

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FLUARIX TETRA 0,5 mL IM enjeksiyon için süspansiyon içeren kullanıma hazır enjektör
Kuadrivalan influenza aşısı (split virion, inaktif)
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Split influenza virüsü, inaktif, aşağıdaki suşlara eşdeğer antijen* içerir:

A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 -benzeri suş: 15 mikrogram **
(A/Victoria/2570/2019, IVR-215)

A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2) -benzeri suş: 15 mikrogram **
(A/Tasmania/503/2020, IVR-221)

B/Washington/02/2019 -benzeri suş: 15 mikrogram **
(B/Washington/02/2019, mutasyona uğramamış)

B/Phuket/3073/2013-benzeri suş: 15 mikrogram **
(B/Phuket/3073/2013 (mutasyona uğramamış)

Belirtilen miktarlar 1 doz (0,5 mL) içindir.

* Sağlıklı tavuk sürülerinden elde edilen döllenmiş tavuk yumurtalarında üretilmiştir.

** Hemaglutinin

Bu aşı, 2021/2022 sezonu Dünya Sağlık Örgütü (Kuzey Yarımküre) önerileri ve Avrupa Birliği kararına uygundur.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür	3,75 mg
Disodyum fosfat dodekahidrat	1,3 mg
Potasyum dihidrojen fosfat	0,2 mg
Potasyum klorür	0,1 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

FLUARIX TETRA, üretim prosesinde kullanılan, hidrokortizon, ovalbumin (tavuk yumurtasından elde edilir) ve tavuk proteini gibi yumurtalar, formaldehit, gentamisin sülfat ve sodyum deoksikolat (sığır veya koyun safrasından elde edilir) kalıntıları içerebilir (bkz. Bölüm 4.3).

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için süspansiyon içeren kullanıma hazır enjektör
Renksiz-hafif opak bir süspansiyondur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

FLUARIX TETRA, yetişkinler ve 6 aydan büyük çocukların aşı içeriğinde bulunan 2 influenza A alt tipi ve 2 influenza B virüs soyu sebebiyle oluşan grip hastalığından korunması amacıyla aktif bağışıklanmasında endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

FLUARIX TETRA resmi öneriler doğrultusunda kullanılmalıdır.

Aşılamadan sonraki yıl boyunca bağışıklık azalacağından ve influenza virüsünün suşları yıldan yıla değişiklik gösterebileceğinden FLUARIX TETRA ile yıllık aşılanma önerilmektedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Yetişkinler:

FLUARIX TETRA tek bir 0,5 mL’lik enjeksiyon olarak uygulanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

6 aydan büyük çocuklarda 0,5 ml’lik tek doz uygulanır.

Daha önce influenzaya karşı hiç aşılanmamış 9 yaş altı çocuklara, en az 4 hafta ara ile ikinci bir 0,5 mL’lik doz uygulanmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi

Grip aşısı her yıl tek doz olarak uygulanmalıdır. Grip aşısının uygulanması için en önemli konu grip salgınının başlamamış olmasıdır. Grip salgınının başlangıcından önce (Eylül, Ekim, Kasım, Aralık) kullanımı önerilmektedir. Eğer kişi gribe yakalanmamış ise grip sezonunun sonuna kadar aşılama yapılabilir.

Uygulama şekli

FLUARIX TETRA intramüsküler enjeksiyon şeklinde, tercihen deltoid kasa veya anterolateral uyluğa (kas yoğunluğuna bağlı olarak) uygulanmalıdır.

Kullanıma hazır enjektörün kullanılışı:

Aşı kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirilmelidir. Kullanmadan önce dolu enjektörü dikkatlice çalkalayınız.

Aşı uygulamadan önce herhangi bir yabancı madde ve/veya fiziksel durumda değişiklik açısından gözle incelenmelidir. Bunlardan herhangi birinin görülmesi halinde aşı kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 6.6).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan kişilerdeki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

6 aydan küçük çocuklardaki güvenilirlik ve etkililiği gösterilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda etkililiği ve güvenliliği incelenmiştir ve talimatlara uygun olarak kullanılması tavsiye edilmektedir.

Diğer:

Endojen ya da iyatrojenik immünsüpresyonu olan hastalarda antikor yanıtı yetersiz olabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddelere, Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine, veya yumurta (ovalbumin, tavuk proteinleri), formaldehit, gentamisin sülfat ve sodyum deoksikolat gibi eser miktarda bulanabilecek bileşenlere karşı aşırı duyarlılık.

Ateşli hastalık ya da akut enfeksiyon geçiren hastalarda aşılama ertelenmelidir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

FLUARIX TETRA, hiçbir koşulda damar içine, deri içine ya da deri altına uygulanmamalıdır.

Bağışıklama öncesi tıbbi geçmişin gözden geçirilmesi (özellikle daha önceki bağışıklama ve istenmeyen olayların ortaya çıkma ihtimali ile ilişkili olarak) ve bir klinik muayene, iyi klinik uygulamaların bir parçasıdır.

