

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Efluelda suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
štirivalentno cepivo proti gripi (z delci virionov, inaktivirano), 60 mikrogramov HA/sev

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Sevi\* virusa influence (inaktivirani, razcepljeni):

60 mikrogramov HA\*\* seva A/Victoria/4897/2022, IVR-238, ki je podoben sevu A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09

60 mikrogramov HA\*\* seva A/Darwin/9/2021, SAN-010, ki je podoben sevu A/Darwin/9/2021 (H3N2)

60 mikrogramov HA\*\* seva B/Michigan/01/2021, divji tip, ki je podoben sevu B/Austria/1359417/2021

60 mikrogramov HA\*\* seva B/Phuket/3073/2013, divji tip, ki je podoben sevu B/Phuket/3073/2013

na 0,7-ml odmerok

\* razmnoženi na oplojenih kokošjih jajcih

\*\* hemaglutinin

Cepivo ustreza priporočilom Svetovne zdravstvene organizacije (za severno poloblo) in odločbi EU za sezono 2023/2024.

Cepivo Efluelda lahko vsebuje sledi jajc, na primer ovalbumin, ali formaldehida, ki se uporabljajo med postopkom proizvodnje (glejte poglavje 4.3).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Po rahlem pretresanju je cepivo Efluelda brezbarvna opalescentna tekočina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Efluelda je indicirano za aktivno imunizacijo odraslih, starih 60 let ali več, za preprečevanje gripe.

Uporaba cepiva Efluelda mora temeljiti na uradnih priporočilih za cepljenje proti gripi.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

### Odmerjanje

Pri odraslih, starih 60 let ali več: en odmerek 0,7 ml.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost cepiva Efluelda pri otrocih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni.

### Način uporabe

Prednostni način dajanja tega cepiva je intramuskularno injiciranje, čeprav se lahko injicira tudi subkutano.

Priporočeno mesto za intramuskularno injiciranje je deltoidni predel. Cepiva se ne sme injicirati v glutealni predel ali v predele, kjer je lahko kakšen večji snop živčnih vlaken.

Za navodila o pripravi cepiva pred uporabo glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali katero koli sestavino, ki je lahko prisotna v sledovih, npr. jajca (ovalbumin, piščančje beljakovine) in formaldehid.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### *Sledljivost*

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba čitljivo zabeležiti ime in serijsko številko uporabljenega zdravila.

Kot pri vseh cepivih ki se jih injicira, je treba vedno poskrbeti, da je nemudoma na voljo ustrezno zdravljenje in zdravniški nadzor za primer anafilaktične reakcije po uporabi cepiva.

Cepiva Efluelda se nikakor ne sme injicirati intravaskularno.

Cepljenje bolnikov z akutno vročinsko boleznijo je treba odložiti, dokler zvišana telesna temperatura ne mine.

Če je oseba v 6 tednih po kakšnem prejšnjem cepljenju proti gripi zbolela za Guillain-Barréjevim sindromom (GBS), se je treba za morebitno uporabo cepiva Efluelda odločiti le po skrbnem pretehtanju možnih koristi in tveganj.

Kot tudi sicer velja za cepiva za intramuskularno injiciranje, je treba cepivo previdno injicirati osebam s trombocitopenijo ali kakšno motnjo strjevanja krvi, saj se tem osebam po intramuskularnem injiciranju lahko pojavi krvavitev.

Po vsakem cepljenju ali celo pred njim se lahko pojavi sinkopa (omedlevica) kot psihološki odziv na injiciranje z iglo. Vpeljani morajo biti postopki za preprečitev poškodb zaradi omedlevice in za obvladovanje reakcij s sinkopo.

Pri bolnikih z endogeno ali iatrogeno imunosupresijo je lahko nastajanje protiteles nezadostno.

Kot velja za vsa cepiva, zaščitnega odziva ni vedno mogoče doseči pri vseh cepljenih osebah.

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek; to pomeni, da je praktično "brez natrija".

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Sočasno uporabo cepiva Efluelda z raziskovalnim poživitvenim 100-mikrogramskim odmerkom mRNK-cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi/elasomerani) so ocenili pri majhnem številu udeležencev v opisni klinični študiji (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Če je treba cepivo Efluelda dati sočasno z drugim cepivom/drugimi cepivi za injiciranje, je treba cepljenje opraviti na drugi okončini.

Zavedati se je treba, da so lahko neželeni učinki v primeru sočasnega cepljenja intenzivnejši.

Imunski odziv je lahko manjši, če bolnik prejema imunosupresivno zdravljenje.

Po cepljenju proti gripi so poročali o lažno pozitivnih izvidih seroloških testiranj z metodo ELISA za odkrivanje protiteles proti HIV1, hepatitisu C in zlasti HTLV1. Za potrditev ali ovržbo rezultatov testa ELISA je treba uporabiti ustrezen test Western Blot. Prehodne lažno pozitivne reakcije so morda posledica nespecifičnega odziva IgM, ki ga izzove cepivo proti gripi.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Cepivo Efluelda je indicirano le za uporabo pri odraslih, starih 60 let ali več.

Cepivo Efluelda pri nosečnicah in doječih ženskah ni bilo klinično ovrednoteno.

##### Nosečnost

Inaktivirana cepiva proti gripi s standardnim odmerkom (15 mikrogramov hemaglutinina posameznega seva virusa na odmerek) je mogoče uporabiti v vseh obdobjih nosečnosti. V primerjavi s prvim trimesečjem je za drugo in tretje trimesečje na voljo večji nabor podatkov o varnosti. Podatki o uporabi inaktiviranih cepiv proti gripi s standardnim odmerkom z vsega sveta ne kažejo neželenih izidov za plod in mater, ki bi jih lahko pripisali cepivu. Toda pri nosečnicah je malo podatkov o uporabi cepiv proti gripi, ki vsebujejo 60 mikrogramov hemaglutinina posameznega seva virusa na odmerek.

##### Dojenje

Cepivo Efluelda se lahko uporablja med obdobjem dojenja. Na podlagi izkušenj s cepivi s standardnim odmerkom ni pričakovati učinkov na dojene dojenčke.

##### Plodnost

Cepiva Efluelda niso ocenili glede možnih učinkov na plodnost pri človeku.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Cepivo Efluelda nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### a. Povzetek varnostnega profila

Informacije o neželenih učinkih temeljijo na podatkih dveh kliničnih preskušanj s cepivom Efluelda ter na kliničnih izkušnjah in izkušnjah po prihodu na trg s trivalentnim cepivom proti gripi z večjo vsebnostjo antigena (z delci virionov, inaktiviranim) (TIV-HD).

Varnost cepiva Efluelda so ocenili v združeni analizi dveh kliničnih preskušanj (QHD00013 in QHD00011), v katerih je 2.549 odraslih, starih 60 let ali več (378 odraslih v starosti od 60 do 64 let in 2.171 odraslih starih 65 let ali več), prejelo cepivo Efluelda.

Najpogosteje poročan neželeni učinek po cepljenju je bila bolečina na mestu injiciranja: navajalo ga je 42,6 % udeležencev študije; sledili so mialgija (23,8 %), glavobol (17,3 %) in splošno slabo počutje (15,6 %). Večina teh reakcij se je pojavila in izzvenela v treh dneh po cepljenju. Večina reakcij je bila blaga do zmerno izrazita.

Na splošno so bili neželeni učinki praviloma manj pogosti pri udeležencih v starosti 65 let ali več, kot pri udeležencih v starosti od 60 do 64 let.

Reaktogenost cepiva Efluelda je bila nekoliko višja kot pri cepivu s standardnim odmerkom, niso pa opazili večje razlike v intenzivnosti neželenih učinkov.

Varnost cepiva Efluelda (QIV-HD) so ocenili v opisni študiji (QHD00028), v kateri so preiskovanci prejeli ali QIV-HD skupaj z raziskovalnimi poživitvenim 100-mikrogramskim odmerkom mRNA-cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) (n = 100), ali samo QIV-HD (n = 92) ali pa samo raziskovalni poživitveni 100-mikrogramski odmerek mRNA-cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) (n = 104). Pogostnost in izrazitost lokalnih in sistemskih neželenih učinkov je bila pri preiskovancih, ki so sočasno prejeli QIV-HD in odobreno mRNA-cepivo proti COVID-19, podobna kot pri tistih, ki so prejeli poživitveni odmerek odobrenega mRNA-cepiva proti COVID-19.

#### b. Seznam neželenih učinkov v preglednici

Spodnji podatki povzemajo pogostnost neželenih učinkov, zabeleženih po cepljenju s cepivom Efluelda, in pogostnost neželenih učinkov po cepljenju s cepivom TIV-HD, zabeleženih med kliničnim razvojem in po prihodu cepiva na trg (v spodnji preglednici označeno z \*).

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti, označeni po naslednjem dogovoru:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

Zelo redki ( $< 1/10\ 000$ )

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

NEŽELENI UČINKI	POGOSTNOST
<b><i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i></b>	
Bolečina na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, splošno slabo počutje	Zelo pogosti
Oteklina na mestu injiciranja, induracija na mestu injiciranja, podplutba na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura ( $\geq 37,5^\circ\text{C}$ ), drgetanje	Pogosti
Srbenje na mestu injiciranja, utrujenost	Občasni
Astenija	Redki
Bolečina v prsih	Neznana*
<b><i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i></b>	
Mialgija	Zelo pogosti
Šibkost mišic <sup>a</sup>	Občasni

NEŽELENI UČINKI	POGOSTNOST
Artralgija, bolečine v okončinah	Redki
<b>Bolezni živčevja</b>	
Glavobol	Zelo pogosti
Letargija <sup>a</sup>	Občasni
Omotica, parestezija	Redki
Guillain-Barréjev sindrom (GBS), konvulzije, febrilne konvulzije, mielit (vključno z encefalomielitom in tranzverznim mielitom), paraliza obraza (Bellova paraliza), optični nevritis/nevropatija, brahialni nevritis, sinkopa (kmalu po cepljenju),	Neznana*
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
Trombocitopenija, limfadenopatija	Neznana*
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
Kašelj, orofaringealna bolečina	Občasni
Rinoreja	Redki
Dispneja, piskajoče dihanje, stiskanje v žrelu	Neznana*
<b>Bolezni prebavil</b>	
Navzea, bruhanje, dispepsija <sup>a</sup> , driska,	Občasni
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
Srbenje, urtikarija, nočno znojenje, izpuščaji	Redki
Anafilaksija, druge alergijske/preobčutljivostne reakcije (vključno z angioedemom)	Neznana*
<b>Žilne bolezni</b>	
Zardevanje	Redki
Vaskulitis, vazodilatacija	Neznana*
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	
Vrtoglavica	Redki
<b>Očesne bolezni</b>	
Očesna hiperemija	Redki

<sup>a</sup> Pri cepivu TIV-HD so v preskušanju QHD00013 opazili dispepsijo, letargijo in šibkost mišic.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Poročali so o primerih uporabe odmerka TIV-HD, večjega od priporočenega, zaradi nepazljive uporabe v populaciji, mlajši od 60 let, kot posledice napak pri uporabi cepiva. V primeru, da so bili zabeleženi neželeni učinki, so se ti skladali z znanim varnostnim profilom cepiva TIV-HD.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: cepivo proti gripi, oznaka ATC: J07BB02.

Vsakoletno cepljenje proti gripi je priporočljivo, ker se imunost v letu po cepljenju zmanjša in ker se sevi virusa gripe, ki krožijo, iz leta v leto spreminjajo.

Farmakodinamični učinki

#### Imunogenost – QHD00013

Randomizirano, z učinkovino nadzorovano, modificirano dvojno slepo klinično preskušanje III. faze so izvedli v ZDA pri odraslih, starih 65 let ali več.

Cilj je bil dokazati vsaj enako učinkovitost (neinferiornost) cepiva Efluelda v primerjavi s cepivom TIV-HD, z merjenjem geometrične sredine titrov protiteles (GMT – *geometric mean antibody titers*) s testom hemaglutininske inhibicije (HAI) 28. dan in z deleži serokonverzije.

Skupno so 2.670 odraslih od 65. leta starosti naprej naključno razporedili v dve skupini, glede na to, ali so prejeli en odmerek cepiva Efluelda ali en odmerek cepiva TIV-HD (eno od dveh oblik primerjalnega cepiva [TIV-HD1 ali TIV-HD2]); vsaka od obeh oblik TIV HD je vsebovala sev B, ki ustreza enemu od obeh sevov B v cepivu Efluelda (bodisi sev B linije Yamagata bodisi sev B linije Victoria).

Rezultati imunogenosti so povzeti v **preglednici 1**.

**Preglednica 1: Študija 1<sup>a</sup>: Analiza neinferiornosti cepiva Efluelda v primerjavi s cepivom TIV- HD glede na GMT protiteles s HAI po cepljenju ter deležev serokonverzije pri odraslih, starih 65 let ali več (nabor za analizo po-protokolu)**

Sev gripe	GMT			Razmerje GMT	Delež serokonverzije (odstotek) <sup>b</sup>			Razlika v deležih serokonverzije	Izpolnjena predhodno določena merila neinferiornosti <sup>f</sup>
	Efluelda <sup>a</sup> N <sup>c</sup> = 1679-1680 (95 % IZ)	TIV-HD1 <sup>d</sup> (B1 Victoria) N <sup>c</sup> = 423 (95 % IZ)	TIV-HD2 <sup>e</sup> (B2 Yamagata) N <sup>c</sup> = 430 (95 % IZ)		Efluelda deljeno s TIV-HD (95 % IZ)	Efluelda <sup>a</sup> N <sup>c</sup> = 1668-1669 (95 % IZ)	TIV-HD1 <sup>d</sup> (B1 Victoria) N <sup>c</sup> = 420-421 (95 % IZ)		
<b>A (H1N1)</b> <sup>g</sup>	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
<b>A (H3N2)</b> <sup>g</sup>	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
<b>B1 (Victoria)</b>	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
<b>B2 (Yamagata)</b>	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

<sup>a</sup> NCT03282240

<sup>b</sup> Deleži serokonverzije: za osebe s titrom < 10 (1/razr) pred cepljenjem, delež oseb ki so imele titer po cepljenju ≥ 40 (1/razr), in za osebe s titrom ≥ 10 (1/razr) pred cepljenjem, delež oseb z ≥ kot 4-kratnim porastom titra izpred cepljenja do titra po cepljenju.

<sup>c</sup> N je število cepljenih preiskovancev, ki so imeli podatke za navedeni imunološki opazovani dogodek.

<sup>d</sup> TIV-HD1 je vsebovalo A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) in B/Brisbane/60/2008 (B1, linija Victoria).

<sup>e</sup> TIV-HD2 je vsebovalo A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) in B/Phuket/3073/2013 (B2, linija Yamagata).

<sup>f</sup> Predhodno določeno merilo neinferiornosti za deleže serokonverzije: spodnja meja dvostranskega 95-odstotnega intervala zaupanja za razliko v deležih serokonverzije (cepivo Efluelda minus cepivo TIV-HD) je > -10 %. Predhodno določeno merilo neinferiornosti za razmerje GMT: spodnja meja 95-odstotnega intervala zaupanja za razmerje GMT (cepivo Efluelda deljeno s cepivom TIV-HD) je > 0,667.

<sup>g</sup> Pri primerjavi seva A sta bili cepivi TIV-HD1 in TIV-HD2 združeni v skupino TIV-HD za primerjavo s cepivom Efluelda.

Kar zadeva GMT in deleže serokonverzije za pogoste seve gripe je bilo cepivo Efluelda enako imunogeno kot cepivo TIV-HD. Poleg tega je cepivo Efluelda doseglo superioren imunski odziv, kar zadeva dodatni sev B, v primerjavi z imunskim odzivom, doseženim s cepivom TIV-HD, ki ne vsebuje ustreznega B.

Sklepi za cepivo Efluelda so tako narejeni na podlagi rezultatov o učinkovitosti in uspešnosti (efektivnosti) cepiva TIV-HD, glede na to, da je bila dokazana statistično primerljiva imunogenost cepiva TIV-HD in cepiva Efluelda.

QHD00011

V Evropi so izvedli randomizirano, z učinkovino kontrolirano, prilagajeno dvojno slepo klinično preskušanje III. faze pri odraslih v starosti 60 let ali več za dokaz superiornosti cepiva Efluelda v primerjavi s standardnim odmerkom štirivalentnega cepiva proti gripi (QIV-SD) za vse seve, in sicer z



določitvijo geometrične sredine titrov (GST) hemaglutininske inhibicije (HAI) po 28 dneh pri odraslih v starosti od 60 do 64 let in v starosti 65 let ali več.

V celoti so 1.539 odraslih (760 v starosti od 60 do 64 let in 779 v starosti 65 let ali več) randomizirali za prejetje enega odmerka cepiva Efluelda ali enega odmerka QIV-SD.

**Preglednica 2: Študija 2<sup>a</sup>: Analize superiornosti cepiva Efluelda v primerjavi s QIV-SD glede na GST protiteles HAI pri odraslih v starosti od 60 do 64 let in v starosti 65 let ali več, celotni nabor za analizo**

Sev gripe	Odrasli, stari od 60 do 64 let			Izpolnjena vnaprej določena merila superiornosti <sup>c</sup>	Odrasli, stari 65 let ali več			Izpolnjena vnaprej določena merila superiornosti <sup>c</sup>
	GST		Razmerje GST		GST		Razmerje GST	
	EFLUELDA N <sup>b</sup> = 376-377 (95 % IZ)	QIV-SD N <sup>b</sup> = 377 (95 % IZ)	EFLUELDA nad QIV-SD (95 % IZ)		EFLUELDA N <sup>b</sup> = 392 (95 % IZ)	QIV-SD N <sup>b</sup> = 381 (95 % IZ)	EFLUELDA nad QIV-SD (95 % IZ)	
<b>A (H1N1)</b>	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
<b>A (H3N2)</b>	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
<b>B1 (Victoria)</b>	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
<b>B2 (Yamagata)</b>	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

<sup>a</sup> NCT04024228

<sup>b</sup> N je število udeležencev, za katere so bili na voljo podatki o zadevnem opazovanem dogodku.

<sup>c</sup> Superiornost je veljala za potrjeno, če je bila spodnja meja dvostranskega 95-odstotnega IZ za razmerje GST med skupinama (QIV-HD/QIV-SD) > 1 za vsak sev in v vsaki starostni skupini.

Sklepi za cepivo Efluelda so narejeni na podlagi rezultatov o učinkovitosti in uspešnosti cepiva TIV-HD, glede na to, da je bila pri odraslih v starosti 65 let ali več (QHD00013) dokazana statistično primerljiva imunogenost med cepivom TIV- HD in cepivom Efluelda, pri odraslih v starosti od 60 do 64 let pa so ugotovili podobne imunske odzive kot pri odraslih v starosti 65 let ali več (QHD00011).

Poleg tega je cepivo Efluelda izzvalo imunski odziv, ki je bil pri odraslih v starosti od 60 do 64 let in odraslih v starosti 65 let ali več 28 dni po cepljenju za vse 4 virusne seve superioren odzivom na QIV- SD.

#### Ključna klinična učinkovitost (FIM12)

FIM12 je bilo multicentrično, dvojno slepo preskušanje učinkovitosti v ZDA in Kanadi; odrasle, stare 65 let ali več, so (v razmerju 1:1) randomizirali ali na prejemanje cepiva TIV-HD ali cepiva s standardnim odmerkom. Študijo so izvajali v dveh sezonah gripe (2011-2012 in 2012-2013) za oceno pojavljanja laboratorijsko potrjene gripe, ki jo je povzročil kateri koli tip/podtip virusa gripe, v povezavi z gripi podobno boleznijo (ILI – *influenza-like illness*) kot primarnim opazovanim dogodkom.

Preiskovance so z aktivnim in pasivnim nadzorom spremljali glede pojava bolezni dihal; nadzor se je začel 2 tedna po cepljenju in je trajal približno 7 mesecev. Po epizodi respiratorne bolezni so bili za analizo odvzeti nazofaringealni brisi; izračunani so bili deleži zbolelih in učinkovitost cepiva.

Izpolnjeno je bilo predhodno določeno merilo statistične superiornosti za primarni opazovani dogodek (spodnja meja 2-stranskega 95-odstotnega intervala zaupanja za učinkovitost cepiva za cepivo TIV-HD v primerjavi s cepivom s standardnim odmerkom > 9,1 %).

**Preglednica 3: Relativna učinkovitost cepiva za preprečitev gripi podobne bolezni<sup>a</sup> pri odraslih, starih ≥ 65 let**

	<b>Cepivo s povečano količino antigena</b> N <sup>b</sup> = 15892 n <sup>c</sup> (%)	<b>Cepivo s standardnim odmerkom</b> N <sup>b</sup> = 15911 n <sup>c</sup> (%)	<b>Relativna učinkovitost % (95 % IZ)</b>
Laboratorijsko potrjena gripa, <sup>d</sup> ki jo je povzročil:			
- <b>Kateri koli tip/podtip<sup>e</sup></b>	227 (1,43)	300 (1,89)	24,2 (9,7; 36,5)
- <b>Sevi virusov, podobni tistim v cepivu</b>	73 (0,46)	113 (0,71)	35,3 (12,4; 52,5)

<sup>a</sup>Pojav vsaj enega od naslednjih dihalnih simptomov: vnetja žrela, kašlja, nastajanja sputuma, piskajočega ali težkega dihanja sočasno z vsaj enim od naslednjih sistemskih znakov ali simptomov: telesno temperaturo > 37,2 °C, mrzlico, utrujenostjo, glavoboli in mialgijo.

<sup>b</sup>N je število cepljenih preiskovancev v naboru za analizo po-protokolu za analizo učinkovitosti.

<sup>c</sup>n je število preiskovancev, ki so imeli laboratorijsko potrjeno v protokolu opredeljeno gripi podobno bolezen.

<sup>d</sup>Laboratorijsko potrjeno: potrjeno s kulturo ali z verižno reakcijo s polimerazo.

<sup>e</sup>Primarni opazovani dogodek.

Študije uspešnosti (efektivnosti)

Randomizirana klinična preskušanja

Po gručah randomizirano, kontrolirano klinično preskušanje v domovih za starejše v ZDA je v sezoni gripe 2013-2014 ocenilo relativni učinek cepiva TIV-HD v primerjavi s cepivom proti gripi s standardnim odmerkom pri 53.008 osebah sprejetih v bolnišnico.

V sezoni 2013-2014 se je pojavnost sprejemov v bolnišnico zaradi dihalnih vzrokov (primarni cilj) značilno zmanjšala v ustanovah, v katerih so varovanci prejeli cepivo TIV-HD, v primerjavi z ustanovami, v katerih so prejeli cepiva proti gripi s standardnim odmerkom, in sicer za 12,7 % (prilagojeno razmerje tveganja [ARR – *adjusted risk ratio*] 0,873, 95 % IZ od 0,776 do 0,982, p = 0,023). Poleg tega je cepivo TIV-HD glede sekundarnih opazovanih dogodkov zmanjšalo sprejeme v bolnišnico zaradi pljučnice za 20,9 % (ARR 0,791, 95 % IZ: od 0,267 do 0,953, p = 0,013) in sprejeme v bolnišnico zaradi vseh vzrokov za 8 % (ARR 0,915, 95 % IZ: od 0,863 do 0,970, p = 0,0028).

Opazovalne študije

Več retrospektivnih študij je v teku 8 sezon gripe in pri več kot 24 milijonih oseb, starih 65 let ali več, potrdilo superiorno zaščito s cepivom TIV-HD v primerjavi s cepivi proti gripi s standardnim odmerkom, kar zadeva zaplete gripe, kot sta pljučnica in sprejem v bolnišnico zaradi gripe (13,4 % (95 % IZ: od 7,3 % do 19,2 %, p < 0,001)), sprejeme v bolnišnico zaradi kardiorespiratornih vzrokov (17,9 % (95 % IZ: od 14,9 % do 20,9 %, p < 0,001)) in sprejeme v bolnišnico zaradi vseh vzrokov (8,1 % (95 % IZ: od 5,9 % do 10,3 %, p < 0,001)); se pa vpliv med sezonami lahko razlikuje.

Sočasna uporaba z mRNK-cepivom proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi)

V opisni, odprti klinični študiji (NCT04969276) so zdrave odrasle, stare 65 let ali več, razdelili v tri skupine: 1. skupina je prejela samo cepivo Efluelda (N = 92), 2. skupina je prejela cepivo Efluelda sočasno z raziskovalnim požitvenim 100-mikrogramskim odmerkom mRNK-cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) vsaj 5 mesecev po drugem odmerku osnovnega zaporedja cepljenja, 3. skupina (N = 104) pa je prejela le raziskovalni 100-mikrogramski požitveni odmerek mRNK-cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi).

Sočasna uporaba ni spremenila imunskega odziva na cepivo proti gripi, merjenega s preizkusom inhibicije hemaglutinacije (HAI). Ob sočasni uporabi so bili doseženi podobni odzivi na mRNK-cepivo proti COVID-19, ocenjeni s testom za dokazovanje protiteles IgG proti proteinu bodice (anti-spike IgG assay) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij lokalnega prenašanja in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Cepivo Efluelda ni bilo ovrednoteno glede karcinogenosti ali mutagenosti in tudi ne glede toksičnih učinkov na razvoj in sposobnost razmnoževanja.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

- izotonična raztopina natrijevega klorida s fosfatnim pufrom
  - natrijev klorid
  - natrijev dihidrogenfosfat
  - natrijev hidrogenfosfat
  - voda za injekcije
- oktksinol-9

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Ker študij kompatibilnosti ni na voljo, se tega cepiva ne sme mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

1 leto

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2-8 °C). Ne zamrzujte. Brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

0,7 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) brez igle, opremljeni z batom (bromobutilna guma) in zaporko na konici – pakiranja po 1, 5 ali 10.

0,7 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z ločeno iglo, opremljeni z batom (bromobutilna guma) in zaporko na konici – pakiranja po 1, 5 ali 10.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo je treba cepivo pustiti, da doseže sobno temperaturo.

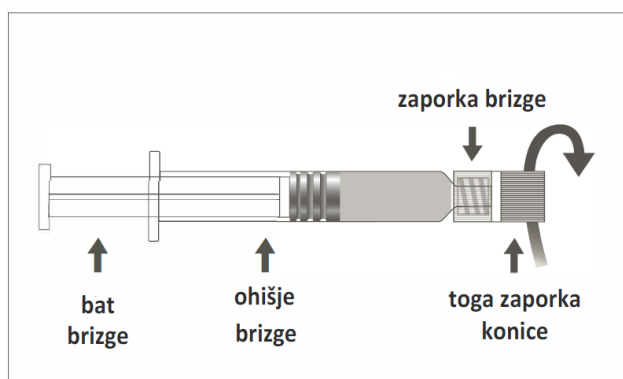
Pred uporabo pretresite.

Cepivo je treba pred uporabo pregledati, da ne vsebuje delcev in ni obarvano, kadar koli raztopina in vsebnik to dopuščata. Če je prisotno kar koli od tega, se cepiva ne sme uporabiti.

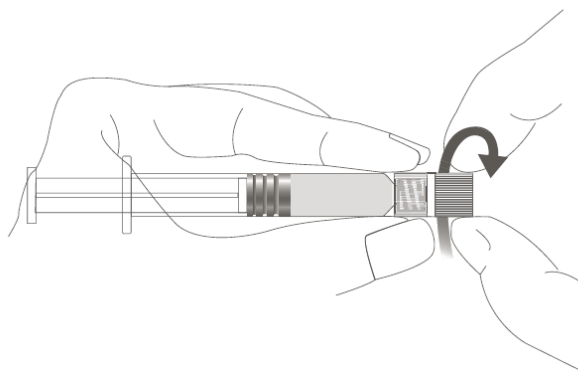
### Priprava za dajanje

Napolnjena injekcijska brizga je lahko opremljena z nastavkom Luer Lock s togo zaporko na konici (slika A) ali z mehko zaporko na konici (slika B). Brizgo s suspenzijo za injiciranje je treba pred dajanjem vizualno pregledati. V primeru kakršnih koli tujih delcev, puščanja, prezgodnje aktivacije bata ali pokvarjenega tesnila konice, napolnjeno injekcijsko brizgo zavržite.

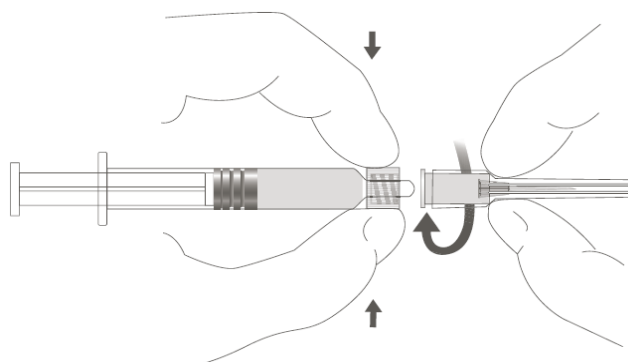
#### Slika A: Brizga Luer Lock s togo zaporko na konici



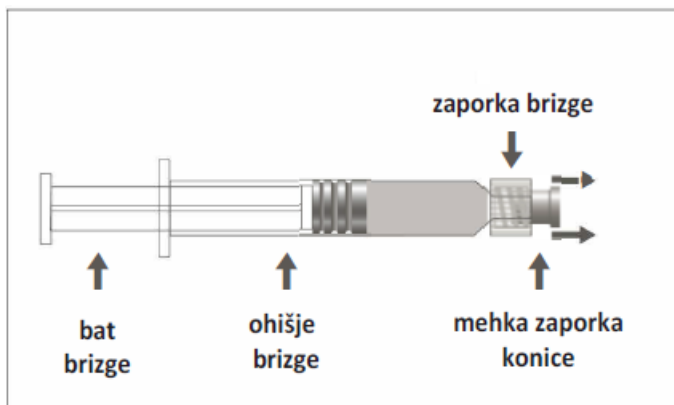
**1. korak:** Z eno roko držite zaporko brizge (izogibajte se držanju bata ali ohišja brizge) in odvijte zaporko na konici tako, da jo zavrtite v nasprotni smeri urinega kazalca.



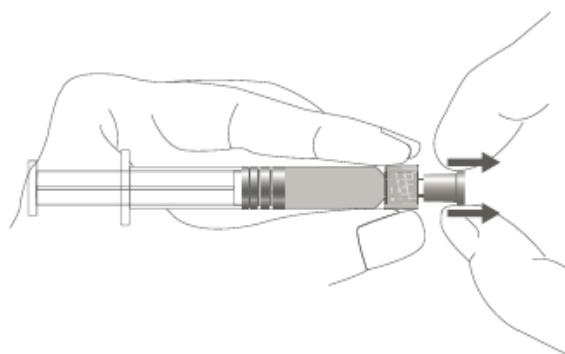
**2. korak:** Iglo pritrdite na brizgo tako, da iglo nežno obrnete v smeri urinega kazalca, dokler ne začutite rahlega upora.



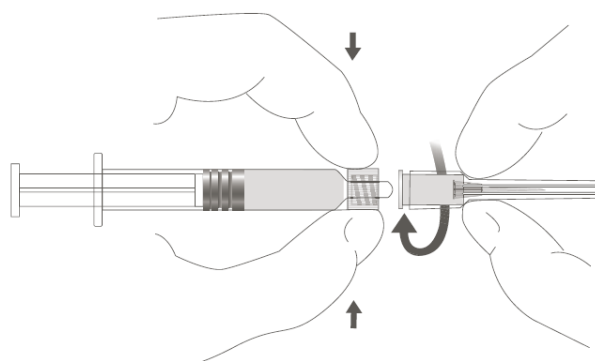
**Slika B: Brizga Luer Lock z mehko zaporko na konici**



**1. korak:** Z eno roko držite zaporko brizge (izogibajte se držanju bata ali ohišja brizge) in potegnite zaporko s konice brizge.



**2. korak:** Iglo pritrdite na brizgo tako, da iglo nežno obrnete v smeri urinega kazalca, dokler ne začutite rahlega upora.



Brizga je namenjena samo enkratni uporabi in je ni dovoljeno ponovno uporabiti. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SANOFI PASTEUR; 14 Espace Henry Vallée; 69007 Lyon – Francija

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02752/001-006

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z  
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 12. 10. 2020

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

21.08.2023