

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

$\alpha$ -RIX-Tetra, suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit  
Griepvaccin (gefragmenteerd, geïnactiveerd virion)

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Griepvirus (geïnactiveerd, gefragmenteerd) van de volgende stammen\*:

<b>A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09 – of een verwante stam (A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019, CNIC-1909)</b>	15 microgram HA**
<b>A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) - of een verwante stam (A/Hong Kong/2671/2019, NIB-121)</b>	15 microgram HA**
<b>B/Washington/02/2019 - of een verwante stam (B/Washington/02/2019, wildtype)</b>	15 microgram HA**
<b>B/Phuket/3073/2013 – of een verwante stam (B/Phuket/3073/2013, wildtype)</b>	15 microgram HA**

per dosis van 0,5 ml

\* vermeerderd op bevruchte kippeneieren afkomstig van gezonde kippen

\*\* hemagglutinine

Dit vaccin is in overeenstemming met de aanbevelingen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) (die van toepassing zijn in het noordelijk halfrond) en met de aanbeveling van de Europese Unie voor het seizoen **2020-2021**.

### Hulpstoffen met bekend effect

Dit vaccin bevat ongeveer 3,75 mg natriumchloride en ongeveer 1,3 mg dinatriumfosfaat dodecahydraat per dosis (zie rubriek 4.4).

Dit vaccin bevat ongeveer 0,2 mg kaliumdiwaterstoffosfaat en ongeveer 0,1 mg kaliumchloride per dosis (zie rubriek 4.4).

$\alpha$ -RIX-Tetra kan sporen van eieren bevatten (zoals ovalbumine, kippeneiwitten), formaldehyde, gentamicinesulfaat en natriumdeoxycholaat, die tijdens het fabricageproces gebruikt worden (zie rubriek 4.3).

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**

$\alpha$ -RIX-Tetra 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 de twee lijnen van het influenza B-virus die in het vaccin zitten (zie rubriek 5.1).

Het gebruik van  $\alpha$ -RIX-Tetra moet in overeenstemming zijn met officiële richtlijnen.

Het verdient aanbeveling om het huidige vaccin elk jaar opnieuw toe te dienen omdat de immuniteit in het jaar na de vaccinatie afneemt, en omdat de circulerende stammen van het griepvirus van jaar tot jaar kunnen veranderen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

Volwassenen: 0,5 ml

#### *Pediatrische patiënten*

Kinderen ouder dan 6 maanden: 0,5 ml

Bij kinderen jonger dan 9 jaar die vroeger niet gevaccineerd zijn tegen influenza, moet een tweede dosis geïnjecteerd worden na een interval van minstens 4 weken.

Kinderen jonger dan 6 maanden: de veiligheid en werkzaamheid van  $\alpha$ -RIX-Tetra bij kinderen jonger dan 6 maanden zijn niet vastgesteld.

#### Wijze van toediening

De immunisatie moet gebeuren met een intramusculaire injectie.

*Er dienen voorzorgen te worden genomen alvorens het geneesmiddel te hanteren en toe te dienen.*

Voor instructies voor de bereiding van het geneesmiddel vóór 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 elke stof die aanwezig kan zijn als sporen, zoals eieren (ovalbumine, kippeneiwitten), formaldehyde, gentamycinesulfaat en natriumdeoxycholaat.

De immunisatie moet worden uitgesteld bij patiënten met een ziekte met koorts of met een acute infectie.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Het maakt deel uit van de goede praktijkvoering om voor vaccinatie de medische voorgeschiedenis na te gaan (vooral met betrekking tot eerdere vaccinatie en het mogelijke optreden van bijwerkingen) en een klinisch onderzoek uit te voeren.

Zoals voor alle inspuitsbare vaccins, moet het mogelijk zijn de gevaccineerde persoon onder toezicht te houden en moet een geschikte medische behandeling beschikbaar zijn voor de aanpak van een eventuele anafylactische reactie ten gevolge van toediening van het vaccin.

Het is mogelijk dat patiënten met een endogene of iatrogene immunosuppressie onvoldoende antilichamen produceren.

$\alpha$ -RIX-Tetra is niet werkzaam tegen alle mogelijke stammen van het griepvirus.  $\alpha$ -RIX-Tetra is bedoeld om bescherming te bieden tegen de stammen waaruit het vaccin is samengesteld en tegen stammen die daar sterk op lijken.

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

$\alpha$ -RIX-Tetra mag nooit intravasculair toegediend worden.

Zoals met andere vaccins die intramusculair worden toegediend, is voorzichtigheid geboden als  $\alpha$ -RIX-Tetra wordt toegediend bij personen met trombopenie of een coagulatiestoornis aangezien bij die personen een bloeding kan optreden na intramusculaire toediening.

Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, elke vaccinatie, in het bijzonder bij adolescenten door een psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan vergezeld gaan van 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.

Interferentie met serologische tests  
Zie rubriek 4.5.

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is dus nagenoeg 'natriumvrij'.

Dit vaccin bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis en is dus nagenoeg 'kaliumvrij'.

Traceerbaarheid

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

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties**

$\alpha$ -RIX-Tetra kan gelijktijdig met polysacharide pneumokokkenvaccins worden toegediend bij personen in de leeftijd van 50 jaar en ouder (zie rubriek 5.1).

$\alpha$ -RIX-Tetra kan gelijktijdig worden toegediend met het geadjuvanteerde herpes zoster-vaccin (Shingrix) (zie rubriek 5.1).

Als  $\alpha$ -RIX-Tetra samen wordt toegediend met een ander injecteerbaar vaccin, moeten de vaccins altijd op een andere injectieplaats worden toegediend.

De frequentie van pijn op de injectieplaats die gemeld werd bij proefpersonen die gelijktijdig gevaccineerd werden met een geïnactiveerd quadrivalent influenzavaccin ( $\alpha$ -RIX-Tetra) en een 23-valent polysacharide pneumokokkenvaccin (PPV23) is vergelijkbaar met de frequentie die werd waargenomen met PPV23 alleen, en hoger dan met  $\alpha$ -RIX-Tetra alleen.

De incidentie van vermoeidheid, hoofdpijn, myalgie en rillingen gemeld bij proefpersonen die gelijktijdig gevaccineerd werden met  $\alpha$ -RIX-Tetra en Shingrix is vergelijkbaar met de incidentie die werd waargenomen met Shingrix alleen, en hoger dan met  $\alpha$ -RIX-Tetra alleen.

Na vaccinatie tegen griep werden vals-positieve reacties waargenomen op de serologische tests met de ELISA-methode voor de detectie van antilichamen tegen hiv-1, hepatitis C en vooral HTLV-I. De westernblottechniek weerlegt de vals-positieve resultaten met de ELISA-test. Deze voorbijgaande vals-positieve reacties kunnen te wijten zijn aan de door het vaccin opgewekte IgM-respons.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Geïnactiveerde griepvaccins mogen gebruikt worden in alle stadia van de zwangerschap. Er zijn ruimere gegevens over veiligheid beschikbaar voor het tweede en het derde trimester, vergeleken met het eerste trimester. Gegevens over het wereldwijd gebruik van geïnactiveerde griepvaccins geven echter geen aanwijzing van enige nadelige effecten op de foetus of op de moeder die aan het vaccin toe te schrijven zijn.

##### Borstvoeding

$\alpha$ -RIX-Tetra mag gebruikt worden tijdens de borstvoedingsperiode.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid beschikbaar.

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

$\alpha$ -RIX-Tetra heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### **Klinische studies**

##### **Samenvatting van het veiligheidsprofiel**

In alle leeftijdsgroepen was pijn op de injectieplaats de vaakst gerapporteerde plaatselijke bijwerking na vaccinatie (15,6% tot 40,9%).

Bij volwassenen van 18 jaar en ouder waren de vaakst gerapporteerde algemene bijwerkingen na vaccinatie vermoeidheid (11,1%), hoofdpijn (9,2%) en myalgie (11,8%).

Bij personen in de leeftijd van 6 tot 17 jaar waren de vaakst gerapporteerde algemene bijwerkingen na vaccinatie vermoeidheid (12,6%), myalgie (10,9%) en hoofdpijn (8,0%).

Bij personen in de leeftijd van 3 tot 5 jaar waren de vaakst gerapporteerde algemene bijwerkingen na vaccinatie sufheid (9,8%) en prikkelbaarheid (11,3%).

Bij personen in de leeftijd van 6 maanden tot 3 jaar waren de vaakst gerapporteerde algemene bijwerkingen na vaccinatie prikkelbaarheid/kribbigheid (14,9%) en verlies van eetlust (12,9%).

##### **Lijst van bijwerkingen in tabelvorm**

De bijwerkingen die in de verschillende leeftijdsgroepen werden gemeld met  $\alpha$ -RIX-Tetra worden per dosis opgesomd volgens de volgende frequentiecategorieën:

Zeer vaak	( $\geq 1/10$ )
Vaak	( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )
Soms	( $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$ )
Zelden	( $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$ )

Zeer zelden (< 1/10.000)

### Volwassenen

In een klinische studie met  $\alpha$ -RIX-Tetra bij volwassenen werd de incidentie van bijwerkingen geëvalueerd bij proefpersonen  $\geq 18$  jaar die een dosis van ofwel  $\alpha$ -RIX-Tetra (N = 3.036) of  $\alpha$ -RIX (trivalent influenzavaccin) (N = 1.010) kregen.

