

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efluelda Tetra, suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit  
Quadrivalent griepvaccin (gesplitst virion, geïnactiveerd), 60 microgram HA/stam

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Griepvirus (geïnactiveerd, gesplitst) van de volgende stammen\*:

A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-achtige stam (A/Victoria/4897/2022, IVR-238).....60 microgram HA\*\*  
.....

A/Thailand/8/2022 (H3N2)-achtige stam (A/California/122/2022, SAN-022).....60 microgram HA\*\*  
.....

B/Austria/1359417/2021-achtige stam (B/Michigan/01/2021, wild type)..... 60 microgram HA\*\*

B/Phuket/3073/2013-achtige stam (B/Phuket/3073/2013, wild type)..... 60 microgram HA\*\*

Per dosis van 0,7 ml

\* gekweekt in bevruchte kippeneieren

\*\* hemagglutinine

Dit vaccin voldoet aan de WHO-aanbevelingen (noordelijk halfmond) en het EU-besluit voor het seizoen 2024/2025.

Efluelda Tetra kan sporen van eieren bevatten, zoals ovalbumine, formaldehyde die gebruikt worden tijdens het productieproces (zie rubriek 4.3).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie, in een voorgevulde spuit  
Efluelda Tetra ziet er, na zacht schudden, uit als een kleurloze opaalachtige vloeistof.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Efluelda Tetra is geïndiceerd voor actieve immunisatie bij volwassenen van 60 jaar en ouder voor de preventie van griep.

Het gebruik van Efluelda Tetra moet worden gebaseerd op officiële aanbevelingen voor vaccinatie tegen griep.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

Bij volwassenen van 60 jaar en ouder: één dosis van 0,7 ml.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Efluelda Tetra bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

#### Wijze van toediening

De geprefereerde toedieningswijze voor dit vaccin is intramusculair, maar het kan ook subcutaan worden toegediend.

De aanbevolen plaats voor intramusculaire injectie is de deltaspier. Het vaccin mag niet in de bilspier worden geïnjecteerd, of in gebieden waar zich een grote zenuwstam kan bevinden.

Voor instructies over bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een bestanddeel dat aanwezig kan zijn als sporen zoals eieren (ovalbumine, kippeneiwitten) en formaldehyde.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### *Traceerbaarheid*

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden .

Zoals bij alle injecteerbare vaccins, moeten geschikte medische behandeling en toezicht altijd beschikbaar zijn in geval van een anafylactische reactie na toediening van het vaccin.

Efluelda Tetra mag in geen geval intravasculair worden toegediend.

Vaccinatie moet worden uitgesteld bij patiënten met acute koorts tot de koorts is verdwenen.

Als het syndroom van Guillain-Barré (GBS) is opgetreden binnen 6 weken na een eerdere griepvaccinatie, moet de beslissing om Efluelda Tetra te geven gebaseerd zijn op zorgvuldige afweging van de mogelijke voordelen en risico's.

Net als bij andere vaccins die intramusculair toegediend worden, moet het vaccin met voorzichtigheid worden toegediend aan personen met trombocytopenie of een bloedingsstoornis, aangezien bloeding kan optreden na een intramusculaire toediening aan deze personen.

Syncope (flauwvallen) kan optreden na, of zelfs vóór, een vaccinatie als psychogene reactie op de naaldinjectie. Er dienen procedures aanwezig te zijn om verwonding door flauwvallen te voorkomen en syncope reacties te begeleiden.

Antilichaamrespons bij patiënten met endogene of iatrogene immuunsuppressie kan onvoldoende zijn.

Zoals bij elk vaccin zal mogelijk geen beschermende respons worden verkregen bij alle ontvangers van het vaccin.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdige toediening van Efluelda Tetra met een onderzoeksbooster van 100 mcg met een COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside gemodificeerd/elasomeraan) is beoordeeld bij een beperkt aantal deelnemers in een beschrijvend klinisch onderzoek (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd, noch zijn er gegevens om de gelijktijdige toediening van Efluelda Tetra met andere vaccins te beoordelen.

Als Efluelda Tetra gelijktijdig moet worden toegediend met een ander injecteerbaar vaccin(s), moet immunisatie op afzonderlijke ledematen worden uitgevoerd.

Het moet worden opgemerkt dat de bijwerkingen door elke gelijktijdige toediening kunnen worden versterkt.

De immunologische respons kan verminderd zijn als de patiënt een behandeling met immunosuppressiva ondergaat.

Na griepvaccinatie werden vals-positieve resultaten gemeld in serologietests met behulp van de ELISA-methode voor het detecteren van antilichamen tegen HIV1, hepatitis C en vooral HTLV1. Een geschikte Western blot-test moet worden gebruikt om de resultaten van de ELISA-test te bevestigen of te ontcrachten. De voorbijgaande vals-positieve reacties kunnen worden veroorzaakt door een niet-specifieke IgM-respons geïnduceerd door griepvaccin.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Efluelda Tetra is uitsluitend geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen van 60 jaar en ouder. Efluelda Tetra is niet klinisch geëvalueerd bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven.

##### Zwangerschap

Geïnactiveerde influenza-vaccins met standaarddosis (15 microgram hemagglutinine van elke virusstam per dosis) kunnen in alle stadia van de zwangerschap worden gebruikt. Grotere gegevenssets over veiligheid zijn beschikbaar voor het tweede en derde trimester, vergeleken met het eerste trimester. Gegevens over het wereldwijde gebruik van geïnactiveerde influenza-vaccins met standaarddosis duiden niet op nadelige foetale en maternale uitkomsten die aan het vaccin kunnen worden toegeschreven. Er zijn

echter beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van een hoge dosis vaccin van influenza (60 microgram hemagglutinine van elke virusstam per dosis) bij zwangere vrouwen.

#### Borstvoeding

Efluelda Tetra kan gebruikt worden tijdens borstvoeding. Op basis van ervaring met vaccins met standaarddosis worden er geen effecten verwacht op de zuigelingen die borstvoeding krijgt.

#### Vruchtbaarheid

Efluelda Tetra is niet beoordeeld op mogelijke effecten op de menselijke vruchtbaarheid.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Efluelda Tetra heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Informatie over bijwerkingen is gebaseerd op gegevens afkomstig uit twee klinische studies met Efluelda Tetra en op de klinische en post-marketing ervaring van trivalent influenza-vaccin (gesplitst virion, geïnactiveerd) met hoge dosis (TIV-HD).

De veiligheid van Efluelda Tetra werd beoordeeld in een samengevoegde analyse van twee klinische studies (QHD00013 en QHD00011) waarbij 2549 volwassenen van 60 jaar en ouder (378 volwassenen van 60 tot 64 jaar en 2171 volwassenen van 65 jaar en ouder) Efluelda Tetra kregen.

De meest voorkomende bijwerkingen die na vaccinatie werden gemeld, waren pijn op de injectieplaats, gemeld door 42,6% van de studiedeelnemers, gevolgd door myalgie (23,8%), hoofdpijn (17,3%) en malaise (15,6%). De meerderheid van deze bijwerkingen trad op en verdween binnen drie dagen na vaccinatie. De intensiteit van de meeste bijwerkingen was licht tot matig.

In het algemeen kwamen de bijwerkingen minder vaak voor bij deelnemers van 65 jaar en ouder dan bij deelnemers tussen 60 en 64 jaar oud.

De reactogeniciteit van Efluelda Tetra was licht verhoogd in vergelijking met het vaccin met standaarddosis, maar er werd geen groot verschil in intensiteit waargenomen.

De veiligheid van Efluelda Tetra (QIV-HD) werd beoordeeld in een beschrijvend onderzoek (QHD00028) waarin proefpersonen QIV-HD kregen samen met een onderzoeksbooster van 100 mcg met een COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside gemodificeerd) (n=100), alleen QIV-HD (n=92) of alleen een onderzoeksbooster van 100 mcg met een COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside gemodificeerd) (n=104). De frequentie en ernst van lokale en systemische bijwerkingen was vergelijkbaar bij proefpersonen die gelijktijdig QIV-HD en een goedgekeurd COVID-19-mRNA-vaccin toegediend kregen en proefpersonen die een booster dosis van een goedgekeurd COVID-19-mRNA-vaccin toegediend kregen.

b. Bijwerkingen in tabelvorm

De onderstaande gegevens vatten de frequenties samen van bijwerkingen die werden vastgelegd na vaccinatie met Efluelda Tetra en bijwerkingen gemeld tijdens klinische ontwikkeling en post-marketing ervaring met TIV-HD (gemarkeerd met \* in de onderstaande tabel).

Bijwerkingen worden gerangschikt volgens frequentie met behulp van de volgende conventie:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ );

Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ );

Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ );

Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ );

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ );

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>BIJWERKINGEN</b>	<b>FREQUENTIE</b>
<b><i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i></b>	
Pijn op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats, malaise	Zeer vaak
Zwelling op de injectieplaats, induratie op de injectieplaats, blauwe plek op de injectieplaats, koorts ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ), rillingen	Vaak
Pruritus op de injectieplaats, vermoeidheid	Soms
Asthenie	Zelden
Pijn op de borst	Niet bekend*
<b><i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i></b>	
Myalgie	Zeer vaak
Spierzwakte <sup>a</sup>	Soms
Artralgie, pijn in de ledematen	Zelden
<b><i>Zenuwstelselaandoeningen</i></b>	
Hoofdpijn	Zeer vaak
Lethargie <sup>a</sup>	Soms
Duizeligheid, paresthesie	Zelden
Guillain-Barré -syndroom (GBS), convulsies, koortsstuipen, myelitis (waaronder encefalomyelitis en myelitis tansversa), aangezichtsverlamming (Bell-verlamming), neuritis optica/neuropathie, brachiale neuritis, syncope (kort na vaccinatie)	Niet bekend*
<b><i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i></b>	
Trombocytopenie, lymfadenopathie	Niet bekend*
<b><i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i></b>	
Hoest, orofaryngeale pijn	Soms
Rinorroe	Zelden

<b>BIJWERKINGEN</b>	<b>FREQUENTIE</b>
Dyspneu, piepende ademhaling, beklemd gevoel in de keel	Niet bekend*
<b><i>Maagdarmstelselaandoeningen</i></b>	
Misselijkheid, braken, dyspepsie <sup>a</sup> , diarree	Soms
<b><i>Immuunsysteemaandoeningen</i></b>	
Pruritus, urticaria, nachtzweeten, uitslag	Zelden
Anafylaxie, andere allergische/overgevoeligheidsreacties (waaronder angio-oedeem)	Niet bekend*
<b><i>Bloedvataandoeningen</i></b>	
Blozen	Zelden
Vasculitis, vasodilatatie	Niet bekend*
<b><i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i></b>	
Vertigo	Zelden
<b><i>Oogaandoeningen</i></b>	
Oculaire hyperemie	Zelden

<sup>a</sup> Dyspepsie, lethargie en spierzwakte werden waargenomen met TIV-HD in het QHD00013-onderzoek.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Er zijn gevallen van toediening van meer dan de aanbevolen dosis gemeld met TIV-HD, geassocieerd met onbedoeld gebruik in de populatie onder 60 jaar als gevolg van een medicatiefout. Wanneer bijwerkingen werden gemeld, was de informatie consistent met het bekende veiligheidsprofiel van TIV-HD.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Griepvaccin, ATC-code: J07BB02.

Jaarlijkse griepvaccinatie wordt aanbevolen omdat immuniteit in het jaar na vaccinatie afneemt en omdat circulerende stammen van het griepvirus van jaar tot jaar veranderen.

Farmacodynamische effecten

## Immunogeniciteit - QHD00013

Een gerandomiseerde, actief gecontroleerde, aangepaste dubbelblinde fase III klinische studie die werd uitgevoerd in de VS bij volwassenen van 65 jaar en ouder.

Het doel was om de non-inferioriteit van Efluelda Tetra te demonstreren tegenover TIV-HD, zoals beoordeeld aan de hand van HAI (hemagglutinine-remming) geometrisch gemiddelde antilichaamtiter (GMT's) op dag 28 en seroconversiepercentages.

Er werden in totaal 2670 volwassenen van 65 jaar en ouder gerandomiseerd om ofwel één dosis Efluelda Tetra of één dosis TIV-HD (één van twee formuleringen van het vergelijkingsvaccin [TIV-HD1 of TIV-HD2]) te ontvangen; elke TIV HD-formulering bevatte een B-stam die overeenkomt met een van de twee B-stammen in Efluelda Tetra (een B-stam van de Yamagata-lijn of een B-stam van de Victoria-lijn).

De immunogeniciteitsresultaten worden hieronder samengevat in **Tabel 1**.

**Tabel 1: Studie 1<sup>a</sup>: Analyses van non-inferioriteit van Efluelda Tetra ten opzichte van TIV-HD door post-vaccinatie HAI antilichaam GMT's en seroconversiepercentages bij volwassenen van 65 jaar en ouder, per-protocolanalyse<sup>set</sup>**

Influenza Stam	GMT			GMT verhouding	Seroconversiepercentage <sup>b</sup>			Verskil in seroconversiepercentages	Voldeed aan vooraf bepaalde non-inferioriteitscriteria <sup>f</sup>
	Efluelda Tetra N <sup>c</sup> =167 9-1680 (95% BI)	TIV-HD1 <sup>d</sup> (B1 Victoria) N <sup>c</sup> =423 (95% BI)	TIV-HD2 <sup>e</sup> (B2 Yamagata) N <sup>c</sup> =430 (95% BI)	Efluelda Tetra t.o.v. TIV-HD (95% BI)	Efluelda Tetra N <sup>c</sup> =166 8-1669 (95% BI)	TIV-HD1 <sup>d</sup> (B1 Victoria) N <sup>c</sup> =420 -421 (95% BI)	TIV-HD2 <sup>e</sup> (B2 Yamagata) N <sup>c</sup> =428 (95% BI)	Efluelda Tetra min TIV-HD (95% BI)	
<b>A (H1N1)<sup>g</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)	Ja
<b>A (H3N2)<sup>g</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)	Ja
<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)	Ja
<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)	Ja

<sup>a</sup> NCT03282240

<sup>b</sup> Seroconversiepercentages: Voor proefpersonen met een titer vóór vaccinatie <10 (1/dil), aandeel proefpersonen met een titer na vaccinatie ≥40 (1/dil) en voor proefpersonen met een titer vóór vaccinatie ≥10 (1/dil), aandeel proefpersonen met een ≥ viervoudige toename van pre- tot post-vaccinatie-titer.

<sup>c</sup> N is het aantal gevaccineerde deelnemers met beschikbare gegevens voor het vermelde immunologisch eindpunt

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

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

<sup>f</sup> Vooraf gedefinieerd non-inferioriteitscriterium voor seroconversiepercentages: de ondergrens van het tweezijdige 95% BI van het verschil in de seroconversiepercentages (Efluelda Tetra minus TIV-HD) is  $>-10\%$ . Vooraf gedefinieerd non-inferioriteitscriterium voor de GMT-ratio: de ondergrens van het 95% BI van de GMT-ratio (Efluelda Tetra gedeeld door TIV-HD) is  $>0,667$ .

<sup>g</sup> Voor de A-stam vergelijking werden TIV-HD1 en TIV-HD2 samengevoegd in een TIV-HD-groep voor vergelijking met Efluelda Tetra.

Efluelda Tetra was net zo immunogeen als TIV-HD voor GMT's en seroconversiepercentages voor de gemeenschappelijke influenzastammen. Bovendien veroorzaakte Efluelda Tetra een superieure immuunrespons met betrekking tot de extra B-stam in vergelijking met de immuunrespons geïnduceerd door TIV-HD, dat niet de overeenkomstige B bevat.

De werkzaamheid- en doeltreffendheidsresultaten van TIV-HD worden dus overgenomen voor Efluelda Tetra, gezien het aantonen van statistisch vergelijkbare immunogeniciteit tussen TIV-HD en Efluelda Tetra.

### QHD00011

Een gerandomiseerde, actief gecontroleerde, aangepaste dubbelblinde fase III klinische studie die werd uitgevoerd in Europa bij volwassenen van 60 jaar en ouder om de superioriteit te demonstreren van Efluelda Tetra tegenover QIV-SD voor alle stammen, zoals beoordeeld aan de hand van HAI (hemagglutinine-remming) geometrisch gemiddelde antilichaamtiter (GMT's) op dag 28 bij volwassenen tussen 60 en 64 jaar oud en bij volwassenen van 65 jaar en ouder.

Er werden in totaal 1539 volwassenen (760 volwassenen tussen 60 en 64 jaar en 779 volwassenen van 65 jaar en ouder) gerandomiseerd om ofwel één dosis Efluelda Tetra of één dosis QIV-SD te ontvangen.



**Tabel 2: Studie 2<sup>a</sup>: Superioriteitsanalyse van Efluelda Tetra tegenover QIV-SD door HAI geometrisch gemiddelde antilichaamtiters (GMT's) na de vaccinatie bij volwassenen tussen 60-64 jaar oud en 65 jaar en ouder, Volledige analyseset.**

Influenza-stam	Volwassenen tussen 60 en 64 jaar oud			Voldaan aan vooraf gedefinieerde superioriteitscriteria <sup>c</sup>	Volwassenen van 65 jaar en ouder			Voldaan aan vooraf gedefinieerde superioriteitscriteria <sup>c</sup>
	GMT		GMT verhouding		GMT		GMT verhouding	
	Efluelda Tetra N <sup>b</sup> =376-377 (95% BI)	QIV-SD N <sup>b</sup> =377 (95% BI)	Efluelda Tetra t.o.v. QIV-SD (95% BI)		Efluelda Tetra N <sup>b</sup> =392 (95% BI)	QIV-SD N <sup>b</sup> =381 (95% BI)	Efluelda Tetra t.o.v. QIV-SD (95% BI)	
<b>A (H1N1)</b>	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
<b>A (H3N2)</b>	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
<b>B1 (Victoria)</b>	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
<b>B2 (Yamagata)</b>	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

<sup>a</sup> NCT04024228

<sup>b</sup> N is het aantal deelnemers met beschikbare gegevens voor het beschouwde eindpunt

<sup>c</sup> Superioriteit werd vastgesteld als de onderste limiet van het tweezijdig 95% BI van de verhouding van GMT's tussen groepen (QIV-HD/QIV-SD) > 1 was voor elke stam en in elke leeftijdsgroep

De werkzaamheids- en doeltreffendheidsresultaten van TIV-HD worden dus afgeleid van Efluelda Tetra, gezien het aantonen van statistisch vergelijkbare immunogeniciteit tussen TIV-HD en Efluelda Tetra bij volwassenen van 65 jaar en ouder (QHD00013) en gelijkaardige immuunrespons die werd waargenomen bij volwassenen tussen 60 en 64 jaar en bij volwassenen van 65 jaar en ouder (QHD00011).

Bovendien induceerde Efluelda Tetra een immuunrespons die superieur was aan de responsen die geïnduceerd werden door QIV-SD voor alle 4 virusstammen 28 dagen na de vaccinatie bij volwassenen tussen 60 en 64 jaar oud en bij volwassenen van 65 jaar en ouder.

#### Cruciale klinische werkzaamheid (FIM12)

FIM12 was een multicenter, dubbelblinde werkzaamheidsstudie uitgevoerd in de VS en Canada, waarbij volwassenen van 65 jaar en ouder werden gerandomiseerd (1:1) om het TIV-HD of een vaccin met standaarddosering te ontvangen. De studie werd uitgevoerd gedurende twee griepseizoenen (2011-2012 en 2012-2013) om het optreden van laboratoriumbevestigde griep te beoordelen, veroorzaakt door een griepvirus/subtype, in combinatie met influenza-achtige ziekte (ILI) als het primaire eindpunt.

Deelnemers werden gemonitord op het optreden van een ademhalingsziekte door zowel actieve als passieve surveillance, gedurende ongeveer 7 maanden vanaf 2 weken na de vaccinatie. Na een episode van luchtwegziekte werden nasofaryngeale uitstrijkjes verzameld voor analyse; aanvalspercentages en

vaccinwerkzaamheid werden berekend. Het vooraf gespecificeerde statistische superioriteitscriterium voor het primaire eindpunt (ondergrens van het 2-zijdige 95% BI van de doeltreffendheid van het vaccin met TIV-HD ten opzichte van het vaccin met standaarddosis > 9,1%) werd bereikt.

**Tabel 3: Relatieve werkzaamheid van het vaccin om griepachtige ziekte<sup>a</sup> te voorkomen bij volwassenen ≥ 65 jaar**

	<b>Vaccin met hoge dosis</b> N <sup>b</sup> =15.892 n <sup>c</sup> (%)	<b>Vaccin met standaarddosis</b> N <sup>b</sup> =15.911 n <sup>c</sup> (%)	<b>Relatieve werkzaamheid % (95% BI)</b>
Laboratoriumbevestigde griep <sup>d</sup> veroorzaakt door:			
- <b>Elk type/subtype<sup>e</sup></b>	227 (1,43)	300 (1,89)	24,2 (9,7; 36,5)
- <b>Virale stammen vergelijkbaar met die in het vaccin</b>	73 (0,46)	113 (0,71)	35,3 (12,4; 52,5)

<sup>a</sup>Optreden van ten minste één van de volgende luchtwegsymptomen: zere keel, hoesten, sputumproductie, piepende ademhaling of moeilijk ademen; gelijktijdig met ten minste één van de volgende systemische tekenen of symptomen: temperatuur >37,2°C, koude rillingen, moeheid, hoofdpijn of myalgie

<sup>b</sup>N is het aantal gevaccineerde deelnemers in de per-protocolanalyse voor werkzaamheidsbeoordelingen

<sup>c</sup>n is het aantal deelnemers met door het protocol gedefinieerde griepachtige ziekte bevestigd door laboratorium

<sup>d</sup>Door laboratorium bevestigd: door kweek of polymerase chain reaction bevestigd

<sup>e</sup>Primair eindpunt

### Werkzaamheidsstudies

#### Gerandomiseerde klinische studies

Een cluster-gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studie in verpleeghuizen in de Verenigde Staten beoordeelde het relatieve effect van TIV-HD in vergelijking met een standaarddosis van het griepvaccin bij ziekenhuisopnames onder 53.008 personen tijdens het griepseizoen 2013-2014.

Tijdens het seizoen 2013-2014 was de incidentie van ziekenhuisopnames voor respiratoire problemen (primaire doelstelling) significant verminderd met 12,7% in instellingen waar inwoners TIV-HD ontvingen, vergeleken met degenen die griepvaccins met standaarddosis kregen (gecorrigeerde risicoverhouding [ARR] 0,873, 95% BI 0,776 tot 0,982, p=0,023). Bovendien verminderde, met betrekking tot secundaire eindpunten, TIV-HD ziekenhuisopnames voor pneumonie met 20,9% (ARR 0,791, 95% BI: 0,267 tot 0,953, p=0,013) en ziekenhuisopnames door alle oorzaken met 8% (ARR 0,915, 95% BI: 0,863 tot 0,970, p=0,0028).

#### Observationele studies

Verschillende retrospectieve onderzoeken, gedurende 8 griepseizoenen en bij meer dan 24 miljoen personen van 65 jaar en ouder, bevestigden de superieure bescherming geboden door TIV-HD in vergelijking met griepvaccins met standaarddosis tegen complicaties van griep zoals pneumonie en ziekenhuisopname bij griep (13,4% (95% BI: 7,3% tot 19,2%, p<0,001)), ziekenhuisopname voor cardiorespiratoire problemen 17,9% (95% BI: 14,9% tot 20,9%, p<0,001) en ziekenhuisopname door alle oorzaken 8,1% (95% BI: 5,9% tot 10,3%, p<0,001), hoewel de impact per seizoen kan verschillen.

## Gelijktijdige toediening met COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside gemodificeerd)

In een beschrijvend open-label klinisch onderzoek (NCT04969276) werden gezonde volwassenen van 65 jaar en ouder verdeeld in drie groepen: Groep 1 kreeg alleen Efluelda Tetra (N=92), groep 2 (N=100) kreeg Efluelda Tetra gelijktijdig met een onderzoeksbooster 100 mcg dosis COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside gemodificeerd) ten minste 5 maanden na de tweede dosis van de primaire serie, groep 3 (N=104) kreeg alleen de onderzoeksbooster 100 mcg dosis COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside gemodificeerd).

Gelijktijdige toediening resulteerde niet in een verandering van de immuunresponsen op het griepvaccin, zoals gemeten door middel van een hemagglutinatieremming (HAI) assay. Gelijktijdige toediening resulteerde in vergelijkbare responsen op het COVID-19-mRNA-vaccin, zoals beoordeeld door een anti-spike IgG-assay (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Niet van toepassing.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van lokale tolerantie en toxiciteit bij herhaalde dosering.

Efluelda Tetra is niet beoordeeld op carcinogeen of mutageen potentieel, noch op reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

- Natriumfosfaatgebufferde isotone natriumchlorideoplossing
  - Natriumchloride
  - Monobasisch natriumfosfaat
  - Dibasisch natriumfosfaat
  - Water voor injecties
- Octoxinol-9

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

1 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,7 ml suspensie in voorgevulde spuit (type I glas), uitgerust met een zuigerstop (bromobutylerubber) en een tipcap (een dopje) .

Verpakking met 1, 5 of 10 voorgevulde spuit(en) zonder naald(en).

Verpakking met 1, 5 of 10 voorgevulde spuit(en) met aparte naald(en) (roestvrij staal)

Verpakking met 1 of 10 voorgevulde spuit(en) met aparte naald(en) (roestvrij staal) met veiligheidsschild (polycarbonaat).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het vaccin moet vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

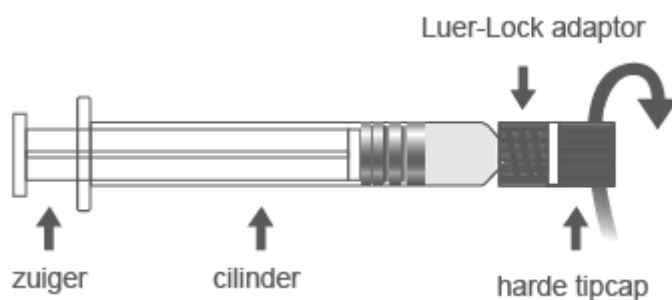
Zwenken voor gebruik.

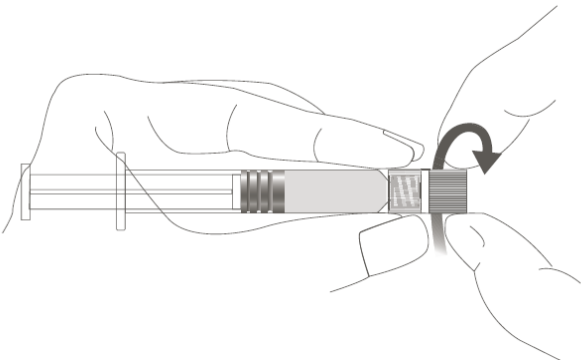
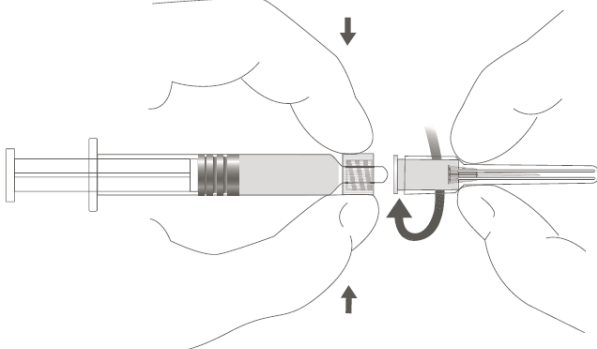
De vaccins moeten visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en/of verkleuring voorafgaand aan de toediening, telkens wanneer de oplossing en de container dit toelaten. Als een van deze omstandigheden aanwezig is, mag het vaccin niet worden toegediend.

### Vorbereiding voor toediening

De voorgevulde spuit kan worden geleverd met een Luer-lock met een harde tipcap (Afbeelding A) of een zachte tipcap (Afbeelding D). Doe een visuele inspectie van de spuit met suspensie voor injectie voorafgaand aan het toedienen. In geval van vreemde deeltjes, lekkage, voortijdige activering van de zuiger of defecte tipcap, gooit u de voorgevulde spuit weg.

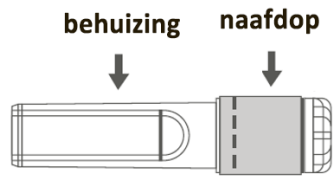
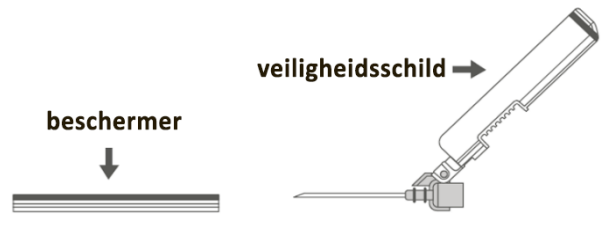
### Afbeelding A: Luer-lock-spuit met harde tipcap



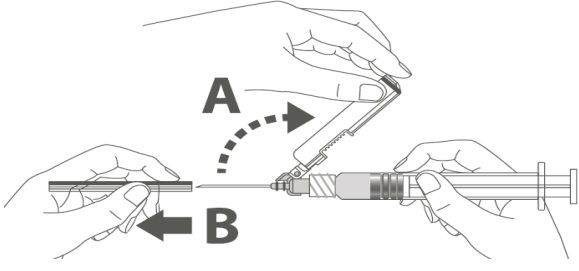
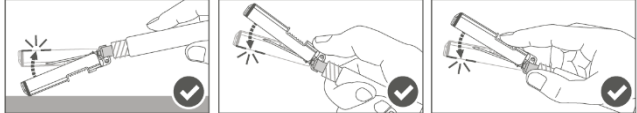
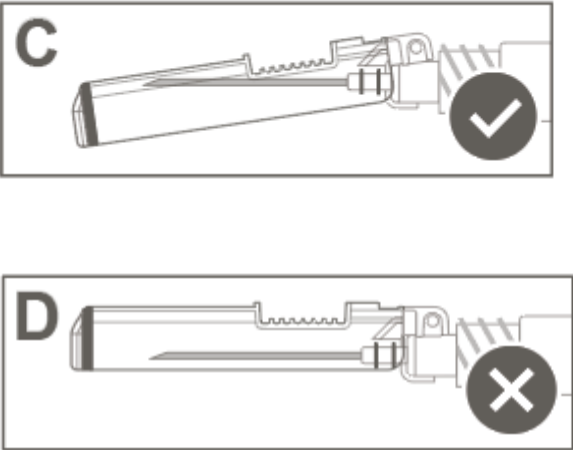
<p><b>Stap 1:</b> Houd de Luer-Lock adaptor in één hand vast (voorkom dat u de zuiger of cilinder van de spuit vasthoudt) en schroef de tipcap los door deze te draaien.</p>	
<p><b>Stap 2:</b> Om de naald aan de spuit te bevestigen, draait u de naald voorzichtig in de Luer-Lock adaptor tot u lichte weerstand voelt.</p>	

**Instructies voor gebruik van de veiligheidsnaald in een voorgevulde spuit met Luer-Lock:**

*Volg stap 1 en 2 hierboven om de Luer-Lock spuit en naald voor te bereiden voor bevestiging.*

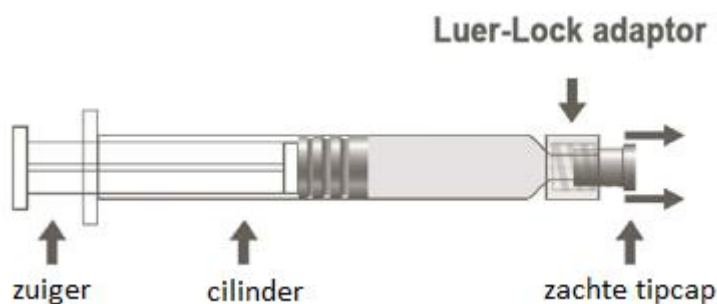
<p><b>Afbeelding B: veiligheidsnaald (in behuizing)</b></p>	<p><b>Afbeelding C: onderdelen van de veiligheidsnaald (kant-en-klaar)</b></p>
	

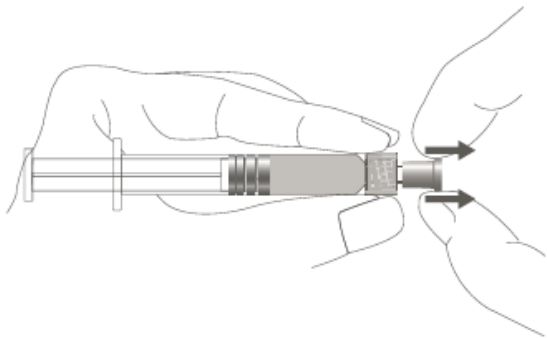
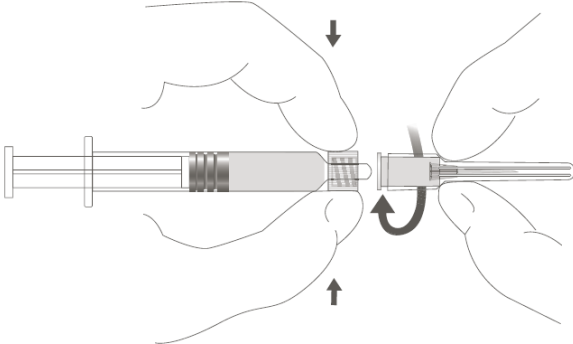
**Stap 3:** Trek de behuizing van de veiligheidsnaald in rechte lijn van de naald. De naald is bedekt door het veiligheidsschild en de beschermer.

<p><b>Stap 4:</b></p> <p><b>A:</b> Verwijder het veiligheidsschild van de naald in de richting van de cilinder volgens de getoonde hoek.</p> <p><b>B:</b> Trek de beschermer in rechte lijn van de naald.</p>	
<p><b>Stap 5:</b> Nadat de injectie is voltooid, vergrendel (activeer) het veiligheidsschild door één van de drie (3) geïllustreerde <b>éénhandige</b> technieken: oppervlak-, duim- of vingeractivatie.</p> <p>Opmerking: Activatie wordt bevestigd door een hoorbare en/of voelbare “klik.”</p>	
<p><b>Stap 6:</b> Controleer visueel de activatie van het veiligheidsschild. Het veiligheidsschild moet <b>volledig vergrendeld (geactiveerd) zijn</b> zoals getoond in Afbeelding C.</p> <p>Afbeelding D toont dat het veiligheidsschild <b>NIET volledig is vergrendeld (niet geactiveerd)</b>.</p>	

**Opgelet: Probeer niet het veiligheidsapparaat te ontgrendelen (deactiveren) door de naald met kracht uit het veiligheidsschild te halen.**

**Afbeelding D: Luer-Lock-spuit met zachte tipcap**



<p><b>Stap 1:</b> Houd de Luer-Lock adaptor in één hand vast (voorkom dat u de zuiger of cilinder van de spuit vasthoudt) en trek de tipcap eraf.</p>	
<p><b>Stap 2:</b> Om de naald aan de spuit te bevestigen, draait u de naald voorzichtig in de Luer-Lock adaptor tot u lichte weerstand voelt.</p>	

De spuit is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik en mag niet opnieuw worden gebruikt. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrijk

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 124920

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 mei 2020

Datum van laatste verlenging: 1 april 2025

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 4 december 2024