## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluarix, suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit
Trivalent influenzavaccin (gesplitst virion, geïnactiveerd)

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Influenzavirus (geïnactiveerd, gefragmenteerd) van de volgende stammen*:

**A/Missouri/11/2025 (H1N1)pdm09-achtige stam (A/Switzerland/6849/2025, IVR-278)**
15 microgram HA**
**A/Darwin/1454/2025 (H3N2)-achtige stam (A/Michigan/105/2025, SAN-049A)**
15 microgram HA**
**B/Tokyo/EIS13-175/2025-achtige stam (B/Tokyo/EIS13-175/2025, wild type)**
15 microgram HA**

per dosis van 0,5 ml

* gekweekt in bevruchte kippeneieren afkomstig van gezonde kippen
** hemagglutinine

Dit vaccin voldoet aan de aanbevelingen van de Wereldgezondheidsorganisatie (*World Health Organization* - WHO) (noordelijk halfrond) en de aanbeveling van de Europese Unie voor het seizoen **2026/2027**.

Fluarix kan sporen bevatten van ovalbumine, hydrocortison, gentamicinesulfaat, formaldehyde en natriumdeoxycholaat, die tijdens het productieproces zijn gebruikt (zie rubriek 4.3).

Hulpstof met bekend effect:

Dit vaccin bevat niet meer dan 0,415 mg polysorbaat 80 per dosis (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.
De suspensie is kleurloos en licht opaalachtig.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Fluarix is geïndiceerd voor de actieve immunisatie van volwassenen en kinderen vanaf 6 maanden oud ter preventie van griep veroorzaakt door de twee subtypes van het influenza A-virus en één lijn van het influenza B-virus die in het vaccin zitten (zie rubriek 5.1).

Het gebruik van Fluarix moet in overeenstemming zijn met officiële richtlijnen.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

*Volwassenen*

Enkelvoudige dosis van 0,5 ml.

*Pediatrische patiënten*

Kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot en met 17 jaar: enkelvoudige dosis van 0,5 ml.

Kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot jonger dan 9 jaar die niet eerder zijn gevaccineerd, moet een tweede dosis van 0,5 ml worden gegeven na een interval van ten minste 4 weken.

De veiligheid en werkzaamheid van Fluarix bij kinderen jonger dan 6 maanden zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

De toediening van Fluarix moet gebeuren via een intramusculaire injectie, bij voorkeur in de musculus deltoideus of het anterolaterale deel van het bovenbeen (afhankelijk van de spiermassa).

*Voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel moeten voorzorgsmaatregelen worden genomen*

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een stof die aanwezig kan zijn in zeer kleine hoeveelheden, zoals ovalbumine, hydrocortison, gentamicinesulfaat, formaldehyde en natriumdeoxycholaat.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Voorafgaand aan de immunisatie

Volgens goed klinisch gebruik (*good clinical practice*) wordt vóór vaccinatie de medische voorgeschiedenis nagegaan (vooral met betrekking tot eerdere vaccinatie en het mogelijke optreden van bijwerkingen) en een klinisch onderzoek uitgevoerd.

Zoals bij alle te injecteren vaccins moet adequate medische behandeling en supervisie direct beschikbaar zijn voor het geval zich na toediening van het vaccin een anafylactische reactie voordoet.

Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, vaccinatie, in het bijzonder bij adolescenten door een psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan samen gaan met verschillende neurologische klachten zoals voorbijgaande verstoring van het gezichtsvermogen, paresthesie en tonisch-klonische bewegingen van de ledematen tijdens het herstel. Het is belangrijk dat er maatregelen worden genomen om verwondingen als gevolg van het flauwvallen te voorkomen.

Zoals geldt voor elk vaccin, moet vaccinatie met Fluarix worden uitgesteld bij patiënten met een acute ernstige koortsachtige ziekte. Bij aanwezigheid van een lichte infectie, zoals een verkoudheid, is het niet nodig de vaccinatie uit te stellen.

Fluarix is bedoeld om bescherming te bieden tegen de stammen waaruit het vaccin is samengesteld en tegen stammen die daar sterk op lijken. Mogelijk is Fluarix niet werkzaam tegen alle mogelijke stammen van het influenzavirus.

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat niet bij alle gevaccineerde personen een beschermende immuunrespons wordt opgewekt.

Voorzorgen bij gebruik

Fluarix mag niet intravasculair toegediend worden.

