

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Efluelda Tetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, 60 mikrogramów HA/szczep

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Wirus grypy (inaktywowany, rozszczepiony) następujących szczepów*:

A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-podobny szczep (A/Victoria/4897/2022, IVR-238)
..... 60 mikrogramów HA**

A/Thailand/8/2022 (H3N2)-podobny szczep (A/California/122/2022, SAN-022)
..... 60 mikrogramów HA**

B/Austria/1359417/2021-podobny szczep (B/Michigan/01/2021, typ dziki)
..... 60 mikrogramów HA**

B/Phuket/3073/2013-podobny szczep (B/Phuket/3073/2013, typ dziki)
..... 60 mikrogramów HA**

w dawce 0,7 ml

* namnożony w zarodkach kurzych

** hemaglutynina

Szczepionka jest zgodna z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) dla półkuli północnej oraz z zaleceniami Unii Europejskiej na sezon 2024/2025.

Szczepionka Efluelda Tetra może zawierać pozostałości jaj, takie jak albumina jaja kurzego, formaldehyd które są stosowane podczas procesu wytwarzania (patrz punkt 4.3).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Po delikatnym wstrząśnięciu szczepionka Efluelda Tetra jest bezbarwną, opalizującą cieczą.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka Efluelda Tetra jest wskazana do czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie.

Zastosowanie szczepionki Efluelda Tetra powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień przeciw grypie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli w wieku 60 lat i starsi: jedna dawka 0,7 ml.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność szczepionki Efluelda Tetra u dzieci w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone.

Sposób podawania

Preferowanym sposobem podania tej szczepionki jest podanie domięśniowe, chociaż można ją również podawać podskórnice.

Zalecanym miejscem podania domięśniowego jest mięsień naramienny. Szczepionki nie należy wstrzykiwać w okolice pośladkową ani w miejsca, gdzie mogą przebiegać nerwy obwodowe.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego
Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na którykolwiek składnik, który może być obecny w ilościach śladowych, taki jak pozostałość jaja (albumina jaja kurzego, białka kurze) i formaldehyd.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Tak jak przy wszystkich szczepionkach podawanych we wstrzyknięciach, konieczne jest zapewnienie właściwego leczenia i nadzoru medycznego na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

W żadnym przypadku nie wolno podawać szczepionki Efluelda Tetra donaczyniowo.

Szczepienie należy przełożyć u pacjentów z ostrą chorobą przebiegającą z gorączką do czasu ustąpienia gorączki.

Jeśli w ciągu 6 tygodni po jakimkolwiek uprzednim szczepieniu przeciw grypie wystąpił zespół Guillain-Barré (GBS), to decyzja o podaniu szczepionki Efluelda Tetra powinna być podjęta po rozważeniu potencjalnych korzyści i możliwego ryzyka.

Tak jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, ta szczepionka powinna zostać podana ostrożnie osobom z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może u nich wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.

Omdlenie (zastąpienie) może wystąpić po, lub nawet przed jakimkolwiek szczepieniem, jako psychogenna odpowiedź na ukłucie igłą. Ważne jest aby wdrożyć procedury zapobiegające zranieniu w wyniku omdleń a także aby móc kontrolować reakcje omdleniowe.

U pacjentów z wrodzonym lub nabytym upośledzeniem odporności odpowiedź immunologiczna może być niewystarczająca.

Tak jak w przypadku każdej szczepionki, szczepionka ta może nie chronić wszystkich zaszczepionych osób.

Ta szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podanie szczepionki Efluelda Tetra z dawką przypominającą szczepionki przeciw COVID-19 zawierającej 100 µg mRNA (zmodyfikowany nukleozyd/elasomera) zostało ocenione u ograniczonej liczby pacjentów w opisowym badaniu klinicznym (patrz punkty 4.8 oraz 5.1).

Jeśli szczepionka Efluelda Tetra ma zostać podana w tym samym czasie co inne szczepionki we wstrzyknięciu, szczepionki należy podać w oddzielne kończyny.

Należy zauważyć, że przy każdym jednoczesnym podaniu szczepionek działania niepożądane mogą być nasilone.

Odpowiedź immunologiczna może być osłabiona, jeżeli pacjent poddany jest leczeniu immunosupresyjnemu.

Po podaniu szczepionki przeciw grypie obserwowano występowanie fałszywie dodatnich wyników testów serologicznych z użyciem metody ELISA do wykrywania przeciwciał przeciw wirusowi HIV1, wirusowi zapaleniu wątroby typu C, a szczególnie przeciw wirusowi HTLV1. Wyniki z użyciem metody ELISA można zweryfikować stosując techniki Western Blot. Przejściowe fałszywie dodatnie reakcje mogą być wywołane obecnością przeciwciał klasy IgM, które powstały w odpowiedzi na szczepionkę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Szczepionka Efluelda Tetra jest wskazana do stosowania wyłącznie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych.

Szczepionka Efluelda Tetra nie była oceniana klinicznie u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Ciąża

Inaktywowane szczepionki przeciw grypie o standardowej dawce (15 mikrogramów hemaglutyniny każdego szczepu wirusa na dawkę) mogą być podane we wszystkich okresach ciąży. Większy zbiór danych dotyczący bezpieczeństwa stosowania jest dostępny dla drugiego i trzeciego trymestru, w porównaniu z pierwszym trymestrem. Dane z całego świata dotyczące stosowania inaktywowanych szczepionek przeciw grypie o standardowej dawce nie wskazują na żadne niepożądane objawy u płodu i matki związane ze szczepionką. Jednakże dane dotyczące stosowania u kobiet w ciąży szczepionek zawierających w każdej dawce 60 mikrogramów hemaglutyniny każdego szczepu wirusa są ograniczone.

Karmienie piersią

Szczepionka Efluelda Tetra może być stosowana podczas karmienia piersią. Opierając się na

doświadczeniu ze szczepionkami o standardowej dawce, nie przewiduje się żadnego wpływu na niemowlęta karmione piersią.

Płodność

Szczepionka Efluelda Tetra nie była oceniana w badaniach wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Efluelda Tetra nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Informacje o działaniach niepożądanych oparte są na danych pochodzących z dwóch badań klinicznych ze szczepionką Efluelda Tetra oraz na doświadczeniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu wysokodawkowej trójwalentnej szczepionki przeciw grypie (rozszczepiony wirion, inaktywowanej) (TIV-HD).

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Efluelda Tetra oceniono w analizie zbiorczej danych z dwóch badań klinicznych (QHD00013 i QHD00011), w których 2549 osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych otrzymało szczepionkę Efluelda Tetra (378 osób dorosłych w wieku od 60 do 64 lat oraz 2171 osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u uczestników badania, po podaniu szczepionki Efluelda Tetra były: ból w miejscu wstrzyknięcia (42,6%), ból mięśni (23,8%), ból głowy (17,3%) i złe samopoczucie (15,6%). Większość tych reakcji wystąpiła i ustąpiła w ciągu trzech dni po szczepieniu. Nasilenie większości z tych reakcji było łagodne do umiarkowanego.

Działania niepożądane występowały na ogół rzadziej u uczestników badań w wieku 65 lat i starszych niż u uczestników w wieku 60 do 64 lat.

Reaktogenność szczepionki Efluelda Tetra była nieznacznie zwiększona w porównaniu ze szczepionką o standardowej dawce, ale nie zaobserwowano większych różnic w jej nasileniu.

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Efluelda Tetra (QIV-HD) oceniano w badaniu opisowym (QHD00028) w którym uczestnicy otrzymali QIV-HD jednocześnie z dawką przypominającą szczepionki przeciw COVID-19 zawierającej 100 µg mRNA (zmodyfikowany nukleozyd) (n=100), tylko szczepionkę QIV-HD (n=92) lub tylko dawką przypominającą szczepionki przeciw COVID-19 zawierającej 100 µg mRNA (zmodyfikowany nukleozyd) (n=104). Częstość oraz nasilenie miejscowych i ogólnych działań niepożądanych była podobna u osób, którym podano jednocześnie szczepionkę QIV-HD i dopuszczoną do obrotu szczepionkę mRNA przeciw COVID-19 oraz u osób, którym podano tylko dawkę przypominającą dopuszczonej do obrotu szczepionki mRNA przeciw COVID-19.

b. Tabela zestawienie działań niepożądanych

Poniższe dane podsumowują częstość występowania działań niepożądanych, które odnotowano po podaniu szczepionki Efluelda Tetra oraz działań niepożądanych zgłoszonych podczas badania klinicznego i po wprowadzeniu do obrotu TIV-HD (oznaczono * w poniższej tabeli).

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania zgodnie z następującą konwencją:

Bardzo często ($\geq 1/10$);

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE	CZĘSTOŚĆ
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie	Bardzo często
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, gorączka ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), dreszcze	Często
Świąd w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie	Niezbyt często
Oslabienie	Rzadko
Ból w klatce piersiowej	Częstość nieznana *
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Bóle mięśni	Bardzo często
Oslabienie mięśni ^a	Niezbyt często
Ból stawów, ból kończyn	Rzadko
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Ból głowy	Bardzo często
Ospałość ^a	Niezbyt często
Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, parastezje	Rzadko
Zespół Guillain-Barré (GBS), drgawki, drgawki gorączkowe, zapalenie rdzenia (w tym zapalenie mózgu i rdzenia i poprzeczne zapalenie rdzenia), porażenie twarzy (porażenie Bella), zapalenie nerwu wzrokowego/neuropatia, zapalenie nerwu barkowego, omdlenie (krótco po szczepieniu)	Częstość nieznana *
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Małopłytkowość, limfadenopatia	Częstość nieznana *
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Kaszel, ból jamy ustnej i gardła	Niezbyt często
Nieżyt nosa	Rzadko
Duszność, świszczący oddech, ucisk w gardle	Częstość nieznana *
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Nudności, wymioty, niestrawność ^a , biegunka	Niezbyt często
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Świąd, pokrzywka, nocne poty, wysypka	Rzadko

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE	CZĘSTOŚĆ
Anafilaksja, inne reakcje alergiczne/nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy)	Częstość nieznana *
Zaburzenia naczyniowe	
Zaczerwienienie	Rzadko
Zapalenie naczyń, rozszerzenie naczyń krwionośnych	Częstość nieznana *
Zaburzenia ucha i błędnika	
Zawroty głowy (zaburzenia równowagi, wirowanie)	Rzadko
Zaburzenia oka	
Przekrwienie oka	Rzadko

* Niestrawność, ospałość oraz osłabienie mięśni były obserwowane podczas podawania szczepionki TIV-HD w badaniu QHD00013.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano przypadki podania dawki większej niż zalecana dla TIV-HD związanych z nieumyślnym podaniem u osób poniżej 60 lat z powodu błędnie zastosowanego produktu leczniczego. Gdy zgłaszano działania niepożądane, informacje były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa TIV-HD.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciw grypie, kod ATC: J07BB02.

Zaleca się coroczne szczepienie przeciw grypie, ponieważ odporność w ciągu roku po szczepieniu spada a krążące szczepy wirusa grypy zmieniają się z roku na rok.

Efekty farmakodynamiczne

Immunogenność - QHD00013

Randomizowane, aktywnie kontrolowane, zmodyfikowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III zostało przeprowadzone w USA u osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych.

Celem było wykazanie niemiejszej skuteczności szczepionki Efluelda Tetra względem TIV-HD oceniając średnią geometryczną mian przeciwciał anty-HA (ang. *HAI (hemagglutinin inhibition) geometric mean antibody titer (GMT)*) w dniu 28. oraz odsetek serokonwersji.

W sumie 2670 osób dorosłych w wieku 65 lat zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej jedną dawkę szczepionki Efluelda Tetra lub jedną dawkę TIV-HD (jedną z dwóch szczepionek porównawczych różniących się składem [TIV-HD1 lub TIV-HD2]); w składzie każdej TIV-HD był szczep B, który odpowiadał jednemu z dwóch szczepów B zawartych w szczepionce Efluelda Tetra (szczep B linii Yamagata lub szczep B linii Victoria).

Wyniki immunogenności podsumowano poniżej w Tabeli 1.

Tabela 1: Badanie 1^a: Analiza odpowiedzi immunologicznej (nie niższej) wywołanej przez szczepionkę Efluelda Tetra w stosunku do odpowiedzi immunologicznej wywołanej przez TIV-HD uwzględniając średnie geometryczne mian przeciwciał anty-HA (GMT) po szczepieniu i odsetek serokonwersji u dorosłych w wieku 65 lat i starszych, analiza według protokołu

Szczep grypy	GMT			Stosunek GMT	Odsetek serokonwersji ^b			Różnica w odsetkach serokonwersji	Spełniono ustalone kryteria braku niższości (ang. <i>Pre-defined Noninferiority Criteria</i>) ^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 =430 (95% CI)		Efluelda Tetra vs 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)	Tak
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)	Tak
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)	Tak
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)	Tak

^a NCT03282240

^b Odsetki serokonwersji: Dla uczestników z mianem przeciwciał przed szczepieniem <10 (1/rozcieńczenie), odsetek uczestników z mianem przeciwciał po szczepieniu ≥40 (1/rozcieńczenie) oraz dla uczestników z mianem przeciwciał przed szczepieniem ≥10 (1/rozcieńczenie), odsetek badanych z ≥ czterokrotnym wzrostem miana przeciwciał porównując przed i po szczepieniu.

^c N to liczba zaszczepionych uczestników z dostępnymi danymi dla danego immunologicznego punktu końcowego

^d TIV-HD1 zawierał A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) i B/Brisbane/60/2008 (B1, linia Victoria).

^e TIV-HD2 zawierał A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) i B/Phuket/3073/2013 (B2, linia Yamagata).

^f Ustalane kryterium równoważności dla odsetków serokonwersji: dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności (CI) różnicy w odsetkach serokonwersji (Efluelda Tetra minus TIV-HD) wynosi > -10%. Ustalane kryterium równoważności dla stosunku średnich geometrycznych poszczególnych mian przeciwciał (ang. *GMT ratio*): dolna granica 95% CI stosunku średnich geometrycznych poszczególnych mian przeciwciał (Efluelda Tetra podzielona przez TIV-HD) wynosi > 0,667.

§ Dla porównania szczepu A, TIV-HD1 i TIV-HD2 połączono w grupę TIV-HD w celu porównania ze szczepionką Efluelda Tetra.

Szczepionka Efluelda Tetra była równie immunogenna jak TIV-HD uwzględniając średnie geometryczne mian przeciwciał (GMT) oraz odsetki serokonwersji dla wspólnych szczepów wirusa grypy. Ponadto szczepionka Efluelda Tetra wywołała lepszą odpowiedź immunologiczną wobec dodatkowego szczepu B w porównaniu z odpowiedzią immunologiczną wywołaną przez TIV-HD, która nie zawierała odpowiadającego szczepu B.

Wnioskuje się zatem o porównywalnych wynikach skuteczności TIV-HD oraz szczepionki Efluelda Tetra, biorąc pod uwagę wykazanie statystycznie porównywalnej immunogenności między TIV-HD a szczepionką Efluelda Tetra.

QHD00011

Randomizowane, aktywnie kontrolowane, zmodyfikowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III przeprowadzono w Europie z udziałem osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych, w celu wykazania wyższości szczepionki Efluelda Tetra nad szczepionką QIV-SD dla wszystkich szczepów, oceniając średnią geometryczną mian przeciwciał anty-HA (ang. *hemagglutinin inhibition, HAI, geometric mean antibody titer (GMT)*) w 28. dniu u osób dorosłych w wieku od 60 do 64 lat oraz w wieku 65 lat i starszych.

Łącznie 1539 osób dorosłych (760 osób dorosłych w wieku od 60 do 64 lat oraz 779 dorosłych w wieku 65 lat i starszych) zostało losowo przydzielonych do grup otrzymujących jedną dawkę szczepionki Efluelda Tetra albo jedną dawkę QIV-SD.

Tabela 2: Badanie 2^a: Analiza wyższości odpowiedzi immunologicznej wywołanej przez szczepionkę Efluelda Tetra w stosunku do odpowiedzi immunologicznej wywołanej przez QIV-SD uwzględniając średnie geometryczne mian przeciwciał anty-HA (GMT) po szczepieniu u osób dorosłych w wieku od 60 do 64 lat oraz u dorosłych w wieku 65 lat i starszych, pełna analiza

Szczep grypy	Osoby dorosłe w wieku od 60 do 64 lat			Spełniono ustalone kryteria wyższości (ang. <i>Pre-defined Superiority Criteria</i>) ^c	Osoby dorosłe w wieku 65 lat i starsi			Spełniono ustalone kryteria wyższości (ang. <i>Pre-defined Superiority Criteria</i>) ^c
	GMT		Stosunek GMT		GMT		Stosunek GMT	
	Efluelda Tetra N ^b =376-377 (95% CI)	QIV-SD N ^b =377 (95% CI)	Efluelda Tetra vs QIV-SD (95% CI)		Efluelda Tetra N ^b =392 (95% CI)	QIV-SD N ^b =381 (95% CI)	Efluelda Tetra vs QIV-SD (95% CI)	
A (H1N1)	471 (416 ; 533)	248 (217 ; 283)	1,90 (1,58 ; 2,28)	Tak	286 (250 ; 326)	162 (139 ; 190)	1,76 (1,44 ; 2,15)	Tak
A (H3N2)	303 (262 ; 350)	178 (154 ; 206)	1,70 (1,38 ; 2,08)	Tak	324 (281 ; 374)	151 (129 ; 176)	2,15 (1,74 ; 2,65)	Tak
B1 (Victoria)	497 (450 ; 548)	330 (297 ; 367)	1,51 (1,30 ; 1,74)	Tak	405 (366 ; 447)	262 (236 ; 291)	1,55 (1,34 ; 1,79)	Tak

B2 (Yamagata)	766 (690 ; 849)	433 (391 ; 480)	1,77 (1,53 ; 2,04)	Tak	536 (485 ; 592)	305 (274 ; 340)	1,76 (1,52 ; 2,03)	Tak
--------------------------	-----------------------	-----------------------	--------------------------	-----	-----------------------	-----------------------	--------------------------	-----

^a NCT04024228

^b N to liczba uczestników badania, dla których są dostępne dane dla rozważanego punktu końcowego

^c Wyższość była stwierdzana, jeśli dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności (CI) stosunku średnich geometrycznych poszczególnych mian przeciwciał (GMTs) między grupami (QIV-HD/QIV-SD) była >1 dla każdego szczepu i dla każdej grupy wiekowej

Wnioskuje się zatem o porównywalnych wynikach skuteczności TIV-HD oraz szczepionki Efluelda Tetra, biorąc pod uwagę wykazanie statystycznie porównywalnej immunogenności między TIV-HD a szczepionką Efluelda Tetra, u osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych (QHD00013) oraz zbliżonych odpowiedziach immunologicznych u osób dorosłych w wieku od 60 do 64 lat oraz u dorosłych wieku 65 lat i starszych (QHD00011).

Ponadto, szczepionka Efluelda Tetra wywołała silniejszą odpowiedź immunologiczną, w porównaniu do odpowiedzi immunologicznej wywołanej przez QIV-SD dla wszystkich 4 szczepów wirusa 28 dni po szczepieniu, u osób dorosłych w wieku od 60 do 64 lat oraz u osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych.

Kluczowa skuteczność kliniczna (FIM12)

FIM12 było wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniem skuteczności przeprowadzonym w USA i Kanadzie, w którym dorośli w wieku 65 lat i starsi zostali losowo przydzieleni (1:1) do grup otrzymujących TIV-HD lub szczepionkę o standardowej dawce. Badanie przeprowadzono w dwóch sezonach grypowych (2011-2012 i 2012-2013), aby ocenić występowanie potwierdzonej laboratoryjnie grypy wywołanej przez dowolny typ/podtyp wirusa grypy, w powiązaniu z chorobą grypopodobną (ILI) jako pierwszorzędowy punktem końcowym.

Uczestników monitorowano pod kątem występowania choroby układu oddechowego zarówno poprzez aktywny, jak i bierny nadzór przez około 7 miesięcy rozpoczynając 2 tygodnie po szczepieniu. W przypadku epizodu choroby układu oddechowego pobierano próbki wymazów z nosogardzieli do analizy; obliczono wskaźniki zapadalności oraz skuteczność szczepionki. Wstępnie określone kryterium wyższości statystycznej dla pierwszorzędowego punktu końcowego (dolna granica dwustronnego 95% CI skuteczności szczepionki w przypadku TIV-HD w stosunku do szczepionki o standardowej dawce > 9,1%) zostało spełnione.

Tabela 3: Względna skuteczność szczepionki w zapobieganiu chorobie grypopodobnej^a u dorosłych w wieku ≥ 65 lat

	Szczepionka o dużej dawce N^b=15892 n^c (%)	Szczepionka o standardowej dawce N^b=15911 n^c (%)	Względna Skuteczność % (95% CI)
Potwierdzona laboratoryjnie ^d grypa wywołana przez:			
- którykolwiek typ/podtyp^e	227 (1,43)	300 (1,89)	24,2 (9,7; 36,5)
- Szczepy wirusa podobne do tych zawartych w szczepionce	73 (0,46)	113 (0,71)	35,3 (12,4; 52,5)

^a Występowanie co najmniej jednego z następujących objawów ze strony układu oddechowego: ból gardła, kaszel, wydzielanie płwociny, świszczący oddech lub trudności w oddychaniu; jednocześnie z co najmniej jednym z następujących objawów ogólnych: temperatura $>37,2^{\circ}\text{C}$, dreszcze, zmęczenie, bóle głowy lub ból mięśni

^b N to liczba zaszczepionych uczestników w analizie według protokołu, w celu oceny skuteczności

^c n to liczba uczestników ze zdefiniowaną w protokole chorobą grypopodobną potwierdzoną laboratoryjnie

^d Potwierdzone laboratoryjnie: potwierdzone hodowlą wirusa lub reakcją łańcuchową hodowli lub reakcją łańcuchową polimerazy

^e Pierwszorzędowy punkt końcowy

Badania skuteczności

Randomizowane badania kliniczne

W grupowo randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym w domach opieki w USA oceniono względną skuteczność TIV-HD względem szczepionki przeciw grypie o standardowej dawce podczas hospitalizacji wśród 53008 osób w sezonie grypowym 2013-2014.

W sezonie 2013-2014 częstość przyjęć do szpitala z powodu chorób układu oddechowego (główny cel) została znacznie zmniejszona w placówkach, w których mieszkańcy otrzymali TIV-HD w porównaniu z tymi, którzy otrzymali szczepionki przeciw grypie o standardowej dawce, o 12,7% (skorygowany współczynnik ryzyka [ang. *adjusted risk ration* - ARR] 0,873, 95% CI 0,776 do 0,982, $p = 0,023$). Co więcej, w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych, zastosowanie TIV-HD zmniejszyło liczbę przyjęć do szpitala z powodu zapalenia płuc o 20,9% (ARR 0,791, 95% CI: 0,267 do 0,953, $p = 0,013$) i przyjęć do szpitala ze wszystkich przyczyn o 8% (ARR 0,915, 95% CI: 0,863 do 0,970, $p = 0,0028$).

Badania obserwacyjne

Kilka badań retrospektywnych, ponad 8 sezonów grypowych oraz ponad 24 miliony osób w wieku 65 lat i starszych, potwierdziło lepszą ochronę zapewnianą przez TIV-HD, w porównaniu ze szczepionkami w standardowej dawce, przed powikłaniami po grypie takimi jak zapalenie płuc i hospitalizacja z powodu grypy (13,4% (95% CI: 7,3% do 19,2%, $p < 0,001$)), hospitalizacje z przyczyn sercowo-oddechowych 17,9% (95% CI: 14,9% do 20,9%, $p < 0,001$) i hospitalizacje ze wszystkich przyczyn 8,1% (95% CI: 5,9% do 10,3%, $p < 0,001$); chociaż wpływ może się różnić w zależności od sezonu.

Jednoczesne podanie ze szczepionką mRNA przeciw COVID-19 (zmodyfikowany nukleozyd)

W opisowym badaniu otwartym (NCT04969276) zdrowi dorośli w wieku 65 lat i starsi zostali podzieleni na trzy grupy: grupa 1 otrzymała tylko szczepionkę Efluelda Tetra (N=92), grupa 2 otrzymała szczepionkę Efluelda Tetra jednocześnie z dawką przypominającą szczepionki przeciw COVID-19 zawierającej 100 μg mRNA (zmodyfikowany nukleozyd) co najmniej 5 miesięcy po drugiej dawce cyklu szczepienia podstawowego (N=100), grupa 3 otrzymała tylko dawkę przypominającą szczepionki przeciw COVID-19 zawierającej 100 μg mRNA (zmodyfikowany nukleozyd).

Jednoczesne podanie szczepionek nie spowodowało różnic w odpowiedzi immunologicznej na szczepionkę przeciw grypie mierzonej testem hamowania hemaglutynacji (ang. *hemagglutination inhibition assay*, HAI). Jednoczesne podanie szczepionek skutkowało podobnymi odpowiedziami na szczepionkę mRNA przeciw COVID-19 badanymi testem na obecność przeciwciał IgG przeciw białku S (ang. *an anti-spike IgG assay*) (patrz punkt 4.5 oraz 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących tolerancji miejscowej oraz toksyczności po podaniu wielokrotnym nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Szczepionka Efluelda Tetra nie była oceniana pod kątem działania rakotwórczego lub mutagennego, nie badano także toksyczności rozwojowej i reprodukcyjnej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

- Roztwór izotonicznego chlorku sodu buforowany fosforanem sodu
 - Chlorek sodu
 - Jednozasadowy fosforan sodu
 - Dwuzasadowy fosforan sodu
 - Woda do wstrzykiwań
- Octoxynol-9

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

12 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,7 ml zawiesiny w ampułko-strzykawce (szkło typu I) z zatyczką tłoka (guma bromobutyłowa) i nasadką.

Opakowanie po 1, 5 lub 10 ampułko-strzykawek bez igły.

Opakowanie po 1, 5 lub 10 ampułko-strzykawek z osobną igłą (igłami) (stal nierdzewna).

Opakowanie po 1 lub 10 ampułko-strzykawek z osobną igłą (igłami) (stal nierdzewna) z osłoną zabezpieczającą (poliwęglan).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem szczepionka powinna osiągnąć temperaturę pokojową.

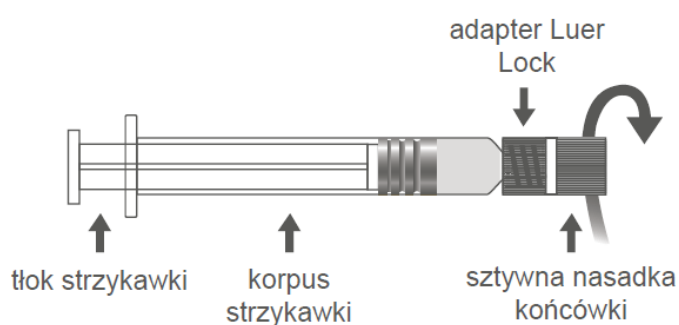
Wstrząsnąć przed użyciem.

Przed podaniem szczepionki należy sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i (lub) przebarwień, o ile pozwala na to roztwór i pojemnik. W przypadku zaobserwowania którejkolwiek z tych zmian wyglądu, szczepionki nie należy podawać.

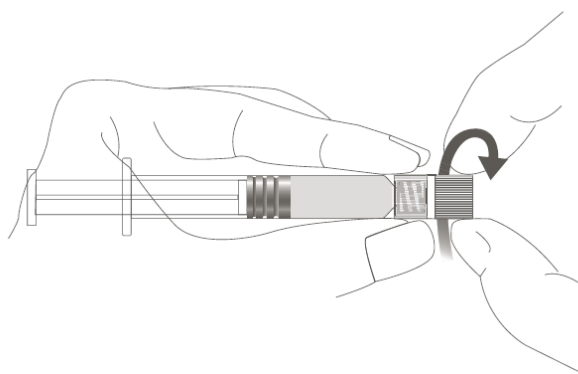
Przygotowanie do podania

Ampułko-strzykawkę może być dostarczana z końcówką Luer Lock ze sztywną nasadką, ang. Rigid Tip Cap (Rycina A) lub z miękką nasadką, ang. Soft Tip Cap (Rycina D). Przed podaniem zawiesina do wstrzykiwań w strzykawkę powinna zostać oceniona wzrokowo. W przypadku jakichkolwiek obcych cząstek stałych, wycieku, przedwczesnego użycia tłoka lub uszkodzenia uszczelnienia końcówki Luer Lock, ampułko-strzykawkę należy wyrzucić.

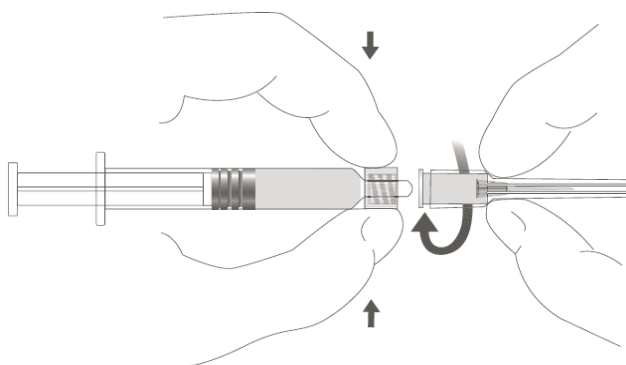
Rycina A: Strzykawkę z końcówką Luer Lock ze sztywną nasadką końcówki, ang. Rigid Tip Cap:



Krok 1: Trzymając adapter Luer Lock w jednej ręce (należy unikać trzymania tłoka lub korpusu strzykawkii), odkręcić nasadkę końcówki Luer Lock przekrecając ją.

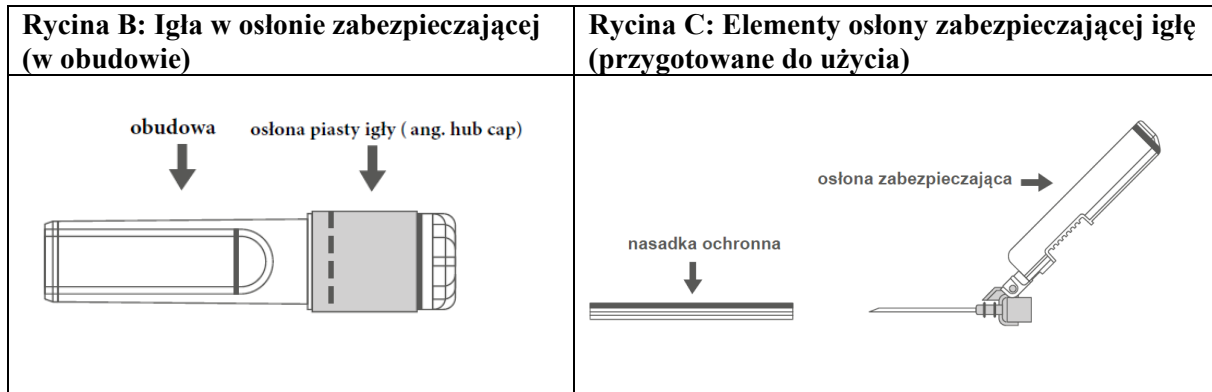


Krok 2: Aby zamocować igłę do strzykawkii, należy delikatnie wkręcić ją w adapter Luer Lock strzykawkii, aż do wycucia lekkiego oporu.



Instrukcja dotycząca użycia igły w osłonie zabezpieczającej z ampulko-strzykawką z końcówką Luer Lock:

Należy wykonać powyższe Kroki 1 oraz 2, aby przygotować strzykawkę z końcówką Luer Lock i igłą do przymocowania.

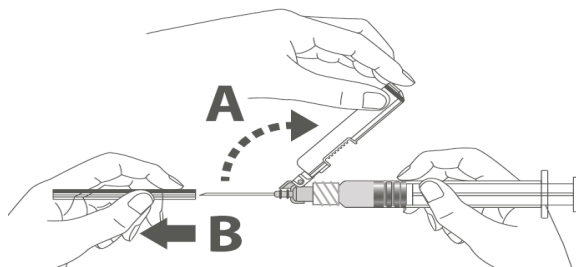


Krok 3: Zdjąć obudowę igły. Igła jest zabezpieczona osłoną zabezpieczającą i nasadką ochronną.

Krok 4:

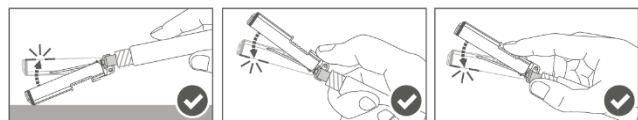
A: Odsunąć osłonę zabezpieczającą od igły w kierunku korpusu strzykawki pod pokazanym kątem.

B: Zdjąć nasadkę ochronną.

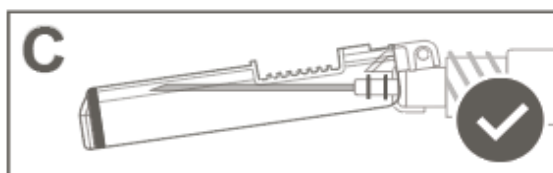


Step 5: Po wstrzyknięciu zablokować (aktywować) osłonę zabezpieczającą, stosując jedną z trzech (3) przedstawionych technik obsługi **jedną ręką**: aktywacja na płaskiej powierzchni, kciukiem lub palcem wskazującym.

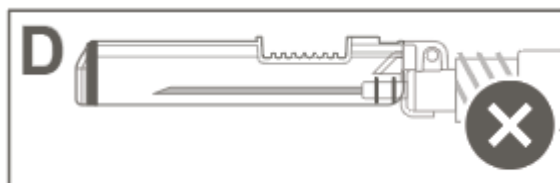
Uwaga: Aktywacja jest potwierdzona słyszalnym i (lub) wyczuwalnym "kliknięciem".



Krok 6: Sprawdzić wzrokowo działanie osłony zabezpieczającej. Osłona zabezpieczająca powinna być **całkowicie zablokowana (aktywowana)**, jak pokazano na rysunku C.

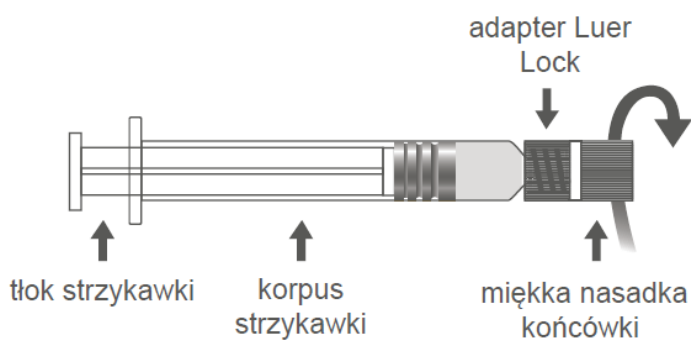


Rysunek D pokazuje, że osłona zabezpieczająca **NIE jest całkowicie zablokowana (nie jest aktywowana)**.

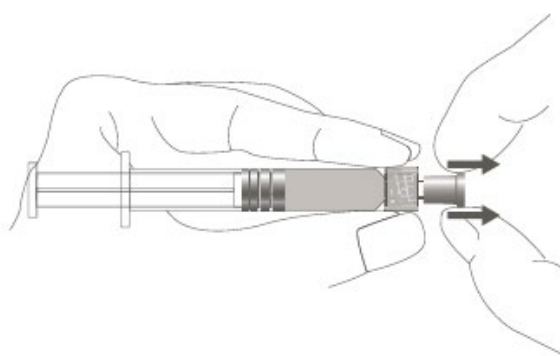


Ostrzeżenie: Nie należy próbować odblokować (dezaktywować) urządzenia zabezpieczającego poprzez wypychanie igły z osłony zabezpieczającej.

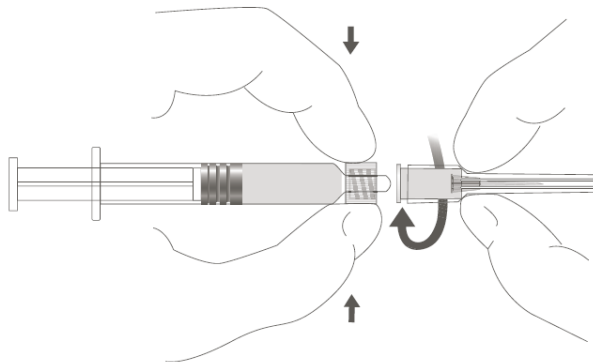
Rycina D: Strzykawka z końcówką Luer Lock z miękką nasadką końcówki, ang. Soft Tip Cap:



Krok 1: Trzymając adapter Luer Lock w jednej ręce (należy unikać trzymania tłoka lub korpusu strzykawki), zdjąć nasadkę końcówki Luer Lock.



Krok 2: Aby zamocować igłę do strzykawki, należy delikatnie wkręcić ją w adapter Luer Lock strzykawki, aż do wycucia lekkiego oporu.



Strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia i nie może być ponownie wykorzystana. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon, Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25997

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2020-09-02

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2024