Per dosis werden de volgende bijwerkingen gemeld:

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid <sup>1</sup>
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak	Symptomen in het maag-darmstelsel (waaronder misselijkheid, braken, diarree en/of buikpijn)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Zweten <sup>2</sup>
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Zeer vaak	Myalgie
	Vaak	Artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pijn op de injectieplaats, vermoeidheid
	Vaak	Roodheid op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats, rillen, koorts, induratie op de injectieplaats <sup>2</sup>
	Soms	Hematoom op de injectieplaats <sup>1</sup> , jeuk op de injectieplaats <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bijwerking die zonder navraag werd gemeld - <sup>2</sup>Gemeld in vorige studies met  $\alpha$ -RIX

### Kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot <18 jaar

In twee klinische studies werden de reactogeniciteit en de veiligheid geëvalueerd van  $\alpha$ -RIX-Tetra bij kinderen die ten minste een dosis  $\alpha$ -RIX-Tetra of een controle vaccin hadden gekregen.

In een studie werden kinderen opgenomen in de leeftijd van 3 tot <18 jaar die  $\alpha$ -RIX-Tetra (N = 915) of  $\alpha$ -RIX (N = 912) kregen. In de tweede studie werden kinderen opgenomen in de leeftijd van 6 tot <36 maanden die  $\alpha$ -RIX-Tetra (N = 6.006) of een niet-influenza controle vaccin kregen (N = 6.012) (zie rubriek 5.1).

Per dosis werden de volgende bijwerkingen gemeld:

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerkingen</b>	<b>Frequentie</b>		
		<b>6 tot &lt;36 (maanden)</b>	<b>3 tot &lt;6 (jaar)</b>	<b>6 tot &lt;18 (jaar)</b>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verlies van eetlust	Zeer vaak	Vaak	N/A
Psychische stoornissen	Prikkelbaarheid/kribbigheid	Zeer vaak	Zeer vaak	N/A
Zenuwstelselaandoeningen	Sufheid	Zeer vaak	Vaak	N/A
	Hoofdpijn	N/A	N/A	Vaak
Maag-darmstelselaandoeningen	Symptomen in het maag-darmstelsel (waaronder nausea, diarree, braken en/of buikpijn)	N/A	N/A	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag <sup>1</sup>	N/R	Soms	Soms
Skeletspierstelsel- en	Myalgie	N/A	N/A	Zeer vaak

bindweefselaandoeningen	Artralgie	N/A	N/A	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts ( $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ )	Vaak	Vaak	Vaak
	Vermoeidheid	N/A	N/A	Zeer vaak
	Pijn op de injectieplaats	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
	Roodheid op de injectieplaats	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
	Zwelling op de injectieplaats	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
	Rillingen	N/A	N/A	Vaak
	Jeuk op de injectieplaats <sup>1</sup>	N/R	Soms	Soms
Induratie op de injectieplaats <sup>2</sup>	N/A	Vaak	Vaak	

N/A=Niet nagevraagd in deze leeftijdsgroep - N/R=Niet gemeld

<sup>1</sup>Bijwerking die zonder navraag werd gemeld - <sup>2</sup>Gemeld in vorige studies met  $\alpha$ -RIX

## Bijwerkingen gemeld tijdens post-marketing surveillance

De volgende bijwerkingen met  $\alpha$ -RIX en/of  $\alpha$ -RIX-Tetra werden gezien tijdens de post-marketing surveillance<sup>1</sup>.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Tijdelijke lymfadenopathie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Allergische reacties (waaronder anafylactische reacties)
Zenuwstelselaandoeningen	Zelden	Neuritis, acute gedissemineerde encefalomyelitis, syndroom van Guillain-Barré <sup>2*</sup>
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Netelroos, jeuk, erytheem, angio-oedeem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	Griepachtige ziekte, malaise

<sup>1</sup>Drie van de influenzastammen die  $\alpha$ -RIX bevat, zijn opgenomen in  $\alpha$ -RIX-Tetra.