Zoals met andere vaccins die intramusculair worden toegediend, is voorzichtigheid geboden als Fluarix wordt toegediend bij personen met trombocytopenie of een coagulatiestoornis aangezien bij die personen een bloeding kan optreden na intramusculaire toediening.

Systemische immunosuppressiva en immuundeficiëntie

Het is te verwachten dat bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva of bij personen met een immuundeficiëntie mogelijk geen adequate immuunrespons wordt opgewekt.

Interferentie met serologische testen

Serologische ELISA-testen op hiv-1, hepatitis C en vooral HTLV-1 kunnen na vaccinatie tegen influenza een vals-positieve uitslag opleveren. Deze voorbijgaande valspositieve uitslagen kunnen te wijten zijn aan door het vaccin opgewekt kruisreactief IgM. Om een infectie met hiv-1, hepatitis C of HTLV-1 definitief te kunnen vaststellen, is daarom een virusspecifieke confirmatietest (bijv. een Western Blot of immunoblot of een PCR-test) vereist.

Hulpstoffen

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Dit vaccin bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘kaliumvrij’ is.

Dit vaccin bevat niet meer dan 0,415 mg polysorbaat 80 per dosis. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van vaccins is geëvalueerd bij onderzoeken die uitgevoerd werden met Fluarix Tetra (quadrivalent influenzavaccin).

Als Fluarix tegelijk moet worden toegediend met een ander injecteerbaar vaccin, moeten de vaccins altijd op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

Gegevens waaruit blijkt dat Fluarix gelijktijdig met andere vaccins kan worden toegediend, zijn beschikbaar voor de volgende vaccins: pneumokokken polysacharidevaccins (bij personen van 50 jaar en ouder), herpes zoster vaccin met adjuvans (Shingrix) of coronavirusziekte 2019 (COVID-19) *messenger ribonucleic acid* (mRNA)-vaccins (zie rubriek 5.1).

De frequentie van pijn op de injectieplaats die gemeld is bij personen die gelijktijdig waren gevaccineerd met Fluarix Tetra en 23-valent pneumokokkenpolysacharidevaccin (PPV23), is vergelijkbaar met de frequentie die werd waargenomen met alleen PPV23, en is hoger dan met alleen Fluarix Tetra.

De incidentie van vermoeidheid, hoofdpijn, myalgie, artralgie, gastro-intestinale symptomen (waaronder misselijkheid, braken, diarree en/of buikpijn) en rillingen die gemeld is bij personen die gelijktijdig waren gevaccineerd met Fluarix Tetra en Shingrix, is hoger dan met alleen Fluarix Tetra.

De incidentie van gevraagde bijwerkingen die gemeld zijn bij personen die gelijktijdig waren gevaccineerd met Fluarix Tetra en COVID-19 mRNA, is vergelijkbaar met de incidentie die werd waargenomen met alleen COVID-19 mRNA, en is hoger dan met alleen Fluarix Tetra.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Geïnactiveerde influenzavaccins, zoals Fluarix, kunnen in elke fase van de zwangerschap worden gegeven. Er zijn grotere veiligheidsgegevens beschikbaar over het gebruik van vaccins tijdens het tweede of derde trimester, vergeleken met het eerste trimester.

De veiligheid van Fluarix bij toediening aan zwangere vrouwen is niet geëvalueerd in klinische onderzoeken. Beschikbare postmarketinggegevens over Fluarix duiden niet op een verhoogd risico op ongunstige zwangerschapsuitkomsten.

De resultaten van dieronderzoek met Fluarix duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit (zie rubriek 5.3).

De veiligheidsgegevens van wereldwijd gebruik en systematisch literatuuronderzoek voor geïnactiveerde seizoensgebonden influenzavaccins die tijdens de zwangerschap werden toegediend, duiden niet op een verhoogd risico op ongunstige foetale en maternale uitkomsten die aan het vaccin kunnen worden toegeschreven.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Fluarix in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er worden geen negatieve effecten verwacht op pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen. Fluarix mag tijdens de lactatieperiode worden gegeven.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid bij vrouwen.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek gedaan naar de invloed van Fluarix op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Sommige van de in rubriek 4.8 vermelde bijwerkingen (bijv. vermoeidheid of duizeligheid) kunnen tijdelijk geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel voor de huidige Fluarix licentie is afgeleid van de eerdere Fluarix licentie.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij volwassenen traden de meeste gevraagde bijwerkingen meestal op binnen de eerste 2 dagen na vaccinatie, duurden 3 dagen en werden meestal als mild tot matig in intensiteit gemeld.
Bij kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot en met 17 jaar traden de meeste gevraagde bijwerkingen meestal de dag van de vaccinatie op, duurden 2 dagen en werden meestal als mild tot matig in intensiteit gemeld.

