Alpharix (2025-2026)

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alpharix suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit
Trivalent griepvaccin (gefragmenteerd virion, geïnactiveerd)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-of een verwante stam (A/Victoria/4897/2022, IVR-238)	15 microgram HA**
A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2)-of een verwante stam (A/Croatia/10136RV/2023, X-425A)	15 microgram HA**
B/Austria/1359417/2021-of een verwante stam (B/Austria/1359417/2021, BVR-26)	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 aanbeveling van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) (noordelijk halfrond) en met de aanbeveling van de Europese Unie voor het seizoen **2025/2026**.

Alpharix kan sporen bevatten van ovalbumine, hydrocortison, gentamicinesulfaat, formaldehyde en natriumdeoxycholaat die tijdens het fabricageproces gebruikt worden (zie rubriek 4.3).

Hulpstof met bekend effect:

Dit vaccin bevat maximaal 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

Alpharix is geïndiceerd voor de actieve immunisatie van volwassenen en kinderen vanaf 6 maanden oud ter preventie van griep veroorzaakt door de twee subtypen 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 Alpharix moet in overeenstemming zijn met officiële richtlijnen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Een dosis van 0,5 ml.

Pediatrische patiënten

Kinderen van 6 maanden tot 17 jaar oud: Een dosis van 0,5 ml.

Kinderen van 6 maanden tot jonger dan 9 jaar die niet eerder zijn gevaccineerd, moeten een tweede dosis van 0,5 ml krijgen na een interval van minstens 4 weken.

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

Wijze van toediening

De toediening van Alpharix moet gebeuren met een intramusculaire injectie, bij voorkeur in de deltaspier of anterolaterale dij (afhankelijk van de spiermassa).

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 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.

Vóór immunisatie

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 inspuitbare vaccins, moet de gevaccineerde persoon onder toezicht gehouden worden en geschikte medische behandeling moet altijd beschikbaar zijn voor de aanpak van een eventuele anafylactische reactie ten gevolge van de toediening van het vaccin.

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.

Zoals met andere vaccins, moet vaccinatie met Alpharix worden uitgesteld bij personen die lijden aan een ernstige acute koortsziekte. De aanwezigheid van een kleine infectie, zoals een verkoudheid, mag niet leiden tot uitstel van vaccinatie.

Alpharix is bedoeld om bescherming te bieden tegen de virusstammen waaruit het vaccin is samengesteld en tegen stammen die daar sterk op lijken. Alpharix is mogelijk 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

Alpharix mag niet intravasculair toegediend worden.

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

Systemische geneesmiddelen voor immuunsuppressie en immunodeficiëntie

Het is te verwachten dat bij patiënten die een immunosuppressieve behandeling ondergaan of bij personen met immunodeficiëntie geen adequate immuunrespons wordt opgewekt.

Interferentie met serologische tests

Na vaccinatie tegen influenza 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-1. Deze voorbijgaande vals-positieve reacties kunnen te wijten zijn aan door het vaccin opgewekt kruisreactief IgM. Daarom is voor een definitieve diagnose van hiv-1-, hepatitis C- of HTLV-1-infectie een positief resultaat van een virus-specifieke bevestigingstest nodig (bijv. Western Blot of immunoblot of PCR).

Hulpstoffen

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

Dit middel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis, d.w.z. in wezen ‘kaliumvrij’.

Dit middel bevat maximaal 0,415 mg polysorbaat 80 per dosis. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties

Gelijktijdige toediening van vaccins is geëvalueerd in studies met Alpharix-Tetra (quadrivalent influenzavaccin).

Als Alpharix samen wordt toegediend met een ander injecteerbaar vaccin, moeten de vaccins altijd op een andere injectieplaats worden toegediend.

Er zijn gegevens beschikbaar waaruit blijkt dat Alpharix gelijktijdig met andere vaccins kan worden toegediend voor de volgende vaccins: polysacharide pneumokokkenvaccin (bij personen van 50 jaar en ouder), geadjuventeerde herpes zoster-vaccin (Shingrix) of boodschapper-ribonucleïnezuur- (mRNA-) vaccins tegen het coronavirus 2019 (COVID-19) (zie rubriek 5.1).

De frequentie van pijn op de injectieplaats die gemeld werd bij personen die gelijktijdig gevaccineerd werden met Alpharix-Tetra en een 23-valent polysacharide pneumokokkenvaccin (PPV23) is vergelijkbaar met de frequentie die werd waargenomen met PPV23 alleen, en hoger dan met Alpharix-Tetra alleen.