<sup>2</sup>Er zijn spontane meldingen ontvangen van gevallen van het syndroom van Guillain-Barré na vaccinatie met  $\alpha$ -RIX en  $\alpha$ -RIX-Tetra; een causaal verband tussen de vaccinatie en het syndroom van Guillain-Barré kon echter niet worden 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 nationale meldsysteem

#### België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie  
Postbus 97  
B-1000 Brussel  
Madou  
Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)  
e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

#### Luxemburg

**Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy**  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)  
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY  
CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
Fax : (+33) 3 83 65 61 33  
E-mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

ou

**Direction de la Santé**  
**Division de la Pharmacie et des**  
**Médicaments**  
Allée Marconi - Villa Louvigny  
L-2120 Luxembourg  
Tél. : (+352) 2478 5592  
Fax : (+352) 2479 5615  
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire :  
<http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

#### 4.9 Overdosering

Het is weinig waarschijnlijk dat een overdosering bijwerkingen veroorzaakt.

### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

#### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: influenzavaccin, ATC-code: J07BB02.

##### Werkingsmechanisme

$\alpha$ -RIX-Tetra biedt actieve immunisatie tegen de vier stammen van het griepvirus (twee A-subtypes en twee B-lijnen) die in het vaccin zitten.

$\alpha$ -RIX-Tetra induceert humorale antilichamen tegen hemagglutinines. Die antilichamen neutraliseren griepvirussen.

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

##### Farmacodynamische effecten

##### **Werkzaamheid bij kinderen in de leeftijd van 6-35 maanden:**

De werkzaamheid van  $\alpha$ -RIX-Tetra werd geëvalueerd in de klinische studie D-QIV-004, een gerandomiseerde, observatorblinde studie met een niet-influenza controlevaccin, uitgevoerd tijdens de griepseizoenen van 2011 tot 2014. Gezonde proefpersonen in de leeftijd van 6 tot 35 maanden werden gerandomiseerd (1:1) naar  $\alpha$ -RIX-Tetra (N = 6.006) of een niet-influenza controlevaccin (N = 6.012). Ze kregen 1 dosis toegediend (in geval van een influenzavaccinatie in het verleden) of 2 doses, met een tussentijd van ongeveer 28 dagen.



De werkzaamheid van  $\alpha$ -RIX-Tetra werd beoordeeld voor de preventie van RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) bevestigde influenza A- en/of B-ziekte (matig tot ernstig en ongeacht de ernst) ten gevolge van een seizoensgebonden influenzastam. Vanaf 2 weken na de vaccinatie tot aan het einde van het griepseizoen (ongeveer 6 maanden later) werden na een griepachtig voorval neuswatjes verzameld, die getest werden op influenza A en/of B door RT-PCR. Alle RT-PCR-positieve specimen werden verder getest op levensvatbaarheid in celkweek en om te bepalen of de virusstammen overeenkwamen met de stammen in het vaccin.

$\alpha$ -RIX-Tetra voldeed aan de vooraf gedefinieerde criteria voor primaire en secundaire werkzaamheidsdoelstellingen van vaccins, zoals in tabel 1 wordt getoond.

**Tabel 1:  $\alpha$ -RIX-Tetra: percentage ziektegevallen en werkzaamheid van het vaccin bij kinderen in de leeftijd van 6-35 maanden (ATP- (volgens protocol) cohort voor de werkzaamheid – tijd tot voorval)**

	$\alpha$ -RIX-Tetra			Actief vergelijkingsmiddel <sup>1</sup>			Werkzaamheid van het vaccin	
	N <sup>2</sup>	n <sup>3</sup>	Percentage ziektegevallen (n/N) (%)	N <sup>2</sup>	n <sup>3</sup>	Percentage ziektegevallen (n/N) (%)	%	BI
<b>Influenza ongeacht de ernst<sup>6</sup></b>								
RT-PCR- bevestigd	5.70 7	34 4	6,03	5.69 7	66 2	11,62	49, 8	41,8; 56,8 <sup>4</sup>
Op kweek bevestigd	5.70 7	30 3	5,31	5.69 7	60 2	10,57	51, 2	44,1; 57,6 <sup>5</sup>
Op kweek bevestigde met het vaccin overeenkomstige stammen	5.70 7	88	1,54	5.69 7	21 6	3,79	60, 1	49,1; 69,0 <sup>5</sup>
<b>Matige tot ernstige influenza<sup>7</sup></b>								
RT-PCR-bevestigd	5.70 7	90	1,58	5.69 7	24 2	4,25	63, 2	51,8; 72,3 <sup>4</sup>
Op kweek bevestigd	5.70 7	79	1,38	5.69 7	21 6	3,79	63, 8	53,4; 72,2 <sup>5</sup>
Op kweek bevestigde met het vaccin overeenkomstige stammen	5.70 7	20	0,35	5.69 7	88	1,54	77, 6	64,3; 86,6 <sup>5</sup>
Ziekte van de onderste luchtwegen RT-PCR-bevestigd	5.70 7	28	0,49	5.69 7	61	1,07	54, 0	28,9; 71,0 <sup>5</sup>
Acute otitis media RT PCR-bevestigd	5.70 7	12	0,21	5.69 7	28	0,49	56, 6	16,7; 78,8 <sup>5</sup>

BI: Betrouwbaarheidsinterval

<sup>1</sup>Kinderen kregen een voor hun leeftijd geschikt niet-influenza controle vaccin

<sup>2</sup>Aantal proefpersonen dat was opgenomen in het ATP-cohort voor de werkzaamheid – tijd tot voorval. Dit cohort omvatte proefpersonen die aan alle geschiktheidscriteria voldeden, die op werkzaamheid werden gevolgd en die het studieprotocol naleefden tot aan de episode.

<sup>3</sup>Aantal proefpersonen die minstens één geval meldden in de meldperiode

<sup>4</sup>2-zijdig 97,5% betrouwbaarheidsinterval

<sup>5</sup>2-zijdig 95% betrouwbaarheidsinterval

<sup>6</sup> Influenzaziekte ongeacht de ernst werd gedefinieerd als een episode van griepachtige ziekte (ILI, d.w.z. koorts  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  met één van de volgende: hoesten, loopneus, neusstuwung of ademhalingsprobleem) of een gevolg van een infectie met het influenzavirus [acute otitis media (AOM) of ziekte van de onderste luchtwegen (LRI)].

<sup>7</sup> Matige tot ernstige influenza was een subset van om het even welke influenzaziekte, met een van de volgende: koorts  $>39^{\circ}\text{C}$ , door de arts gediagnosticeerde AOM, door de arts gediagnosticeerde infectie van de onderste

luchtwegen, door de arts gediagnosticeerde ernstige extrapulmonale complicaties, ziekenhuisopname op de intensive care unit, of aanvullende zuurstof nodig gedurende meer dan 8 uur.

Er werden explorerende analyses uitgevoerd op het totale gevaccineerde cohort (TVC) van 12.018 proefpersonen (N = 6.006 voor  $\alpha$ -RIX-Tetra, N = 6.012 voor de controle).  $\alpha$ -RIX-Tetra was doeltreffend bij de preventie van matige tot ernstige influenza veroorzaakt door elk van de 4 stammen (tabel 2), zelfs wanneer er een significante antigene mismatch bestond met 2 van de vaccinstammen (A/H3N2 en B/Victoria).

**Tabel 2:  $\alpha$ -RIX-Tetra: percentage ziektegevallen en werkzaamheid van het vaccin voor RT-PCR-bevestigde, matige tot ernstige ziekte door influenza A-subtypes en influenza B-lijnen bij kinderen in de leeftijd van 6-35 maanden (totaal gevaccineerd cohort)**

Stam	$\alpha$ -RIX-Tetra			Actief vergelijkingsmiddel <sup>1</sup>			Werkzaamheid van het vaccin	
	N <sup>2</sup>	n <sup>3</sup>	Percentage ziektegevallen (n/N) (%)	N <sup>2</sup>	n <sup>3</sup>	Percentage ziektegevallen (n/N) (%)	%	95% BI
<b>A</b>								
H1N1 <sup>4</sup>	6.006	13	0,22	6.012	46	0,77	72,1	49,9; 85,5
H3N2 <sup>5</sup>	6.006	53	0,88	6.012	112	1,86	52,7	34,8; 66,1
<b>B</b>								
Victoria <sup>6</sup>	6.006	3	0,05	6.012	15	0,25	80,1	39,7; 95,4
Yamagata <sup>7</sup>	6.006	22	0,37	6.012	73	1,21	70,1	52,7; 81,9

<sup>1</sup>Zuigelingen kregen een voor hun leeftijd geschikt niet-influenza controle vaccin

<sup>2</sup>Aantal proefpersonen in het totale gevaccineerde cohort

<sup>3</sup>Aantal proefpersonen dat ten minste één geval meldde in de meldperiode

<sup>4 tot 7</sup>Percentage overeenkomstige antigene stammen bedroeg 84,8%, 2,6%, 14,3% en 66,6% voor respectievelijk A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria en B/Yamagata.

Bovendien verlaagde  $\alpha$ -RIX-Tetra in RT-PCR-bevestigde gevallen van om het even welke ernst het risico op bezoeken aan de huisarts met 47% (Relatieve Risico (RR): 0,53 [95% BI: 0,46; 0,61], d.w.z. 310 versus 583 bezoeken) en aan de afdeling spoedeisende hulp met 79% (RR: 0,21 [95% BI: 0,09; 0,47], d.w.z. 7 versus 33 bezoeken). Het gebruik van antibiotica daalde met 50% (RR: 0,50 [95% BI: 0,42; 0,60], d.w.z. 172 versus 341 proefpersonen).

### **Werkzaamheid bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot 64 jaar**

In een klinische studie bij meer dan 7.600 proefpersonen die werd uitgevoerd in de Tsjechische Republiek en Finland werd de werkzaamheid onderzocht van  $\alpha$ -RIX bij het voorkomen van met een kweek bevestigde gevallen van A- en/of B-griep door stammen waarvan de antigenen aanwezig waren in het vaccin.

De proefpersonen werden gemonitord op griepachtige ziekte, die bevestigd moest worden met een kweek (zie tabel 3 voor de resultaten). Griepachtige ziekte werd gedefinieerd als minstens een algemeen symptoom (koorts  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$  en/of myalgie) en minstens een respiratoir symptoom (hoesten en/of keelpijn).

**Tabel 3: Percentage ziektegevallen en werkzaamheid van het vaccin tegen ziekte met bewijzen voor infectie met influenza-A of -B bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot 64 jaar (totale gevaccineerde cohort)**

			Percentage ziektegevallen (n/N) <sup>1</sup>	Werkzaamheid van het vaccin (95% BI <sup>2</sup> )		
	N	n	%	%	OG <sup>3</sup>	BG
<b>Op kweek bevestigde gevallen van griep met overeenkomstige antigenen<sup>4</sup></b>						
α-RIX	5.103	49	1,0	66,9	51,9	77,4
Placebo	2.549	74	2,9	-	-	-
<b>Alle op kweek bevestigde gevallen van griep (overeenkomend, niet overeenkomend en geen typering)<sup>5</sup></b>						
α-RIX	5.103	63	1,2	61,6	46,0	72,8
Placebo	2.549	82	3,2	-	-	-

<sup>1</sup>n/N: aantal gevallen/totaal aantal proefpersonen

<sup>2</sup>BI: betrouwbaarheidsinterval

<sup>3</sup>OG: ondergrens

<sup>4</sup>Er waren geen op kweek bevestigde gevallen van met het vaccin overeenstemmende stammen van het griepvirus A/New Caledonia/20/1999 (H1N1) of B/Malaysia/2506/2004 met α-RIX of placebo

<sup>5</sup>Van de 22 extra gevallen, waren er 18 niet overeenstemmend en 4 niet getypeerd; 15 van de 22 gevallen waren A (H3N2) (11 gevallen met α-RIX en 4 gevallen met placebo).

In deze studie werd ook de immunogeniciteit onderzocht.

**Tabel 4: GMT en seroconversiepercentages na vaccinatie**

Volwassenen in de leeftijd van 18 tot 64 jaar	α-RIX <sup>1</sup> N=291
	<b>GMT (95% BI)</b>
A/H1N1	541,0 (451,0;649,0)
A/H3N2	133,2 (114,6;154,7)
B (Victoria)	242,8 (210,7;279,7)
	<b>Seroconversiepercentage (95% BI)</b>
A/H1N1	76,3% (71,0;81,1)
A/H3N2	73,9% (68,4;78,8)
B (Victoria)	85,2% (80,6;89,1)

<sup>1</sup>bevat A/H1N1, A/H3N2 en B (Victorialijn)

De percentages seroprotectie na vaccinatie bedroegen 97,6% tegen A/H1N1, 86,9% tegen A/H3N2 en 96,2% tegen B (Victoria).

#### **Immunogeniciteit bij kinderen en volwassenen:**

De immunogeniciteit van α-RIX-Tetra werd gemeten aan de hand van de geometrisch gemiddelde HI-antistoftiter (GMT) 28 dagen na de laatste dosis (kinderen) of op dag 21 (volwassenen) en het HI-seroconversiepercentage (4-voudige stijging van de reciproke titer of verandering van een niet-detecteerbare [ $< 10$ ] tot een reciproke titer van  $\geq 40$ ).

In studie D-QIV-004 (kinderen 6-35 maanden) werd de evaluatie uitgevoerd in een subcohort van 1.332 kinderen (753 in de α-RIX-Tetra groep en 579 in de controle groep). De resultaten worden gepresenteerd in tabel 5.

Het effect van een schema voor eerste inenting met 2 doses in D-QIV-004 werd geëvalueerd door één jaar later na revaccinatie met 1 dosis  $\alpha$ -RIX-Tetra de immuunrespons te beoordelen in studie D-QIV-009. Die studie toonde aan dat bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 35 maanden 7 dagen na de vaccinatie er een immuungeheugen voor alle vier vaccinstammen was opgewekt.

De immunogene non-inferioriteit van  $\alpha$ -RIX-Tetra werd beoordeeld in vergelijking met  $\alpha$ -RIX bij kinderen in studie D-QIV-003 (ongeveer 900 kinderen in de leeftijd van 3 tot < 18 jaar in elke behandelingsgroep die een of twee doses van een van beide vaccins kregen) en bij volwassenen in studie D-QIV-008 (ongeveer 1.800 proefpersonen in de leeftijd van 18 jaar en ouder kregen 1 dosis  $\alpha$ -RIX-Tetra en ongeveer 600 proefpersonen kregen 1 dosis  $\alpha$ -RIX). In beide studies was de door  $\alpha$ -RIX-Tetra opgewekte immuunrespons tegen de drie gemeenschappelijke stammen niet inferieur aan die van  $\alpha$ -RIX en de immuunrespons tegen de additionele B-stam in  $\alpha$ -RIX-Tetra was superieur. De resultaten worden gepresenteerd in tabel 5.

**Tabel 5:  $\alpha$ -RIX-Tetra: GMT en seroconversiepercentages (SCR) na vaccinatie bij kinderen (6-35 maanden; 3 tot < 18 jaar) en volwassenen in de leeftijd van 18 jaar of ouder (cohort volgens protocol)**

<i>Kinderen in de leeftijd van 6 tot 35 maanden (D-QIV-004)</i>				
	$\alpha$ -RIX-Tetra		Controle <sup>1</sup>	
	N=750-753 GMT <sup>2</sup> (95% BI)	N'=742-746 Seroconversiepercentage <sup>2</sup> (95% BI)	N=578-579 GMT <sup>2</sup> (95% BI)	N'=566-568 Seroconversiepercentage <sup>2</sup> (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)
<i>Kinderen in de leeftijd van 3 tot &lt; 18 jaar (D-QIV-003)</i>				
	$\alpha$ -RIX-Tetra		$\alpha$ -RIX <sup>3</sup>	
	N=791 GMT (95% BI)	N'=790 Seroconversiepercentage (95% BI)	N=818 GMT (95% BI)	N'=818 Seroconversiepercentage (95% BI)
A/H1N1	386,2 (357,3;417,4)	91,4% (89,2;93,3)	433,2 (401,0;468,0)	89,9% (87,6;91,8)
A/H3N2	228,8 (215,0;243,4)	72,3% (69,0;75,4)	227,3 (213,3;242,3)	70,7% (67,4;73,8)
B (Victoria)	244,2 (227,5;262,1)	70,0% (66,7;73,2)	245,6 (229,2;263,2)	68,5% (65,2;71,6)
B (Yamagata)	569,6 (533,6;608,1)	72,5% (69,3;75,6)	224,7 (207,9;242,9)	37,0% (33,7;40,5)
<i>Volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder (D-QIV-008)</i>				
	$\alpha$ -RIX-Tetra		$\alpha$ -RIX <sup>3</sup>	
	N=1.809 GMT (95% BI)	N'=1.801 Seroconversiepercentage (95% BI)	N=608 GMT (95% BI)	N'=605 Seroconversiepercentage (95% BI)
A/H1N1	201,1 (188,1;215,1)	77,5% (75,5;79,4)	218,4 (194,2;245,6)	77,2% (73,6;80,5)
A/H3N2	314,7 (296,8;333,6)	71,5% (69,3;73,5)	298,2 (268,4;331,3)	65,8% (61,9;69,6)
B (Victoria)	404,6 (386,6;423,4)	58,1% (55,8;60,4)	393,8 (362,7;427,6)	55,4% (51,3;59,4)
B (Yamagata)	601,8 (573,3;631,6)	61,7% (59,5;64,0)	386,6 (351,5;425,3)	45,6% (41,6;49,7)

N = Aantal proefpersonen met beschikbare resultaten postvaccinatie (voor GMT)

N' = Aantal proefpersonen met beschikbare resultaten zowel pre- als postvaccinatie (voor SCR)

<sup>1</sup>niet-influenza controlevaccin

<sup>2</sup>resultaten van het subcohort voor immunogeniciteit

<sup>3</sup> B (Yamagata)-stam was niet opgenomen in  $\alpha$ -RIX

### **Gelijktijdige toediening met polysacharide pneumokokkenvaccins:**

In klinische studie D-QIV-010 met 356 volwassenen  $\geq 50$  jaar oud, die risico liepen op complicaties van influenza en pneumokokkenziektes, kregen de proefpersonen  $\alpha$ -RIX-Tetra en 23-valent polysacharide pneumokokkenvaccin (PPV23) gelijktijdig óf afzonderlijk toegediend. Voor alle vier de vaccinstammen in  $\alpha$ -RIX-Tetra en voor de zes serotypen pneumokokken (1, 3, 4, 7F, 14 en 19A) in PPV23 die in de vooraf gespecificeerde primaire analyse werden geëvalueerd, was de immuunrespons niet-inferieur in de beide behandelingsgroepen. Op grond van een descriptieve analyse voor zes additionele serotypen pneumokokkenvaccin (5, 6B, 9V, 18C, 19F en 23F) was de immuunrespons in beide groepen vergelijkbaar; in de groep met de afzonderlijke toediening bereikte 91,7% tot 100% van de proefpersonen een seroprotectief antistofniveau tegen deze serotypen en in de groep met de gelijktijdige toediening was dit 90,7% tot 100% van de proefpersonen.

### **Gelijktijdige toediening met het geadjuvanteerde herpes zoster-vaccin (Shingrix):**

In de klinische studie Zoster-004, werden 828 volwassenen van  $\geq 50$  jaar gerandomiseerd naar toediening van 2 doses Shingrix op 2 maanden na elkaar, ofwel gelijktijdig toegediend bij de eerste dosis (N=413) of niet-gelijktijdig (N=415) met een dosis  $\alpha$ -RIX-Tetra. De antistofrespons op elk vaccin was vergelijkbaar bij zowel de gelijktijdige als niet-gelijktijdige toediening. Bovendien was de immunogene non-inferioriteit tussen de gelijktijdige en niet-gelijktijdige toediening aangetoond voor alle vier stammen van  $\alpha$ -RIX-Tetra in termen van HI-antistoftiter (GMT).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Niet van toepassing.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van acute toxiciteit, plaatselijke tolerantie, toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
dinatriumfosfaat dodecahydraat  
kaliumdiwaterstoffosfaat  
kaliumchloride  
magnesiumchloride hexahydraat  
 $\alpha$ -tocopheryl waterstofsuccinaat  
polysorbaat 80  
octoxinol 10  
water voor injecties

## 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.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit (type I glas), met een zuig dop (grijs butylrubber) en een beschermhuls (broombutyl en synthetische rubber polyisopreen type I), met of zonder injectienaalden in de volgende verpakkingsgrootten:

- met 1 injectienaald: verpakkingsgrootten van 1 of 10
- met 2 injectienaalden: verpakkingsgrootte van 1
- zonder injectienaald: verpakkingsgrootten van 1 of 10

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het vaccin vóór het gebruik op kamertemperatuur laten komen.

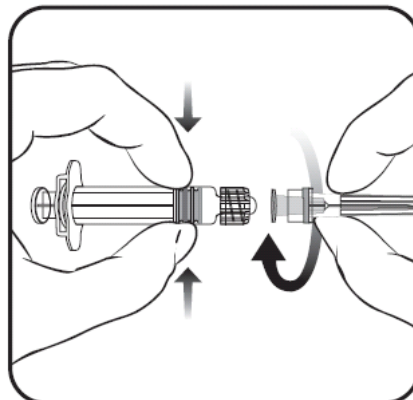
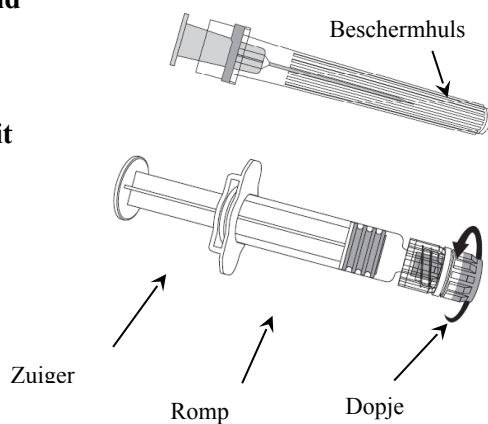
Schudden vóór gebruik. Visueel inspecteren vóór toediening.

### Instructies voor toediening van het vaccin in een voorgevulde spuit

Zie onderstaande afbeelding voor het bevestigen van de naald op de spuit.

#### Naald

#### Spuit



1. Houd de romp van de spuit in de ene hand (vermijd om de zuiger vast te houden) en verwijder het dopje van de spuit door het tegen de klok in te draaien.
2. Bevestig de naald op de spuit door de naald met de klok mee te draaien totdat u weerstand voelt (zie tekening).
3. Verwijder de beschermhuls van de naald, wat soms een beetje moeilijk kan zijn.
4. Dien het vaccin toe.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Rue de l'Institut 89  
1330 RIXENSART

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

BE456924

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12.02.2014

Datum van laatste verlenging: 06.06.2017

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

07/2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (FAGG).