In alle leeftijdsgroepen was pijn op de injectieplaats de meest gerapporteerde plaatselijke bijwerking na vaccinatie (21,5% tot 52,7%).

Bij volwassenen van 18 jaar en ouder waren de meest gerapporteerde algemene bijwerkingen na vaccinatie vermoeidheid (12,2% tot 31,4%), hoofdpijn (9,0% tot 21,9%) en myalgie (12,2% tot 14,3%).

Bij personen in de leeftijd van 6 tot jonger dan 18 jaar waren de meest gerapporteerde algemene bijwerkingen na vaccinatie vermoeidheid (10,5% tot 16,7%), myalgie (10,7% tot 24,6%) en hoofdpijn (9,3% tot 14,4%).

Bij personen in de leeftijd van 3 tot jonger dan 6 jaar waren de meest gerapporteerde algemene bijwerkingen na vaccinatie sufheid (7,3% tot 14,8%), verlies van eetlust (5,5% tot 8,7%) en prikkelbaarheid/zenuwachtigheid (8,1% tot 15,4%).

Bij personen in de leeftijd van 6 tot jonger dan 36 maanden waren de meest gerapporteerde algemene bijwerkingen na vaccinatie prikkelbaarheid/zenuwachtigheid (19% tot 30,1%), sufheid (13,5% tot 19,8%) en verlies van eetlust (7,5% tot 18%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De gemelde bijwerkingen zijn weergegeven volgens de volgende frequentiecategorieën:

Zeer vaak (≥ 1/10)
Vaak (≥ 1/100, < 1/10)
Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)
Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Zeer zelden (< 1/10.000)

*Gegevens uit klinische onderzoeken*
Bij gecontroleerde klinische onderzoeken werd Fluarix toegediend aan meer dan 24.500 personen van 18 jaar en ouder en aan meer dan 8.600 personen in de leeftijd van 6 maanden tot jonger dan 18 jaar.

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd per dosis:

| **Systeem/orgaanklasse** | **Bijwerkingen** | **Frequentie** | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **6 tot 36 maanden** | **3 tot 6 jaar** | **6 tot 18 jaar** | **≥ 18 jaar** |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Verlies van eetlust | Zeer vaak | Zeer vaak | N/A | N/R |
| Psychische stoornissen | Prikkelbaarheid | Zeer vaak | Zeer vaak | N/A | N/R |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hoofdpijn | N/A | N/A | Zeer vaak | Zeer vaak |
| | Sufheid | Zeer vaak | Zeer vaak | N/A | N/R |
| | Duizeligheid | N/R | N/R | N/R | Soms |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Maagdarmstelselaandoeningen | Gastro-intestinale symptomen (waaronder misselijkheid, braken, diarree en/of buikpijn) | Vaak | Vaak | Vaak | Vaak |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Zweten | N/R | N/R | N/R | Vaak |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Myalgie | N/A | N/A | Zeer vaak | Zeer vaak |
| | Artralgie | N/A | N/A | Vaak | Vaak |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vermoeidheid | N/A | N/A | Zeer vaak | Zeer vaak |
| | Rillingen | N/A | N/A | Vaak | Vaak |
| | Koorts | Vaak | Vaak | Vaak | Soms |
| | Pijn op de injectieplaats | Zeer vaak | Zeer vaak | Zeer vaak | Zeer vaak |
| | Roodheid op de injectieplaats | Zeer vaak | Zeer vaak | Zeer vaak | Vaak |
| | Zwelling op de injectieplaats | Zeer vaak | Zeer vaak | Zeer vaak | Vaak |
| | Induratie op de injectieplaats | N/R | N/R | N/R | Vaak |

N/A=Niet onderzocht in deze leeftijdscategorie
N/R=Niet gerapporteerd

*Postmarketinggegevens*

| **Systeem/orgaanklasse** | **Frequentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Zelden | Voorbijgaande lymfadenopathie |
| Immuunsysteemaandoeningen | Zelden | Allergische reacties (waaronder anafylactische reacties) |
| Zenuwstelselaandoeningen | Zelden | Neuritis, acute gedissemineerde encefalomyelitis, syndroom van Guillain-Barré* |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Zelden | Urticaria, pruritus, erytheem, huiduitslag, angio-oedeem |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zelden | Influenza-achtige ziekte, malaise |

*Er zijn spontane meldingen van het syndroom van Guillain-Barré ontvangen na vaccinatie met Fluarix; er is echter geen causaal verband tussen de vaccinatie en het syndroom van Guillain-Barré vastgesteld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

## 4.9 Overdosering

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar.