Tüm enjektabl aşılarla olduğu gibi aşının uygulanmasını takiben görülebilecek anafilaktik olaylar için gerekli tıbbi tedavi ve gözetim hazır bulundurulmalıdır.

Diğer aşılarla olduğu gibi akut ciddi ateşli hastalığı olan bireylerde FLUARIX TETRA uygulaması ertelenmelidir. Soğuk algınlığı gibi minör bir enfeksiyonun varlığı aşılamının ertelenmesine sebep olmamalıdır.

Bağışıklık sistemini baskılayan tedavi gören veya bağışıklık sistemi yetersizliği olan hastalarda yeterli bağışıklık yanıtının alınamaması beklenebilir.

FLUARIX TETRA influenza virüsünün tüm mevcut suşlarına karşı etkili değildir. FLUARIX TETRA aşının hazırlandığı suşlara ve yakından alakalı suşlara karşı koruma sağlamak için tasarlanmıştır.

Tüm aşılarla olduğu gibi, aşılanan tüm bireylerde bir koruyucu bağışıklık yanıtı meydana gelmeyebilir.

İntramüsküler uygulanan diğer aşılarla olduğu gibi, trombositopenisi veya herhangi bir pıhtılaşma bozukluğu olan kişilerde intramüsküler uygulamanın ardından kanama oluşabileceğinden, bu kişilere FLUARIX TETRA dikkatle uygulanmalıdır.

Özellikle adolesanlarda, iğne ile enjeksiyona karşı bir psikojenik yanıt olarak aşılamının ardından, hatta aşılama öncesinde senkop (bayılma) görülebilir. Buna geçici görme bozukluğu, parestezi ve iyileşme sırasında tonik-klonik hareketler gibi birçok nörolojik belirti eşlik edebilir. Bayılma sebebiyle oluşabilecek yaralanmaları önlemek için gerekli prosedürlerin hazır olması önemlidir.

Serolojik testler ile etkileşim için Bölüm 4.5’e bakınız.

FLUARIX TETRA sodyum klorür, disodyum fosfat dodekahidrat, potasyum (klorür, dihidrojen fosfat) içerir. FLUARIX TETRA 0,5 ml'lik dozunda 23 mg'dan daha az sodyum ve 39 mg'dan daha az potasyum ihtiva eder. Sodyum ve potasyuma bağlı herhangi bir etki beklenmez.

Takip edilebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

FLUARIX TETRA, 50 yaş ve üzeri kişilerde polisakkarid pnömokok aşılılarıyla eşzamanlı olarak uygulanabilir (bkz. Bölüm 5.1).

FLUARIX TETRA adjuvanlı Herpes zoster aşısı ile eşzamanlı olarak kullanılabilir (bkz. Bölüm 5.1).

Eğer FLUARIX TETRA'nın başka bir enjektabl aşı ile aynı zamanda verilmesi gerekirse, aşılar her zaman farklı enjeksiyon bölgelerine yapılmalıdır.

Eş zamanlı olarak inaktive dört-değerlikli influenza aşısı (FLUARIX TETRA) ve 23-değerlikli polisakkarid pnömokok aşısı (PPV23) ile aşılanan kişilerde bildirilen enjeksiyon yeri ağrısı, tek başına PPV23 ile gözlemlenene benzer ve tek başına FLUARIX TETRA ile karşılaştırıldığında daha yüksektir.

FLUARIX TETRA ve Herpes zoster aşısıyla eşzamanlı olarak aşılanan kişilerde bildirilen yorgunluk, baş ağrısı, miyalji ve titreme insidansı tek başına Herpes Zoster aşısı ile gözlemlenen ile benzer ve tek başına FLUARIX TETRA ile karşılaştırıldığında daha yüksektir.

Grip aşısının ardından HIV1, Hepatit C ve özellikle HTLV1 antikorlarını saptamak için ELISA yöntemi kullanılarak yapılan serolojik testlerde yalancı pozitif sonuçlar gözlenmiştir. Western Blot tekniği ELISA ile alınan yalancı pozitif test sonuçlarının aksini ispatlar. Geçici yalancı pozitif reaksiyonlar aşırıya karşı gelişen IgM yanıtına bağlı olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyona ilişkin ayrı bir etkileşim çalışması yapılmamış olup, bölüm 4.5'te belirtilen bilgiler geçerlidir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin ayrı bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğum kontrolüyle ilgili klinik veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlara uygulandığında FLUARIX TETRA'nın güvenliliği değerlendirilmemiştir.

FLUARIX TETRA ile hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme ve gelişimsel toksisite ile ilgili doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Klinik öncesi güvenlilik verileri).

FLUARIX TETRA gebelik esnasında sadece açıkça gerekli olduğu durumlarda ve söz konusu yararların fetüse olan muhtemel risklerden daha fazla olduğunda kullanılmalıdır.

