

VALMISTEYHTEENVETO

Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Efluelda, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku
Nelivalenttinen influenssarokote (virusfragmentit, inaktivoitu), 60 mikrogrammaa HA / kanta

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Influenssavirus (inaktivoitu, fragmentoitu) seuraavista kannoista*:

Kannan A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09 kaltainen virus (A/Michigan/45/2015, NYMC X-275)60 mikrogrammaa HA

Kannan A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) kaltainen virus (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, IVR-186)60 mikrogrammaa HA**

Kannan B/Colorado/6/2017 kaltainen virus (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A)60 mikrogrammaa HA**

Kannan B/Phuket/3073/2013 kaltainen virus (B/Phuket/3073/2013, villityyppi).....60 mikrogrammaa HA**

0,7 ml:n annoksessa

* kasvatettu hedelmöitettyissä kananmunissa

** hemagglutiniini

Rokote on WHO:n suositusten (pohjoinen pallonpuolisko) ja EU:n päätöksen mukainen kaudelle 2018/2019.

Efluelda saattaa sisältää häviävän pieniä määriä kananmunaa, esim. ovalbumiinia, sekä formaldehydiä, joita on käytetty valmistusprosessissa (ks. kohta 4.3).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku
Efluelda on kevyen ravistamisen jälkeen väritön opaalinhohtoinen neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Efluelda on tarkoitettu vähintään 60-vuotiaiden aikuisten aktiiviseen immunisaatioon influenssataudin ennaltaehkäisemiseksi.

Efluelda-rokotteen käytön pitää perustua influenssarokotuksia koskeviin virallisiin suosituksiin.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vähintään 60-vuotiaat aikuiset: yksi 0,7 ml:n annos.

Pediatriset potilaat

Efluelda-rokotteen turvallisuutta ja tehokkuutta alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla ei ole varmistettu.

Antotapa

Tämä rokote on suositeltavaa antaa lihakseen, mutta se voidaan antaa myös ihon alle.

Suosittelava lihakseen annettavan injektion pistoskohta on hartialihaksen alue. Rokotetta ei saa injektoida pakaralan alueelle tai alueille, joissa saattaa olla suuri hermorunko.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai jollekin aineelle, josta rokotteesta saattaa olla jäämiä, kuten kananmunalle (ovalbumiinille tai kanan proteiineille) tai formaldehydille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Kuten aina injektoitavia rokotteita annettaessa, pitää asianmukaisen hoidon ja valvonnan olla helposti saatavilla rokotuksen jälkeen mahdollisesti ilmenevän anafylaktisen reaktion varalta.

Efluelda-rokotetta ei saa missään tapauksessa antaa suoneen.

Rokotusta on lykättävä potilailla, joilla on akuutti kuumesairaus, kunnes kuume on laskenut.

Jos henkilölle on ilmaantunut Guillain-Barrén oireyhtymä (GBS) kuuden viikon kuluessa minkä tahansa aiemman influenssarokotuksen jälkeen, Efluelda-rokotteen antamista koskevan päätöksen on perustuttava mahdollisten hyötyjen ja riskien huolelliseen arviointiin.

Kuten muita lihakseen injektoitavia rokotteita annettaessa, varovaisuutta on noudatettava rokotettaessa trombosytopeniaa tai verenvuotohäiriötä sairastavia henkilöitä, koska näillä henkilöillä saattaa ilmetä verenvuotoa lihasinjektioiden jälkeen.

Pyörtymistä voi ilmetä rokottamisen aikana tai jopa sitä ennen psyykkisperäisenä reaktiona neulainjektioon. Pyörtymisestä johtuvat vammat on estettävä ja tajunnanmenetykseen liittyviin reaktioihin on varauduttava varoimenpiteillä.

Vasta-ainevaste saattaa olla riittämätön henkilöillä, joilla on sisäsyntyinen tai hoidosta johtuva heikentynyt immuunivaste.

Kuten millä tahansa rokotteella, kaikilla rokotetuilla ei välttämättä muodostu taudilta suojaavaa vastetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, eikä ole saatavilla tietoja, joista voitaisiin arvioida Efluelda-rokotteen samanaikaista antoa muiden rokotteiden kanssa.

Jos Efluelda on tarpeen antaa samanaikaisesti toisen injektoitavan rokotteen tai rokotteiden kanssa, injektiot on annettava eri raajoihin.

On huomattava, että haittavaikutukset saattavat olla voimakkaampia samanaikaisen annon yhteydessä.

Immuunivaste saattaa heikentyä, jos potilas saa immunosuppressiivista lääkitystä.

Influenssarokotuksen jälkeen on esiintynyt vääriä positiivisia tuloksia serologisissa testeissä, joissa on käytetty ELISA-menetelmää HIV-1-, hepatiitti C- ja varsinkin HTLV1-vasta-aineiden määrittämiseksi. ELISA-menetelmällä saadut testitulokset on vahvistettava tai hylättävä asianmukaisella Western Blot -menetelmällä. Tilapäiset väärät positiiviset reaktiot saattavat johtua influenssarokotteen aikaansaamasta epäspesifisestä IgM-vasteesta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Efluelda on tarkoitettu vain vähintään 60-vuotiaille aikuisille.

Efluelda-rokotetta ei ole kliinisesti arvioitu raskaana olevilla tai imettävillä naisilla.

Raskaus

Inaktivoituja influenssarokotteita voidaan käyttää tavanomaisilla annoksilla (yhdessä annoksessa 15 mikrogrammaa hemagglutiniinia kustakin viruskannasta) raskauden kaikissa vaiheissa. Raskauden toiselle ja kolmannelle kolmannekselle on olemassa laajemmat turvallisuustiedot kuin ensimmäiselle kolmannekselle. Maailmanlaajuiset tiedot inaktivoitujen influenssarokotteiden käytöstä tavanomaisella annoksella eivät viittaa rokotteen aiheuttamiin haittatapahtumiin sikiöllä tai äidillä. On kuitenkin vain vähän tietoja sellaisten influenssarokotteiden käytöstä raskaana oleville naisille, joissa yksi annos sisältää 60 mikrogrammaa hemagglutiniinia kustakin viruskannasta.

Imetys

Efluelda-rokotetta voidaan käyttää imetyksen aikana. Tavanomaisilla annoksilla annetuista rokotteista saatujen kokemusten perusteella ei ole odotettavissa imeväisiin kohdistuvia vaikutuksia.

Hedelmällisyys

Efluelda-rokotteen mahdollisia vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Efluelda-rokotteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tiedot haittatapahtumista perustuvat kahdesta Efluelda-rokotetta koskevasta kliinisestä tutkimuksesta saatuihin tietoihin sekä kolmivalenttisesta korkea-annoksisesta influenssarokotteesta (virusfragmentit, inaktivoitu) (TIV-HD) kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatuihin kokemuksiin.

Efluelda-rokotteen turvallisuutta arvioitiin kahden kliinisen tutkimuksen (QHD00013 ja QHD00011) yhdistetyssä analyysissä, jossa 2 549 vähintään 60-vuotiasta aikuista (378 60–64-vuotiasta ja 2 171 vähintään 65-vuotiasta aikuista) sai Efluelda-rokotteen.

Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus rokotuksen jälkeen oli kipu injektiokohdassa, jota raportoitiin 42,6 %:lla tutkittavista, ja seuraavaksi yleisimmät olivat lihaskipu (23,8 %), päänsärky (17,3 %) ja

huonovointisuus (15,6 %). Useimmat näistä reaktioista ilmenivät ja hävisivät kolmen vuorokauden kuluessa rokottamisesta. Useimmat näistä reaktioista olivat voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikkeitä.

Kaiken kaikkiaan hättävää vaikutuksia ilmeni yleisesti ottaen harvemmin vähintään 65-vuotiailla kuin 60–64-vuotiailla tutkittavilla.

Efluenda-rokotteen reaktogeenisuus oli hieman lisääntynyt verrattuna tavanomaisen annoksen sisältävään rokotteeseen, mutta voimakkuudessa ei havaittu suurta eroa.

b. Hättävää vaikutustaulukko

Alla on esitetty yhteenveto esiintymistiheyksistä hättävää vaikutuksille, jotka kirjattiin Efluenda-rokotuksen jälkeen, sekä hättävää vaikutuksille, joita on ilmoitettu TIV-HD-rokotteen kliinisen kehittämisen aikana ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen (merkitty *):lla alla olevassa taulukossa).

Hättätapahtumat on luokiteltu seuraavien esiintymistiheyksien mukaan:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$);

yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);

harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$);

hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$);

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

HAITTAVAIIKUTUKSET	ESIINTYMISTIHEYYS
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat hättät</i>	
Kipu injektio kohdassa, injektio kohdan punoitus, huonovointisuus	Hyvin yleinen
Injektio kohdan turvotus, kovettuma injektio kohdassa, mustelma injektio kohdassa, kuume ($\geq 37,5\ ^\circ\text{C}$), vilunväristykset	Yleinen
Injektio kohdan kutina, väsymys	Melko harvinainen
Astenia	Harvinainen
Rintakipu	Tuntematon*
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Lihaskipu	Hyvin yleinen
Lihashäikkous ^a	Melko harvinainen
Nivelkipu, kipu raajoissa	Harvinainen
<i>Hermosto</i>	
Päänsärky	Hyvin yleinen
Letargia ^a	Melko harvinainen
Heitehuimaus, parestesia	Harvinainen
Guillain-Barrén oireyhtymä (GBS), kouristuskohtaukset, kuumekouristukset, myeliitti (mukaan lukien enkefalomyeliitti ja transversaalimyeliitti), kasvohalvaus (Bellin pareesi), näköhermotulehdus/neuropatia, hartiapunoksen hermotulehdus, pyörtyminen (pian rokottamisen jälkeen)	Tuntematon*

HAITTAVAIKUTUKSET	ESIINTYMISTIHEYS
<i>Veri ja imukudos</i>	
Trombosytopenia, lymfadenopatia	Tuntematon*
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Yskä, kipu suun ja nielun alueella	Melko harvinainen
Voimakas nuha	Harvinainen
Hengenahdistus, hengityksen vinkuminen, kuristava tunne kurkussa	Tuntematon*
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Pahoinvointi, oksentelu, dyspepsia ^a , ripuli	Melko harvinainen
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Kutina, urtikaria, yöhikoilu, ihottuma	Harvinainen
Anafylaksi, muut allergiset reaktiot tai yliherkkyysoireet (myös angioedeema)	Tuntematon*
<i>Verisuonisto</i>	
Punoitus	Harvinainen
Vaskuliitti, vasodilataatio	Tuntematon*
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	
Huimaus	Harvinainen
<i>Silmät</i>	
Silmän hyperemia	Harvinainen

^a Dyspepsiaa, letargiaa ja lihasteikkoutta todettiin TIV-HD-rokotteen käytön yhteydessä QHD00013-tutkimuksessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

TIV-HD-rokotteella on ilmoitettu tahattomaan käyttöön liittyviä tapauksia, joissa rokotetta on lääkitysvirheen vuoksi annettu suositeltua annosta suuremmalla annoksella alle 60-vuotiaille henkilöille. Ilmoitettujen haittavaikutusten tiedot olivat yhdenmukaiset TIV-HD-rokotteen tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Influenssarokote, ATC-koodi: J07BB02.

Vuosittainen influenssarokotteen ottaminen on suositeltavaa, koska immunitetti heikkenee vuoden aikana rokottamisen jälkeen ja koska liikkeellä olevat influenssaviruskannat vaihtuvat vuosittain.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Immunogeenisuus – QHD00013

Vähintään 65-vuotiailla aikuisilla tehtiin satunnaistettu, aktiivikontrolloitu, modifioitu, kaksoissokkoutettu vaiheen III kliininen tutkimus Yhdysvalloissa.

Tavoitteena oli osoittaa, että Efluelda on vähintään samanveroinen (non-inferior) verrattuna TIV-HD-rokotteeseen. Tätä arvioitiin hemagglutinaation inhibitio (HI) -menetelmällä tutkituilla keskimääräisillä geometrisilla vasta-ainetittereillä (GMT) päivänä 28 sekä serokonversioluvuilla.

Yhteensä 2 670 aikuista, vähintään 65-vuotiasta tutkittavaa satunnaistettiin saamaan joko yksi annos Efluelda-rokotetta tai yksi annos TIV-HD-rokotetta (jompaa kumpaa kahdesta vertailurokotevalmisteesta [TIV-HD1 tai TIV-HD2]). Kumpikin TIV-HD-valmiste sisälsi B-kannan, joka vastasi toista Efluelda:n sisältämästä kahdesta B-kannasta (joko Yamagata-linjan B-kantaa tai Victoria-linjan B-kantaa).

Immunogeenisuustulokset on esitetty yhteenvedona

Taulukko 1.

Taulukko 1: Tutkimus 1^a: Efluelda-rokotteen vähintään samanveroisuuden (non-inferiority) analysointi verrattuna kolmivalenttiseen korkea-annoksiseen influenssarokotteeseen (TIV-HD) hemagglutinaation inhibitio (HI) -menetelmällä rokotuksen jälkeen mitattujen keskimääräisten geometrinen vasta-ainetitterien (GMT) ja serokonversiolukujen mukaan vähintään 65-vuotiailla aikuisilla, tutkimussuunnitelman mukainen analyysisarja

Influenssavirus kanta	GMT			GMT-suhde	Serokonversio (%) ^b			Serokonversiolukujen välinen ero	Vähintään samanarvoisuudelle ennalta asetettujen kriteerien täyttyminen ^f
	EFLU-ELDA N ^c = 1 679–1 680 (95 %:n CI)	TIV-HD1 ^d (B1 Victoria) N ^c = 423 (95 %:n CI)	TIV-HD2 ^e (B2 Yamagata) N ^c = 430 (95 %:n CI)	EFLUELDA/TIV-HD (95 %:n CI)	EFLU-ELDA N ^c = 1668–1669 (95 %:n CI)	TIV-HD1 ^d (B1 Victoria) N ^c = 420–421 (95 %:n CI)	TIV-HD2 ^e (B2 Yamagata) N ^c = 428 (95 %:n CI)	EFLUELDA rokotteen ja TIV-HD:n välinen erotus (95 %:n 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)	Kyllä
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)	Kyllä
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)	Kyllä
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)	Kyllä

^a NCT03282240

^b Serokonversioluvut: tutkittavilla, joilla rokotusta edeltävä titteri oli < 10 (1/dil), luvut kuvaavat niiden tutkittavien osuutta, joilla rokotuksen jälkeinen titteri oli ≥ 40 (1/dil), ja tutkittavilla, joilla rokotusta edeltävä titteri oli ≥ 10 (1/dil), luvut kuvaavat niiden tutkittavien osuutta, joilla oli vähintään nelinkertainen titterin nousu rokotusta edeltävästä titteristä rokotuksen jälkeiseen titteriin.

^c N on niiden rokotteen saaneiden osallistujien määrä, joista oli käytettävissä luettelossa mainittua immunologista päätapahtumaa koskevat tiedot.

^d TIV-HD1 sisälsi seuraavat viruskannat: A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) ja B/Brisbane/60/2008 (B1, Victoria-linja).

^e TIV-HD2 sisälsi seuraavat viruskannat: A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) ja B/Phuket/3073/2013 (B2, Yamagata-linja).

^f Ennalta määritellyt vähintään samanveroisuuden (non-inferiority) kriteerit serokonversioluvuille: serokonversiolukujen välisen eron (Efluelda miinus TIV-HD) kaksitahoisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on > -10 %. Ennalta määritellyt vähintään samanveroisuuden (non-inferiority) kriteerit GMT-suhteelle: GMT-suhteen (Efluelda jaettuna TIV-HD:llä) 95 %:n luottamusvälin alaraja on > 0,667.

^g Kannan A vertailua varten TIV-HD1 ja TIV-HD2 yhdistettiin TIV-HD-ryhmäksi, jotta sitä voitiin verrata Efluelda-rokotteeseen.

Efluelda oli yhtä immunogeeninen kuin TIV-HD GMT-arvojen ja serokonversiolukujen suhteen yhteisille influenssakannoille. Lisäksi Efluelda sai aikaan paremman immuunivasteen rokotteeseen lisätylle B-kannalle kuin TIV-HD, joka ei sisällä vastaavaa B-kantaa.

Koska tilastollisesti verrannollinen immunogeenisuus TIV-HD-rokotteen ja Efluelda-rokotteen välillä on osoitettu, TIV-HD-rokotteen tehoa ja vaikuttavuutta koskevia tuloksia voidaan soveltaa myös Efluelda-rokotteeseen.

QHD00011

Satunnaistettu, aktiivikontrolloitu, modifioitu kaksoissokkoutettu, vaiheen III kliininen tutkimus tehtiin Euroopassa vähintään 60-vuotiailla aikuisilla osoittamaan Efluelda-rokotteen paremmuus kaikkia kantoja kohtaan verrattuna tavanomaisen annoksen sisältävään nelivalenttiseen influenssarokotteeseen (QIV-SD). Tämä arvioitiin hemagglutinaation inhibition (HI) keskimääräisillä geometrisilla vasta-ainetittereillä (GMT) päivänä 28 iältään 60–64-vuotiailla ja vähintään 65-vuotiailla aikuisilla.

Kaikkiaan 1 539 aikuista (760 iältään 60–64-vuotiasta ja 779 iältään vähintään 65-vuotiasta) satunnaistettiin saamaan joko yksi annos Efluelda-rokotetta tai yksi annos tavanomaisen annoksen sisältävää nelivalenttista influenssarokotetta.

Taulukko 2: Tutkimus 2^a: Efluelda-rokotteen paremmuuden analysointi verrattuna tavanomaisen annoksen sisältävään nelivalenttiseen influenssarokotteeseen (QIV-SD) hemagglutinaation inhibitio (HI) -menetelmällä rokotuksen jälkeen mitattujen keskimääräisten geometrinen vasta-ainetitterien (GMT) mukaan 60–64-vuotiailla ja vähintään 65-vuotiailla aikuisilla, täydellinen analyysisarja

Influenssa-kanta	60–64-vuotiaat aikuiset			Paremmuudelle ennalta asetettujen kriteerien täytyminen ^c	Vähintään 65-vuotiaat aikuiset			Paremmuudelle ennalta asetettujen kriteerien täytyminen ^c
	GMT		GMT-suhde		GMT		GMT-suhde	
	Efluelda N ^b = 376-377 (95 %-n CI)	QIV-SD N ^b = 377 (95 %-n CI)	Efluelda vs. QIV-SD (95 %-n CI)		Efluelda N ^b = 392 (95 %-n CI)	QIV-SD N ^b = 381 (95 %-n CI)	Efluelda vs. QIV-SD (95 %-n CI)	
A (H1N1)	471 (416, 533)	248 (217, 283)	1,90 (1,58, 2,28)	Kyllä	286 (250, 326)	162 (139, 190)	1,76 (1,44, 2,15)	Kyllä
A (H3N2)	303 (262, 350)	178 (154, 206)	1,70 (1,38, 2,08)	Kyllä	324 (281, 374)	151 (129, 176)	2,15 (1,74, 2,65)	Kyllä
B1 (Victoria)	497 (450, 548)	330 (297, 367)	1,51 (1,30, 1,74)	Kyllä	405 (366, 447)	262 (236, 291)	1,55 (1,34, 1,79)	Kyllä
B2 (Yamagata)	766 (690, 849)	433 (391, 480)	1,77 (1,53, 2,04)	Kyllä	536 (485, 592)	305 (274, 340)	1,76 (1,52, 2,03)	Kyllä

^a NCT04024228

^b N on niiden osallistujien määrä, joista oli käytettävissä tarkasteltavaa päätetapahtumaa koskevat tiedot.

^c Paremmuus katsottiin osoitetuksi, jos eri ryhmien (QIV-HD/QIV-SD) keskimääräisten geometrinen vasta-ainetitterien välisen suhteen kaksitahoisen 95 %-n luottamusvälin alaraja oli > 1 kutakin kantaa kohden kummassakin ikäryhmässä.

Koska tilastollisesti verrannollinen immunogeenisuus TIV-HD-rokotteen ja Efluelda-rokotteen välillä vähintään 65-vuotiailla aikuisilla (QHD00013) on osoitettu ja 60–64-vuotiailla aikuisilla ja vähintään 65-vuotiailla aikuisilla on havaittu samankaltaiset immuunivasteet (QHD00011), TIV-HD-rokotteen tehoa ja vaikuttavuutta koskevia tuloksia voidaan soveltaa myös Efluelda-rokotteeseen.

Lisäksi Efluelda sai aikaan paremman (superior) immuunivasteen kuin QIV-SD-rokote kaikkia neljää viruskanta vastaan 28 päivän kuluttua rokotuksesta 60–64-vuotiailla aikuisilla ja vähintään 65-vuotiailla aikuisilla.

Keskeinen kliininen teho (FIM12)

FIM12 oli Yhdysvalloissa ja Kanadassa tehty kaksoissokkoutettu tehoa koskeva monikeskustutkimus, jossa vähintään 65-vuotiaat aikuiset satunnaistettiin (1:1) saamaan joko TIV-HD-rokotteen tai influenssarokotteen tavanomaisella annoksella. Tutkimuksessa, joka toteutettiin kahden influenssakauden aikana (2011–2012 ja 2012–2013), arvioitiin ensisijaisena päätetapahtumana minkä tahansa influenssaviruksen tyyppin tai alatyypin aiheuttaman laboratoriovarmennetun influenssan esiintyvyys influenssan kaltaisen sairauden (ILI) yhteydessä.

Osallistujia tarkkailtiin hengityselinsairauksien ilmaantumisen suhteen sekä aktiivisella että passiivisella seurannalla; seuranta alkoi 2 viikkoa rokotteen saamisen jälkeen ja jatkui noin 7 kuukauden ajan. Henkilöiltä, joilla oli ilmennyt hengityselinsairausepisodi, otettiin nenänielutikkunäytteet analysointia varten ja laskettiin tautijaksojen määrät ja rokotteen teho. Ensisijaisen päätetapahtuman ennalta määritelty tilastollisen paremmuuden kriteeri (kaksitahoisen 95 %:n luottamusvälin alaraja, TIV-HD-rokotteen teho verrattuna tavanomaisella annoksella annetun rokotteen tehoon, > 9,1 %) täyttyi.

Taulukko 3: Rokotteen suhteellinen teho influenssan kaltaisen sairauden^a ehkäisemisessä ≥ 65-vuotiailla aikuisilla

	Korkea-annoksen rokote N ^b = 15 892 n ^c (%)	Tavanomaisen annoksen sisältävärokote N ^b = 15 911 n ^c (%)	Suhteellinen Teho % (95 %:n CI)
Laboratoriotutkimuksella varmistettu influenssa ^d , jonka aiheuttaja on:			
- Mikä tahansa tyyppi/alatyyppi ^e	227 (1,43)	300 (1,89)	24,2 (9,7, 36,5)
- Rokotteen sisältämien kantojen kanssa samanlaiset viruskannat	73 (0,46)	113 (0,71)	35,3 (12,4, 52,5)

^aTodettu ainakin yksi seuraavista hengitystieoireista: kurkkukipu, yskä, limannousu, hengityksen vinkuminen tai hengitysvaikeudet, ja samanaikaisesti ainakin yksi seuraavista systeemisistä oireista tai merkeistä: > 37,2 °C:n lämpö, vilunväristykset, väsymys, päänsärky tai lihaskipu

^bN on rokotteen saaneiden osallistujien määrä tehon arviointiin tarkoitettussa tutkimussuunnitelman mukaisessa analyysisarjassa

^cn on niiden osallistujien määrä, joilla todettiin tutkimussuunnitelmassa määritelty influenssan kaltainen sairaus, joka oli laboratoriovarmennettu

^dLaboratorio varmennettu: varmistettu viljelyllä- tai polymeerasiketjureaktiomenetelmällä

^eEnsisijainen päätetapahtuma

Vaikuttavuustutkimukset

Satunnaistetut kliiniset tutkimukset

Yhdysvaltalaisissa hoitokodeissa tehdyssä klusterisatunnaistetussa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin TIV-HD-rokotteen suhteellista vaikutusta sairaalahoitoihin tavanomaisella annoksella annettuun influenssarokotteeseen verrattuna 53 008 henkilöllä influenssakauden 2013–2014 aikana.

Kauden 2013–2014 aikana hengityselinsairauksiin liittyvien sairaalahoitajaksojen ilmaantuvuus (ensisijainen tavoite) pieneni merkittävästi, 12,7 % (korjattu riskisuhde [ARR] 0,873, 95 %:n luottamusväli 0,776–0,982, p = 0,023), yksiköissä, joissa asukkaat olivat saaneet TIV-HD-rokotteen, verrattuna yksiköihin, joissa potilaat olivat saaneet influenssarokotteen tavanomaisella annoksella. Lisäksi TIV-HD vähensi toissijaisia päätetapahtumia: keuhkokuumeesta johtuvia sairaalahoitajaksoja 20,9 % (ARR 0,791, 95 %:n luottamusväli: 0,267–0,953, p = 0,013) ja mistä tahansa syystä johtuvia sairaalahoitajaksoja 8 % (ARR 0,915, 95 %:n luottamusväli: 0,863–0,970, p = 0,0028).

Havainnoivat tutkimukset

Useissa retrospektiivisissä tutkimuksissa, jotka on tehty kahdeksan influenssakauden aikana ja joihin on osallistunut yli 24 miljoonaa vähintään 65-vuotiasta henkilöä, on varmistettu, että TIV-HD-rokotteen antama suoja influenssaan liittyviä komplikaatioita, kuten keuhkokuumetta ja influenssasta johtuvia sairaalahoitajaksoja, vastaan on 13,4 % parempi (95 %:n luottamusväli: 7,3–19,2 %, p < 0,001), kardiorespiratorisista syistä johtuvia sairaalahoitajaksoja vastaan 17,9 % parempi (95 %:n luottamusväli: 14,9–20,9 %, p < 0,001) ja mistä tahansa syystä johtuvia sairaalahoitajaksoja vastaan

8,1 % parempi (95 %:n luottamusväli: 5,9–10,3 %, $p < 0,001$) verrattuna tavanomaisella annoksella annettuun influenssarokotteeseen, vaikka vaikutukset saattavat vaihdella kausittain.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Paikallista siedettävyyttä koskevien konventionaalisten tutkimusten ja toistuvan altistuksen aiheuttavaa toksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Efluenda-valmisteen karsinogeenisuutta tai mutageenisuutta ei ole arvioitu, eikä valmisteella ole tehty kehitys- ja lisääntymistoksisuutta koskevia tutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

- Natriumfosfaattipuskuroitu isotoninen natriumkloridiliuos
 - Natriumkloridi,
 - Yksiemäksinen natriumfosfaatti
 - Kaksiemäksinen natriumfosfaatti
 - Injektionesteisiin käytettävä vesi
- Oktoksinoli-9

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

12 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Säilytä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

0,7 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa ei ole neulaa ja jossa on männänpysäytin (bromibutyylilikumia) ja kärkisuojuus – pakkauskoot: 1, 5 tai 10.

0,7 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa on erillinen neula, männänpysäytin (bromibutyylilikumia) ja kärkisuojuus – pakkauskoot: 1, 5 tai 10.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Rokotteen on annettava lämmitä huoneenlämpöön ennen käyttöä.

Ravistettava ennen käyttöä.

Rokotteet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja/tai värimuutosten varalta ennen antoa aina kun liuos ja pakkaus tämän sallivat. Jos liuoksessa havaitaan tällaisia muutoksia, rokotetta ei saa antaa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

37038

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4.6.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.02.2021

PRODUKTRESUMÉ

■ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Efluelda, injektionsvätska, suspension i förfylld spruta
Fyrvärent influensavaccin (spjälkat virus, inaktiverat), 60 mikrogram HA/stam

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Influensavirus (inaktiverat, spjälkat) av följande stammar*:

A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-liknande stam (A/Michigan/45/2015, NYMC X-275) 60 mikrogram HA**

A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-liknande stam (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, IVR-186)..... 60 mikrogram HA**

B/Colorado/6/2017-liknande stam (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A)..... 60 mikrogram HA**

B/Phuket/3073/2013-liknande stam (B/Phuket/3073/2013, vildtyp) 60 mikrogram HA**

Per 0,7 ml dos

- * framställda ur befruktade hönsägg
- * hemagglutinin

Detta vaccin överensstämmer med rekommendation från WHO (norra hemisfären) och beslut inom EU för säsongen 2018/2019.

Efluelda kan innehålla spår av ägg, såsom ovalbumin, och formaldehyd, som används under tillverkningsprocessen (se avsnitt 4.3).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta
Efter försiktig omskakning är Efluelda en färglös och opaliserande vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Efluelda är avsett för aktiv immunisering av vuxna från 60 års ålder för att förebygga influensa.

Efluelda ska användas i enlighet med officiella rekommendationer om vaccination mot influensa.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

För vuxna från 60 års ålder: en dos på 0,7 ml.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av Efluelda hos barn under 18 år har inte fastställts.

Administreringsätt

Detta vaccin administreras företrädesvis intramuskulärt, men det kan också ges subkutant.

Det rekommenderade stället för intramuskulär injektion är deltoideusregionen. Vaccinet ska inte injiceras i glutealregionen eller i områden där det kan finnas en stor nervstam.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra beståndsdelar som det kan finnas spår av såsom ägg (ovalbumin eller hönsproteiner) och formaldehyd.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Liksom med alla injicerbara vacciner ska lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas lätt tillgänglig om en anafylaktisk reaktion skulle inträffa efter administrering av vaccinet.

Efluelda får under inga omständigheter administreras intravaskulärt.

Vaccination ska skjutas upp hos patienter med akut febersjukdom tills febern har försvunnit.

Om Guillain-Barrés syndrom har inträffat inom 6 veckor efter tidigare influensavaccination, ska beslutet att ge Efluelda baseras på noggrant övervägande av möjlig nytta och risk.

Som för andra vacciner som administreras intramuskulärt ska vaccinet administreras med försiktighet hos patienter med trombocytopeni eller blödningssjukdom eftersom blödning kan uppstå efter intramuskulär administrering hos dessa patienter.

Synkope (svimning) kan förekomma efter, eller till och med före, vaccinationen som en psykogen reaktion på nålsticket. Det ska finnas rutiner på plats för att förebygga skador vid svimning och för att hantera svimningsreaktioner.

Antikroppssvaret kan vara otillräckligt hos patienter med endogen eller iatrogen immunosuppression.

Liksom för andra vacciner finns risken att detta vaccin inte ger skydd hos alla som vaccineras.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts och inga data finns tillgängliga för att utvärdera samtidig administrering av Efluelda och andra vacciner.

Om det är nödvändigt att ge Efluelda samtidigt med ett annat injicerbart vaccin eller andra injicerbara vacciner, ska injektionen ges i olika extremiteter.

Det ska noteras att biverkningarna kan intensifieras vid samtidig administrering av andra vacciner.

Immunsvaret hos patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel kan bli reducerat.

Efter vaccination mot influensa har falskt positiva resultat rapporterats vid serologiska undersökningar med ELISA för detektion av antikroppar mot HIV1, hepatit C och särskilt HTLV1. En lämplig Western Blot-analys ska användas för att bekräfta eller motbevisa de falskt positiva ELISA-resultaten. Dessa övergående falskt positiva reaktionerna kan bero på ett ospecifikt IgM-svar orsakat av influensavaccinet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Efluelda är enbart avsett för vuxna från 60 års ålder.

Inga kliniska studier med Efluelda har utförts på gravida och ammande kvinnor.

Graviditet

. Inaktiverade standarddosinfluensavacciner (15 mikrogram hemagglutinin av varje virusstam per dos) kan användas i alla stadier av graviditeten. Vad gäller säkerheten finns ett större dataunderlag tillgängligt för andra och tredje trimestern, jämfört med första trimestern. Data från global användning av inaktiverade standarddosinfluensavacciner tyder emellertid inte på att vaccinet skulle ha några skadliga effekter på foster eller mödrar. Det finns dock begränsad mängd data från användning av influensavacciner som innehåller 60 mikrogram hemagglutinin av varje virusstam per dos hos gravida kvinnor.

Amning

Efluelda kan användas under amning. Baserat på erfarenhet av standarddosvacciner förväntas inga effekter på ammade spädbarn.

Fertilitet

Eventuella effekter av Efluelda på fertilitet hos människa har inte utvärderats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Efluelda har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Informationen om biverkningar baseras på data från två kliniska studier med Efluelda och på klinisk erfarenhet och erfarenhet efter godkännande för försäljning av trivalent högdosinfluensavaccin (spjälkat virus, inaktiverat) (TIV-HD).

Säkerheten för Efluelda utvärderades i en poolad analys av två kliniska studier (QHD00013 och QHD00011) där 2 549 vuxna från 60 års ålder (378 vuxna från 60 till 64 års ålder och 2 171 vuxna från åldern 65 år) fick Efluelda.

Den oftast rapporterade biverkningen efter vaccination var smärta vid injektionsstället som rapporterades av 42,6 % av studiedeltagarna, följt av myalgi (23,8 %), huvudvärk (17,3 %) och sjukdomskänsla (15,6 %). De flesta av dessa reaktioner uppstod och försvann inom tre dagar efter vaccinationen. Svårighetsgraden av de flesta av dessa reaktioner var mild till måttlig.

I allmänhet var frekvensen av biverkningar lägre hos studiedeltagare från 65 års ålder än hos studiedeltagare från 60 till 64 års ålder.

Reaktogeniciteten av Efluelda var något större jämfört med standarddosvaccinet, men ingen stor skillnad observerades avseende svårighetsgrad.

b. Lista i tabellform över biverkningar

Data nedan sammanfattar frekvensen av de biverkningar som rapporterats efter vaccination med Efluelda och under den kliniska utvecklingen och efter godkännandet för försäljning av TIV-HD (markerats med * i tabellen nedan).

Biverkningarna rangordnas under rubriker beroende på frekvens med följande uppdelning:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$);

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$);

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$);

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

BIVERKNINGAR	FREKVENS
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Smärta vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället, sjukdomskänsla	Mycket vanliga
Svullnad vid injektionsstället, induration vid injektionsstället, blåmärken vid injektionsstället, feber ($\geq 37,5\ ^\circ\text{C}$), frossa	Vanliga
Klåda vid injektionsstället, trötthet	Mindre vanliga
Asteni	Sällsynta
Bröstsmärta	Inga kända*
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>	
Myalgi	Mycket vanliga
Muskelsvagheta ^a	Mindre vanliga
Artralgi, smärta i extremiteter	Sällsynta
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Huvudvärk	Mycket vanliga
Letargi ^a	Mindre vanliga
Yrsel, parestesi	Sällsynta
Guillain-Barrés syndrom, kramper, feberkramper, myelit (inklusive encefalomyelit och transversell myelit), facialispares (Bells pares), optikusneurit/neuropati, brakial neurit, synkope (snart efter vaccination)	Inga kända*
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Trombocytopeni, lymfadenopati	Inga kända*
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	

BIVERKNINGAR	FREKVENS
Hosta, orofaryngeal smärta	Mindre vanliga
Rinorré	Sällsynta
Dyspné, väsande andning, trånghets känsla i halsen	Inga kända*
Magtarmkanalen	
Illamående, kräkningar, dyspepsi ^a , diarré	Mindre vanliga
Immunsystemet	
Klåda, urtikari, nattlig svettning, hudutslag	Sällsynta
Anafylaxi, andra allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner (inklusive angioödem)	Inga kända*
Blodkärl	
Rodnad	Sällsynta
Vaskulit, vasodilatation	Inga kända*
Öron och balansorgan	
Vertigo	Sällsynta
Ögon	
Okulär hyperemi	Sällsynta

a) dyspepsi, letargi och muskelsvaghet observerades med TIV-HD i studien QHD00013

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Finland

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

Sverige

Läkemedelsverket
 Box 26 751 03 Uppsala
 Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Fall där mer än rekommenderad dos administrerats har rapporterats för TIV-HD vid oavsiktlig användning i åldersgruppen under 60 år på grund av medicineringsfel. När biverkningar rapporterades, var informationen i överensstämmelse med säkerhetsprofilen för TIV-HD.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Influensavaccin, ATC-kod: J07BB02.

Årlig influensavaccination rekommenderas eftersom immuniteten minskar under året efter vaccinationen och eftersom de cirkulerande influensavirusstammarna förändras från år till år.

Farmakodynamisk effekt

Immunogenicitet – QHD00013

En randomiserad, aktivkontrollerad, modifierad dubbelblind fas III klinisk studie utfördes i USA på vuxna från 65 års ålder.

Syftet var att visa icke-underlägsenheten (non-inferiority) av Efluelda jämfört med TIV-HD genom geometriska medeltitrar (GMT) för hemagglutinationshämmande antikroppar (HAI) vid dag 28 och serokonversionsgrader.

Totalt 2 670 vuxna från 65 års ålder randomiserades till att antingen få en dos av Efluelda eller en dos av TIV-HD (en av två beredningar av jämförelsevaccin [TIV-HD1 eller TIV-HD2]). Varje beredning av TIV-HD innehöll en B-stam som motsvarar en av de två B-stammarna i Efluelda (antingen en B-stam av Yamagata-härstamning och en B-stam av Victoria-härstamning).

Immunogenicitetsresultaten sammanfattas nedan i

Taulukko 1.

Tabell 2: Studie 1^a: Analyser av icke-underlägsenhet (non-inferiority) av Efluelda jämfört med trivalent högdosinfluensavaccin (TIV-HD) genom geometriska medeltitrar (GMT) för hemagglutinationshämmande antikroppar (HAI) och serokonversionsgrader efter vaccination hos vuxna från 65 års ålder, analysserie enligt prövningsprotokoll

Influensavirusstam	GMT			GMT kvot	Serokonversionsgrad (%) ^b			Skillnad i serokonversionsgrader	Uppfyllda fördefinierade icke-underlägsenhets kriterier ^f
	EFLUEDA N ^c = 1 679–1 680 (95 % KI)	TIV-HD1 ^d (B1 Victoria) N ^c = 423 (95 % KI)	TIV-HD2 ^e (B2 Yamagata) N ^c = 430 (95 % KI)	EFLUEDA över TIV-HD (95 % KI)	EFLUEDA N ^c = 1 668–1 669 (95 % KI)	TIV-HD1 ^d (B1 Victoria) N ^c = 420–421 (95 % KI)	TIV-HD2 ^e (B2 Yamagata) N ^c = 428 (95 % KI)	EFLUEDA minus TIV-HD (95 % KI)	
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)	Ja
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)	Ja
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)	Ja
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)	Ja

^a NCT03282240

^b Serokonversionsgrader: För försökspersoner med en titer på < 10 (1/dil) före vaccination, andel försökspersoner med en titer på ≥ 40 (1/dil) efter vaccination, och för försökspersoner med en titer på ≥ 10 (1/dil) före vaccination, andel försökspersoner med en ≥ fyrfaldig ökning av titern från tiden före vaccination till tiden efter vaccination.

^c N är antalet vaccinerade deltagare med tillgängliga data för det listade immunologiska resultatmättet.

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

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

^f Fördefinierade icke-underlägsenhetskriterier för serokonversionsgrader: den lägre gränsen för det tvåsidiga 95 % KI av skillnaden i serokonversionsgraderna (Efluelda minus TIV-HD) är > -10 %. Fördefinierade icke-underlägsenhetskriterier för GMT-kvoten: den lägre gränsen för 95 % KI av GMT-kvoten (Efluelda dividerat med TIV-HD) är > 0,667.

^g För jämförelse av A-stammen poolades TIV-HD1 och TIV-HD2 i en TIV-HD-grupp för jämförelse med Efluelda.

Efluelda var lika immunogent som TIV-HD när det gäller GMT och serokonversionsgraderna för de vanliga influensastammarna. Dessutom gav Efluelda ett bättre immunsvaret med hänsyn till den extra B-stammen än TIV-HD som inte innehåller den motsvarande B-virusstammen.

Resultaten avseende effekten och effektiviteten av TIV-HD kan således sammankopplas till Efluelda utifrån demonstrationen av statistiskt jämförbar immunogenicitet mellan TIV-HD och Efluelda.

QHD00011

En randomiserad, aktiv-kontrollerad, modifierad dubbelblind, fas III klinisk studie utfördes i Europa på vuxna från 60 års ålder för att visa överlägsenheten (superiority) av Efluelda över ett fyrvalent standarddosinfluensavaccin (QIV-SD) mot alla stammar genom geometriska medeltitrar (GMT) för

hemagglutinationshämmande antikroppar (HAI) vid dag 28 hos vuxna från 60 till 64 års ålder och hos vuxna från 65 års ålder.

Totalt 1 539 vuxna (760 vuxna från 60 till 64 års ålder och 779 vuxna från 65 års ålder) randomiserades till antingen en dos av Efluelda eller en dos av QIV-SD.

Tabell 2: Studie 2^a: Analyser av överlägsenheten (superiority) av Efluelda i förhållande till QIV-SD genom geometriska medeltitrar (GMT) för hemagglutinationshämmande antikroppar (HAI) efter vaccination hos vuxna från 60 till 64 års ålder och hos vuxna från 65 års ålder, fullständig analysserie

Influensavirusstam	Vuxna från 60 till 64 år			Uppfyllda fördefinierade överlägsenhetskriterier ^c	Vuxna från 65 års ålder			Uppfyllda fördefinierade överlägsenhetskriterier ^c
	GMT		GMT-kvot		GMT		GMT-kvot	
	Efluelda N ^b = 376–377 (95 % KI)	QIV-SD N ^b = 377 (95 % KI)	Efluelda vs. QIV-SD (95 % KI)		Efluelda N ^b = 392 (95 % KI)	QIV-SD N ^b = 381 (95 % KI)	Efluelda vs. QIV-SD (95 % KI)	
A (H1N1)	471 (416 ; 533)	248 (217 ; 283)	1,90 (1,58 ; 2,28)	Ja	286 (250 ; 326)	162 (139 ; 190)	1,76 (1,44 ; 2,15)	Ja
A (H3N2)	303 (262 ; 350)	178 (154 ; 206)	1,70 (1,38 ; 2,08)	Ja	324 (281 ; 374)	151 (129 ; 176)	2,15 (1,74 ; 2,65)	Ja
B1 (Victoria)	497 (450 ; 548)	330 (297 ; 367)	1,51 (1,30 ; 1,74)	Ja	405 (366 ; 447)	262 (236 ; 291)	1,55 (1,34 ; 1,79)	Ja
B2 (Yamagata)	766 (690 ; 849)	433 (391 ; 480)	1,77 (1,53 ; 2,04)	Ja	536 (485 ; 592)	305 (274 ; 340)	1,76 (1,52 ; 2,03)	Ja

^a NCT04024228

^b N är antalet deltagare med tillgängliga data avseende det angivna resultatmättet.

^c Överlägsenheten ansågs visad om den lägre gränsen för det tvåsidiga 95 % KI av GMT-kvoten mellan grupperna (fyrvalent högdosinfluensavaccin QIV-HD/fyrvalent standarddosinfluensavaccin QIV-SD) var > 1 för samtliga stammar och i samtliga åldersgrupper.

Resultaten avseende effekt och effektivitet för TIV-HD gäller således för Efluelda, utifrån den statistiskt jämförbara immunogeniciteten som påvisats för TIV-HD och Efluelda hos vuxna från 65 års ålder (QHD00013) och de liknande immunsvaren som observerats hos vuxna från 60 till 64 års ålder (QHD00011).

Efluelda framkallade dessutom ett överlägset immunsvår jämfört med QIV-SD mot alla 4 virusstammar vid dag 28 efter vaccination hos vuxna från 60 till 64 års ålder.

Pivotal klinisk effekt (FIM12)

FIM12 var en dubbelblind multicenter effektstudie utförd i USA och Kanada. I studien randomiserades (1:1) vuxna från 65 års ålder till att få TIV-HD eller ett standarddosvaccin. Studien utfördes under två influensasäsonger (2011–2012 och 2012–2013) för att utvärdera förekomsten av laboratoriebekräftad influensa orsakad av någon influensavirusstyp/subtyp med influensaliknande sjukdom (ILI) som primärt resultatmått.

Deltagarna övervakades med avseende på förekomsten av en luftvägssjukdom genom både aktiv och passiv övervakning, med början 2 veckor efter vaccination i cirka 7 månader. Efter en episod av en

luftvägssjukdom togs näs-svalgprov på deltagarna för analys. Utifrån detta utvärderades attackfrekvensen och effekten av vaccinet. Det fördefinierade statistiska överlägsenhetskriteriet för det primära resultatmåttet (lägre gränsen för det tvåsidiga 95 % KI av vaccineffekten för TIV-HD jämfört med standarddosvaccinet > 9,1 %) uppfylldes.

Tabell 3: Relativ vaccineffekt för att förebygga influensaliknande sjukdom^a hos vuxna ≥ 65 år

	Högdosvaccin N ^b = 15 892 n ^c (%)	Standarddosvaccin N ^b = 15 911 n ^c (%)	Relativ effekt % (95 % KI)
Laboratoriebekräftad influensa ^d orsakad av:			
- Alla typer/subtyper^e	227 (1,43)	300 (1,89)	24.2 (9,7; 36,5)
- Virusstammar liknande de som finns i vaccinet	73 (0,46)	113 (0,71)	35.3 (12,4; 52,5)

^aFörekomst av åtminstone ett av följande luftvägssymtom: halsont, hosta, upphostningar, väsande andning eller andningssvårigheter, samtidigt med åtminstone ett av följande systemiska tecken eller symtom: feber > 37,2 °C, frossa, trötthet, huvudvärk eller myalgi

^bN är antalet vaccinerade deltagare i analysserien för utvärdering av effekt enligt protokollet

^cn är antalet deltagare med laboratoriebekräftad influensaliknande sjukdom fastställd i protokollet

^dLaboratoriebekräftad: odlings- eller polymeraskedjereaktionbekräftad

^ePrimärt resultatmått

Effektstudier

Randomiserade kliniska studier

En klusterrandomiserad, kontrollerad klinisk studie i vårdhem i USA utvärderade den relativa effekten av TIV-HD jämfört med ett standarddosinfluenzavaccin under sjukhusvistelser hos 53 008 personer under influensasäsongen 2013–2014.

Under säsongen 2013–2014 minskade incidensen av sjukhusinläggningar på grund av luftvägssjukdomar (primärt mål) signifikant med 12,7 % (justerad riskkvot [ARR] 0,873, 95 % KI 0,776 till 0,982, p = 0,023) i anläggningar där patienterna fick TIV-HD jämfört med anläggningar där patienter fick standarddosinfluenzavaccin. Med hänsyn till sekundära resultatmått minskade TIV-HD också antalet sjukhusinläggningar på grund av pneumoni med 20,9 % (ARR 0,791, 95 % KI: 0,267 till 0,953, p = 0,013) och antalet sjukhusinläggningar oavsett orsak med 8 % (ARR 0,915, 95 % KI: 0,863 till 0,970, p = 0,0028).

Observationsstudier

Flera retrospektiva studier som omfattade 8 influensasäsonger och fler än 24 miljoner personer från 65 års ålder, bekräftade att det skydd som TIV-HD ger är överlägset jämfört med standarddosinfluenzavacciner mot komplikationer av influensa, såsom pneumoni och sjukhusinläggning på grund av influensa (13,4 % (95 % KI: 7,3 % till 19,2 %, p < 0,001)), sjukhusinläggning på grund av hjärt- eller luftvägssjukdom (17,9 % (95 % KI: 14,9 % till 20,9 %, p < 0,001)) och sjukhusinläggning oavsett orsak (8,1 % (95 % KI: 5,9 % till 10,3 %, p < 0,001)), även om effekten kan variera per säsong.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende lokal tolerans och allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Karcinogenicitet eller mutagenicitet eller effekter på utvecklings- eller reproduktionstoxicitet har inte utvärderats med Efluenda.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

- Natriumfosfatbuffrad isoton natriumkloridlösning
 - Natriumklorid,
 - Natriumdivätefosfat
 - Dinatriumfosfat
 - Vatten för injektionsvätskor
- Oktoxinol-9

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

12 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas. Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,7 ml suspension i förfylld spruta (typ I-glas) utan nål, med kolvpropp (brombutylgummi) och spetskydd – förpackningsstorlek om 1, 5 eller 10.

0,7 ml suspension i förfylld spruta (typ I-glas) med separat nål, kolvpropp (brombutylgummi) och spetskydd – förpackningsstorlek om 1, 5 eller 10.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vaccinet bör anta rumstemperatur före användning.

Omskakas före användning.

Före vaccinering ska vacciner kontrolleras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning, när lösningen och behållaren gör det möjligt. Om något av ovanstående observeras ska vaccinet inte administreras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37038

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 4.6.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.02.2021