# 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: influenzavaccin, ATC-code: J07BB02

Werkingsmechanisme

Fluarix biedt actieve immunisatie tegen de drie stammen van het influenzavirus die in het vaccin zitten.

Fluarix induceert humorale antilichamen tegen hemagglutinines. Die antilichamen neutraliseren influenzavirussen.

Er kon geen correlatie worden aangetoond tussen specifieke titers van de antilichamen die de hemagglutinatie remmen (HR) na vaccinatie met geïnactiveerde influenzavirusvaccins en bescherming tegen influenza, maar de titers van de HR-antilichamen zijn gebruikt om de activiteit van het vaccin te meten. In sommige onderzoeken waarbij mensen werden besmet, gingen titers van HR-antilichamen van ≥ 1:40 gepaard met bescherming tegen influenza bij tot 50% van de proefpersonen.

Het wordt aanbevolen om elk jaar opnieuw te vaccineren, omdat de immuniteit gedurende het jaar na vaccinatie afneemt en omdat de circulerende stammen van het influenzavirus van jaar tot jaar kunnen veranderen.

Farmacodynamische effecten

Immunologische gegevens en schattingen van de werkzaamheid van Fluarix zijn geëvalueerd in onderzoeken waarbij ofwel Fluarix, ofwel Fluarix Tetra werd gebruikt.

*Werkzaamheid van het vaccin*

*Werkzaamheid bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 35 maanden*

De werkzaamheid van Fluarix Tetra werd geëvalueerd in klinisch onderzoek D-QIV-004, een gerandomiseerd, voor waarnemers geblindeerd, niet-influenzavaccin-gecontroleerd onderzoek, uitgevoerd in de influenzaseizoenen 2011 tot 2014. Gezonde personen in de leeftijd van 6 tot 35 maanden werden gerandomiseerd (1:1) om Fluarix Tetra (N=6.006) of een niet-influenza-controlevaccin (N=6.012) te krijgen. Ze kregen 1 dosis (in het geval al eerder een influenzavaccinatie was ontvangen) of 2 doses, met daartussen ongeveer 28 dagen.

De werkzaamheid van Fluarix Tetra werd beoordeeld op de preventie van reverse-transcriptie-polymerasekettingreactie (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* - RT-PCR)-bevestigde influenza A en/of B (matig ernstig tot ernstig en van elke ernst) als gevolg van elke seizoensgebonden influenzastam. Vanaf 2 weken na de vaccinatie tot aan het eind van het influenzaseizoen (ongeveer 6 maanden later) werden er neusuitstrijkjes verzameld na een influenza-achtige gebeurtenis, en deze werden getest op influenza A en/of B met RT-PCR. Alle RT-PCR-positieve monsters werden verder getest op levensvatbaarheid in een celkweek en om te bepalen of de virale stammen overeenkwamen met die uit het vaccin.

Fluarix Tetra behaalde de vooraf vastgestelde criteria voor primaire en secundaire vaccinwerkzaamheidsdoelstellingen, gepresenteerd in tabel 1.

**Tabel 1: Fluarix Tetra: percentage ziektegevallen en de werkzaamheid van het vaccin bij kinderen in de leeftijd van 6 - 35 maanden ('volgens protocol' (*according to protocol* - ATP)-cohort voor werkzaamheid – tijd tot de gebeurtenis)**