İnaktif influenza aşıları gebeliğin bütün evrelerinde kullanılabilir. İlk trimester ile karşılaştırıldığında gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesteri için daha çok sayıda güvenlilik verisi mevcut olmakla birlikte inaktif influenza aşılarının kullanımına ilişkin tüm dünyadan elde edilen veriler aşı ile ilişkili herhangi bir advers fetal veya maternal sonuç göstermemektedir.

Laktasyon dönemi

FLUARIX TETRA emzirme döneminde kullanılabilir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Üreme yeteneğini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Aşının araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar

Güvenlilik profili özeti

Tüm yaş gruplarında aşılanmanın ardından en sık rapor edilen lokal advers reaksiyon enjeksiyon bölgesinde ağrı (%15,6 'dan % 40,9'a kadar) olmuştur.

18 yaş ve üzeri yetişkinlerde aşılanmanın ardından en sık rapor edilen genel advers reaksiyonlar yorgunluk (%11,1), baş ağrısı (%9,2) ve miyalji (%11,8) olmuştur.

6-17 yaş arasındaki çocuklarda aşılanmanın ardından en sık rapor edilen genel advers reaksiyonlar yorgunluk (%12,6), miyalji (%10,9) ve baş ağrısı (%8) olmuştur.

3-5 yaş arası çocuklarda aşılanmanın ardından en sık rapor edilen genel advers reaksiyonlar sersemlik (%9,8) ve irritabilite (%11,3) olmuştur.

6 ay ila 3 yaş arasındaki çocuklarda aşılamadan sonra en sık bildirilen genel advers reaksiyonlar irritabilite/huysuzluk (%14,9) ve iştah kaybı (%12,9) olmuştur.

İstenmeyen etkilerin listesi

Bir doz FLUARIX TETRA için için farklı yaş gruplarında bildirilen advers reaksiyonlar aşağıdaki sıklık derecelerine göre sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Çok seyrek ($< 1/10.000$). Bilinmiyor: Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Erişkinler

Erişkinlerde FLUARIX TETRA ile yapılan bir çalışma, bir doz FLUARIX TETRA (N = 3.036) ya da FLUARIX (N=1.010) almış ≥ 18 yaşındaki kişilerde advers reaksiyonların insidansını incelemiştir.

Doz başına aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir:

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi¹

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Mide-bağırsak semptomları (bulantı, kusma, diyare ve/veya karın ağrısı dahil)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Terleme²

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Miyalji

Yaygın: Artralji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesinde ağrı, yorgunluk

Yaygın: Enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, enjeksiyon bölgesinde şişme, titreme, ateş, enjeksiyon bölgesinde sertlik²

Yaygın olmayan: enjeksiyon bölgesinde hematoma¹, enjeksiyon bölgesinde kaşıntı¹

¹ İstenmeyen advers reaksiyon olarak bildirilmiştir

² Daha önceki FLUARIX çalışmalarında bildirilmiştir

Pediyatrik popülasyon

6 ay ila < 18 yaşındaki çocuklar

İki klinik çalışma, en az bir doz FLUARIX TETRA ya da bir kontrol aşısı almış olan çocuklarda FLUARIX TETRA'nın reaktogenisite ve güvenliliğini değerlendirmiştir.

Bir çalışmaya FLUARIX TETRA (N=915) ya da FLUARIX (N=912) almış olan 3 ila < 18 yaşındaki çocuklar dahil edilmiştir. İkinci çalışmaya FLUARIX TETRA (N=6.006) ya da influenza aşısı dışında kontrol (N=6.012) almış olan 6 ila < 36 aylık çocuklar dahil edilmiştir. (bkz Bölüm 5.1).

Doz başına aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir:

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyonlar	Sıklık		
		6 ila <36 (ay)	3 ila <6 (yıl)	6 ila <18 (yıl)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	İştah kaybı	Çok yaygın	Yaygın	N/A
Psikiyatrik hastalıklar	İrritabilite/huysuzluk	Çok yaygın	Çok yaygın	N/A
Sinir sistemi hastalıkları	Uykulu olma hali	Çok yaygın	Yaygın	N/A
	Baş ağrısı	N/A	N/A	Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar	Gastrointestinal semptomlar (bulantı, diyare, kusma ve/veya karın ağrısını içerir)	N/A	N/A	Yaygın
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü ¹	N/R	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Kas-iskelet bozuklukları ,bağ doku ve kemik hastalıkları	Miyalji	N/A	N/A	Çok yaygın
	Artralji	N/A	N/A	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	Yaygın	Yaygın	Yaygın
	Yorgunluk	N/A	N/A	Çok yaygın
	Enjeksiyon yerinde ağrı	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
	Enjeksiyon yerinde kızarıklık	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
	Enjeksiyon yerinde şişme	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
	Titreme	N/A	N/A	Yaygın
	Enjeksiyon yerinde kaşıntı ¹	N/R	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Enjeksiyon yerinde sertleşme ²	N/A	Yaygın	Yaygın

