

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Efluelda Tetra suspensie injectabilă în seringă preumplută  
Vaccin gripal tetravalent (virion fragmentat, inactivat) 60 micrograme HA/tulpină

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Virus gripal (inactivat, fragmentat) din următoarele tulpini\*:

A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09–tulpină similară (A/Victoria/4897/2022, IVR-238) .....  
.....60 micrograme HA\*\*

A/Darwin/9/2021 (H3N2)–tulpină similară (A/Darwin/9/2021, SAN-010)  
.....60 micrograme HA\*\*

B/Austria/1359417/2021–tulpină similară (B/Michigan/01/2021, tip sălbatic) .....60 micrograme HA\*\*

B/Phuket/3073/2013–tulpină similară (B/Phuket/3073/2013, tip sălbatic).....60 micrograme HA\*\*

per doză de 0,7 ml

\* cultivate în ouă de găină embrionate

\*\* hemaglutinină

Acest vaccin corespunde recomandărilor OMS (Organizația Mondială a Sănătății) (pentru emisfera nordică) și deciziei UE (Uniunea Europeană) pentru sezonul 2023/2024.

Efluelda Tetra poate conține urme de ouă, cum este ovalbumina, de formaldehidă, care sunt utilizate în timpul procesului de fabricație (vezi pct. 4.3).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Suspensie injectabilă în seringă preumplută

După agitare ușoară, Efluelda Tetra este un lichid incolor, opalescent.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Efluelda Tetra este indicat pentru imunizarea activă la adulți cu vârsta de 60 ani și peste pentru prevenirea bolii gripale.

La utilizarea Efluelda Tetra trebuie avute în vedere recomandările oficiale privind vaccinarea împotriva gripei.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Doze

La adulți cu vârsta de 60 ani și peste: o doză de 0,7 ml.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Efluelda Tetra la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

#### Mod de administrare

Calea de administrare preferată pentru acest vaccin este intramusculară, deși poate fi administrat și subcutanat.

Locul recomandat pentru injectarea intramusculară este regiunea deltoidă. Vaccinul nu trebuie injectat în regiunea gluteală, sau în zonele în care poate exista un trunchi nervos major.

Pentru instrucțiuni privind prepararea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1 sau la orice componentă care poate fi prezentă sub formă de urme, cum sunt ouăle (ovalbumină, proteine de pui) și formaldehidă.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### *Trasabilitate*

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Similar tuturor vaccinurilor injectabile, trebuie să fie întotdeauna imediat disponibile tratament medical adecvat și mijloace de supraveghere adecvată în cazul apariției unei reacții anafilactice după administrarea vaccinului.

Efluelda Tetra nu trebuie în niciun caz administrat intravascular.

Vaccinarea trebuie amânată la pacienții cu boală febrilă acută până la remiterea febrei.

Dacă sindromul Guillain-Barré (SGB) a apărut în decurs de 6 săptămâni de la orice vaccinare anterioară împotriva gripei, decizia de a administra Efluelda Tetra trebuie să se bazeze pe o analiză atentă a beneficiilor potențiale și riscurilor posibile.

Similar altor vaccinuri administrate intramuscular, vaccinul trebuie administrat cu precauție la subiecții cu trombocitopenie sau cu tulburări de coagulare, deoarece în urma administrării intramusculare la acești subiecți poate apărea sângerare.

Poate apărea sincopă (leșin) în urma sau chiar înaintea oricărei vaccinări, ca răspuns psihogen la injectarea cu acul. Trebuie prevăzute proceduri pentru prevenirea vătămării din cauza leșinului și pentru abordarea terapeutică a reacțiilor asociate sincopei.

Răspunsul prin formare de anticorpi la pacienții cu imunosupresie endogenă sau iatrogenă poate fi insuficient.

Similar oricărui vaccin, este posibil ca vaccinarea să nu ofere protecție tuturor persoanelor vaccinate.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Administrarea concomitentă de Efluelda Tetra cu o doză de rapel investigațională a 100 μg vaccin de tip ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate/elasomeran) a fost evaluată la un număr limitat de participanți într-un studiu clinic descriptiv (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Dacă Efluelda Tetra trebuie administrat în același timp cu un alt/alte vaccin(uri) injectabil(e), imunizarea trebuie efectuată în membre separate.

Trebuie remarcat faptul că reacțiile adverse pot fi exacerbate de orice administrare concomitentă.

Răspunsul imunologic poate fi redus în cazul în care pacientul urmează un tratament imunosupresor.

