganiu umiarkowanej do ciężkiej postaci grypy wywołanej przez każdy z 4 szczepów (Tabela 2.), nawet wtedy, gdy miała miejsce znacząca niezgodność antygenowa 2 szczepów zawartych w szczepionce (A/H3N2 oraz B/Victoria).

Tabela 2: Fluarix Tetra: Współczynnik zapadalności oraz skuteczność szczepionki w zapobieganiu grypie o nasileniu umiarkowanym do poważnego u dzieci w wieku od 6-35 miesięcy, wywołanej przez wirusy podtypu A i linii B, potwierdzonej metodą RT-PCR (TVC, ang. *Total Vaccinated Cohort* – cała zaszczepiona kohorta)

	Fluarix Tetra		Szczepionka kontrolna ¹		Skuteczność szczepionki	
	N ² =6 006		N ² =6 012		%	95 % CI
Szczep	n ³	Współczynnik zapadalności (n/N) (%)	n ³	Współczynnik zapadalności (n/N) (%)		
A						
H1N1 ⁴	13	0,22	46	0,77	72,1	49,9; 85,5
H3N2 ⁵	53	0,88	112	1,86	52,7	34,8; 66,1
B						
Victoria ⁶	3	0,05	15	0,25	80,1	39,7; 95,4
Yamagata ⁷	22	0,37	73	1,21	70,1	52,7; 81,9

CI: Przedział ufności

¹ Dzieci otrzymywały odpowiednią dla wieku szczepionkę kontrolną niebędącą szczepionką przeciw grypie

² Liczba badanych włączonych do całej zaszczepionej kohorty (TVC)

³ Liczba badanych, dla których zgłoszono przynajmniej jeden przypadek zachorowania w okresie objętym badaniem

^{4 do 7} Wskaźnik zgodności antygenowej szczepów wynosił 84,8%, 2,6%, 14,3% oraz 66,6% odpowiednio dla A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria oraz B/Yamagata.

Dodatkowo, dla przypadków zachorowań o dowolnym nasileniu potwierdzonych testem RT-PCR, Fluarix Tetra zmniejszał ryzyko wizyty u lekarza internisty o 47 % (relatywne ryzyko (RR): 0,53 [95 % CI: 0,46; 0,61], tzn. 310 w porównaniu do 583 wizyt) oraz ryzyko wizyty na ostrym dyżurze o 79 % (RR: 0,21 [95 % CI: 0,09; 0,47], tzn. 7 w stosunku do 33 wizyt). Konieczność użycia antybiotyków została zredukowana o 50 % (RR: 0,50 [95 % CI: 0,42; 0,60], tzn. 172 w porównaniu do 341 osób badanych).

Skuteczność u dorosłych w wieku 18 lat i starszych

Skuteczność szczepionki Fluarix została oceniona w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z kontrolą w postaci placebo, Fluarix-US-006. Badanie oceniało skuteczność w zapobieganiu zachorowaniu na grypę typu A i/lub B u 7 652 osób (N=5 103 dla Fluarix i N=2 549 dla placebo) potwierdzoną badaniem w hodowli komórkowej, wywoływaną przez szczepy antygenowo zgodne ze szczepami zawartymi w szczepionce.

Badani byli monitorowani pod kątem wystąpienia choroby grypopodobnej, którą następnie potwierdzano badaniem w hodowli komórkowej (Tabela 3). Choroba grypopodobna była definiowana jako wystąpienie przynajmniej jednego ogólnego objawu (gorączka $\geq 37,8$ °C i/lub ból mięśni) oraz jednego objawu dotyczącego układu oddechowego (kaszel i/lub ból gardła).

Tabela 3: Współczynnik zapadalności oraz skuteczność szczepionki w zapobieganiu chorobom związanym z udokumentowaną infekcją wirusem grypy A lub B u osób dorosłych w wieku od 18 do 64 lat (TVC – cała zaszczerpiona kohorta)

	Fluarix		Placebo		Skuteczność szczepionki	
	N ¹ =5 103		N ¹ =2 549			
	n ²	Współczynnik zapadalności (n/N) (%)	n ²	Współczynnik zapadalności (n/N) (%)	%	95 % CI
Grypa wywołana przez szczepy wirusa antygenowo zgodne ze szczepami zawartymi w szczepionce i potwierdzone badaniem w hodowli komórkowej ³	49	1,0	74	2,9	66,9	51,9; 77,4
Wszystkie przypadki grypy potwierdzone badaniem w hodowli komórkowej (antygenowo zgodne, niezgodne i nieokreślone) ⁴	63	1,2	82	3,2	61,6	46,0; 72,8

CI: przedział ufności

¹ całkowita liczba badanych osób

² liczba przypadków

³ W grupie zaszczerpionych szczepionką Fluarix ani w grupie placebo nie było przypadków zachorowań wywołanych wirusem A/New Caledonia/20/1999 (H1N1) lub B/Malaysia/2506/2004, antygenowo zgodnymi ze szczepionką i potwierdzonymi w badaniu w hodowli komórkowej

⁴ Z dodatkowych 22 przypadków, 18 było niezgodnych, a 4 nieokreślone; 15 z 22 przypadków zachorowań dotyczyło szczepu A (H3N2) (11 przypadków w grupie zaszczerpionej szczepionką Fluarix i 4 w grupie otrzymującej placebo)

Dane dotyczące immunogenności

W dniu 28. (u dzieci) oraz w dniu 21. (u dorosłych) po podaniu ostatniej dawki, oceniana była immunogenność szczepionki Fluarix Tetra w teście zahamowania hemaglutynacji (ang. *hemagglutination inhibition test* – HI), określającym średnią geometryczną mian przeciwciał (GMT) oraz w odniesieniu do poziomu serokonwersji określanej również za pomocą testu HI (4-krotny wzrost wykrywalnych mian przeciwciał lub zmiana z niewykrywalnego [< 10] na wykrywalny poziom mian przeciwciał ≥ 40).

Immunogenność u dzieci w wieku 6-35 miesięcy

W badaniu D-QIV-004 przeprowadzono ocenę na subkohorcie 1 332 dzieci (753 w grupie otrzymującej szczepionkę Fluarix Tetra oraz 579 w grupie kontrolnej). Wyniki przedstawione zostały w Tabeli 4.

Tabela 4: Średnie geometryczne mian przeciwciał (ang. *geometric mean titre* – GMT) oraz wskaźniki serokonwersji (ang. *seroconversion rate* – SCR) u dzieci w wieku 6-35 miesięcy (kohorta ATP)

	Fluarix Tetra		Kontrola ³	
	N ¹ =750-753	N ² =742-746	N ¹ =578-579	N ² =566-568
	GMT ⁴ (95 % CI)	Wskaźnik serokonwersji (95 % CI)	GMT ⁴ (95 % CI)	Wskaźnik serokonwersji (95 % CI)
A/H1N1	165,3 (148,6; 183,8)	80,2 % (77,2; 83,0)	12,6 (11,1; 14,3)	3,5 % (2,2; 5,4)
A/H3N2	132,1 (119,1; 146,5)	68,8 % (65,3; 72,1)	14,7 (12,9; 16,7)	4,2 % (2,7; 6,2)
B (Victoria)	92,6 (82,3; 104,1)	69,3 % (65,8; 72,6)	9,2 (8,4; 10,1)	0,9 % (0,3; 2,0)
B (Yamagata)	121,4 (110,1; 133,8)	81,2 % (78,2; 84,0)	7,6 (7,0; 8,3)	2,3 % (1,2; 3,9)

CI: Przedział ufności

¹ Liczba osób, dla których po szczepieniu były dostępne wyniki (dla GMT)

² Liczba osób, dla których dostępne były wyniki przed i po szczepieniu (dla SCR)

³ Szczepionka kontrolna niebędąca szczepionką przeciw grypie

⁴ Wyniki z subkohorty na której przeprowadzono ocenę immunogenności

Efekt dwudawkowego szczepienia podstawowego przeprowadzonego w trakcie badania D-QIV-004 był oceniany w badaniu D-QIV-009 poprzez ocenę odpowiedzi immunologicznej po ponownym podaniu po upływie jednego roku, pojedynczej dawki szczepionki Fluarix Tetra. To badanie wykazało, że 7 dni po szczepieniu pamięć immunologiczna u dzieci w wieku 6-35 miesięcy została aktywowana dla wszystkich 4 szczepów wirusa.

Immunogenność u dzieci w wieku od 3 do mniej niż 18 lat

W badaniu fazy III z podwójnie ślełą próbą (D-QIV-003), dzieci w sposób zrandomizowany przydzielono do grupy otrzymującej 1 lub 2 dawki (w zależności od historii szczepień przeciw grypie) szczepionki Fluarix (N=818) bądź Fluarix Tetra (N=791). Wyniki dotyczące odpowiedzi immunologicznej wywołanej przez szczepionki Fluarix i Fluarix Tetra przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5: Średnia geometryczna mian przeciwciał (GMT) oraz wskaźniki serokonwersji (SCR) po szczepieniu u dzieci (w wieku 3 do < 18 lat) (kohorta ATP)

	Fluarix ³		Fluarix Tetra	
	N ¹ =818	N ² =818	N ¹ =791	N ² =790
	GMT (95 % CI)	Wskaźnik serokonwersji (95 % CI)	GMT (95 % CI)	Wskaźnik serokonwersji (95 % CI)
A/H1N1	433,2 (401,0; 468,0)	89,9 % (87,6; 91,8)	386,2 (357,3; 417,4)	91,4 % (89,2; 93,3)
A/H3N2	227,3 (213,3; 242,3)	70,7 % (67,4; 73,8)	228,8 (215,0; 243,4)	72,3 % (69,0; 75,4)
B (Victoria)	245,6 (229,2; 263,2)	68,5 % (65,2; 71,6)	244,2 (227,5; 262,1)	70,0 % (66,7; 73,2)
B (Yamagata)	224,7 (207,9; 242,9)	37,0 % (33,7; 40,5)	569,6 (533,6; 608,1)	72,5 % (69,3; 75,6)

CI: Przedział ufności

¹ Liczba osób, dla których po szczepieniu były dostępne wyniki (dla GMT)

² Liczba osób, dla których dostępne były wyniki przed i po szczepieniu (dla SCR)

³ Szczep grypą B (Yamagata) nie wchodził w skład szczepionki Fluarix

Immunogenność u dorosłych w wieku 18 lat i starszych

W randomizowanym, częściowo zaślepionym badaniu fazy III (D-QIV-008) około 600 badanych otrzymało jedną dawkę szczepionki Fluarix, a około 1 800 badanych otrzymało jedną dawkę szczepionki Fluarix Tetra. Wyniki dotyczące odpowiedzi immunologicznej wywołanej przez szczepionki Fluarix i Fluarix Tetra przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6: Średnia geometryczna mian przeciwciał (GMT) oraz wskaźniki serokonwersji (SCR) po szczepieniu u dorosłych w wieku 18 lat i starszych (kohorta ATP)

	Fluarix ³		Fluarix Tetra	
	N ¹ =608	N ² =605	N ¹ =1 809	N ² =1 801
	GMT (95 % CI)	Wskaźnik serokonwersji (95 % CI)	GMT (95 % CI)	Wskaźnik serokonwersji (95 % CI)
A/H1N1	218,4 (194,2; 245,6)	77,2 % (73,6; 80,5)	201,1 (188,1; 215,1)	77,5 % (75,5; 79,4)
A/H3N2	298,2 (268,4; 331,3)	65,8 % (61,9; 69,6)	314,7 (296,8; 333,6)	71,5 % (69,3; 73,5)
B (Victoria)	393,8 (362,7; 427,6)	55,4 % (51,3; 59,4)	404,6 (386,6; 423,4)	58,1 % (55,8; 60,4)
B (Yamagata)	386,6 (351,5; 425,3)	45,6 % (41,6; 49,7)	601,8 (573,3; 631,6)	61,7 % (59,5; 64,0)

CI: Przedział ufności

¹ Liczba osób, dla których po szczepieniu były dostępne wyniki (dla GMT)

² Liczba osób, dla których dostępne były wyniki przed i po szczepieniu (dla SCR)

³ Szczep grypą B (Yamagata) nie wchodził w skład szczepionki Fluarix

Jednoczesne podanie

Jednoczesne podanie z polisacharydową szczepionką pneumokokową

W badaniu klinicznym D-QIV-010 z udziałem 356 dorosłych w wieku ≥ 50 lat z ryzykiem powikłań grypy i chorób pneumokokowych, badani otrzymywali Fluarix Tetra i 23-walentną pneumokokową szczepionkę polisacharydową (PPV23) jednocześnie lub oddzielnie. Dla wszystkich czterech szczepów wirusa grypy zawartych w szczepionce Fluarix Tetra oraz sześciu serotypów pneumokokowych (1, 3, 4, 7F, 14 oraz 19A) zawartych w szczepionce PPV23, ocenianych na podstawie predefiniowanej analizy pierwotnej, odpowiedź immunologiczna była porównywalna (non-inferior) pomiędzy obiema badanymi grupami.

Immunologiczna równoważność (non-inferiority) została wykazana na podstawie opublikowanych danych dla wszystkich 3 szczepów zawartych w szczepionce Fluarix i wszystkich serotypów 13-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV13) u osób dorosłych w wieku 50–59 lat, a także dla 2 z 3 szczepów zawartych w szczepionce Fluarix i dla 12 z 13 serotypów szczepionki PCV13 u osób dorosłych w wieku > 65 lat. Obserwowano słabszą odpowiedź immunologiczną na niektóre serotypy pneumokoków gdy szczepionkę PCV13 podawano jednocześnie ze szczepionką Fluarix w porównaniu z podawaniem obu szczepionek oddzielnie, jednak znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznanne.

Jednoczesne podanie ze szczepionką przeciw półpaścowi z adiuwantem (Shingrix)

W badaniu klinicznym Zoster-004, 828 dorosłych osób w wieku ≥ 50 lat w sposób zrandomizowany przydzielono do dwóch grup, którym podano dwie dawki szczepionki Shingrix w odstępie 2 miesiące albo z

jednoczesnym podaniem jednej dawki szczepionki Fluarix Tetra (N=413) z pierwszą dawką szczepionki Shingrix, albo z niejednoczesnym podaniem tej szczepionki (N=415). Na podstawie analizy średnich geometrycznych mian przeciwciał (GMT) w teście hamowania hemaglutynacji (HI), immunologiczna równoważność (non-inferiority) pomiędzy jednoczesnym i niejednoczesnym podaniem obu szczepionek, została wykazana dla wszystkich czterech szczepów wirusa grypy, zawartych w szczepionce Fluarix Tetra.

Jednoczesne podanie ze szczepionką mRNA przeciw COVID-19

W badaniu klinicznym Zoster-091, 988 osób w wieku ≥ 18 lat otrzymało szczepionkę Fluarix Tetra i monowalentną szczepionkę przeciw COVID-19 mRNA-1273 (zawierającą pierwotny szczep SARS-CoV-2) w dawce przypominającej zawierającej 50 mikrogramów, albo z jednoczesnym podaniem szczepionek (N=498), albo z niejednoczesnym podaniem – w odstępie dwóch tygodni (N=490). Immunologiczna równoważność (non-inferiority) pomiędzy jednoczesnym i niejednoczesnym podaniem obu szczepionek została wykazana dla wszystkich czterech szczepów wirusa grypy, zawartych w szczepionce Fluarix Tetra, na podstawie analizy średnich geometrycznych mian przeciwciał (GMT) w teście hamowania hemaglutynacji (HI), a także dla dawki przypominającej szczepionki przeciw COVID-19 mRNA-1273, na podstawie analizy średniej geometrycznej stężenia przeciwciał neutralizujących (GMC) przeciw białku S (anty-S).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ocena właściwości farmakokinetycznych nie jest wymagana w przypadku szczepionek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wykazują żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi na podstawie ogólnych badań bezpieczeństwa.

Badanie nad rozrodczością i rozwojem przeprowadzone z zastosowaniem szczepionki Fluarix nie ujawniło wpływu szczepionki na płodność kobiet, ciążę ani rozwój zarodka, płodu lub potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Disodu fosforan dwunastowodny
Potasu diwodorofosforan
Potasu chlorek
Magnezu chlorek sześciowodny
 α -tokoferylu wodorobursztynian
Polisorbat 80
Oktoksynol 10
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

1 rok

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Badania stabilności wskazują, że szczepionka Fluarix zachowuje stabilność w temperaturach do 25°C przez 72 godziny. Jeśli szczepionka nie zostanie wykorzystana po upływie tego czasu, należy ją wyrzucić. Dane te mogą posłużyć jako wskazówka dla wykwalifikowanego personelu medycznego wyłącznie w przypadku tymczasowego odchylenia od wskazanej temperatury przechowywania szczepionki.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml zawiesiny w ampułko-strzykawce (ze szkła typu I) z zatyczką tłoka (z gumy butylowej) oraz z gumową nasadką na końcówkę.

Nasadka na końcówkę i gumowa zatyczka tłoka ampułko-strzykawki są wytworzone z gumy syntetycznej.

Wielkości opakowań: 1 i 10 sztuk, z igłami lub bez igieł.

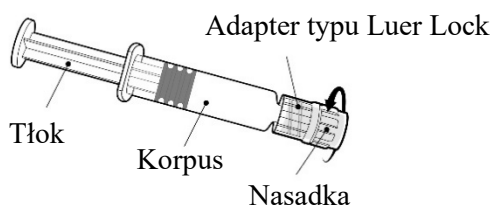
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem szczepionki należy obejrzeć pod kątem ewentualnej obecności ciał obcych i/lub zmian fizycznych. Należy wstrząsnąć przed użyciem, aby uzyskać bezbarwną i lekko opalizującą ciecz. W przypadku zaobserwowania jakichkolwiek zmian, szczepionki nie należy podawać.

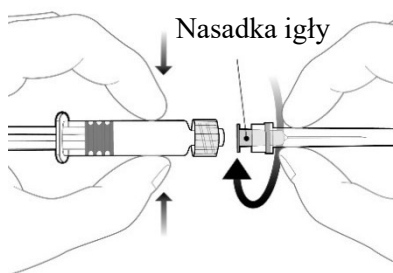
Należy podać całą zawartość ampułko-strzykawki.

Instrukcje dotyczące ampułko-strzykawki



Należy trzymać ampułko-strzykawkę za korpus, a nie za tłok.

Należy odkręcić nasadkę ampułko-strzykawki poprzez przekręcenie jej w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.



Należy przymocować igłę do ampulko-strzykawki poprzez przyłączenie nasadki igły do adaptera Luer Lock (ang. *Luer Lock Adaptor*, LLA) i obrócenie jej ćwierć obrotu w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, do chwili aż poczuję się zablokowanie igły.

Nie wolno wyciągać tłoka z korpusu ampulko-strzykawki. Jeśli tak się stanie, nie należy podawać szczepionki.

Usuwanie

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/02/2025

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.