N/A= Bu yaş grubunda istenmez

N/R = Bildirilmedi

¹ İstenmeyen advers reaksiyon olarak bildirilmiştir

² Daha önceki Fluarix çalışmalarında bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası veriler

Pazarlama sonrası gözlem sırasında FLUARIX ve/ veya FLUARIX TETRA için aşağıdaki advers reaksiyonlar gözlenmiştir.¹

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Geçici lenfadenopati

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar (anafilaktik reaksiyonlar dahil)

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Nörit (sinir inflamasyonu), akut dissemine ensefalomiyelit, Guillain-Barré sendromu²

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Ürtiker, kaşıntı, eritem, anjiyoödem

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: İnfluenza benzeri hastalık, halsizlik

¹ FLUARIX içinde yer alan üç influenza suşu FLUARIX TETRA'ya dahil edilmiştir.

²FLUARIX ve FLUARIX TETRA ile aşılamanın ardından spontan Guillain-Barré sendromu bildirimleri alınmıştır; ancak aşılama ve Guillain Barré sendromu arasındaki ilişki ortaya konmamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı halinde herhangi bir istenmeyen veya olumsuz etki görülmesi olası değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Grip aşısı

ATC Kodu: J07B B02

Etki mekanizması

FLUARIX TETRA, aşı içerisinde bulunan dört adet influenza virüs suşuna (iki adet A alttipi ve iki adet B soyu) karşı aktif bağışıklanma sağlar. FLUARIX TETRA hemagglutininlere karşı humoral antikorları indükler. Bu antikorlar influenza virüslerini etkisiz hale getirir.

İnaktif influenza virüsü aşısı ile aşılamanın ardından oluşan özel hemagglutin-inhibisyonu (HI) antikor titresi seviyeleri ile grip hastalığından korunma ilişkilendirilmemiştir ancak HI antikor titreleri aşı aktivitesinin bir ölçüsü olarak kullanılmıştır. Bazı insan uyarma (challenge) çalışmalarında, 1:40'a eşit veya büyük olan HI antikor titrelerine, kişilerin %50'si kadarında grip hastalığından korunma eşlik etmiştir.

Güncel aşı ile her yıl aşılama tavsiye edilir çünkü aşılama sonrası yıl içerisinde bağışıklık azalır ve dolaşan influenza virüsü suşları yıldan yıla değişir.

Farmakodinamik etkiler

6-35 aylık çocuklarda etkililik:

FLUARIX TETRA'nın etkililiği, influenza sezonları 2011 ila 2014 sırasında yapılan randomize, gözlemciye-kör, influenza-dışı aşı-kontrollü bir çalışma olan D-QIV-004 klinik çalışmasında değerlendirilmiştir. 6 ila 35 aylık sağlıklı gönüllüler Fluarix Tetra (N=6.006) ya da influenza-dışı kontrol aşısı (N=6.012) almak üzere randomize edilmiştir (1:1). 1 doz (influenza aşılması öyküsünün olması durumunda) ya da yaklaşık 28 gün arayla 2 doz uygulanmıştır.

FLUARIX TETRA'nın etkililiği, herhangi bir mevsimsel influenza suşuna bağlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR)-doğrulanmış influenza A ve/veya B hastalığının (ortadan ağıra ve herhangi bir ciddiyette) önlenmesinde değerlendirilmiştir. Aşılamadan sonra 2 haftanın ardından influenza sezonunun sonuna kadar (yaklaşık 6 ay sonra), influenza benzeri bir olaydan sonra nazal sürüntüler alınmış ve RT-PCR ile influenza A ve/veya B için test edilmiştir. Tüm RT-PCR-pozitif örnekler daha sonra hücre kültüründe canlılık için ve viral suşların aşidakilere karşılık gelip gelmediğini belirlemek için test edilmiştir.

FLUARIX TETRA, Tablo 1'de sunulan birincil ve ikincil aşı etkililik hedefleri için önceden tanımlanmış kriterleri karşılamaktadır

Tablo 1: FLUARIX TETRA: 6-35 aylık çocuklarda saldırı oranları ve aşı etkililiği (Etkililik için ATP (protokole göre) grubu – olaya kadar olan süre)