După vaccinarea antigripală, au fost raportate rezultate fals-pozitive ale testelor serologice care utilizează tehnica ELISA pentru detectarea anticorpilor anti-HIV-1, anti-hepatită C și, în special, anti-virus uman de tip 1 cu tropism pentru limfocite (HTLV-1). Trebuie utilizat un test Western Blot corespunzător pentru a confirma sau a infirma rezultatele testului ELISA. Reacțiile fals-pozitive temporare pot fi determinate de un răspuns nespecific al IgM indus de vaccinul gripal.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Efluelda Tetra este indicat pentru utilizare numai la adulți cu vârsta de 60 ani și peste.

Efluelda Tetra nu a fost evaluat din punct de vedere clinic la femeile gravide și la cele care alăptează.

##### Sarcina

Vaccinurile gripale inactivate, cu doză standard de antigene (15 micrograme hemaglutinină din fiecare tulpină virală per doză) pot fi utilizate în toate etapele sarcinii. Baze de date mai mari în ceea ce privește siguranța sunt disponibile pentru al doilea și al treilea trimestru de sarcină, comparativ cu primul trimestru de sarcină. Datele provenite din utilizarea la nivel mondial a vaccinurilor gripale inactivate cu doză standard de antigene nu indică efecte adverse fetale și materne care pot fi atribuite vaccinului. Cu toate acestea, datele provenite din utilizarea vaccinurilor gripale care conțin 60 micrograme hemaglutinină din fiecare tulpină virală per doză, la gravide, sunt limitate.

##### Alăptarea

Efluelda Tetra poate fi utilizat în timpul alăptării. Pe baza experienței dobândite cu vaccinuri cu doză standard de antigene, nu sunt anticipate efecte asupra sugarului alăptat.

## Fertilitatea

Efluelda Tetra nu a fost evaluat în ceea ce privește posibilele efecte asupra fertilității la om.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Efluelda Tetra nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### a. Rezumatul profilului de siguranță

Informațiile privind evenimentele adverse se bazează pe datele provenite din două studii clinice cu Efluelda Tetra și pe experiența clinică și după punerea pe piață a vaccinului gripal trivalent (virion fragmentat, inactivat) cu doză mare de antigene (TIV-HD).

Siguranța Efluelda Tetra a fost evaluată într-o analiză cumulată a două studii clinice (QHD00013 și QHD00011), în care la 2549 de adulți cu vârsta de 60 de ani și peste (378 de adulți cu vârsta cuprinsă între 60 și 64 de ani și 2171 de adulți cu vârsta de 65 de ani și peste) s-a administrat Efluelda Tetra.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate după vaccinare au fost durere la nivelul locului de injectare raportată de către 42,6% dintre participanții la studiu, urmată de mialgie (23,8%), cefalee (17,3%) și stare generală de rău (15,6%). Majoritatea acestor reacții adverse au apărut și s-au remis în decurs de trei zile de la vaccinare. Intensitatea celor mai multe dintre aceste reacții adverse a fost ușoară până la moderată.

Per total, reacțiile adverse au fost, în general, mai puțin frecvente la participanții cu vârsta de 65 de ani și peste decât la participanții cu vârsta cuprinsă între 60 și 64 de ani.

Reactogenitatea Efluelda Tetra a fost ușor crescută în comparație cu vaccinul gripal tetravalent cu doză standard de antigene, dar nu a fost observată o diferență majoră în ceea ce privește intensitatea.

Siguranța Efluelda Tetra (QIV-HD) a fost evaluată într-un studiu descriptiv (QHD00028) în care subiecților li s-a administrat QIV-HD împreună cu o doză de rapel investigațională a 100 μg vaccin de tip ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (n=100), numai QIV-HD (n=92) sau o doză de rapel investigațională a 100 μg vaccin de tip ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (n=104). Frecvența și severitatea reacțiilor adverse locale și sistemice au fost similare la subiecții cărora li s-a administrat concomitent QIV-HD și vaccin ARNm COVID-19 autorizat și la subiecții cărora li s-a administrat o doză de rapel de vaccin de tip ARNm COVID-19 autorizat.

#### b. Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Datele de mai jos sintetizează frecvențele reacțiilor adverse care au fost înregistrate după vaccinarea cu Efluelda Tetra și reacțiilor adverse raportate în timpul dezvoltării clinice și experienței după punerea pe piață a TIV-HD (marcate cu \* în tabelul de mai jos).