| | Fluarix Tetra | | Actief vergelijkingsmiddel[1] | | Werkzaamheid van het vaccin | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N[2]=5.707 | | N[2]=5.697 | | | |
| | n[3] | Percentage ziektegevallen (n/N) (%) | n[3] | Percentage ziektegevallen (n/N) (%) | % | BI |
| **Influenza van elke ernst[6]** | | | | | | |
| Bevestigd met RT-PCR | 344 | 6,03 | 662 | 11,62 | 49,8 | 41,8; 56,8[4] |
| Bevestigd met een kweek | 303 | 5,31 | 602 | 10,57 | 51,2 | 44,1; 57,6[5] |
| Bevestigd met een kweek, vaccin heeft gelijke stammen | 88 | 1,54 | 216 | 3,79 | 60,1 | 49,1; 69,0[5] |
| **Matig ernstige tot ernstige influenza[7]** | | | | | | |
| Bevestigd met RT-PCR | 90 | 1,58 | 242 | 4,25 | 63,2 | 51,8; 72,3[4] |
| Bevestigd met een kweek | 79 | 1,38 | 216 | 3,79 | 63,8 | 53,4; 72,2[5] |
| Bevestigd met een kweek, vaccin heeft gelijke stammen | 20 | 0,35 | 88 | 1,54 | 77,6 | 64,3; 86,6[5] |
| Lagere luchtweginfectie, met RT-PCR bevestigd | 28 | 0,49 | 61 | 1,07 | 54,0 | 28,9; 71,0[5] |
| Otitis media acuta, met RT-PCR bevestigd | 12 | 0,21 | 28 | 0,49 | 56,6 | 16,7; 78,8[5] |

BI: betrouwbaarheidsinterval

[1]Kinderen ontvingen een niet-influenzavaccin als controle, geschikt voor hun leeftijd

[2]Het aantal personen geïncludeerd in het ATP-cohort voor werkzaamheid – tijd tot de gebeurtenis. Dit cohort includeerde personen die aan alle geschiktheidscriteria voldeden, die werden gevolgd om de werkzaamheid te meten en die voldeden aan het onderzoeksprotocol tot aan een episode.

[3]Het aantal personen die ten minste 1 geval in de rapportageperiode meldden

[4]Tweezijdig 97,5%-betrouwbaarheidsinterval

[5]Tweezijdig 95%-betrouwbaarheidsinterval

[6]Influenza van elke ernst was gedefinieerd als een episode van een influenza-achtige ziekte (*influenza-like illness* - ILI, te weten koorts ≥ 38 °C met een van de volgende symptomen: hoest, loopneus, neusverstopping of moeite met ademhalen) of een gevolg van een influenzavirusinfectie [otitis media acuta (*acute otitis media* - AOM) of lagere luchtweginfectie (*lower respiratory illness* - LRI)].

[7]Matig ernstige tot ernstige influenza was een deelverzameling van influenza van elke ernst, met een van de volgende symptomen: koorts > 39 °C, door een arts gediagnostiseerde AOM, door een arts gediagnostiseerde lagere luchtweginfectie, door een arts gediagnostiseerde ernstige extrapulmonale complicaties, opname op de intensive care unit van een ziekenhuis, of het benodigd zijn van extra zuurstof gedurende meer dan 8 uur.

Er werden verkennende analyses uitgevoerd op het Totale Gevaccineerde Cohort van 12.018 personen (N=6.006 voor Fluarix Tetra, N= 6.012 voor de controles). Fluarix Tetra was werkzaam in de preventie van matig ernstige tot ernstige influenza veroorzaakt door elk van de 4 stammen (tabel 2), zelfs wanneer er een significante mismatch was met 2 van de vaccinstammen (A/H3N2 en B/Victoria).

**Tabel 2: Fluarix Tetra: percentage ziektegevallen en de werkzaamheid van het vaccin voor RT-PCR-bevestigde matig ernstige tot ernstige ziekte veroorzaakt door influenza A-subtypes en influenza B-lijnen bij kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden (Totale Gevaccineerde Cohort)**

| | Fluarix Tetra | | Actief vergelijkingsmiddel[1] | | Werkzaamheid van het vaccin | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N[2]=6.006 | | N[2]=6.012 | | | |
| **Stam** | **n[3]** | **Percentage ziektegevallen (n/N) (%)** | **n[3]** | **Percentage ziektegevallen (n/N) (%)** | **%** | **95%-BI** |
| **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 |

BI: betrouwbaarheidsinterval

[1]Kinderen ontvingen een niet-influenzavaccin als controle, geschikt voor hun leeftijd

[2]Het aantal personen geïncludeerd in het Totale Gevaccineerde Cohort

[3]Het aantal personen die ten minste 1 geval in de rapportageperiode meldden

[4 tot en met 7]Het deel van de stammen waarbij sprake was van een antigene match, was respectievelijk 84,8%, 2,6%, 14,3% en 66,6 % voor A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria en B/Yamagata.

Tevens reduceerde Fluarix Tetra voor RT-PCR-bevestigde gevallen van elke ernst het risico op een bezoek aan de huisarts met 47% (Relatief Risico (RR): 0,53 [95%-BI: 0,46; 0,61], te weten 310 versus 583 bezoeken) en aan de eerstehulppost van het ziekenhuis met 79% (RR: 0,21 [95%-BI: 0,09; 0,47], te weten 7 versus 33 bezoeken). Het gebruik van antibiotica nam af met 50% (RR: 0,50 [95%-BI: 0,42; 0,60], te weten 172 versus 341 personen).

*Werkzaamheid bij volwassenen van 18 jaar en ouder*

De werkzaamheid van Fluarix werd geëvalueerd in klinisch onderzoek Fluarix-US-006, een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. In dit onderzoek werd onder 7.652 personen (N=5.103 voor Fluarix en N=2.549 voor placebo) de werkzaamheid beoordeeld wat betreft preventie van met een kweek bevestigde gevallen van influenza A en/of B door stammen waarvan de antigenen aanwezig waren in het vaccin.

De personen werden gemonitord op influenza-achtige ziekte gevolgd door kweekbevestigde influenza (tabel 3). Influenza-achtige ziekte was gedefinieerd als ten minste één algemeen symptoom (koorts ≥ 37,8 °C en/of myalgie) en ten minste één respiratoir symptoom (hoesten en/of keelpijn).

**Tabel 3: percentage ziektegevallen en werkzaamheid van het vaccin tegen ziekte met bewijs voor infectie met influenza A of B bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot en met 64 jaar (Totale Gevaccineerde Cohort)**

| | Fluarix | | Placebo | | Werkzaamheid van het vaccin | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N[1]=5.103 | | N[1]=2.549 | | | |
| | n[2] | Percentage ziektegevallen (n/N) (%) | n[2] | Percentage ziektegevallen (n/N) (%) | % | 95%-BI |
| **Op kweek bevestigde gevallen van influenza met overeenkomstige antigenen[3]** | 49 | 1,0 | 74 | 2,9 | 66,9 | 51,9; 77,4 |
| **Alle op kweek bevestigde gevallen van influenza (overeenkomend, niet-overeenkomend en geen typering)[4]** | 63 | 1,2 | 82 | 3,2 | 61,6 | 46,0; 72,8 |

BI: betrouwbaarheidsinterval

[1]Totaal aantal personen

[2]Aantal gevallen

[3]Er waren geen op kweek bevestigde gevallen van met het vaccin overeenkomende stammen van het griepvirus A/New Caledonia/20/1999 (H1N1) of B/Malaysia/2506/2004 met Fluarix of placebo

[4]Van de 22 extra gevallen waren er 18 niet overeenkomend en 4 niet getypeerd; 15 van de 22 gevallen waren A (H3N2) (11 gevallen met Fluarix en 4 gevallen met placebo)

*Immunogeniciteitsgegevens*

De immunogeniciteit van Fluarix Tetra werd geëvalueerd in termen van het geometrisch gemiddelde van de HR-antistoftiter (*Geometric Mean Antibody Titre* - GMT) en het percentage HR-seroconversie (4-voudige stijging van de reciproke titer of verandering van niet-detecteerbaar [< 10] tot een reciproke titer van ≥ 40) op dag 28 (voor kinderen) of dag 21 (voor volwassenen) na de laatste dosis.

*Immunogeniciteit bij kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden*

In klinisch onderzoek D-QIV-004 werd de evaluatie uitgevoerd in een subcohort van 1.332 kinderen (753 in de Fluarix Tetra-groep en 579 in de controlegroep). De resultaten zijn gepresenteerd in tabel 4.

**Tabel 4: GMT na vaccinatie en percentage seroconversie bij kinderen (6 tot en met 35 maanden) (ATP-cohort)**

| | Fluarix Tetra | | Controle[3] | |
|---|---|---|---|---|
| | N[1]=750-753 | N[2]=742-746 | N[1]=578-579 | N[2]=566-568 |
| | GMT[4] (95%-BI) | Percentage seroconversie[2] (95%-BI) | GMT[4] (95%-BI) | Percentage seroconversie[4] (95%-BI) |
| **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) |

BI: betrouwbaarheidsinterval

[1]Aantal personen van wie resultaten na vaccinatie aanwezig zijn (voor GMT)

[2]Aantal personen van wie resultaten voor en na vaccinatie aanwezig zijn (voor percentage seroconversie)

[3]Niet-influenza-controlevaccin

[4]Resultaten van het immunogeniciteitssubcohort

Het effect van een primingschema van 2 doseringen in D-QIV-004 werd geëvalueerd in onderzoek D-QIV-009, door de immuunrespons na hervaccinatie, een jaar later met 1 dosis Fluarix Tetra, te beoordelen. Dit onderzoek liet zien dat 7 dagen na de vaccinatie, het immuungeheugen bij kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden was opgewekt voor alle vier de vaccinstammen.

*Immunogeniciteit bij kinderen in de leeftijd van 3 tot en met 17 jaar*

Bij een dubbelblind fase III-onderzoek (D-QIV-003) werden kinderen gerandomiseerd naar ontvangst van 1 of 2 doses (afhankelijk van of ze al eerder een influenzavaccinatie hadden ontvangen) van ofwel Fluarix (N=818), ofwel Fluarix Tetra (N=791). De door Fluarix en Fluarix Tetra opgewekte immuunresponsen zijn weergegeven in tabel 5.

**Tabel 5: GMT na vaccinatie en percentage seroconversie bij kinderen (3 tot en met 17 jaar) (ATP-cohort)**

| | **Fluarix[3]** | | **Fluarix Tetra** | |
|---|---|---|---|---|
| | **N[1]=818** | **N[2]=818** | **N[1]=791** | **N[2]=790** |
| | **GMT (95%-BI)** | **Percentage seroconversie (95%-BI)** | **GMT (95%-BI)** | **Percentage seroconversie (95%-BI)** |
| **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) |

BI: betrouwbaarheidsinterval

[1]Aantal personen van wie resultaten na vaccinatie aanwezig zijn (voor GMT)

[2]Aantal personen van wie resultaten voor en na vaccinatie aanwezig zijn (voor percentage seroconversie)

[3]B (Yamagata)-stam was niet geïncludeerd in Fluarix

*Immunogeniciteit bij volwassenen van 18 jaar en ouder*

Bij een gerandomiseerd, gedeeltelijk geblindeerd fase III-onderzoek (D-QIV-008) ontvingen ongeveer 600 personen 1 dosis Fluarix en ontvingen ongeveer 1.800 personen 1 dosis Fluarix Tetra. De door Fluarix en Fluarix Tetra opgewekte immuunresponsen zijn weergegeven in tabel 6.

**Tabel 6: GMT na vaccinatie en percentage seroconversie bij volwassenen van 18 jaar en ouder (ATP-cohort)**

| | **Fluarix[3]** | | **Fluarix Tetra** | |
|---|---|---|---|---|
| | **N[1]=608** | **N[2]=605** | **N[1]=1.809** | **N[2]=1.801** |
| | **GMT (95%-BI)** | **Percentage seroconversie (95%-BI)** | **GMT (95%-BI)** | **Percentage seroconversie (95%-BI)** |
| **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) |

BI: betrouwbaarheidsinterval

[1]Aantal personen van wie resultaten na vaccinatie aanwezig zijn (voor GMT)

[2]Aantal personen van wie resultaten voor en na vaccinatie aanwezig zijn (voor percentage seroconversie)

[3]B (Yamagata)-stam was niet geïncludeerd in Fluarix

*Gelijktijdige toediening*

*Gelijktijdige toediening met pneumokokkenvaccins*

In klinisch onderzoek D-QIV-010 deden 356 volwassenen mee met een leeftijd van ≥ 50 jaar met een risico op complicaties van influenza en pneumokokken. Zij kregen Fluarix Tetra en 23-valent pneumokokkenpolysacharidevaccin (PPV23) ofwel gelijktijdig ofwel niet gelijktijdig. Voor alle vier de Fluarix Tetra-vaccinstammen en de zes pneumokokkenserotypes (1, 3, 4, 7F, 14 en 19A) in PPV23 die werden geëvalueerd in de vooraf gespecifieerde primaire analyse, was de immuunrespons niet-inferieur tussen de twee behandelgroepen.

Op basis van gepubliceerde gegevens is immunologische non-inferioriteit aangetoond voor alle drie de Fluarix-stammen en alle serotypes in 13-valent pneumokokkenconjugaatvaccin (PCV13) bij volwassenen in de leeftijd van 50 tot en met 59 jaar, en voor twee van de drie Fluarix-stammen en twaalf van de dertien PCV13-serotypes bij volwassenen > 65 jaar. Wanneer PCV13 gelijktijdig met Fluarix werd toegediend, werd een lagere immuunrespons op sommige pneumokokkenserotypes gezien dan wanneer de vaccins niet gelijktijdig werden toegediend, maar de klinische relevantie van deze waarneming is niet bekend.

*Gelijktijdige toediening met herpes zoster vaccin met adjuvans (Shingrix)*

In klinisch onderzoek Zoster-004 werden 828 volwassenen met een leeftijd van ≥ 50 jaar gerandomiseerd voor het krijgen van 2 doses Shingrix met een tussenpoos van 2 maanden, waarbij bij de eerste dosis gelijktijdig (N=413) of niet gelijktijdig (N=415) één dosis Fluarix Tetra werd toegediend. Daarnaast werd de immunologische non-inferioriteit tussen gelijktijdige en niet-gelijktijdige toediening aangetoond voor alle vier de stammen in Fluarix Tetra wat betreft HR-antilichaam-GMT's.

*Gelijktijdige toediening met COVID-19-mRNA-vaccin*

In klinisch onderzoek Zoster-091 kregen 988 volwassenen met een leeftijd van ≥ 18 jaar Fluarix Tetra en monovalent COVID-19-mRNA-1273-booster (50 microgram)-vaccin (oorspronkelijke SARS-CoV-2-stam) gelijktijdig (N=498) of niet-gelijktijdig, met een tussenpoos van 2 weken toegediend (N=490). De immunologische non-inferioriteit tussen gelijktijdige en niet-gelijktijdige toediening werd aangetoond voor alle vier de stammen in Fluarix Tetra voor wat betreft HR-antilichaam-GMT's, en voor het COVID-19-mRNA-1273-boostervaccin voor wat betreft anti-S-eiwitantilichaam-*Geometric Mean Concentration* (GMC).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Evaluatie van farmacokinetische eigenschappen is voor vaccins niet vereist.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van algemeen veiligheidsonderzoek.

Met Fluarix uitgevoerd onderzoek op het gebied van reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit duidde niet op vaccingerelateerde effecten op de vruchtbaarheid van vrouwen, zwangerschap, embryo-foetale ontwikkeling of ontwikkeling van nakomelingen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Dinatriumwaterstoffosfaatdodecahydraat
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Kaliumchloride
Magnesiumchloridehexahydraat
α-tocoferylwaterstofsuccinaat
Polysorbaat 80
Octoxinol 10
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### 6.3 Houdbaarheid

1 jaar

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Stabiliteitsgegevens tonen aan dat Fluarix stabiel blijft bij temperaturen tot 25 °C gedurende 72 uur. Indien het vaccin niet gebruikt is aan het einde van deze periode, dient het vaccin weggegooid te worden. Deze gegevens zijn alleen bedoeld als richtlijn voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in geval van een tijdelijke temperatuuroverschrijding.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I-glas) met een zuigerstop (butylrubber) en met een rubberen afsluitdop.

De afsluitdop en de rubberen zuigerstop van de voorgevulde spuit zijn gemaakt met synthetisch rubber.

Verpakkingsgrootten van 1 en 10, met of zonder naalden.

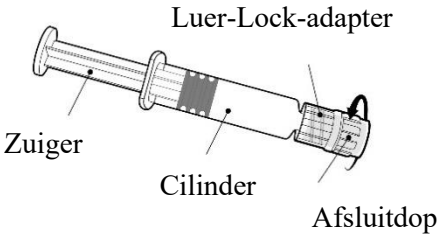
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vaccins moeten vóór toediening visueel gecontroleerd worden op eventuele vreemde deeltjes en/of een afwijkend fysiek uiterlijk. Vóór gebruik moet het vaccin goed geschud worden om een kleurloze en licht opaalachtige vloeistof te verkrijgen. Gooi het weg als de inhoud er anders uitziet.

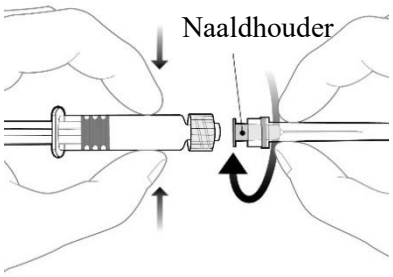
De volledige inhoud van de spuit moet geïnjecteerd worden.

Instructies voor de voorgevulde spuit




Houd de spuit vast bij de cilinder, niet bij de zuiger.

Draai de afsluitdop van de spuit door hem tegen de klok in te draaien.




Om de naald te bevestigen, sluit de naaldhouder aan op de Luer-Lock-adapter en draai een kwartslag met de klok mee totdat u een weerstand voelt.

Trek de zuiger niet uit de cilinder. Als dit gebeurt, dien het vaccin dan niet toe.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 133860

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 maart 2025

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 2: 13 augustus 2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl.