

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

EFLUELDA, ενέσιμο εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα  
Τετραδύναμο αντιγριπικό εμβόλιο (σε τμήματα - split virion, αδρανοποιημένο), 60  
μικρογραμμάρια HA/στέλεχος

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ιός της γρίπης (αδρανοποιημένος, σε τμήματα - split virion) από τα ακόλουθα στελέχη\*:

A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-προσομοιάζον στέλεχος (A/Michigan/45/2015 X-275)..60 mcg HA\*\*

A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-προσομοιάζον στέλεχος (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 IVR-186).....60 mcg HA\*\*

B/Colorado/6/2017-προσομοιάζον στέλεχος (B/Maryland/15/2016 BX-69A) .....60 mcg HA\*\*

B/Phuket/3073/2013-προσομοιάζον στέλεχος (B/Phuket/3073/2013 άγριου τύπου).....60 mcg HA\*\*

Ανά δόση 0,7 ml

\* καλλιεργημένα σε γονιμοποιημένα αυγά όρνιθας

\*\* αιμοσυγκολλητίνη

Το εμβόλιο αυτό είναι σύμφωνο με τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας/Π.Ο.Υ. (για το Βόρειο Ημισφαίριο) και την απόφαση της Ευρωπαϊκής Ένωσης/Ε.Ε. για την εμβολιαστική περίοδο 2018/2019.

Το Efluelda μπορεί να περιέχει ίχνη αυγών, όπως ωαλβουμίνη, φορμαλδεΰδη τα οποία χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο εναιώρημα, σε προγεμισμένη σύριγγα

Το Efluelda, μετά από ήπια ανακίνηση, είναι ένα άχρωμο ιριδίζον υγρό.

## **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Efluelda ενδείκνυται για την ενεργητική ανοσοποίηση σε ενήλικες ηλικίας 65 ετών και άνω για πρόληψη από τη γρίπη.

Η χρήση του Efluelda πρέπει να είναι σύμφωνη με τις επίσημες συστάσεις για τον εμβολιασμό κατά της γρίπης.

### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

#### Δοσολογία

Σε ενήλικες ηλικίας 65 ετών και άνω: μία δόση των 0,7 ml.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Efluelda σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

#### Τρόπος χορήγησης

Η προτιμώμενη οδός χορήγησης για αυτό το εμβόλιο είναι η ενδομυϊκή, αν και μπορεί επίσης να χορηγηθεί υποδόρια.

Η προτιμώμενη θέση για ενδομυϊκή ένεση είναι ο δελτοειδής μυς. Το εμβόλιο δεν πρέπει να ενίεται στη γλουτιαία περιοχή ή σε περιοχές όπου μπορεί να υπάρχει κορμός σημαντικού νεύρου.

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην Παράγραφο 6.1 ή σε οποιοδήποτε συστατικό που μπορεί να υπάρχει σε ίχνη, όπως αυγά (ωαλβουμίνη, πρωτεΐνες όρνιθας) και φορμαλδεΰδη.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### *Ιχνηλασιμότητα*

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγηθέντος φαρμάκου πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια.

Όπως συνιστάται για όλα τα ενέσιμα εμβόλια, θα πρέπει να υπάρχει πάντα διαθέσιμη άμεση θεραπευτική αγωγή και παρακολούθηση για την περίπτωση αναφυλακτικής αντίδρασης μετά από τη χορήγηση του εμβολίου.

Το Efluelda δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να χορηγείται ενδοαγγειακά.

Ο εμβολιασμός πρέπει να αναβάλλεται σε ασθενείς με οξεία εμπύρετη ασθένεια μέχρι να υποχωρήσει ο πυρετός.

Αν έχει παρουσιαστεί σύνδρομο Guillain-Barré (GBS) εντός 6 εβδομάδων από προηγούμενο εμβολιασμό έναντι της γρίπης, η απόφαση χορήγησης του Efluelda θα πρέπει να βασίζεται σε προσεκτική εξέταση των πιθανών οφελών και κινδύνων.

Όπως με άλλα εμβόλια χορηγούμενα ενδομυϊκά, το εμβόλιο θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε άτομα με θρομβοπενία ή αιμορραγική νόσο, καθώς μετά από ενδομυϊκή χορήγηση σε αυτά τα άτομα ενδέχεται να προκύψει αιμορραγία.

Συγκοπή (λιποθυμία) μπορεί να συμβεί μετά, ή ακόμη και πριν από οποιονδήποτε εμβολιασμό, ως ψυχολογική αντίδραση στη βελόνα της ένεσης. Είναι απαραίτητο να υπάρχουν διαδικασίες ώστε να αποφευχθεί τραυματισμός από λιποθυμίες και να αντιμετωπιστούν οι αντιδράσεις αυτές.

Η αντισωματική απάντηση σε ασθενείς με ενδογενή ή ιατρογενή ανοσοκαταστολή πιθανόν να είναι ανεπαρκής.

Όπως με οποιοδήποτε εμβόλιο, μπορεί να μην επιτευχθεί προστατευτική ανοσολογική ανταπόκριση σε όλους τους εμβολιασθέντες.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων, ούτε υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την αξιολόγηση της ταυτόχρονης χορήγησης του Efluelda με άλλα εμβόλια.

Εάν είναι απαραίτητη η χορήγηση του Efluelda ταυτόχρονα με άλλο(-α) ενέσιμο(-α) εμβόλιο(-α), η ανοσοποίηση θα πρέπει να διενεργείται σε ξεχωριστά άκρα.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να ενταθούν με οποιαδήποτε συγχορήγηση.

Η ανοσολογική απάντηση πιθανόν να είναι μειωμένη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

Μετά από τον αντιγριπικό εμβολιασμό, έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε ορολογικές δοκιμασίες με τη μέθοδο ELISA, η οποία χρησιμοποιείται για την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του HIV1, της Ηπατίτιδας C και ιδιαίτερα του HTLV1. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η κατάλληλη δοκιμασία Western Blot για την επιβεβαίωση ή μη των αποτελεσμάτων της μεθόδου ELISA. Οι παροδικές ψευδώς θετικές αντιδράσεις πιθανόν να οφείλονται σε μια μη ειδική IgM απάντηση που προκαλείται από το εμβόλιο της γρίπης.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Το Efluelda προορίζεται για χρήση μόνο σε ενήλικες ηλικίας 65 ετών και άνω.

Το Efluelda δεν έχει αξιολογηθεί κλινικά σε έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες.

### Κύηση

Αδρανοποιημένα εμβόλια γρίπης καθιερωμένης δόσης (15 mcg αιμοσυγκολλητίνη κάθε στελέχους ιού ανά δόση) μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε όλα τα στάδια της κύησης. Περισσότερα δεδομένα για την ασφάλεια είναι διαθέσιμα για το δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο της κύησης, σε σύγκριση με το πρώτο τρίμηνο. Τα στοιχεία από την παγκόσμια χρήση των αδρανοποιημένων αντιγριπικών εμβολίων καθιερωμένης δόσης δεν υποδεικνύουν κάποια ανεπιθύμητη έκβαση στο έμβρυο και τη μητέρα που να αποδίδεται στο εμβόλιο. Ωστόσο, δεδομένα σχετικά με τη χρήση του αντιγριπικού εμβολίου υψηλής δόσης (60 mcg αιμοσυγκολλητίνη κάθε στελέχους ιού ανά δόση) σε έγκυες γυναίκες είναι περιορισμένα.

### Θηλασμός

Το Efluelda μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

### Γονιμότητα

Το Efluelda δεν έχει αξιολογηθεί για πιθανές επιδράσεις στην ανθρώπινη γονιμότητα.

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Efluelda δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, αν αισθάνεστε αδιαθεσία ή ζάλη, δεν είναι φρόνιμο να οδηγήσετε.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### α. Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πληροφορίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται σε δεδομένα που προέρχονται από μία κλινική δοκιμή με το Efluelda και στην κλινική εμπειρία και τα στοιχεία μετά την κυκλοφορία του τριδύναμου αντιγριπικού εμβολίου (σε τμήματα, αδρανοποιημένο) υψηλής δόσης.

Η ασφάλεια του Efluelda αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο, τροποποιημένη διπλά τυφλή κλινική μελέτη Φάσης III που διεξήχθη στις ΗΠΑ, στην οποία 2.670 ενήλικες ηλικίας άνω των 65 ετών έλαβαν μία δόση (0,7 ml) Efluelda ή τριδύναμου αντιγριπικού εμβολίου (σε τμήματα, αδρανοποιημένο) υψηλής δόσης. Η ανάλυση ασφάλειας περιλάμβανε 1.777 άτομα που έλαβαν Efluelda, 443 άτομα που έλαβαν τριδύναμο αντιγριπικό εμβόλιο (σε τμήματα, αδρανοποιημένο) υψηλής δόσης και 450 άτομα που έλαβαν τριδύναμο αντιγριπικό εμβόλιο (σε τμήματα, αδρανοποιημένο) υψηλής δόσης συμπεριλαμβανομένων των ατόμων που έλαβαν το εναλλακτικό B στέλεχος γρίπης.

Οι συχνότερα αναφερόμενες αντιδράσεις μετά τη χορήγηση του Efluelda ήταν άλγος στη θέση ένεσης (41,3%), μυαλγία (22,7%), κεφαλαλγία (14,4%) και αίσθημα κακουχίας (13,2%). Η πλειοψηφία αυτών των αντιδράσεων παρουσιάστηκαν και υποχώρησαν εντός τριών ημερών από τον εμβολιασμό.

Η αντιδραστικότητα του τετραδύναμου αντιγριπικού εμβολίου υψηλής δόσης (QIV-HD) είναι ελαφρώς αυξημένη σε σύγκριση με το τετραδύναμο αντιγριπικό εμβόλιο καθιερωμένης δόσης.

## β. Κατάλογος των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Τα δεδομένα που ακολουθούν συνοψίζουν τις συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν μετά τον εμβολιασμό με Eflueda κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής QHD00013 (1.777 ενήλικες 65 ετών και άνω) και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης και της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία με το τριδύναμο εμβόλιο γρίπης (σε τμήματα, αδρανοποιημένο) υψηλής δόσης (σημειώνονται με \* στον παρακάτω πίνακα).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται σύμφωνα με τις ακόλουθες κατηγορίες συχνότητας:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )

Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ )

Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ )

Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )

Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

<b>ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ</b>	<b>ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ</b>
<b>Γενικές Διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης</b>	
Άλγος της θέσης ένεσης, αίσθημα κακουχίας	Πολύ συχνή
Ερύθημα της θέσης ένεσης, οίδημα, σκλήρυνση, μώλωπες, Ρίγη	Συχνή
Πυρετός ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ), κνησμός στη θέση ένεσης, εξασθένιση	Όχι συχνή
Κόπωση	Σπάνια
Θωρακικό άλγος	Μη γνωστή*
<b>Διαταραχές του Μυοσκελετικού Συστήματος και του Συνδετικού Ιστού</b>	
Μυαλγία	Πολύ συχνή
Μυϊκή αδυναμία	Όχι συχνή
Αρθραλγία, άλγος στα άκρα	Σπάνια
<b>Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος</b>	
Κεφαλαλγία	Πολύ συχνή
Λήθαργος	Όχι συχνή
Ζάλη	Σπάνια
Σύνδρομο Guillain-Barré (GBS), σπασμοί, εμπύρετοι σπασμοί, μυελίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλομυελίτιδας και της εγκάρσιας μυελίτιδας), παράλυση προσωπικού νεύρου (παράλυση του Bell), οπτική νευρίτιδα/νευροπάθεια, βραχιόνια νευρίτιδα, συγκοπή (λίγο μετά τον εμβολιασμό), παραισθησία	Μη γνωστή*
<b>Διαταραχές του Αιμοποιητικού και του Λεμφικού Συστήματος</b>	
Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια	Μη γνωστή*
<b>Διαταραχές του Αναπνευστικού Συστήματος, του Θώρακα και του Μεσοθωράκιου</b>	
Βήχας	Όχι συχνή
Δύσπνοια, συριγμός, συσφιγκτικό αίσθημα στο λαιμό, άλγος στοματοφάρυγγα και ρινόρροια	Μη γνωστή*
<b>Διαταραχές του Γαστρεντερικού</b>	
Διάρροια, ναυτία, δυσπεψία	Όχι συχνή
Έμετος	Σπάνια
<b>Διαταραχές του Ανοσοποιητικού Συστήματος</b>	
Νυχτερινοί ιδρώτες, εξάνθημα	Όχι συχνή

<b>ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ</b>	<b>ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ</b>
Κνησμός, κνίδωση	Σπάνια
Αναφυλαξία, άλλες αλλεργικές αντιδράσεις/αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος)	Μη γνωστή*
<b>Αγγειακές Διαταραχές</b>	
Εξάψεις	Σπάνια
Αγγειίτιδα, αγγειοδιαστολή	Μη γνωστή*
<b>Διαταραχές του Ωτός και του Λαβυρίνθου</b>	
Ίλιγγος	Όχι συχνή
<b>Οφθαλμικές Διαταραχές</b>	
Οφθαλμική υπεραίμια	Μη γνωστή*

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ.: +30 213 2040380/337

Φαξ: +30 210 6549585 Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Περιπτώσεις χορήγησης παραπάνω της μίας συνιστώμενης δόσης έχουν αναφερθεί με το τριδύναμο εμβόλιο γρίπης (σε τμήματα, αδρανοποιημένο) υψηλής δόσης, που σχετίζονται με ακούσια χρήση στον πληθυσμό κάτω των 65 ετών λόγω ιατρικού λάθους. Στις περιπτώσεις που αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, οι πληροφορίες ήταν σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφαλείας του τριδύναμου εμβολίου γρίπης (σε τμήματα, αδρανοποιημένο) υψηλής δόσης.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιγριπικό εμβόλιο, κωδικός ATC: J07BB02.

Συνιστάται ο ετήσιος εμβολιασμός έναντι της γρίπης διότι η ανοσία κατά τη διάρκεια του έτους μετά τον εμβολιασμό εξασθενεί καθώς και γιατί τα στελέχη του ιού της γρίπης αλλάζουν από έτος σε έτος.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

## Ανοσογονικότητα

### QHD00013

Η QHD00013 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο, τροποποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή φάσης ΙΙΙ που διεξήχθη στις Η.Π.Α. σε ενήλικες ηλικίας 65 ετών και άνω.

Ο σκοπός της μελέτης ήταν να καταδειχθεί η μη κατωτερότητα του Efluelda έναντι του τριδύναμου εμβολίου γρίπης (σε τμήματα, αδρανοποιημένο) υψηλής δόσης, βάσει της αξιολόγησης των ΗΑΙ (αναστολή αιμοσυγκολλητίνης) Μέσων Γεωμετρικών Τίτλων (GMTs) την Ημέρα 28 και των αντίστοιχων ποσοστών ορομετατροπής.

Ένα σύνολο 2.670 ενηλίκων από την ηλικία των 65 ετών τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε μία δόση Efluelda είτε μία δόση τριδύναμου εμβολίου γρίπης (σε τμήματα, αδρανοποιημένο) υψηλής δόσης (ένα από τα δύο σκευάσματα του συγκριτικού εμβολίου [TIV-HD1 ή TIV-HD2]). Κάθε τριδύναμο εμβόλιο υψηλής δόσης περιείχε ένα στέλεχος Β που αντιστοιχεί σε ένα από τα δύο στελέχη Β στο Efluelda (είτε ένα στέλεχος Β του γένους Yamagata είτε ένα στέλεχος Β του γένους Victoria).

Τα αποτελέσματα ανοσογονικότητας του Efluelda στη μελέτη QHD00013 συνοψίζονται παρακάτω στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1: Μελέτη 1<sup>η</sup> : Αναλύσεις της μη κατωτερότητας του Efluelda σε σχέση με το TIV-HD βάσει των GMTs των αντισωμάτων ΗΑΙ (hemagglutination-inhibition antibodies) και των ποσοστών ορομετατροπής μετά τον εμβολιασμό σε ενήλικες 65 ετών και άνω, σύμφωνα με το σύνολο ανάλυσης κατά το πρωτόκολλο**

Στέλεχος γρίπης	GMT			GMT Αναλογία <sup>α</sup>	Ποσοστό Ορομετατροπής <sup>β</sup>			Διαφορά Ποσοστών ορομετατροπής	Πληρούμενα Προκαθορισμένα Κριτήρια Μη κατωτερότητας <sup>γ</sup>
	QIV-HD N <sup>γ</sup> =1679-1680 (95% CI)	TIV-HD1 <sup>δ</sup> (B1 Victoria) N <sup>γ</sup> =423 (95% CI)	TIV-HD2 <sup>ε</sup> (B2 Yamagata a) N <sup>γ</sup> =430 (95% CI)	QIV-HD έναντι TIV-HD (95% CI)	QIV-HD N <sup>γ</sup> =1668-1669 (95% CI)	TIV-HD1 <sup>δ</sup> (B1 Victoria) N <sup>γ</sup> =420-421 (95% CI)	TIV-HD2 <sup>ε</sup> (B2 Yamagata) N <sup>γ</sup> =428 (95% CI)	QIV-HD μείον TIV-HD (95% CI)	
<b>A (H1N1)<sup>ζ</sup></b>	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)	Ναι
<b>A (H3N2)<sup>ζ</sup></b>	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)	Ναι
<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)	Ναι
<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)	Ναι

<sup>α</sup> NCT03282240

<sup>β</sup> Ποσοστά Ορομετατροπής: Για άτομα με τίτλο προ-εμβολιασμού <10 (1/dil), αναλογία ατόμων με τίτλο μετα-εμβολιασμού ≥40 (1/dil) και για άτομα με τίτλο προ-εμβολιασμού ≥10 (1/dil), αναλογία ατόμων με ≥4-φορές αύξηση του τίτλου πριν τον εμβολιασμό σε σχέση με τον τίτλο μετά τον εμβολιασμό.

<sup>γ</sup> N είναι ο αριθμός των εμβολιασμένων συμμετεχόντων με διαθέσιμα στοιχεία για την αναφερόμενη ανοσολογική παράμετρο

<sup>δ</sup> Το TIV-HD1 περιείχε A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) και B/Brisbane/60/2008 (B1, Victoria lineage).

<sup>ε</sup> Το TIV-HD2 περιείχε A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) και B/Phuket/3073/2013 (B2, Yamagata lineage).

<sup>στ</sup> Προκαθορισμένο κριτήριο μη κατωτερότητας για τα ποσοστά ορομετατροπής: το κατώτερο όριο του αμφίπλευρου 95% CI της διαφοράς των ποσοστών ορομετατροπής (Efluelda μείον Τριδύναμο Εμβόλιο Γρίπης (σε τμήματα, αδρανοποιημένο) υψηλής δόσης) είναι >-10%. Το προκαθορισμένο κριτήριο μη κατωτερότητας για την αναλογία GMT: το κατώτερο όριο του 95% CI της αναλογίας GMT (Efluelda διαιρούμενο με το τριδύναμο εμβόλιο γρίπης (σε τμήματα, αδρανοποιημένο) υψηλής δόσης) είναι >0,667.

<sup>ς</sup> Για τη σύγκριση του στελέχους A, τα TIV-HD1 και TIV-HD2 συγκεντρώθηκαν σε μια ομάδα TIV-HD για σύγκριση με το Efluelda.

Το Efluelda ήταν τόσο ανοσογονικό όσο το τριδύναμο εμβόλιο γρίπης (σε τμήματα, αδρανοποιημένο) υψηλής δόσης για τους GMTs και τα ποσοστά ορομετατροπής για τα κοινά στελέχη γρίπης. Επιπλέον, το Efluelda προκάλεσε ανώτερη ανοσολογική απάντηση σε ό,τι αφορά στο πρόσθετο στέλεχος B από την ανοσολογική απάντηση που προκάλεσε το τριδύναμο εμβόλιο γρίπης (σε τμήματα, αδρανοποιημένο) υψηλής δόσης που δεν περιέχει το αντίστοιχο στέλεχος B.

Συνεπώς, τα δεδομένα αποτελεσματικότητας του τριδύναμου εμβολίου γρίπης (σε τμήματα, αδρανοποιημένο) υψηλής δόσης συνάγεται ότι ισχύουν και για το Efluelda, δεδομένης της απόδειξης της στατιστικά συγκρίσιμης ανοσογονικότητας μεταξύ του τριδύναμου εμβολίου γρίπης (σε τμήματα, αδρανοποιημένο) υψηλής δόσης και του Efluelda στη μελέτη QHD00013.

#### Κύρια μελέτη κλινικής αποτελεσματικότητας (FIM12)

Η FIM12 ήταν μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή μελέτη αποτελεσματικότητας που διεξήχθη στις Η.Π.Α. και τον Καναδά στην οποία ενήλικες ηλικίας 65 ετών και άνω τυχαιοποιήθηκαν (1:1) ώστε να λάβουν το τριδύναμο εμβόλιο γρίπης (σε τμήματα, αδρανοποιημένο) υψηλής δόσης ή ένα εμβόλιο καθιερωμένης δόσης. Η μελέτη διεξήχθη σε δύο περιόδους γρίπης (2011-2012 και 2012-2013) για να αξιολογηθεί η εμφάνιση εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης που προκλήθηκε από οποιονδήποτε τύπο ιού γρίπης/υπότυπο γρίπης, σε συσχέτιση με γριπώδη συνδρομή (ILI) ως το πρωτεύον τελικό σημείο.

Οι συμμετέχοντες παρακολουθήθηκαν για την εμφάνιση αναπνευστικής νόσου μέσω ενεργητικής και παθητικής επιτήρησης, ξεκινώντας 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό για περίπου 7 μήνες. Μετά από ένα επεισόδιο αναπνευστικής νόσου, συλλέχθηκαν δείγματα ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος για ανάλυση και υπολογίστηκαν τα ποσοστά προσβολής και η αποτελεσματικότητα του εμβολίου. Ικανοποιήθηκε το προκαθορισμένο κριτήριο στατιστικής υπεροχής για το πρωτεύον τελικό σημείο (κατώτερο όριο του αμφίπλευρου 95% CI της αποτελεσματικότητας του εμβολίου υψηλής δόσης σε σχέση με το εμβόλιο καθιερωμένης δόσης > 9,1%).

#### **Πίνακας 2: Σχετική αποτελεσματικότητα του εμβολίου για την πρόληψη της γριπώδους συνδρομής<sup>α</sup> σε ενήλικες ≥ 65 ετών**

	<b>Εμβόλιο υψηλής δόσης N<sup>β</sup>=15892 n<sup>γ</sup> (%)</b>	<b>Εμβόλιο καθιερωμένης δόσης N<sup>β</sup>=15911 n<sup>γ</sup> (%)</b>	<b>Σχετική Αποτελεσματικότητα % (95% CI)</b>
Εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη <sup>δ</sup> που προκλήθηκε από:			
- <b>Οποιοδήποτε τύπο/υπότυπο<sup>ε</sup></b>	227 (1,43)	300 (1,89)	24,2 (9,7, 36,5)
- <b>Ιικά στελέχη παρόμοια με αυτά που περιέχονται</b>	73 (0,46)	113 (0,71)	35,3 (12,4, 52,5)



<b>στο εμβόλιο</b>			
--------------------	--	--	--

<sup>a</sup>Εμφάνιση τουλάχιστον ενός από τα ακόλουθα αναπνευστικά συμπτώματα: ερεθισμένος λαιμός, βήχας, παραγωγή πτυέλων, συριγμός ή δυσκολία στην αναπνοή, ταυτόχρονα με τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συστηματικά σημεία ή συμπτώματα: θερμοκρασία >37,2°C, ρίγη, κόπωση, κεφαλαλγίες ή μυαλγία

<sup>b</sup>N είναι ο αριθμός των εμβολιασμένων συμμετεχόντων στο σύνολο ανάλυσης κατά το πρωτόκολλο για τις αξιολογήσεις της αποτελεσματικότητας

<sup>γ</sup>n είναι ο αριθμός των συμμετεχόντων με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γριπώδη συνδρομή όπως ορίζεται βάσει πρωτοκόλλου

<sup>δ</sup>Εργαστηριακά επιβεβαιωμένη: επιβεβαιωμένη καλλιέργεια ή αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης

<sup>e</sup>Πρωτεύον τελικό σημείο μελέτης

## Μελέτες Αποτελεσματικότητας (effectiveness)

### Τυχαιοποιημένες Κλινικές Δοκιμές

Μια ομαδοποιημένη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική μελέτη οίκους ευγηρίας των Ηνωμένων Πολιτειών αξιολόγησε τη σχετική επίδραση του τριδύναμου εμβολίου γρίπης (σε τμήματα, αδρανοποιημένο) υψηλής δόσης έναντι του εμβολίου γρίπης της καθιερωμένης δόσης σε 53.008 νοσηλευόμενους ασθενούς κατά τη διάρκεια της περιόδου γρίπης 2013-2014.

Κατά τη διάρκεια της περιόδου 2013-2014, η συχνότητα εισαγωγών στο νοσοκομείο που σχετίζονταν με αναπνευστικά προβλήματα (πρωτεύον τελικό σημείο μελέτης) μειώθηκε σημαντικά στους οίκους όπου οι τρόφιμοι έλαβαν τριδύναμο εμβόλιο γρίπης (σε τμήματα, αδρανοποιημένο) υψηλής δόσης σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εμβόλια γρίπης καθιερωμένης δόσης, κατά 12,7% (προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου [ARR] 0,873, 95% CI 0,776 έως 0,982, p=0,023). Επιπλέον, σχετικά με τα δευτερεύοντα τελικά σημεία μελέτης, το τριδύναμο εμβόλιο γρίπης (σε τμήματα, αδρανοποιημένο) υψηλής δόσης μείωσε τις εισαγωγές στο νοσοκομείο από πνευμονία κατά 20,9% (ARR 0,791, 95% CI: 0,267 έως 0,953, p=0,013) και τις εισαγωγές στο νοσοκομείο από οποιαδήποτε αιτιολογία κατά 8% (ARR 0,915, 95% CI: 0,863 έως 0,970, p=0,0028).

### Μελέτες Παρατήρησης

Αρκετές αναδρομικές μελέτες, σε 8 περιόδους γρίπης και σε περισσότερα από 24 εκατομμύρια άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω, επιβεβαίωσαν την ανώτερη προστασία του τριδύναμου εμβολίου γρίπης (σε τμήματα, αδρανοποιημένο) υψηλής δόσης σε σύγκριση με τα εμβόλια γρίπης καθιερωμένης δόσης, κατά των επιπλοκών της γρίπης, όπως η πνευμονία και η νοσηλεία λόγω γρίπης (13,4% (95% CI: 7,3% έως 19,2%, p<0,001)), νοσηλείες λόγω καρδιο-αναπνευστικών νόσων 17,9% (95% CI: 14,9% έως 20,9%, p<0,001) και νοσηλεία με οποιαδήποτε αιτιολογία 8,1% (95% CI: 5,9% έως 10,3%, p<0,001), αν και η επίδραση μπορεί να διαφέρει ανά περίοδο.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοπικής ανοχής και τις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων.

Το Efluelda δεν έχει αξιολογηθεί για τυχόν καρκινογόνο ή μεταλλαξιογόνο δράση, ούτε για μελέτη αναπτυξιακής και αναπαραγωγικής τοξικότητας.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

- Ισοτονικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου ρυθμισμένο με φωσφορικό νάτριο
  - Χλωριούχο νάτριο, μονοβασικό φωσφορικό νάτριο
  - Διβασικό φωσφορικό νάτριο
  - Ύδωρ για ενέσιμα
- Οκτοξινόλη-9

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

12 μήνες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε τη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

0,7 ml εναιωρήματος σε προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) χωρίς βελόνα, με έμβολο πώμα (βρωμοβουτυλικό ελαστικό) και πώμα στην άκρη – συσκευασία 1, 5 ή 10 τεμαχίων.

0,7 ml εναιωρήματος σε προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με ξεχωριστή βελόνα, με έμβολο πώμα (βρωμοβουτυλικό ελαστικό) και πώμα στην άκρη – συσκευασία 1, 5 ή 10 τεμαχίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το εμβόλιο θα πρέπει να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση.

Ανακινήστε πριν από τη χρήση.

Τα εμβόλια θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για αιωρούμενα σωματίδια ή/και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση όποτε το διάλυμα και ο περιέκτης το επιτρέπουν. Εάν παρατηρηθεί οποιαδήποτε από αυτές τις συνθήκες, το εμβόλιο δεν θα πρέπει να χορηγηθεί.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:**

SANOFI PASTEUR, Lyon, Γαλλία

**Τοπικός Αντιπρόσωπος:**

BIANEΞ Α.Ε. – Οδός Τατοΐου, 146 71 Νέα Ερυθραία, Τηλ. 210 8009111

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**