	FLUARIX TETRA			Aktif karşılaştırma ¹			Aşı etkililiği	
	N ²	n ³	Atak hızı (n/N) (%)	N ²	n ³	Atak hızı (n/N) (%)	%	GA
Herhangi bir şiddette İnfluenza⁶								
RT-PCR ile doğrulanmış	5.707	344	6,03	5.697	662	11,62	49,8	41,8; 56,8 ⁴
Kültür ile doğrulanmış	5.707	303	5,31	5.697	602	10,57	51,2	44,1; 57,6 ⁵
Kültür ile doğrulanmış aşıya uygun suşlar	5.707	88	1,54	5.697	216	3,79	60,1	49,1; 69 ⁵
Ortadan ağıra İnfluenza⁷								
RT-PCR ile doğrulanmış	5.707	90	1,58	5.697	242	4,25	63,2	51,8; 72,3 ⁴
Kültür ile doğrulanmış	5.707	79	1,38	5.697	216	3,79	63,8	53,4; 72,2 ⁵
Kültür ile doğrulanmış aşıya uygun suşlar	5.707	20	0,35	5.697	88	1,54	77,6	64,3; 86,6 ⁵
RT-PCR ile doğrulanmış alt solunum yolu hastalığı	5.707	28	0,49	5.697	61	1,07	54	28,9; 71 ⁵
RT-PCR ile doğrulanmış Akut Otitis media	5.707	12	0,21	5.697	28	0,49	56,6	16,7; 78,8 ⁵

GA: Güven Aralığı

¹Çocuklara yaşa uygun influenza-dışı aşı uygulanmıştır.

²Etkililik – olaya kadar süre için ATP grubuna giren gönüllülerin sayısı. Bu grup tüm uygunluk kriterlerini karşılayan, etkililik için takip edilmiş olan ve epizoda kadar çalışma protokolüne uyan gönüllüleri içermektedir.

³Bildirim periyodundan en az bir olgu bildiren gönüllülerin sayısı

⁴İki taraflı %97,5 güven aralığı

⁵İki taraflı %95 güven aralığı

⁶Herhangi bir şiddette influenza hastalığı bir influenza-benzeri hastalık atağı (ILI, örn. şunlardan herhangi biri ile birlikte ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$: öksürük, akıntılı burun, burun tıkanıklığı ya da nefes darlığı) ya da virüs enfeksiyonunun sonucu [akut otitis media (AOM) ya da alt solunum yolu hastalığı LRI].

⁷Ortadan ağıra influenza şunlardan herhangi biri ile birlikte herhangi bir influenza hastalığı alt-grubu olmuştur: ateş $> 39^{\circ}\text{C}$, doktor tarafından tanı konmuş AOM, doktor tarafından tanı konmuş

alt solunum yolu enfeksiyonu, doktor tarafından tanı konmuş ciddi akciğer-dışı komplikasyonlar, hastanede yoğun bakım ünitesine yatış ya da 8 saatten fazla oksijen desteğinin gerekmesi.

12.018 gönüllüyü içeren Toplam Aşılanmış Grupta açıklayıcı analizler yürütülmüştür (FLUARIX TETRA için N = 6.006, kontrol için N = 6.012). FLUARIX TETRA, aşı suşlarının 2'si ile (A/H3N2 ve B/Victoria) anlamlı antijenik uyumsuzluk olsa dahi 4 suşun her biri tarafından oluşturulan ortadan ağıra değişen düzeydeki influenzanın önlenmesinde etkili olmuştur.

Tablo 2: FLUARIX TETRA: 6-35 aylık çocuklarda (Toplam Aşılanmış Grup) İnfluenza A alttipleri ve İnfluenza B soylarına bağlı RT-PCR ile doğrulanmış ortadan ağıra hastalık için saldırı oranları ve aşı etkililiği

Suş	FLUARIX TETRA			Aktif karşılaştırma ¹			Aşı etkililiği	
	N ²	n ³	Atak hızı (n/N) (%)	N ²	n ³	Atak hızı (n/N) (%)	%	%95 GA
A								
H1N1 ⁴	6.006	13	0,22	6.012	46	0,77	72,1	49,9; 85,5
H3N2 ⁵	6.006	53	0,88	6.012	112	1,86	52,7	34,8; 66,1
B								
Victoria ⁶	6.006	3	0,05	6.012	15	0,25	80,1	39,7; 95,4
Yamagata ⁷	6.006	22	0,37	6.012	73	1,21	70,1	52,7; 81,9

¹Bebekler yaşa uygun influenza-dışı aşı uygulanmıştır

²Toplam aşılanmış gruba dahil olan gönüllülerin sayısı

³Bildirim periyodundan en az bir olgu bildiren gönüllülerin sayısı

⁴ ila ⁷Antijenik uygun suşların oranı A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria ve B/Yamagata için sırasıyla %84,8, %2,6, %14,3 ve %66,6 olmuştur.

Ek olarak, herhangi bir şiddette RT-PCR ile doğrulanmış olgular için Fluarix Tetra genel pratisyen viziti riskini %47 azaltmış (Nispi Risk (RR): 0,53 [%95 GA: 0,46; 0,61], yani 583'e karşı 310 vizit), acil servis vizitini %79 azaltmıştır (RR: 0,21 [%95 GA: 0,09; 0,47], yani 33'e karşı 7 vizit). Antibiyotik kullanımı %50 azalmıştır (RR: 0,50 [%95 GA: 0,42; 0,60], yani 341 gönüllüye karşı 172 gönüllü).

