

# 伏適流

## FLUARIX TETRA

四價流感疫苗(去活化裂解病毒粒子)

衛署菌疫輸字第 000939 號

### 定性及定量組成

Fluarix Tetra 是一個去活化流感病毒疫苗，含有由雞蛋胚胎中所繁殖製造而來的抗原，含有下列流感病毒株抗原：

A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09 - like strain (A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019, CNIC-1909);

A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) - like strain (A/Hong Kong/2671/2019, NIB-121);

B/Washington/02/2019 - like strain (B/Washington/02/2019, wild type);

B/Phuket/3073/2013 - like strain (B/Phuket/3073/2013, wild type).

本疫苗的組成是依據世界衛生組織(WHO)所建議的 2020-2021 年北半球季節流感病毒株而製備而成。

每劑 0.5 毫升的疫苗含有四種流感病毒株的血凝素(haemagglutinin)抗原各 15 微克。

### 劑型

注射用懸浮液。

### 臨床相關資訊

#### 適應症

Fluarix Tetra 是一種四價流感疫苗，適用於成人及 6 個月大以上之兒童的主動免疫接種，藉以預防此疫苗所涵蓋之 A 型與 B 型流感病毒所引起的流感相關疾病(參見藥效學)。

#### 劑量與給藥方式

本藥須由醫師處方使用。

Fluarix Tetra 應為單劑 0.5 毫升注射給藥。

6 個月大以上至未滿 9 歲且先前未曾接種流感疫苗的兒童，應於間隔至少 4 週後接種第二劑 0.5 毫升的疫苗。

#### 未滿 6 個月大的兒童

Fluarix Tetra 用於未滿 6 個月大兒童的安全性及有效性尚未確立。

對 6 至 11 個月大之兒童，建議於大腿前外側進行肌肉注射；對 12 個月以上之兒童或成人，如有適當之肌肉量，建議於上臂的三角肌處進行肌肉注射。不可注射於臀部或可能有主神經幹通過的部位。

本產品不可以靜脈注射、皮內注射或皮下注射的方式使用。

## 禁忌

Fluarix Tetra 不可用於已知先前曾在施打 Fluarix Tetra 或流感疫苗後發生嚴重過敏反應或對本疫苗中之任何成分嚴重過敏者。賦形劑請參見藥劑學資訊-賦形劑。

## 警語和注意事項

接種疫苗前，應先瞭解接種者的健康與醫學病史(特別是有關先前之疫苗接種及可能發生之不良事件的記錄)，並進行臨床診察。

和所有的注射用疫苗一樣，接種場所應有適當的醫療急救設備設置與指導人員，以預防接種疫苗之後可能發生緊急過敏性事件。

和其它疫苗一樣，急性嚴重發燒的患者應延後接種 Fluarix Tetra，但輕微的感染現象(如感冒)不須延後接種疫苗。

對正在接受免疫抑制治療的患者及免疫功能不全的患者，可能無法誘發足夠的免疫反應。

Fluarix Tetra 無法有效預防流感病毒的所有可能病毒株。Fluarix Tetra 係用以預防此疫苗所涵蓋的病毒株及其近親病毒株。

和所有的疫苗一樣，並非所有的疫苗接種者都可產生具保護性的免疫反應。

在任何情況下都不可以靜脈注射的方式投予 Fluarix Tetra。

和其它以肌肉注射方式投予的疫苗一樣，對患有血小板減少症或凝血功能障礙疾病的人投予 Fluarix Tetra 時應小心，因為這些患者在接受肌肉注射後可能會發生出血的現象。

在施打任何疫苗之後(甚至之前)都可能會對針頭注射產生心理性反應而發生暈厥(昏倒)的現象。因此一定要在適當的場所並坐著施打疫苗，以免因昏倒而受傷。

## 交互作用

接種 Fluarix Tetra 之 50 歲以上成人，可同時接種肺炎鏈球菌多醣體疫苗(見藥效學)。

如果要將 Fluarix Tetra 和另一種注射疫苗同時施打，一定要將兩種疫苗施打在不同的部位上。

施打流感疫苗之後，用以檢測人類免疫缺乏病毒一型(HIV-1)、C 型肝炎及人類嗜 T 淋巴球病毒一型(HTLV-1)的 ELISA 血清試驗可能會出現偽陽性的結果。這些暫時性的偽陽性結果可能是此疫苗所誘發的交叉反應性 IgM 所造成的。因此，必須在具病毒特異性的確認試驗(如西方墨點分析法或免疫墨點分析法)中獲得陽性的結果，才能做出 HIV-1、C 型肝炎及 HTLV-1 感染的確定診斷。

## 懷孕與授乳

無相關資料。目前尚未評估對孕婦施打 Fluarix Tetra 的安全性。以 Fluarix Tetra 所進行的動物研究，並未發現任何直接或間接對生殖與發育毒性方面的有害影響(參見臨床前相關資訊)。

只有在明確必要，及潛在效益多於胎兒可能面臨的風險時，才可於懷孕期間施打 Fluarix Tetra。

目前尚未評估餵哺母乳的婦女施打 Fluarix Tetra 的安全性。目前也不確知 Fluarix Tetra 是否會分泌進入人類的乳汁。

只有潛在的效益多於可能的風險時，才可於餵哺母乳期間施打 Fluarix Tetra。

## 老年人的使用

在一項隨機、雙盲(2 組)與開放性(1 組)、活性對照研究中，針對 65 歲以上接受 Fluarix Tetra 的群體評估免疫生成性與安全性(n = 1,517)；這些受試者中有 469 名為 75 歲以上。在 65 歲以上的受試者中，接種疫

苗後的抗體效價幾何平均值(GMTs)與血清轉換率均低於較年輕的受試者(18至64歲)，同時，整體而言，誘發與非徵集性不良事件(unsolicited events)的頻率也低於較年輕的受試者。

## 不良反應

不同年齡之 Fluarix Tetra 接種者所通報的不良反應依下列發生頻率分為極常見(≥1/10)、常見(≥1/100 至 <1/10)、少見(≥1/1,000 至 <1/100)、罕見(≥1/10,000 至 <1/1,000)、極罕見(<1/10,000)。

### 臨床試驗資料

#### 成人

一項成人施打 Fluarix Tetra 的臨床研究針對≥18歲並接種一劑 Fluarix Tetra (N=3,036)或 Fluarix (N=1,010)的受試者評估不良反應的發生率。

曾通報且與 Fluarix Tetra 或 Fluarix 相關的不良反應(每劑次)如下：

不良反應	發生頻率
局部	
注射部位疼痛	極常見
注射部位發紅、注射部位腫脹、注射部位硬化 <sup>2</sup>	常見
注射部位血腫、注射部位搔癢 <sup>1</sup>	少見
全身性	
肌肉疼痛	極常見
頭痛	常見
關節痛	常見
暈眩 <sup>1</sup>	少見
胃腸症狀(包括噁心、嘔吐、腹瀉及/或腹痛)	常見
出汗 <sup>2</sup>	常見
疲倦	極常見
顫抖、發燒(>37.5°C)	常見

<sup>1</sup>非設定徵集(或紀錄)的主動通報不良反應

<sup>2</sup>先前之 Fluarix 試驗中所通報的不良反應

#### 6個月大至<18歲的兒童

兩項臨床試驗針對接種至少一劑 Fluarix Tetra 或對照疫苗的兒童評估 Fluarix Tetra 的反應生成性與安全性。

其中一項研究係收納3至<18歲的兒童，並施打 Fluarix Tetra (N=915)或 Fluarix (N=912)。另一項研究則是收納6至<36個月大的兒童，並施打 Fluarix Tetra (N=6,006)或一種非流感對照疫苗(N=6,012)(參見藥效學)。

曾通報的不良反應(每劑次)如下：

不良反應	發生頻率		
	6至<36(月)	3至<6(歲)	6至<18(歲)
局部			
注射部位疼痛	極常見	極常見	極常見
注射部位發紅	極常見	極常見	極常見
注射部位腫脹	常見	極常見	極常見
注射部位搔癢 <sup>1</sup>	N/R	少見	少見
注射部位硬化 <sup>2</sup>	N/A	常見	常見

全身性			
皮疹 <sup>1</sup>	N/R	少見	少見
肌肉疼痛	N/A	N/A	極常見
關節痛	N/A	N/A	常見
喪失食慾	極常見	常見	N/A
易怒/煩躁	極常見	極常見	N/A
困倦	極常見	常見	N/A
頭痛	N/A	N/A	常見
胃腸症狀(如噁心、腹瀉、嘔吐及/或腹痛)	N/A	N/A	常見
發燒( $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ )	常見	常見	常見
疲倦	N/A	N/A	極常見
顫抖	N/A	N/A	常見

N/A=在此年齡群中並未徵集到這些不良反應

N/R=未通報

<sup>1</sup>非設定徵集(或紀錄)的主動通報不良反應

<sup>2</sup>先前之 Fluarix 試驗中所通報的不良反應

#### 上市後使用經驗

在上市後監視期間曾發現下列與 Fluarix 及/或 Fluarix Tetra 相關的不良反應。<sup>1</sup>

不良反應	發生頻率
暫時性淋巴結病變、血小板減少症	罕見
過敏反應(包括嚴重過敏反應)	罕見
神經炎、急性瀰漫性腦脊髓炎、Guillain-Barré 症候群 <sup>2</sup> 、顏面神經麻痺、熱痙攣	罕見
蕁麻疹、搔癢、紅斑、血管性水腫	罕見
類流感症狀、不適	罕見
結膜炎	罕見

<sup>1</sup> Fluarix Tetra 也含有 Fluarix 中所含的三種流感病毒株

<sup>2</sup> 曾接獲在接種 Fluarix 與 Fluarix Tetra 之後發生 Guillain-Barré 症候群的主動通報；不過，接種疫苗與發生 Guillain-Barré 症候群之間的因果關係尚未確立。

## 藥理性質

### 藥效學

#### 作用機轉

Fluarix Tetra 可誘發對抗血凝素(haemagglutinins)的體液免疫抗體。從而對抗此疫苗所涵蓋的 4 種流感病毒株。

雖然接種去活化流感病毒疫苗後所生成之血凝素抑制性(HI)抗體的具體力價和預防流感相關疾病之效果間的關聯性尚未確立，但 HI 抗體力價已被用於做為疫苗活性的評估指標。有些人體刺激研究顯示，當 HI 抗體力價 $\geq 1:40$  時，有高達 50% 的受試者可達到預防流感相關疾病的效果。

建議每年重複接種最新的疫苗，因接種疫苗後該年內免疫力會逐漸衰減，且每年流行的流感病毒株會有所不同。

## 藥效學作用

### 6-35 個月大之兒童中的預防效果：

臨床研究 D-QIV-004 曾評估過 Fluarix Tetra 的預防效果，這是一項在 2011 至 2014 年的流感季節期間所進行的隨機、觀察者盲性、非流感疫苗對照性試驗。6 至 35 個月大的健康受試者於隨機分組(1:1)後分別接種 Fluarix Tetra (N=6,006)或一種非流感對照疫苗(N=6,012)。受試者均接種 1 劑(如果有流感疫苗接種史)或 2 劑(間隔約 28 天)疫苗。

藉由預防因任何季節性流感病毒株引起之 A 型及/或 B 型流感疾病(中至重度及任何嚴重度)來評估 Fluarix Tetra 的預防效果。評估期間自接種疫苗 2 週後開始至流感季節結束(約 6 個月後)。Fluarix Tetra 有達到表 1 所列之預先定義的主要及次要疫苗預防效果指標。

**表 1：6-35 個月大之兒童中的發病率與疫苗預防效果(進行預防效果-事件發生時間分析的 ATP (依計劃書族群))**

	Fluarix Tetra (N=5,707)	活性對照疫苗 (N = 5,697)	疫苗預防效果	
	發病率 (%)	發病率 (%)	%	CI
任何嚴重度的流感 <sup>1</sup>				
RT-PCR <sup>3</sup> 確認	6.03	11.62	49.8	41.8; 56.8 <sup>4</sup>
培養確認	5.31	10.57	51.2	44.1; 57.6 <sup>5</sup>
培養確認病毒株與疫苗相符合	1.54	3.79	60.1	49.1; 69.0 <sup>5</sup>
中至重度流感 <sup>2</sup>				
RT-PCR <sup>3</sup> 確認	1.58	4.25	63.2	51.8; 72.3 <sup>4</sup>
培養確認	1.38	3.79	63.8	53.4; 72.2 <sup>5</sup>
培養確認病毒株與疫苗相符合	0.35	1.54	77.6	64.3; 86.6 <sup>5</sup>
經 RT-PCR 確認的下呼吸道疾病	0.49	1.07	54.0	28.9; 71.0 <sup>5</sup>
經 RT-PCR 確認的急性中耳炎	0.21	0.49	56.6	16.7; 78.8 <sup>5</sup>

<sup>1</sup>任何嚴重度之流感疾病的定義為出現類流感症狀(ILI，即發燒 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 且併有下列任何症狀：咳嗽、流鼻水、鼻充血或呼吸困難)或發生流感病毒感染所引起的疾病[急性中耳炎(AOM)或下呼吸道疾病(LRI)]。中

<sup>2</sup>至重度流感係指併有下列任何事件的任何流感疾病：發燒 $>39^{\circ}\text{C}$ 、經醫師確診的急性中耳炎、經醫師確診的下呼吸道感染、經醫師確診的嚴重流感肺外併發症、住進加護病房、或須補充氧氣超過 8 小時。

<sup>3</sup>逆轉錄聚合酶鏈式反應(reverse transcription polymerase chain reaction)

<sup>4</sup>雙邊檢定 97.5% 信賴區間

<sup>5</sup>雙邊檢定 95% 信賴區間

針對涵蓋 12,018 位受試者(Fluarix Tetra 組 N=6,006，對照組 N=6,012)的全體疫苗接種族群進行探索性分析。Fluarix Tetra 可有效預防 4 種病毒株所引起的中至重度流感(表 2)，即使在抗原與其中 2 種疫苗病毒株(A/H3N2 與 B/Victoria)明顯不符的情況下亦然。

**表 2：6-35 個月大之兒童中由 A 型流感亞型病毒株與 B 型流感譜系病毒株所引起並經 RT-PCR 確認之中至重度疾病的發病率與疫苗預防效果(全體疫苗接種族群)**

病毒株	Fluarix Tetra (N=6,006)	活性對照疫苗 (N=6,012)	疫苗預防效果	
	發病率 (%)	發病率 (%)	%	95% CI
A/H1N1 <sup>1</sup>	0.22	0.77	72.1	49.9; 85.5
A/H3N2 <sup>2</sup>	0.88	1.86	52.7	34.8; 66.1
B/Victoria <sup>3</sup>	0.05	0.25	80.1	39.7; 95.4
B/Yamagata <sup>4</sup>	0.37	1.21	70.1	52.7; 81.9

<sup>1-4</sup> 抗原與 A/H1N1、A/H3N2、B/Victoria 及 B/Yamagata 相符合之病毒株的比例分別為 84.8%、2.6%、14.3% 及 66.6%。

此外，就經 RT-PCR 確認的任何嚴重度的病例而言，Fluarix Tetra 可使前往一般門診就醫的風險降低 47% (相對風險(RR)：0.53 [95% CI：0.46；0.61]，亦即 310 診次相對於 583 診次)，並使前往急診就醫的風險降低 79% (RR：0.21 [95% CI：0.09；0.47]，亦即 7 診次相對於 33 診次)。使用抗生素的情形也減少了 50% (RR：0.50 [95% CI：0.42；0.60]，亦即 172 位相對於 341 位受試者)。

#### 兒童與成人中的免疫生成性：

Fluarix Tetra 的免疫生成性乃是依據接種最後一劑 28 天後(兒童)或第 21 天(成人)的 HI 幾何平均抗體效價 (GMT)及 HI 血清轉換率(倒數效價升高 4 倍或從無法檢出[<10]升高至倒數效價≥40)來進行評估。

研究 D-QIV-004 (6-35 個月大的兒童)曾針對涵蓋 1,332 位兒童的子研究群進行評估。結果如表 3 所示。

研究 D-QIV-009 是針對在研究 D-QIV-004 中接種 1 劑 Fluarix Tetra 的受試者評估一年後再次接種疫苗後的免疫反應，藉以評估 2 劑基礎接種時程的預防效果。這項研究顯示，在 6-35 個月大的兒童中，一年後接種第二劑疫苗 7 天之後，4 種疫苗病毒株都可誘發免疫記憶。

研究 D-QIV-003 與研究 D-QIV-008 分別針對 3 至<18 歲兒童與成人評估 Fluarix Tetra 在免疫生成性方面與 Fluarix 相比較的不劣性。在這兩項研究中，Fluarix Tetra 所誘發的對抗三種相同病毒株的免疫反應並不劣於 Fluarix，對 Fluarix Tetra 中額外含有的 B 型病毒株則可誘發更佳的免疫反應。結果如表 3 所示。

**表 3：兒童(6-35 個月大：3 至<18 歲)與 18 歲(含)以上之成人接種疫苗後的 GMT 及血清轉換率(依計劃書族群)**

6 至 35 個月大的兒童(D-QIV-004)				
	Fluarix Tetra		對照組 <sup>1</sup>	
	N=750-753	N'=742-746	N=578-579	N'=566-568
	GMT <sup>2</sup> (95% CI)	血清轉換率 <sup>2</sup> (95% CI)	GMT <sup>2</sup> (95% CI)	血清轉換率 <sup>2</sup> (95% CI)
A/H1N1	165.3 (148.6;183.8)	80.2% (77.2;83.0)	12.6 (11.1;14.3)	3.5% (2.2;5.4)
A/H3N2	132.1 (119.1;146.5)	68.8% (65.3;72.1)	14.7 (12.9;16.7)	4.2% (2.7;6.2)
B (Victoria)	92.6 (82.3;104.1)	69.3% (65.8;72.6)	9.2 (8.4;10.1)	0.9% (0.3;2.0)
B (Yamagata)	121.4 (110.1;133.8)	81.2% (78.2;84.0)	7.6 (7.0;8.3)	2.3% (1.2;3.9)
3 至<18 歲的兒童(D-QIV-003)				
	Fluarix Tetra		Fluarix <sup>2</sup>	
	N=791	N'=790	N=818	N'=818
	GMT (95% CI)	血清轉換率 (95% CI)	GMT (95% CI)	血清轉換率 (95% CI)
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)
18 歲(含)以上的成人(D-QIV-008)				
	Fluarix Tetra		Fluarix <sup>2</sup>	
	N=1809	N'=1801	N=608	N'=605
	GMT (95% CI)	血清轉換率 (95% CI)	GMT (95% CI)	血清轉換率 (95% CI)
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=有接種疫苗後之結果(GMT)的受試者人數

N'=有接種疫苗前與接種疫苗後之結果(SCR)的受試者人數

<sup>1</sup>免疫生成性分析子研究群的結果

<sup>2</sup>Fluarix 並不含 B 型(Yamagata)病毒株

與肺炎鏈球菌疫苗同時接種：

在臨床試驗 D-QIV-010 中，一共涵蓋 356 位≥50 歲且有發生流行性感冒與肺炎鏈球菌疾病併發症之風險的成人受試者，這些受試者同時或分開接種 Fluarix Tetra 與 23 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗(PPV23)。就預設主要分析中的全部 4 種 Fluarix Tetra 疫苗病毒株與 PPV23 中的 6 種肺炎鏈球菌血清型(1、3、4、7F、14 與 19A)而言，兩個治療組中的免疫反應都具有不劣性。根據針對另外 6 種肺炎鏈球菌血清型(5、6B、9V、18C、19F 與 23F)所進行的描述性分析，兩組中的免疫反應大致相當，在分開接種組與同時接種組中，分別有 91.7% 至 100% 與 90.7% 至 100% 的受試者達到對這些血清型具血清保護性的抗體濃度。

根據已發表的資料，50-59 歲之成人中全部 3 種 Fluarix 三價病毒株(D-TIV)與全部 13 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗(PCV13)血清型，以及>65 歲之成人中 3 種 D-TIV 病毒株中的 2 種與 13 種 PCV13 血清型中的 12 種，都已證實具有免疫學不劣性。將 PCV13 與 D-TIV 同時接種時，有些肺炎鏈球菌血清型的免疫反應有較分開接種時低的現象，但目前並不確知此觀察結果的臨床關聯性。

## 臨床前安全性資料

在探討急性毒性、局部耐受性、重複投藥毒性與生殖/發育毒性之傳統研究所獲得的非臨床資料中，並未發現任何特殊的人體危害。

## 藥劑學特性

### 賦形劑

磷酸鹽緩衝鹽溶液，其組成包括：聚山梨醇 80、octoxinol 10、 $\alpha$ -tocopheryl hydrogen succinate、氯化鈉、十二水磷酸氫二鈉、磷酸二氫鉀、氯化鉀、六水氯化鎂、以及注射用水。

每一個劑量可能包含製造流程殘留之 hydrocortisone、gentamicin sulphate、卵白蛋白、甲醛與 sodium deoxycholate。

### 不相容性

由於缺乏相容性方面的研究，因此不可將本疫苗和其它藥品混合使用。

### 有效期限

有效日期請參考外盒標籤包裝。

### 特殊貯存注意事項

請保存於冰箱中(2°C 至 8°C)。

切勿冷凍。

請將疫苗置於原始包裝內保存，避免光線照射。

### 容器的性質與內容物

每盒含 1 支或 10 支 0.5 毫升預充填注射針筒(第 I 型玻璃製)。

並非所有的包裝在各國皆有販賣。

## 使用/操作指示

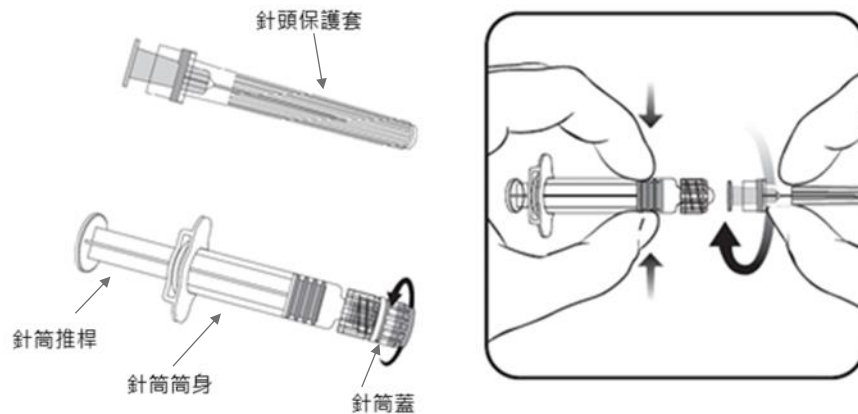
本疫苗為無色至淡乳白色的懸浮液。

施打前應先充分振搖針筒，並目視檢查是否有任何微粒異物及/或物理性質方面的變化。如果發現任一異常現象，即應將此疫苗丟棄不用。

### PRTC 預充填注射針筒裝疫苗的注射指示

#### 針頭

#### 針筒



1. 一手握住針筒筒身(不要握住針筒推桿)，以逆時鐘方向旋轉的方式取下針筒蓋。
2. 將針頭接上針筒；依順時鐘方向將針頭轉入針筒，直到您感覺鎖住為止(參見附圖)。
3. 移除針頭保護套，有時可能會有點緊。
4. 施打疫苗。

任何未使用的產品或廢棄物都應依照當地的規定處理。

仿單版本：GDS03/IPI11 (NH) / Date of issue: April 2020

**Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies**

**©2020 GSK group of companies or its licensor**

製造廠(調液及充填作業)

廠名：GlaxoSmithKline Biologicals, Branch of SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG

地址：Zirkusstr 40, 01069 Dresden, Germany

製造廠(充填及包裝作業)

廠名：GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

地址：Parc de la Noire Epine, Rue Fleming 20, B-1300 Wavre, Belgium

或

廠名：GlaxoSmithKline Biologicals

地址：637 Rue des Aulnois 59230 Saint Amand Les Eaux, France

委託包裝廠(貼標作業)

廠名：裕利股份有限公司

地址：桃園市大園區和平里 1 鄰開和路 91 號

藥商：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

地址：台北市忠孝西路一段 66 號 24 樓