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

De frequentie van nagevraagde bijwerkingen die gemeld werden bij personen die gelijktijdig gevaccineerd werden met Alpharix-Tetra en mRNA-vaccin tegen COVID-19 is vergelijkbaar met de frequentie die werd waargenomen met mRNA-vaccin tegen COVID-19 alleen, en hoger dan met Alpharix-Tetra alleen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Geïnactiveerde influenzavaccins zoals Alpharix kunnen in om het even welk stadium van de zwangerschap worden toegediend. Er zijn grotere veiligheidsdatasets beschikbaar over vaccingebruik tijdens het tweede of derde trimester, vergeleken met het eerste trimester.

De veiligheid van Alpharix wanneer dat wordt toegediend aan zwangere vrouwen is niet in klinische studies geëvalueerd. De beschikbare postmarketinggegevens van Alpharix wijzen niet op een hoger risico op ongunstige uitkomsten van de zwangerschap.

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

Veiligheidsgegevens uit wereldwijd gebruik en systematisch literatuuronderzoek naar geïnactiveerde seizoensgriepvaccins die tijdens de zwangerschap worden 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 Alpharix in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Er worden geen negatieve effecten verwacht voor met moedermelk gevoede pasgeborenen/ zuigelingen. Alpharix mag worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Dierstudies wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot vruchtbaarheid bij vrouwen.

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

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de invloed van Alpharix op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Enkele van de bijwerkingen die zijn genoemd in “Mogelijke bijwerkingen” (bv. vermoeidheid of duizeligheid) kunnen tijdelijk een kleine invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel voor het huidige toegelaten Alpharix is afgeleid van het eerder toegelaten Alpharix.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meeste nagevraagde bijwerkingen die bij volwassenen optraden, traden meestal op in de eerste 2 dagen na vaccinatie, duurden 3 dagen en werden meestal gerapporteerd als mild tot matig in intensiteit.

De meeste nagevraagde bijwerkingen die bij kinderen van 6 maand tot 17 jaar oud optraden, traden meestal op op de dag van vaccinatie, duurden 2 dagen en werden meestal gerapporteerd als mild tot matig in intensiteit.

In alle leeftijdsgroepen was de meest gerapporteerde bijwerking na vaccinatie pijn op de injectieplaats (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 jaar 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 jaar 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 maanden 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

Gerapporteerde bijwerkingen worden opgesomd 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 studies

In gecontroleerde klinische studies werd Alpharix toegediend aan meer dan 24.500 personen in de leeftijd van 18 jaar en ouder en aan meer dan 8.600 personen in de leeftijd van 6 maanden tot jonger dan 18 jaar.

Per dosis werden de volgende bijwerkingen gemeld:

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
Maag-darmstelselaandoeningen	Gastro-intestinale symptomen (waaronder nausea, 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 nagevraagd in deze leeftijdsgroep
N/R=Niet gemeld

Bijwerkingen gemeld tijdens postmarketing surveillance

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*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Urticaria, pruritus, erytheem, rash, angio-oedeem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	Griepachtige ziekte, malaise

*Er zijn spontane meldingen ontvangen van gevallen van het syndroom van Guillain-Barré na vaccinatie met Alpharix; 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: influenzavaccin, ATC-code: J07BB02

Werkingsmechanisme

Alpharix biedt actieve immunisatie tegen drie stammen van het griepvirus die in het vaccin zitten.

Alpharix induceert humorale antilichamen tegen hemagglutininen. 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 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 ≥ 1:40 gepaard met bescherming tegen griep bij tot 50% van de proefpersonen.

Jaarlijkse hervaccinatie wordt geadviseerd omdat de immuniteit afneemt gedurende het jaar na vaccinatie en omdat circulerende stammen van het influenzavirus van jaar tot jaar kunnen veranderen.

Farmacodynamische effecten

Immunologische gegevens en schattingen van de werkzaamheid van Alpharix zijn geëvalueerd in studies die zijn uitgevoerd met Alpharix of met

Alpharix-Tetra.

Werkzaamheid van het vaccin

Werkzaamheid bij kinderen in de leeftijd van 6-35 maanden

De werkzaamheid van Alpharix-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 maanden tot 35 maanden werden gerandomiseerd (1:1) naar Alpharix-Tetra (N = 6.006) of een niet-influenza controlevaccin (N = 6.012). Ze kregen 1 dosis toegediend (in geval van een griepvaccinatie in het verleden), of 2 doses met een tussentijd van ongeveer 28 dagen.

De werkzaamheid van Alpharix-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 eender welke seizoensgebonden influenzastam. Vanaf 2 weken na de vaccinatie tot aan het einde van het griepseizoen (ongeveer 6 maanden later) werden na een griepachtig voorval neuswattenstaafjes verzameld, die getest werden op influenza A en/of B door RT-PCR. Alle RT-PCR-positieve specimina werden verder getest op levensvatbaarheid in celkweek en om te bepalen of de virusstammen overeenkwamen met de stammen in het vaccin.

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

Tabel 1: Alpharix-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)

	Alpharix-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**
Griep ongeacht de ernst[6]						
RT-PCR bevestigd	344	6,03	662	11,62	49,8	41,8; 56,8[4]
Op kweek bevestigd	303	5,31	602	10,57	51,2	44,1; 57,6[5]
Op kweek bevestigde met het vaccin overeenkomende stammen	88	1,54	216	3,79	60,1	49,1; 69,0[5]
Matige tot ernstige griep[7]						
RT-PCR bevestigd	90	1,58	242	4,25	63,2	51,8; 72,3[4]
Op kweek bevestigd	79	1,38	216	3,79	63,8	53,4; 72,2[5]
Op kweek bevestigde met het vaccin overeenkomende stammen	20	0,35	88	1,54	77,6	64,3; 86,6[5]
Ziekte van de onderste luchtwegen RT-PCR-bevestigd	28	0,49	61	1,07	54,0	28,9; 71,0[5]
Acute otitis media RT PCR-bevestigd	12	0,21	28	0,49	56,6	16,7; 78,8[5]

BI: Betrouwbaarheidsinterval
[1]Kinderen kregen een voor hun leeftijd geschikt niet-influenza controlevaccin
[2]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 het voorval.
[3]Aantal proefpersonen dat minstens één geval meldde in de meldperiode
[4]Twee-zijdig 97,5% betrouwbaarheidsinterval
[5]Twee-zijdig 95% betrouwbaarheidsinterval
[6]Influenzaziekte ongeacht de ernst werd gedefinieerd als een episode van griepachtige ziekte (ILI, d.w.z. koorts ≥38 °C met één van de volgende: hoesten, loopneus, neusverstopping of moeite met ademen) of een gevolg van een infectie met het griepvirus [acute otitis media (AOM) of ziekte van de onderste luchtwegen (LRI)].
[7]Matige tot ernstige griep was een subset van om het even welke griep, met een van de volgende: koorts > 39 °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, 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 Alpharix-Tetra, N = 6.012 voor de controlegroep). Alpharix-Tetra was doeltreffend bij de preventie van matige tot ernstige griep 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: Alpharix-Tetra: percentage ziektegevallen en werkzaamheid van het vaccin voor RT-PCR-bevestigde, matige tot ernstige ziekte door influenza A-subtypen en influenza B-lijnen bij kinderen in de leeftijd van 6-35 maanden (totaal gevaccineerd cohort)

	Alpharix-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]Zuigelingen kregen een voor hun leeftijd geschikt niet-influenza controlevaccin
[2]Aantal proefpersonen in het totale gevaccineerde cohort
[3]Aantal proefpersonen dat minstens één geval meldde in de meldperiode
[4 tot 7]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 Alpharix-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 jaar en ouder

De werkzaamheid van Alpharix werd onderzocht in de klinische studie Fluarix-US-006, een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie. In de studie werd bij 7.652 proefpersonen (N = 5.103 voor Alpharix en N = 2.549 voor placebo) de werkzaamheid onderzocht bij het voorkomen van met een kweek bevestigde gevallen van influenza A en/of influenza B door stammen waarvan de antigenen aanwezig waren in het vaccin.

De proefpersonen werden gemonitord op influenza-achtige ziekte, die bevestigd moest worden met een kweek (tabel 3). Influenza-achtige ziekte werd gedefinieerd als minstens één algemeen symptoom (koorts ≥ 37,8 °C en/of myalgie) en minstens één 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 en met 64 jaar (totale gevaccineerde cohort)

	Alpharix		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 griep met overeenkomstige antigenen[3]	49	1,0	74	2,9	66,9	51,9; 77,4
Alle op kweek bevestigde gevallen van griep (overeenkomend, niet overeenkomend en geen typering)[4]	63	1,2	82	3,2	61,6	46,0; 72,8

BI: Betrouwbaarheidsinterval
[1]totaal aantal proefpersonen
[2]aantal gevallen
[3]Er waren geen op kweek bevestigde gevallen van met het vaccin overeenstemmende stammen van het influenzavirus A/New Caledonia/20/1999 (H1N1) of B/Malaysia/2506/2004 met Alpharix of placebo
[4]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 Alpharix en 4 gevallen met placebo).

Gegevens over immunogeniciteit

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

Immunogeniciteit bij kinderen in de leeftijd van 6-35 maanden

In studie D-QIV-004 werd de evaluatie uitgevoerd in een subcohort van 1.332 kinderen (753 in de Alpharix-Tetra-groep en 579 in de controlegroep). De resultaten worden weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: GMT en seroconversiepercentages na vaccinatie bij kinderen (6-35 maanden) (cohort volgens protocol)

	Alpharix-Tetra		Controle[3]	
	N[1] = 750-753	N[2] = 742-746	N[1] = 578-579	N[2] = 566-568
	GMT[4] (95% BI)	Seroconversiepercentage[4] (95% BI)	GMT[4] (95% BI)	Seroconversiepercentage[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 proefpersonen met beschikbare resultaten postvaccinatie (voor GMT)
[2]Aantal proefpersonen met beschikbare resultaten zowel pre- als postvaccinatie (voor SCR)
[3]niet-influenza controlevaccin
[4]resultaten van het subcohort voor immunogeniciteit

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

Immunogeniciteit bij kinderen in de leeftijd van 3 jaar tot jonger dan 18 jaar

In een dubbelblinde fase III-studie (D-QIV-003) werden kinderen gerandomiseerd naar 1 of 2 doses (afhankelijk van eerder toegediende influenzavaccins) van Alpharix (N = 818) of Alpharix-Tetra (N = 791). De immuunresponsen opgewekt door Alpharix en Alpharix-Tetra worden weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: GMT en seroconversiepercentages na vaccinatie bij kinderen (3 tot < 18 jaar) (cohort volgens protocol)

	Alpharix[3]		**Alpharix-Tetra**	
	N[1] = 818	**N[2] = 818**	**N[1] = 791**	**N[2] = 790**
	GMT (95% BI)	**Seroconversiepercentage (95% BI)**	**GMT (95% BI)**	**Seroconversiepercentage (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 proefpersonen met beschikbare resultaten postvaccinatie (voor GMT)
[2]Aantal proefpersonen met beschikbare resultaten zowel pre- als postvaccinatie (voor SCR)
[3]B (Yamagata)-stam was niet opgenomen in Alpharix

Immunogeniciteit bij volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder

In een gerandomiseerde, gedeeltelijk geblindeerde fase III-studie (D-QIV-008) kregen ongeveer 600 proefpersonen 1 dosis Alpharix en ongeveer 1.800 proefpersonen 1 dosis Alpharix-Tetra. De immuunresponsen opgewekt door Alpharix en Alpharix-Tetra worden weergegeven in tabel 6.

Tabel 6: GMT en seroconversiepercentages na vaccinatie bij volwassenen van 18 jaar of ouder (cohort volgens protocol)

	Alpharix[3]		Alpharix-Tetra	
	N[1] = 608	**N[2] = 605**	**N[1] = 1.809**	**N[2] = 1.801**
	GMT (95% BI)	**Seroconversiepercentage (95% BI)**	**GMT (95% BI)**	**Seroconversiepercentage (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 proefpersonen met beschikbare resultaten postvaccinatie (voor GMT)
[2]Aantal proefpersonen met beschikbare resultaten zowel pre- als postvaccinatie (voor SCR)
[3]B (Yamagata)-stam was niet opgenomen in Alpharix

Gelijktijdige toediening

Gelijktijdige toediening met pneumokokkenvaccins

In de klinische studie D-QIV-010 met 356 volwassenen ≥ 50 jaar oud, die risico liepen op complicaties van griep en pneumokokkenziekten, kregen de proefpersonen Alpharix-Tetra en een 23-valent polysacharide pneumokokkenvaccin (PPV23) gelijktijdig óf afzonderlijk toegediend. Voor alle vier vaccinstammen in Alpharix-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 tussen beide behandelingsgroepen.

Immunologische non-inferioriteit werd aangetoond op basis van gepubliceerde gegevens voor alle 3 Alpharix-stammen en alle 13 serotypen pneumokokkenconjugaatvaccins (PCV13) bij volwassenen in de leeftijd 50-59 jaar, en voor 2 van de 3 Alpharix-stammen en 12 van de 13 PCV13-serotypen bij volwassenen in de leeftijd van > 65 jaar. Er werd een lagere immuunrespons op sommige pneumokokkenserotypen waargenomen wanneer PCV13 gelijktijdig met Alpharix werd toegediend in vergelijking met niet-gelijktijdige toediening, maar de klinische relevantie van deze waarneming is onbekend.

Gelijktijdige toediening met het geadjuveerde herpes zoster-vaccin (Shingrix)

In de klinische studie Zoster-004, werden 828 volwassenen van ≥ 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 Alpharix-Tetra. Er werd immunologische non-inferioriteit tussen de gelijktijdige en niet-gelijktijdige toediening aangetoond voor de vier stammen in Alpharix-Tetra voor wat betreft GMT's (geometrische gemiddelde titers) van HI-antilichamen.

Gelijktijdige toediening met het mRNA-vaccin tegen COVID-19

In de klinische studie Zoster-091 hebben 988 volwassenen ≥ 18 jaar Alpharix-Tetra en een monovalent COVID-19 mRNA-1273 (oorspronkelijke SARS-CoV-2-stam) boostervaccin (50 microgram) gekregen, ofwel gelijktijdig toegediend (N = 498) ofwel niet-gelijktijdig toegediend, met een tussenperiode van twee weken (N = 490). Er werd immunologische non-inferioriteit tussen de gelijktijdige en niet-gelijktijdige toediening aangetoond voor de vier stammen in Alpharix-Tetra wat betreft GMT's van HI-antilichamen , en voor het boostervaccin met COVID-19 mRNA-1273 wat betreft GMC van antilichamen tegen het S-eiwit.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Evaluatie van farmacokinetische eigenschappen is niet vereist voor vaccins.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van algemeen onderzoek op het gebied van veiligheid.

Voortplantings- en ontwikkelingsonderzoek met Alpharix heeft geen aan het vaccin gerelateerde effecten op de vruchtbaarheid van vrouwen, zwangerschap of de ontwikkeling van embryo's, foetussen of nakomelingen aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Dinatriumwaterstoffosfaat dodecahydraat
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Kaliumchloride
Magnesiumchloride hexahydraat
α-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.

Stabiliteitsgegevens geven aan dat Alpharix 72 uur stabiel blijft bij temperaturen tot 25°C. Als het vaccin aan het einde van deze periode niet is gebruikt, moet het weggegooid 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.

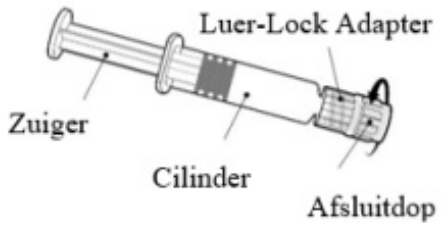
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

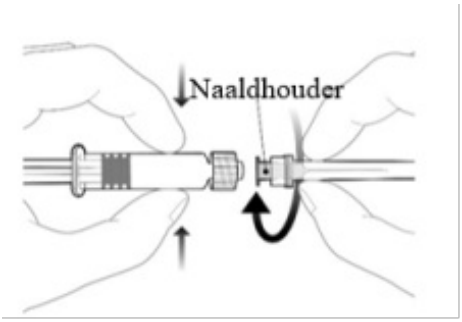
Vaccins moeten visueel worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en/of variaties in fysieke aspecten voordat ze worden toegediend. Het vaccin vóór gebruik goed schudden om een kleurloze en licht opaalachtige vloeistof te verkrijgen. Weggooien als de inhoud er anders uitziet.

De volledige inhoud van de spuit moet worden geïnjecteerd.

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 BIOLOGICALS SA
89, rue de l'Institut
1330 RIXENSART
België

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

BE663934

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25/02/2025
Datum van laatste verlenging: /

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 07/2025.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG): https://www.fagg-afmps.be/nl.