18-64 yaşındaki erişkinlerde etkililik

Çek Cumhuriyeti ve Finlandiya'da 7.600'den fazla gönüllü ile gerçekleştirilen bir klinik çalışma FLUARIX'in aşıda bulunan suşları antijenik olarak karşılayan kültür ile doğrulanmış influenza A ve/veya B vakalarını önlemedeki etkililiğini değerlendirmiştir.

Gönüllüler kültür ile doğrulanmış influenza-benzeri hastalık açısından takip edilmiştir (sonuçlar için tablo 3'e bakınız). İnfluenza-benzeri hastalık en az bir genel semptom ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ateş ve/veya miyalji) ve en az bir solunum semptomu (öksürük ve/veya boğaz ağrısı) şeklinde tanımlanmıştır.

Tablo 3: 18 ila 64 yaşındaki erişkinlerde influenza A ya da B enfeksiyonu kanıtıyla birlikte atak oranları ve hastalığa karşı aşı etkililiği (Toplam aşılanan topluluk)

			Atak hızı (n/N) ¹	Aşı Etkililiği (%95 GA ²)		
	N	n	%	%	LL ³	UL
Antijenik olarak uygun, kültür ile doğrulanmış influenza⁴						
Fluarix	5.103	49	1	66,9	51,9	77,4

Plasebo	2.549	74	2,9	-	-	-
Tüm kültür ile doğrulanmış influenzalar (Uygun, Uygun olmayan ve Tiplenmemiş)⁵						
Fluarix	5.103	63	1,2	61,6	46,0	72,8
Plasebo	2.549	82	3,2	-	-	-

¹n/N: vaka sayısı/toplam gönüllü sayısı

²GA: Güven Aralığı

³LL: Alt Limit

⁴Fluarix ya da plasebo ile aşıya uygun kültür ile doğrulanmış A/New Caledonia/20/1999 (H1N1) ya da B/Malaysia/2506/2004 influenza suşları yoktur

⁵22 ilave vakadan 18'i eşleştirilememiş ve 4'ü tiplenmemiştir; 22 vakadan 15'i A (H3N2)'dir (11 vaka Fluarix ile 4 vaka plasebo ile)

Bu çalışmada immünojenisite de değerlendirilmiştir.

Tablo 4: Aşılama sonrası GMT ve serokonversiyon oranları

18 ila 64 yaşındaki erişkinler	Fluarix ¹ N=291
	GMT (%95 GA)
A/H1N1	541 (451;649)
A/H3N2	133,2 (114,6;154,7)
B (Victoria)	242,8 (210,7;279,7)
	Serokonversiyon oranı (%95 GA)
A/H1N1	%76,3 (71;81,1)
A/H3N2	%73,9 (68,4;78,8)
B (Victoria)	%85,2 (80,6;89,1)

¹A/H1N1, A/H3N2 ve B (Victoria soyu) içerir.

Aşılama sonrası seroproteksiyon oranları A/H1N1'e karşı %97,6, A/H3N2'ye karşı %86,9 ve B'ye (Victoria) karşı %96,2 olmuştur.

Cocuklar ve erişkinlerde immünojenisite

FLUARIX TETRA'nın immünojenisitesi, son dozdan 28 gün sonra (çocuklar) ya da 21. günde (erişkinler) HI geometrik ortalama antikor titresi (GMT) ve HI serokonversiyon oranı (karşıt titrede 4 kat artış ya da saptanamayan [<10] titreden ≥ 40 olan karşıt titre) açısından değerlendirilmiştir.

D-QIV-004 çalışmasında (6-35 aylık çocuklar), değerlendirme 1.332 çocuktan oluşan bir alt-grupta yapılmıştır (753'ü FLUARIX TETRA grubunda ve 579'u kontrol grubunda). Sonuçlar Tablo 5'de sunulmuştur.

D-QIV-004'de 2-dozluk primer şema, D-QIV-009 çalışmasında 1 doz FLUARIX TETRA ile 1 yıl sonra yapılan aşılama tekrarının ardından bağışıklık yanıtını değerlendirerek incelenmiştir. Bu çalışma aşılamadan 7 gün sonra 6 ila 35 aylık çocuklarda dört suşun tümüne karşı bağışıklık hafızası oluştuğunu ortaya koymuştur.

D-QIV-003 çalışmasında çocuklarda (her bir aşıdan bir ya da iki doz almış olan her bir tedavi kolunda 3 ila < 18 yaşında yaklaşık 900 çocuk) ve D-QIV-008 çalışmasında erişkinlerde (1 doz

FLUARIX TETRA almış olan 18 yaş ve üzeri yaklaşık 1.800 kişi ve 1 doz Fluarix almış olan yaklaşık 600 kişi) Fluarix karşısında FLUARIX TETRA'nın immünojenik eşit-etkililiği değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada FLUARIX TETRA üç suşa karşı Fluarix'ten düşük olmayan bir bağışıklık yanıtı ve FLUARIX TETRA içinde yer alan ilave B suşuna karşı üstün bağışıklık yanıtı göstermiştir. Sonuçlar Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5: Çocuklarda (6-35 ay; 3 ila < 18 yaş) ve 18 yaş ve üzeri erişkinlerde aşılama sonrası GMT ve serokonversiyon oranları (SCR) (Protokol Grubuna Göre)

6 ila 35 aylık çocuklar (D-QIV-004)				
	FLUARIX TETRA		Kontrol¹	
	N=750-753	N'=742-746	N=578-579	N'=566-568
	GMT² (%95 GA)	Serokonversiyon oranı² (%95 GA)	GMT² (%95 GA)	Serokonversiyon oranı² (%95 GA)
A/H1N1	165,3 (148,6; 183,8)	%80,2 (77,2; 83)	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)	7,6 (7; 8,3)	%2,3 (1,2; 3,9)
3 ila < 18 yaşındaki çocuklar (D-QIV-003)				
	FLUARIX TETRA		Fluarix³	
	N=791	N'=790	N=818	N'=818
	GMT (%95 GA)	Serokonversiyon oranı (%95 GA)	GMT (%95 GA)	Serokonversiyon oranı (%95 GA)
A/H1N1	386,2 (357,3; 417,4)	%91,4 (89,2; 93,3)	433,2 (401; 468)	%89,9 (87,6; 91,8)
A/H3N2	228,8 (215; 243,4)	%72,3 (69; 75,4)	227,3 (213,3; 242,3)	%70,7 (67,4; 73,8)
B (Victoria)	244,2 (227,5; 262,1)	% 70 (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 (33,7; 40,5)
18 yaş ve üzeri erişkinler (D-QIV-008)				
	FLUARIX TETRA		Fluarix³	
	N=1.809	N'=1.801	N=608	N'=605
	GMT (%95 GA)	Serokonversiyon oranı (%95 GA)	GMT (%95 GA)	Serokonversiyon oranı (%95 GA)
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)	386,6 (351,5; 425,3)	%45,6 (41,6; 49,7)

N = Aşılama sonrası sonuçları mevcut olan kişilerin sayısı (GMT için)

N' = Aşılama öncesi ve sonrası sonuçları mevcut olan kişilerin sayısı (SCR için)

¹influenza dışı kontrol aşısı

²immünojenisite alt grubunun sonuçları

³Fluarix içinde B (Yamagata) suşu dahil değildir

Polisakkarid pnömokok aşılarla eşzamanlı uygulama:

İnfluenza ve pnömokokkal hastalık komplikasyonları açısından risk altında olan ≥ 50 yaşındaki 356 erişkinin katıldığı D-QIV-010 klinik çalışmasında gönüllüler eşzamanlı ya da ayrı olarak FLUARIX TETRA ve 23-değerlikli polisakkarid pnömokok aşısı (PPV23) almıştır. Önceden tanımlanmış birincil analizde değerlendirilen dört FLUARIX TETRA aşı suşu ve PPV23'deki altı pnömokok serotini (1, 3, 4, 7F, 14 ve 19A) için, bağışıklık yanıtı iki tedavi grubu arasında birbirinden az olmamıştır. Altı ilave pnömokokkal aşı serotipinin (5, 6B, 9V, 18C, 19F ve 23F) tanımlayıcı analizine dayanarak bağışıklık yanıtı gruplar arasında benzer olmuş, ayrı ve eşzamanlı uygulama grubunda sırasıyla kişilerin %91,7 ila %100 ve %90,7 ila %100'ü bu serotiplere karşı seroprotektif antikor düzeylerine ulaşmıştır.

Anjuvantlı Herpes zoster aşısı ile eşzamanlı kullanımı

Zoster-004 klinik çalışmasında 50 ya da 50 yaşından daha büyük olan 828 yetişkin 2 ay ara ile 2 doz Herpes zoster aşısı almak için randomize olarak seçilmiş olup, ya ilk dozda (N=413) FLUARIX TETRA'nın bir dozu ile eşzamanlı olarak ya da eş zamanlı olmadan (N=415) uygulanmıştır. Her aşıya verilen antikor tepkisi eşzamanlı veya eşzamanlı olarak uygulanmadan benzerdi. Ayrıca, eşzamanlı ve eşzamanlı olmayan uygulama arasındaki immünolojik yetersizlik, HI antikor GMT'leri açısından FLUARIX TETRA'ya dahil edilen dört suşun tümü için gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Aşılar için farmakokinetik özelliklerin değerlendirilmesi gerekmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Yapılan konvensiyonel akut toksisite, lokal tolerans, tekrar doz toksisitesi ve üreme/gelişim toksisitesi çalışmalarına dayanan klinik öncesi veriler insanlar için hiçbir özel tehlike ortaya koymamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Disodyum fosfat dodekahidrat
Potasyum dihidrojen fosfat
Potasyum klorür
Magnezyum klorür heksahidrat
 α -tokoferil hidrojen süksinat
Polisorbat 80
Oktoksinol 10
Enjeksiyonluk su.

Artık maddeler: Hidrokortizon, gentamisin sülfat, ovalbumin (tavuk yumurtasından elde edilir),

formaldehid ve sodyum deoksikolat (sığır ve koyun safrasından elde edilir)

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürüne ait geçimlilik çalışmaları olmadığından diğer tıbbi ürünlerle karıştırılarak kullanılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

12 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2 °C - 8 °C) saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için kendi ambalajı içinde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda; kilitli adaptöre ve sert plastik enjektör kapaklarına sahip, iğne takılı olmayan renksiz kullanıma hazır Tip I cam enjektör ve enjektör iğnesi (1'lik ve 10'luk ambalajlarda)

Bütün ticari şekiller piyasada bulunmayabilir.

6.6 Tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

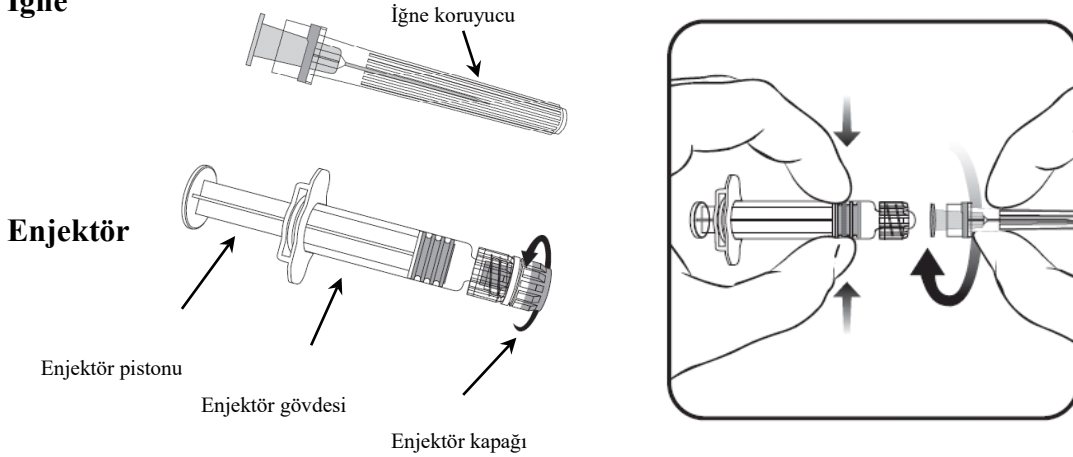
Kullanmadan önce aşının oda sıcaklığına gelmesi sağlanmalıdır.

Kullanmadan önce enjektör çalkalanmalıdır ve gözle incelenmelidir.

Kullanıma hazır enjektör içindeki aşının uygulanmasına yönelik talimatlar

İğnenin enjektöre takılması için aşağıdaki çizimlere bakınız.

İğne



1. Enjektör gövdesini bir elde tutarak (enjektör pistonundan tutmaktan sakınınız), enjektör kapağını saat yönünün tersine çevirerek açınız.
2. İğneyi enjektöre takmak için, iğneyi saat yönünde kilitlenene kadar çeviriniz (Bkz. resim)
3. İğnenin koruyucu kapağını çıkartınız, bazen biraz sert olabilir.
4. Aşıyı uygulayınız.

Kullanılmayan herhangi bir tıbbi ürün veya atık malzeme yerel gerekliliklere uygun olarak imha edilmelidir.

Tüm enjektabl aşılarla olduğu gibi aşının uygulanmasını takiben görülebilecek anafilaktik olaylar için gerekli tıbbi tedavi ve gözetim hazır bulundurulmalıdır.

Aşı kas içine enjeksiyon olarak uygulanmalıdır.

FLUARIX TETRA hiçbir koşulda intravasküler olarak uygulanmamalıdır.

FLUARIX TETRA diğer aşılarla aynı anda uygulanabilir. Aşılama farklı uzuvlara yapılmalıdır.

Kullanıma hazır enjektör tek kullanım içindir ve birden fazla aşılama için kullanılmamalıdır.

Aşı tedarik edildiği şekliyle kullanılmalıdır; seyreltme veya hazırlama gerekmez. Aşının önerilen tam dozu kullanılmalıdır.

Kullanmadan önce enjektör çalkalanmalıdır ve herhangi bir yabancı madde ve/veya fiziksel durumda değişiklik açısından gözle incelenmelidir. Bunlardan herhangi birinin görülmesi halinde aşı kullanılmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Büyükdere Cad. No:173 1.Levent Plaza B Blok
34394, 1.Levent / İSTANBUL
Tel no: 0 212 339 44 00
Faks no: 0 212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

2014/200

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.02.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: