

Sažetak opisa svojstava lijeka

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Efluelda Tetra, suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
četverovalentno cjepivo protiv influence (fragmentirani virion, inaktivirano), 60 mikrograma HA/soju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Sljedeći sojevi virusa influence (inaktivirani, fragmentirani) *:

A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-sličan soj (A/Victoria/4897/2022, IVR-238)	60 mikrograma HA**
A/Darwin/9/2021 (H3N2)-sličan soj (A/Darwin/9/2021, SAN-010).....	60 mikrograma HA**
B/Austria/1359417/2021-sličan soj (B/Michigan/01/2021, divlji tip)	60 mikrograma HA**
B/Phuket/3073/2013-sličan soj (B/Phuket/3073/2013, divlji tip).....	60 mikrograma HA**

Po dozi od 0,7 ml

* umnoženi u embrioniranim kokošnjim jajima

** hemaglutinin

Ovo cjepivo odgovara preporuci (sjeverna hemisfera) Svjetske Zdravstvene Organizacije (SZO) i preporuci EU za sezonu 2023./2024.

Efluelda Tetra može sadržavati tragove jaja (kao što je ovalbumin) i formaldehida, koji se koriste tijekom proizvodnog postupka (vidjeti dio 4.3).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju, u napunjenoj štrcaljki
Nakon što se nježno protrese, Efluelda Tetra je bezbojna i opalescentna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Efluelda Tetra je indicirana za aktivnu imunizaciju odraslih osoba u dobi od 60 ili više godina radi prevencije influence.

Cjepivo Efluelda Tetra treba primijeniti u skladu sa službenim preporukama za cijepljenje protiv influence.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

U odraslih u dobi od 60 ili više godina: jedna doza od 0,7 ml.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Efluelda Tetra u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene.

Način primjene

Poželjan put primjene ovog cjepiva je intramuskularno, no može se primijeniti i supkutano.

Preporučeno mjesto za intramuskularnu injekciju je deltoidno područje. Cjepivo se ne smije injicirati u glutealno područje ni u područja gdje bi mogao postojati značajan živčani snop.

Za upute o pripremi cjepiva prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari, neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili bilo koji sastojak koji bi mogao biti prisutan u tragovima, kao što su jaja (ovalbumin, kokošji proteini) i formaldehid.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog cjepiva potrebno je jasno evidentirati.

Kao i kod svih cjepiva koja se primjenjuju injekcijom, uvijek je potrebno osigurati dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora u slučaju anafilaktične reakcije nakon primjene cjepiva.

Efluelda Tetra se ni pod kojim uvjetima ne smije primijeniti intravaskularno.

U osoba koje imaju akutnu bolest praćenu vrućicom cijepljenje treba odgoditi dok se vrućica ne povuče.

Ako je unutar 6 tjedana nakon bilo koje prethodne primjene cjepiva protiv influence nastupio Guillain-Barréov sindrom (GBS), odluku o primjeni cjepiva Efluelda Tetra treba temeljiti na pažljivom razmatranju mogućih koristi i rizika.

Kao i sva druga cjepiva za intramuskularnu primjenu, ovo cjepivo treba primijeniti uz oprez u osoba koje imaju trombocitopeniju ili poremećaj krvarenja jer kod tih osoba može doći do krvarenja nakon intramuskularne primjene.

Nakon ili čak prije bilo kojeg cijepjenja može doći do sinkope (nesvjestice) kao psihogenog odgovora na injekciju iglom. Moraju postojati procedure za sprječavanje ozljeda pri gubitku svijesti i za zbrinjavanje sinkopnih reakcija.

Odgovor protutijela može biti nedostatan u osoba koje imaju endogenu ili jatrogenu imunosupresiju.

Kao i kod svih drugih cjepiva, zaštitni se odgovor možda neće postići u svih cijepjenih osoba.

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena cjepiva Efluelda Tetra s ispitivanom dopunskom („*booster*“) dozom od 100 mikrograma cjepiva mRNA COVID-19 (modificirana nukleozidom/elasomeran) procijenjena je u ograničenom broju sudionika u deskriptivnom kliničkom ispitivanju (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Ako je cjepivo Efluelda Tetra potrebno primijeniti istodobno s još jednim ili više injekcijskih cjepiva, treba ih injicirati u različite ekstremitete.

Treba napomenuti da bilo kakva istodobna primjena može pojačati nuspojave.

Imunološki odgovor može biti smanjen ako bolesnik prima imunosupresijsku terapiju.

Nakon cijepjenja protiv influence prijavljeni su lažno pozitivni nalazi seroloških testova koji se provode ELISA metodom za otkrivanje protutijela na HIV-1, virus hepatitisa C i osobito HTLV-1. Za potvrdu ili opovrgavanje nalaza ELISA testa potrebno je provesti odgovarajući Western Blot test. Prolazne lažno pozitivne reakcije mogu biti posljedica nespecifičnog odgovora imunoglobulina M (IgM) induciranog cjepivom protiv influence.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Efluelda Tetra je indicirana isključivo za primjenu u odraslih osoba u dobi od 60 ili više godina. Efluelda Tetra se nije klinički ocjenjivala u trudnica i dojilja.

Trudnoća

Inaktivirana cjepiva protiv influence sa standardnim dozama (15 mikrograma hemaglutinina svakog virusnog soja po dozi) mogu se primijeniti u bilo kojem stadiju trudnoće. Za drugo i treće tromjesečje dostupno je više podataka o sigurnosti nego za prvo tromjesečje. Podaci o globalnoj primjeni inaktiviranih cjepiva protiv influence sa standardnim dozama ne ukazuju ni na kakve štetne ishode za plod i majku koji bi se mogli pripisati cjepivu. Međutim, podaci o primjeni cjepiva protiv influence koja sadrže 60 mikrograma hemaglutinina svakog virusnog soja po dozi u trudnica su ograničeni.

Dojenje

Efluelda Tetra se može primijeniti tijekom dojenja. S obzirom na iskustvo s primjenom cjepiva sa standardnim dozama, ne očekuju se učinci na dojenče.

Plodnost

Nisu se ocjenjivali mogući učinci cjepiva Efluelda Tetra na plodnost ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Efluelda Tetra ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Informacije o nuspojavama temelje se na podacima iz dvaju kliničkih ispitivanja cjepiva Efluelda Tetra te kliničkom iskustvu s visokodoznim trovalentnim cjepivom protiv influence (fragmentirani virion, inaktivirano) (engl. *Trivalent Influenza Vaccine – High-Dose, TIV-HD*) te iskustvu nakon stavljanja u promet.

Sigurnost cjepiva Efluelda Tetra procijenjena je u objedinjenoj analizi dvaju kliničkih ispitivanja (QHD00013 i QHD00011) u kojima je 2549 odraslih osoba u dobi od 60 ili više godina (378 odraslih osoba u dobi između 60 i 64 godine te 2171 odrasla osoba u dobi od 65 ili više godina) primilo cjepivo Efluelda Tetra.

Nuspojava koja je najčešće prijavljena nakon cijepjenja bila je bol na mjestu injiciranja koju je prijavilo 42,6% ispitanika nakon koje su slijedile mialgija (23,8%), glavobolja (17,3%) i malaksalost (15,6%). Većina tih nuspojava nastupila je i povukla se unutar tri dana nakon cijepjenja. Težina većine tih nuspojava bila je blaga do umjerena.

Sveukupno, nuspojave su općenito bile rjeđe u ispitanika u dobi od 65 ili više godina nego u ispitanika u dobi od 60 do 64 godine.

Reaktogenost cjepiva Efluelda Tetra bila je nešto viša u odnosu na cjepivo sa standardnom dozom, ali nije opažena velika razlika u intenzitetu nuspojava.

Sigurnost cjepiva Efluelda Tetra procijenjena je u deskriptivnom ispitivanju (QHD00028) u kojem su ispitanici primili cjepivo Efluelda Tetra zajedno s ispitivanom *booster* dozom od 100 miligrama cjepiva protiv COVID-19 s mRNA (modificiranih nukleozida) (n=100), samo cjepivo Efluelda Tetra (n=92) ili samo ispitivanu *booster* dozu od 100 mikrograma cjepiva protiv COVID-19 s mRNA (modificiranih nukleozida) (n=104). Učestalost i težina lokalnih i sistemskih nuspojava bila je slična u ispitanika koji su istovremeno primili cjepivo Efluelda Tetra i odobreno cjepivo protiv COVID-19 s mRNA i ispitanika koji su primili booster dozu odobrenog mRNA cjepiva protiv COVID-19.

b. Tablični prikaz nuspojava

Podaci u nastavku sažeto prikazuju učestalost nuspojava zabilježenih nakon cijepjenja cjepivom Efluelda Tetra te nuspojave prijavljenih tijekom kliničkog razvoja cjepiva TIV-HD i nakon njegova stavljanja u promet (označene zvjezdicom [*] u sljedećoj tablici).

Nuspojave se navode prema sljedećim kategorijama učestalosti:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

NUSPOJAVE	UČESTALOST
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
bol na mjestu injiciranja, eritem na mjestu injiciranja, malaksalost	vrlo često
oticanje na mjestu injiciranja, induracija na mjestu injiciranja, modrice na mjestu injiciranja, vrućica ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), drhtanje	često
pruritus na mjestu injiciranja, umor	manje često
astenija	rijetko
bol u prsištu	nepoznato*
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
mialgija	vrlo često
mišićna slabost ^a	manje često
artralgija, bol u ekstremitetima	rijetko
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
glavobolja	vrlo često
letargija ^a	manje često
omaglica, parestezija	rijetko
Guillain-Barréov sindrom, konvulzije, febrilne konvulzije, mijelitis (uključujući encefalomijelitis i transverzni mijelitis), paraliza lica (Bellova paraliza), optički neuritis/neuropatija, brahijalni neuritis, sinkopa (ubrzo nakon cijepljenja)	nepoznato*
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
trombocitopenija, limfadenopatija	nepoznato*
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</i>	
kašalj, bol u usnoj šupljini i ždrijelu	manje često
rinoreja	rijetko
dispneja, piskanje pri disanju, stezanje u grlu	nepoznato*
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
mučnina, povraćanje, dispepsija ^a , proljev	manje često
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
pruritus, urtikarija, noćno znojenje, osip	rijetko
anafilaksija, druge alergijske reakcije/reakcije preosjetljivosti (uključujući angioedem)	nepoznato*
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
navale crvenila	rijetko
vaskulitis, vazodilatacija	nepoznato*
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	
vrtočlavica	rijetko
<i>Poremećaji oka</i>	
očna hiperemija	rijetko

^a dispepsija, letargija i mišićna slabost opažene su kod primjene cjepiva TIV-HD u kliničkom ispitivanju QHD00013.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Prijavljeni su slučajevi primjene doze cjepiva TIV-HD veće od preporučene, koji su povezani s nehotičnom primjenom u populaciji osoba mlađih od 60 godina zbog medikacijske pogreške. Kada su bile prijavljene nuspojave, podaci su bili u skladu s poznatim sigurnosnim profilom cjepiva TIV-HD.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepivo protiv influence, ATK oznaka: J07BB02.

Cijepljenje protiv influence preporučuje se ponavljati svake godine zato što se imunost smanjuje tijekom godinu dana nakon cijepljenja i zato što se cirkulirajući sojevi virusa influence mijenjaju iz godine u godinu.

Farmakodinamički učinci

Imunogenost – QHD00013

Randomizirano, aktivnim komparatorom kontrolirano, modificirano dvostruko slijepo kliničko ispitivanje faze III provedeno je u SAD-u među odraslim osobama u dobi od 65 ili više godina.

Cilj je bio dokazati neinferiornost cjepiva Efluelda Tetra u odnosu na TIV-HD, koja se mjerila prema geometrijskoj srednjoj vrijednosti titara (engl. *geometric mean titer*, GMT) protutijela koja inhibiraju hemaglutinin (engl. *hemagglutinin inhibition*, HAI) na 28. dan i stopama serokonverzije.

Ukupno je 2670 odraslih osoba u dobi od 65 ili više godina bilo randomizirano za primanje jedne doze cjepiva Efluelda Tetra ili jedne doze cjepiva TIV-HD (jedne od dviju formulacija usporednog cjepiva [TIV-HD1 ili TIV-HD2]; svaka formulacija visokodoznog trovalentnog cjepiva sadržavala je soj tipa B koji odgovara jednome od dvaju sojeva tipa B sadržanih u cjepivu Efluelda Tetra (soj tipa B linije Yamagata ili soj tipa B linije Victoria).

Rezultati za imunogenost sažeto su prikazani u nastavku, u **Tablici 1.**

Tablica 1: 1. ispitivanje^a: Analize neinferiornosti cjepiva Efluelda Tetra u odnosu na TIV-HD prema GMT-ovima HAI protutijela i stopama serokonverzije nakon cijepljenja u odraslih osoba u dobi od 65 ili više godina (skup podataka za analizu obuhvaća osobe cijepljene prema planu ispitivanja [engl. *per protocol analysis set*])

Soj virusa influenzae	GMT			Omjer GMT-ova	Stopa serokonverzije (postotak) ^b			Razlika između stopa serokonverzije Efluelda Tetra minus TIV-HD (95% CI)	Ispunjeni unaprijed definirani kriteriji za neinferiornost ^f
	Efluelda Tetra N ^c =1679-1680 (95% CI)	TIV-HD1 ^d (B1 Victoria) N ^c =423 (95% CI)	TIV-HD2 ^e (B2 Yamagata) N ^c =43 0 (95% CI)		Efluelda Tetra u odnosu na TIV-HD (95% CI)	Efluelda Tetra N ^c =1668-1669 (95% CI)	TIV-HD1 ^d (B1 Victoria) N ^c =420-421 (95% CI)		
A (H1N1) ^g	312 (292; 332)	374 (341; 411)		0,83 (0,744; 0,932)	50,4 (48,0; 52,8)	53,7 (50,2; 57,1)		-3,27 (-7,37; 0,86)	Da
A (H3N2) ^g	563 (525; 603)	594 (540; 653)		0,95 (0,842; 1,066)	49,8 (47,3; 52,2)	50,5 (47,1; 53,9)		-0,71 (-4,83; 3,42)	Da
B1 (Victoria)	516 (488; 545)	476 (426; 532)	--	1,08 (0,958; 1,224)	36,5 (34,2; 38,9)	39,0 (34,3; 43,8)	--	-2,41 (-7,66; 2,70)	Da
B2 (Yamagata)	578 (547; 612)	--	580 (519; 649)	1,00 (0,881; 1,129)	46,6 (44,2; 49,0)	--	48,4 (43,5; 53,2)	-1,75 (-7,04; 3,53)	Da

^a NCT03282240

^b Stope serokonverzije: Za ispitanike kojima je titar prije cijepljenja iznosio < 10 (1/dil), udio ispitanika s titrom nakon cijepljenja ≥ 40 (1/dil), a za ispitanike kojima je titar prije cijepljenja iznosio ≥ 10 (1/dil), udio ispitanika kojima se titar nakon cijepljenja povećao ≥ 4 puta u odnosu na titar prije cijepljenja.

^c N je broj cijepljenih sudionika za koje su bili dostupni podaci o navedenoj imunološkoj mjeri ishoda

^d Cjepivo TIV-HD1 sadržavalo je sojeve A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) i B/Brisbane/60/2008 (B1, linija Victoria).

^e Cjepivo TIV-HD2 sadržavalo je sojeve A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) i B/Phuket/3073/2013 (B2, linija Yamagata).

^f Unaprijed definiran kriterij za neinferiornost za stope serokonverzije: donja granica dvostranog 95% CI za razliku u stopama serokonverzije (vrijednost za cjepivo Efluelda Tetra minus vrijednost za TIV-HD) iznosi > -10%. Unaprijed definiran kriterij za neinferiornost za omjer GMT-ova: donja granica 95% CI za omjer GMT-ova (vrijednost za cjepivo Efluelda Tetra podijeljena s vrijednošću za TIV-HD) iznosi > 0,667.

^g Za usporedbu podataka o soju tipa A podaci za TIV-HD1 i TIV-HD2 objedinjeni su u jednu skupinu (TIV-HD) radi usporedbe s cjepivom Efluelda Tetra.

Efluelda Tetra je bio jednako imunogena kao i TIV-HD prema GMT-ovima i stopama serokonverzije za zajedničke sojeve virusa influenzae. Osim toga, Efluelda Tetra je inducirala superioran imunogeni odgovor za dodatan soj tipa B u usporedbi s imunogenim odgovorom koji je inducirao TIV-HD koji ne sadrži isti soj tipa B.

Stoga se, s obzirom na statistički usporedivu imunogenost cjepiva TIV-HD i Efluelda Tetra, na temelju rezultata za djelotvornost i učinkovitost cjepiva TIV-HD može izvesti zaključak i o djelotvornosti i učinkovitosti cjepiva Efluelda Tetra.

QHD00011

Randomizirano, aktivnim komparatorom kontrolirano, modificirano dvostruko slijepo kliničko ispitivanje faze III provedeno je u Europi među odraslim osobama u dobi od 60 ili više godina kako bi se dokazala superiornost cjepiva Efluelda Tetra u odnosu na QIV-SD za sve sojeve, koja se mjerila prema geometrijskoj srednjoj vrijednosti titara (engl. *geometric mean titer*, GMT) protutijela koja inhibiraju hemaglutinin (engl. *hemagglutinin inhibition*, HAI) na 28. dan u odraslih osoba u dobi između 60 i 64 godine te u odraslih osoba u dobi od 65 ili više godina.

Ukupno je 1539 odraslih osoba (760 odraslih osoba u dobi od 60 do 64 godine i 779 odraslih osoba u dobi od 65 ili više godina) bilo randomizirano kako bi primili jednu dozu cjepiva Efluelda Tetra ili jednu dozu cjepiva QIV-SD.

Tablica 2: 2. ispitivanje^a: Analize superiornosti cjepiva Efluelda Tetra u odnosu na QIV-SD prema GMT-ovima HAI protutijela nakon cijepjenja u odraslih osoba u dobi između 60 i 64 godine te u dobi od 65 ili više godina (skup podataka za analizu obuhvaća sve ispitanike [engl. *full analysis set*])

Soj virusa influenze	Odrasle osobe u dobi od 60 do 64 godine			Ispunjeni unaprijed definirani kriteriji za superiornost ^c	Odrasle osobe u dobi od 65 ili više godina			Ispunjeni unaprijed definirani kriteriji za superiornost ^c
	GMT		Omjer GMT-ova		GMT		Omjer GMT-ova	
	Efluelda Tetra N ^b =376-377 (95% CI)	QIV-SD N ^b =377 (95% CI)	Efluelda Tetra u odnosu na QIV-SD (95% CI)		Efluelda Tetra N ^b =392 (95% CI)	QIV-SD N ^b =381 (95% CI)	Efluelda Tetra u odnosu na QIV-SD (95% CI)	
A (H1N1)	471 (416 ; 533)	248 (217 ; 283)	1,90 (1,58 ; 2,28)	Da	286 (250 ; 326)	162 (139 ; 190)	1,76 (1,44 ; 2,15)	Da
A (H3N2)	303 (262 ; 350)	178 (154 ; 206)	1,70 (1,38 ; 2,08)	Da	324 (281 ; 374)	151 (129 ; 176)	2,15 (1,74 ; 2,65)	Da
B1 (Victoria)	497 (450 ; 548)	330 (297 ; 367)	1,51 (1,30 ; 1,74)	Da	405 (366 ; 447)	262 (236 ; 291)	1,55 (1,34 ; 1,79)	Da
B2 (Yamagata)	766 (690 ; 849)	433 (391 ; 480)	1,77 (1,53 ; 2,04)	Da	536 (485 ; 592)	305 (274 ; 340)	1,76 (1,52 ; 2,03)	Da

^a NCT04024228

^b N je broj sudionika za koje su bili dostupni podaci o razmotrenoj mjeri ishoda

^c Superiornost je zaključena ako je donja granica dvostranog 95% CI omjera GMT-ova između skupina (QIV-HD/QIV-SD) iznosila > 1 za svaki soj i u svakoj dobnoj skupini

Iz podataka o djelotvornosti i učinkovitosti cjepiva TIV HD može se izvesti zaključak o djelotvornosti i učinkovitosti cjepiva Efluelda Tetra, s obzirom na dokazanu statistički usporedivu imunogenost cjepiva TIV HD i Efluelda Tetra u odraslih osoba u dobi od 65 ili više godina (QHD00013) i sličan imunogeni odgovor zabilježen u odraslih osoba u dobi od 60 do 64 godine te u odraslih osoba u dobi od 65 ili više godina (QHD00011).

Dodatno, Efluelda Tetra je inducirala imunosni odgovor koji je bio superiorniji u odnosu na odgovor koji je inducirao QIV-SD za sva 4 virusna soja 28 dana nakon cijepljenja u odraslih osoba u dobi od 60 do 64 godine te u odraslih osoba u dobi od 65 ili više godina.

Pivotalna klinička djelotvornost (FIM12)

Ispitivanje FIM12 bilo je multicentrično, dvostruko slijepo ispitivanje djelotvornosti provedeno u SAD-u i Kanadi, u kojem su odrasle osobe u dobi od 65 ili više godina bile randomizirane (1:1) za primanje cjepiva TIV-HD ili cjepiva sa standardnim dozama. Ispitivanje se provodilo tijekom dvije sezone influence (2011. - 2012. i 2012. - 2013.), a primarna mjera ishoda bila je učestalost laboratorijski potvrđene influence uzrokovane bilo kojim tipom/podtipom virusa influence i povezane s bolešću nalik influenci.

Bolesnike se aktivno i pasivno pratilo zbog mogućeg nastupa bolesti dišnih putova tijekom približno 7 mjeseci, počevši 2 tjedna nakon cijepljenja. Nakon epizode bolesti dišnih putova prikupljeni su uzorci briseva nazofarinksa za analizu; izračunate su stope napadaja i djelotvornost cjepiva. Ispunjen je unaprijed specificiran kriterij za statističku superiornost za primarnu mjeru ishoda (donja granica dvostranog 95% CI za djelotvornost cjepiva TIV-HD u odnosu na cjepivo sa standardnim dozama > 9,1%).

Tablica 3: Relativna djelotvornost cjepiva u sprječavanju bolesti nalik influenci^a u odraslih osoba u dobi od ≥ 65 godina

	Visokodozno cjepivo N ^b =15892 n ^c (%)	Cjepivo sa standardnim dozama N ^b =15911 n ^c (%)	Relativna djelotvornost % (95% CI)
Laboratorijski potvrđena influenza ^d čiji je uzročnik:			
- Bilo koji tip/podtip^e	227 (1,43)	300 (1,89)	24,2 (9,7; 36,5)
- Virusni sojevi slični onima sadržanima u cjepivu	73 (0,46)	113 (0,71)	35,3 (12,4; 52,5)

^aNastup najmanje jednog od sljedećih respiratornih simptoma: grlobolja, kašlja, proizvodnje sputuma, piskanja pri disanju ili otežanog disanja; istodobno uz najmanje jedan od sljedećih sistemskih znakova ili simptoma: vrućicu > 37,2°C, zimicu, umor, glavobolju ili mialgiju

^bN je broj cijepljenih sudionika koji su primili cjepivo prema planu ispitivanja uključenih u skup podataka za analizu djelotvornosti

^cn je broj sudionika s laboratorijski potvrđenom bolešću nalik influenci definiranom planom ispitivanja

^dLaboratorijska potvrda: kulturom ili lančanom reakcijom polimerazom

^ePrimarna mjera ishoda

Ispitivanja učinkovitosti

Randomizirana klinička ispitivanja

U kontroliranom kliničkom ispitivanju u kojem se randomizacija provodila u klasterima ocjenjivao se relativan učinak cjepiva TIV-HD u usporedbi sa standardnom dozom cjepiva protiv influence na stopu hospitalizacija među 53008 štićenika domova za starije i nemoćne osobe u Sjedinjenim Američkim Državama tijekom sezone influence 2013. - 2014.

Tijekom sezone 2013. - 2014. incidencija hospitalizacija zbog bolesti dišnog sustava (primarna mjera ishoda) u ustanovama u kojima su štićenici primili TIV-HD bila je značajno manja u odnosu na ustanove u kojima su štićenici primili cjepiva protiv influence sa standardnim dozama, i to za 12,7% (prilagođen

omjer rizika [engl. *adjusted risk ratio*, ARR]: 0,873; 95% CI: 0,776 - 0,982; p=0,023). Osim toga, analizom sekundarnih mjera ishoda utvrđeno je da je TIV-HD snizio stopu hospitalizacija zbog pneumonije za 20,9% (ARR: 0,791; 95% CI: 0,267 - 0,953; p=0,013) i stopu hospitalizacija zbog bilo kojeg uzroka za 8% (ARR: 0,915; 95% CI: 0,863 - 0,970; p=0,0028).

Opservacijska ispitivanja

U nekoliko retrospektivnih ispitivanja provedenih tijekom 8 sezona influence među više od 24 milijuna osoba u dobi od 65 ili više godina potvrđeno je da, u usporedbi s cjepivima protiv influence u standardnim dozama, TIV-HD nudi superiornu zaštitu od komplikacija influence kao što su hospitalizacije zbog pneumonije i influence (13,4% [95% CI: 7,3 - 19,2%; p < 0,001]), hospitalizacije zbog kardiorespiratornih bolesti (17,9% [95% CI: 14,9 - 20,9%; p < 0,001]) i hospitalizacije zbog bilo kojeg uzroka (8,1% [95% CI: 5,9 - 10,3%; p < 0,001]); no, taj učinak može varirati od sezone do sezone.

Istodobna primjena s mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida)

U deskriptivnom, otvorenom kliničkom ispitivanju (NCT04969276) zdrave odrasle osobe u dobi od 65 ili više godina bile su podijeljene u tri skupine: skupina 1 je primila samo cjepivo Efluelda Tetra (n=92), skupina 2 (n=100) je istovremeno primila cjepivo Efluelda Tetra s ispitivanom *booster* dozom od 100 mikrograma cjepiva protiv COVID-19 s mRNA (modificiranih nukleozida) najmanje 5 mjeseci nakon druge doze primarne serije, skupina 3 (n=104) je primila samo ispitivanu *booster* dozu od 100 mikrograma cjepiva protiv COVID-19 s mRNA (modificiranih nukleozida).

Istovremena primjena nije rezultirala promjenom imunološkog odgovora na cjepivo protiv gripe mjereno testom inhibicije hemaglutinacije. Istodobna primjena je rezultirala sličnim odgovorima na mRNA cjepivo protiv COVID-19, kako je procijenjeno anti-spike IgG testom (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja lokalne podnošljivosti i toksičnosti ponovljenih doza.

Nisu provedena ispitivanja u kojima bi se ocijenio kancerogeni ili mutageni potencijal cjepiva Efluelda Tetra, kao ni njegova razvojna i reproduktivna toksičnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

- izotonična otopina natrijeva klorida puferirana natrijevim fosfatom
 - natrijev klorid
 - natrijev dihidrogenfosfat
 - natrijev hidrogenfosfat
 - voda za injekcije
- oktoksinol-9

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovo cjepivo ne smije se miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

12 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati. Čuvati štrcaljku u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,7 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) opremljenoj s čepom klipa (bromobutil guma) i zatvaračem štrcaljke.

Pakiranje od 1, 5 ili 10 napunjenih štrcaljki bez igle.

Pakiranje od 1, 5 ili 10 napunjenih štrcaljki sa zasebnom iglom (nehrđajući čelik).

Pakiranje od 1 ili 10 napunjenih štrcaljki sa zasebnom iglom (nehrđajući čelik) sa sigurnosnom zaštitom (polikarbonat).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene treba pričekati da cjepivo dostigne sobnu temperaturu.

Protresti prije primjene.

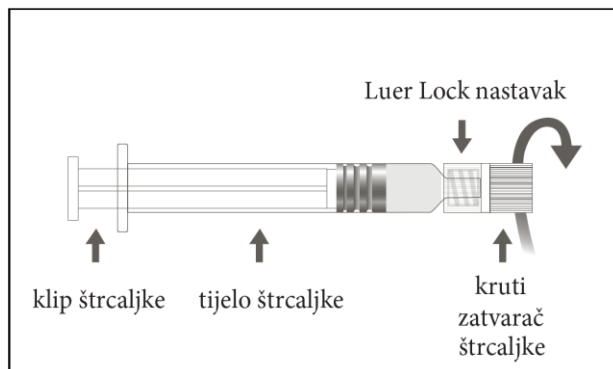
Cjepiva treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdila moguća prisutnost čestica i/ili promjena boje kad god to otopina i spremnik dopuštaju. Ako se opazi bilo što od toga, cjepivo se ne smije primijeniti.

Priprema za primjenu

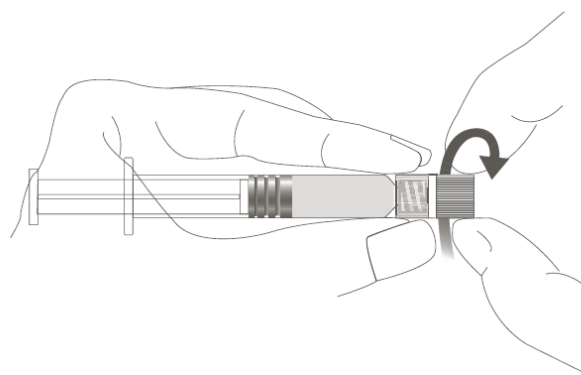
Napunjena štrcaljka može se isporučiti s Luer Lock vrhom s tvrdim zatvaračem (Slika A) ili mekim zatvaračem (Slika D). Prije primjene treba vizualno pregledati štrcaljku sa suspenzijom za injekciju.

Bacite napunjenu štrcaljku u slučaju da primijetite bilo kakve strane čestice, curenje, prerano aktiviranje klipa ili neispravno brtvljenje vrha.

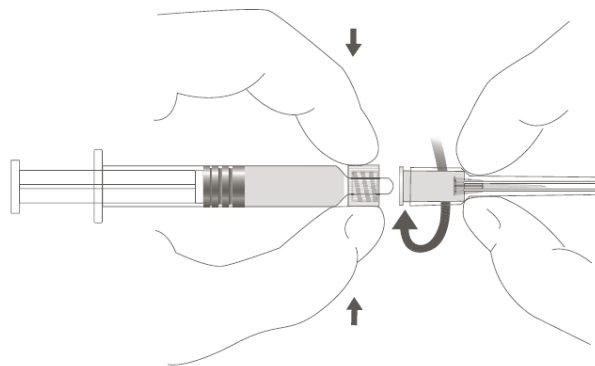
Slika A: Luer Lock štrcaljka s krutim zatvaračem štrcaljke



Korak 1: Okretanjem odvijte zatvarač štrcaljke držeći Luer Lock nastavak jednom rukom (izbjegavajte držati za klip ili tijelo štrcaljke).



Korak 2: Za pričvršćivanje igle na štrcaljku, nježno zavrnite iglu u Luer Lock nastavak štrcaljke dok ne osjetite blagi otpor.

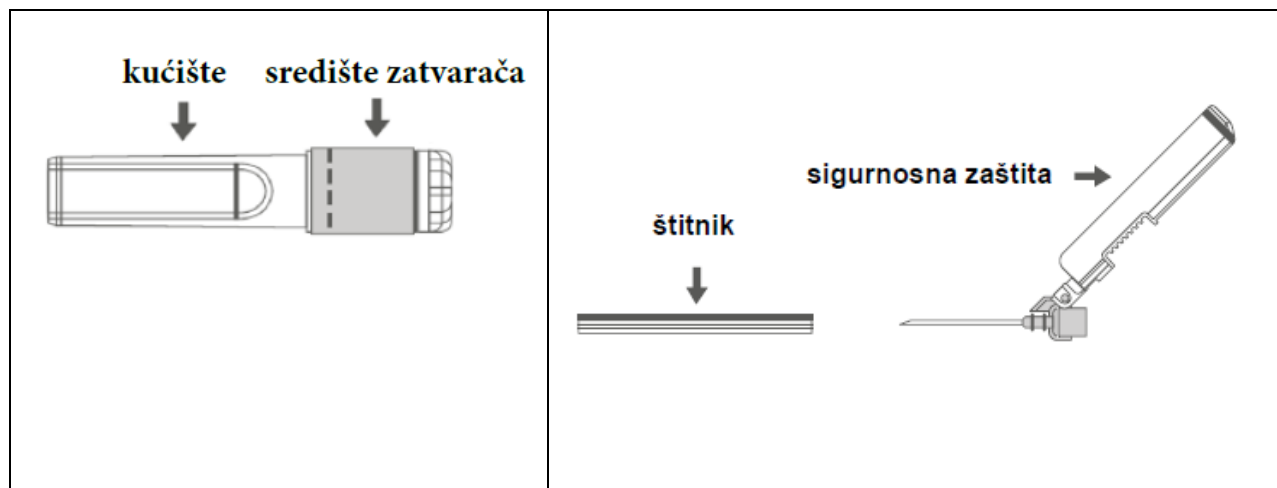


Upute za uporabu igle sa sigurnosnom zaštitom s Luer Lock napunjenom štrcaljkom:

Slijedite gore navedene korake 1 i 2 kako biste pripremili Luer Lock štrcaljku i iglu za pričvršćivanje.

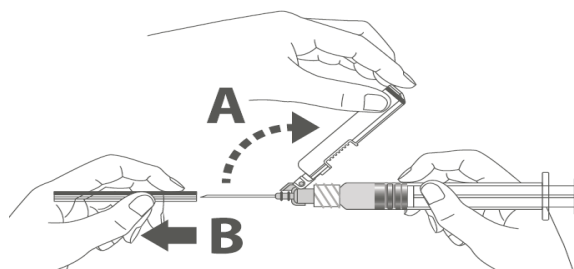
Slika B: Igla sa sigurnosnom zaštitom (unutar kućišta)

Slika C: Komponente igle sa sigurnosnom zaštitom (pripremljene za uporabu)

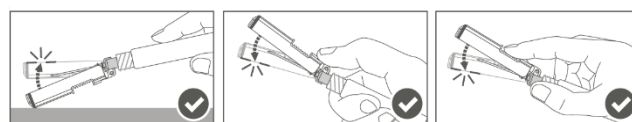


Korak 3: Ravno izvucite kućište igle sa sigurnosnom zaštitom. Igla je prekrivena sigurnosnom zaštitom i štitnikom.

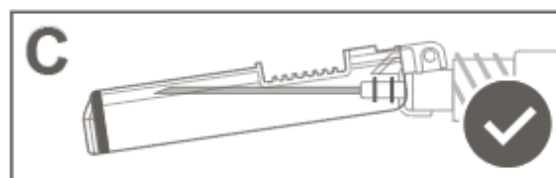
Korak 4:
A: Pomaknite sigurnosnu zaštitu od igle prema cijevi štrcaljke do prikazanog kuta.
B: Ravno povucite štitnik.



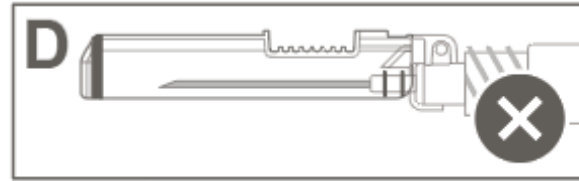
Korak 5: Nakon što je ubrizgavanje završeno, zaključajte (aktivirajte) sigurnosnu zaštitu pomoću jedne od tri (3) prikazane tehnike **jednom rukom**: aktivacija površinom, palcem ili rukom.
 Napomena: Aktivacija se potvrđuje zvučnim i/ili taktilnim “klikom.”



Korak 6: Vizualno provjerite aktivaciju sigurnosne zaštite. Sigurnosna zaštita mora biti **potpuno zaključana (aktivirana)** kao što je prikazano na Slici C.
 Slika D prikazuje da sigurnosna zaštita **NIJE**

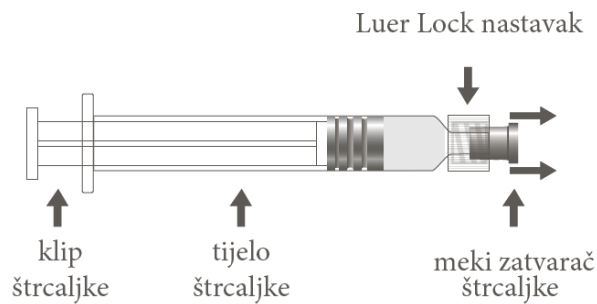


potpuno zaključana (nije aktivirana).

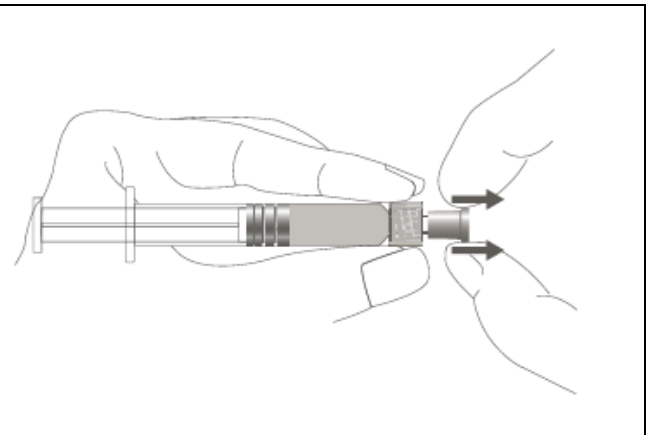


Oprez: Ne pokušavajte otključati (deaktivirati) sigurnosni uređaj izvlačenjem igle iz sigurnosnog štitiča.

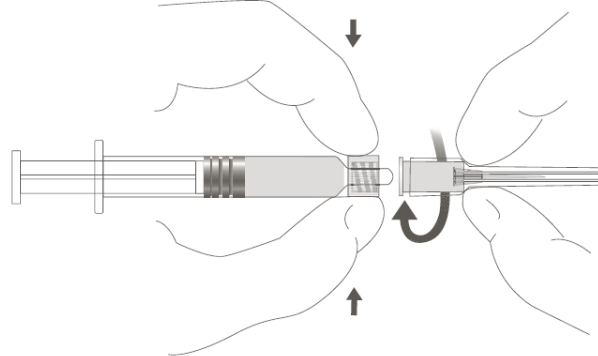
Slika D: Luer Lock štrcaljka s mekim zatvaračem štrcaljke



Korak 1: Povucite zatvarač štrcaljke, držeći Luer Lock nastavak štrcaljke jednom rukom (izbjegavajte držati za klip ili tijelo štrcaljke).



Korak 2: Za pričvršćivanje igle na štrcaljku, nježno zavrtnite iglu u Luer Lock nastavak štrcaljke dok ne osjetite blagi otpor.



Štrcaljka je namijenjena samo za jednokratnu upotrebu i ne smije se ponovno koristiti. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Pasteur, 14 Espace Henry Vallee, Lyon, Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-238554415

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. travnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27. ožujka 2024.