Evenimentele adverse sunt grupate pe categorii de frecvență utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ );

Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ );

Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ );

Rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ );

Foarte rare ( $< 1/10\ 000$ );

Necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>REAȚII ADVERSE</b>	<b>FRECVENȚĂ</b>
<b><i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i></b>	
Durere la nivelul locului de administrare a injecției, eritem la nivelul locului de administrare a injecției, stare generală de rău	Foarte frecvente
Tumefacție la nivelul locului de administrare a injecției, indurație la nivelul locului de administrare a injecției, echimoză la nivelul locului de administrare a injecției, febră ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ), frisoane	Frecvente
Prurit la nivelul locului de administrare a injecției, fatigabilitate	Mai puțin frecvente
Astenie	Rare
Durere toracică	Cu frecvență necunoscută*
<b><i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i></b>	
Mialgie	Foarte frecvente
Slăbiciune musculară <sup>a</sup>	Mai puțin frecvente
Artralgie, durere la nivelul extremităților	Rare
<b><i>Tulburări ale sistemului nervos</i></b>	
Cefalee	Foarte frecvente
Letargie <sup>a</sup>	Mai puțin frecvente
Amețeli, paretezii	Rare
Sindrom Guillain-Barré (SGB), convulsii, convulsii febrile, mielită (inclusiv encefalomielită și mielită transversă), paralizie facială (paralizie Bell), nevrită/neuropatie optică, nevrită brahială, sincopă (la scurt timp după vaccinare)	Cu frecvență necunoscută*
<b><i>Tulburări hematologice și limfatice</i></b>	
Trombocitopenie, limfadenopatie	Cu frecvență necunoscută*
<b><i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i></b>	
Tuse, durere orofaringiană	Mai puțin frecvente
Rinoree	Rare
Dispnee, wheezing, senzație de constricție la nivelul gâtului	Cu frecvență necunoscută*
<b><i>Tulburări gastro-intestinale</i></b>	
Greață, vărsături, dispepsie <sup>a</sup> , diaree	Mai puțin frecvente
<b><i>Tulburări ale sistemului imunitar</i></b>	
Prurit, urticarie, transpirații nocturne, erupție cutanată tranzitorie	Rare
Anafilaxie, alte reacții alergice/de hipersensibilitate (inclusiv angioedem)	Cu frecvență necunoscută*
<b><i>Tulburări vasculare</i></b>	
Hiperemie facială	Rare
Vasculită, vasodilatație	Cu frecvență necunoscută*
<b><i>Tulburări acustice și vestibulare</i></b>	
Vertij	Rare
<b><i>Tulburări oculare</i></b>	
Hiperemie oculară	Rare

<sup>a</sup> Dispepsie, letargie și slăbiciune musculară au fost observate la TIV-HD în studiul clinic QHD00013.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

### **4.9 Supradozaj**

Au fost raportate cazuri de administrare a unor doze mai mari decât doza recomandată de TIV-HD, asociate cu utilizarea accidentală la populația sub 60 de ani, din cauza erorilor de administrare a medicației. Atunci când au fost raportate reacții adverse, informațiile au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al TIV-HD.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: vaccin gripal, codul ATC: J07BB02.

Este recomandată vaccinarea anuală împotriva gripei, deoarece imunitatea în timpul anului după vaccinare scade și deoarece tulpinile circulante ale virusului gripal se schimbă de la an la an.

Efecte farmacodinamice

#### Imunogenitate - QHD00013

Un studiu clinic randomizat, controlat cu tratament activ, dublu-orb modificat, de fază III, a fost efectuat în SUA la adulți cu vârsta de 65 de ani și peste.

Obiectivul a fost de a demonstra non-inferioritatea Efluelda Tetra comparativ cu TIV-HD, evaluată din punct de vedere al titrului de anticorpi HAI (inhibare a hemaglutininei) pe baza mediei geometrice a titrurilor de anticorpi (TMG) la ziua 28 și a ratelor de seroconversie HAI.

Un total de 2670 de adulți cu vârsta de 65 de ani și peste au fost randomizați pentru a li se administra fie o doză de Efluelda Tetra, fie o doză de TIV-HD (una din cele două formulări ale vaccinului comparator [TIV-HD1 sau TIV-HD2]); fiecare formulă de TIV-HD conținea o tulpină B care corespunde uneia dintre cele două tulpini B din Efluelda Tetra (fie o tulpină B a liniei Yamagata, fie o tulpină B a liniei Victoria).

Rezultatele privind imunogenitatea sunt prezentate mai jos în

Tabelul 1.

**Tabelul 1: Studiul 1<sup>a</sup>: Analizele de non-inferioritate ale Efluelda Tetra comparativ cu TIV-HD pe baza mediei geometrice a titrurilor de anticorpi (TMG) și ratelor de seroconversie ale anticorpilor HAI post-vaccinare la adulți cu vârsta de 65 de ani și peste, set de analiză per-protocol**

Tulpina de virus gripal	TMG			Raport TMG	Rata de seroconversie (procentaj) <sup>b</sup>			Diferența dintre ratele de seroconversie	Au fost îndeplinite criteriile de non-inferioritate predefinite <sup>f</sup>
	Efluelda Tetra N <sup>c</sup> = 1679- 1680 (Î 95%)	TIV-HD1 <sup>d</sup> (Victoria B1) N <sup>c</sup> = 423 (Î 95%)	TIV-HD2 <sup>e</sup> (Yamagata B2) N <sup>c</sup> = 430 (Î 95%)	Efluelda Tetra peste TIV-HD (Î 95%)	Efluelda Tetra N <sup>c</sup> = 1668- 1669 (Î 95%)	TIV-HD1 <sup>d</sup> (Victoria B1) N <sup>c</sup> = 420- 421 (Î 95%)	TIV-HD2 <sup>e</sup> (Yamagata B2) N <sup>c</sup> = 428 (Î 95%)	Efluelda Tetra minus TIV-HD (Î 95%)	
<b>A (H1N1)</b> <sup>g</sup>	312 (292; 332)	374 (341; 411)		0,83 (0,744; 0,932)	50,4 (48,0; 52,8)	53,7 (50,2; 57,1)		-3,27 (-7,37; 0,86)	da
<b>A (H3N2)</b> <sup>g</sup>	563 (525; 603)	594 (540; 653)		0,95 (0,842; 1,066)	49,8 (47,3; 52,2)	50,5 (47,1; 53,9)		-0,71 (-4,83; 3,42)	da
<b>B1 (Victoria)</b>	516 (488; 545)	476 (426; 532)	--	1,08 (0,958; 1,224)	36,5 (34,2; 38,9)	39,0 (34,3; 43,8)	--	-2,41 (-7,66; 2,70)	da
<b>B2 (Yamagata)</b>	578 (547; 612)	--	580 (519; 649)	1,00 (0,881; 1,129)	46,6 (44,2; 49,0)	--	48,4 (43,5; 53,2)	-1,75 (-7,04; 3,53)	da

<sup>a</sup> NCT03282240

<sup>b</sup> Ratele de seroconversie: pentru subiecții cu un titru pre-vaccinare <10 (1/dil), proporția subiecților cu un titru post-vaccinare ≥40 (1/dil) și pentru subiecții cu un titru pre-vaccinare ≥10 (1/dil), proporția subiecților cu o creștere de ≥ patru ori a titrului post-vaccinare față de titrul pre-vaccinare.

<sup>c</sup> N este numărul de participanți vaccinați pentru care există date disponibile privind criteriul imunologic final enunțat

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

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

<sup>f</sup> Criteriul de non-inferioritate predefinit pentru ratele de seroconversie: limita inferioară a Î bidirecțional de 95% (cu două limite) din diferența dintre ratele de seroconversie (Efluelda Tetra minus TIV-HD) este >-10%. Criteriul de non-inferioritate predefinit pentru raportul/indicele TMG: limita inferioară a Î 95% a raportului/indicelui TMG (Efluelda Tetra împărțit la TIV-HD) este > 0,667.

<sup>g</sup> Pentru compararea tulpinii A, TIV-HD1 și TIV-HD2 au fost reunite într-un grup TIV-HD pentru comparație cu Efluelda Tetra.

Efluelda Tetra a fost la fel de imunogenic ca TIV-HD, atât din perspectiva TMG, cât și a ratelor de seroconversie, în ceea ce privește tulpinile gripale comune. Mai mult decât atât, Efluelda Tetra a indus un răspuns imunologic superior în ceea ce privește tulpina B suplimentară, comparativ cu răspunsul imun indus de TIV-HD care nu conține tulpina B corespunzătoare.

Rezultatele privind eficacitatea și capacitatea TIV-HD de a produce efectul așteptat pot fi astfel deduse pentru Efluelda Tetra, având în vedere demonstrarea imunogenității comparabile statistic între TIV-HD și Efluelda Tetra.

#### QHD00011

Un studiu clinic de fază III, randomizat, controlat cu tratament activ, dublu-orb modificat, a fost efectuat în Europa la adulți cu vârsta de 60 de ani și peste pentru a demonstra superioritatea Efluelda Tetra față de QIV-SD pentru toate tulpinile, evaluată din punct de vedere al titrului de anticorpi HAI (inhibare a

hemaglutininei) pe baza mediei geometrice a titrurilor de anticorpi (TMG) la ziua 28 la adulți cu vârstă cuprinsă între 60 și 64 de ani și la adulți cu vârstă de 65 de ani și peste.

Un total de 1539 adulți (760 adulți cu vârstă cuprinsă între 60 și 64 de ani și 779 adulți cu vârstă de 65 de ani și peste) au fost randomizați pentru a li se administra fie o doză de Efluelda Tetra, fie o doză de QIV-SD.

**Tabelul 2: Studiul 2<sup>a</sup>: Analizele de superioritate ale Efluelda Tetra comparativ cu QIV-SD pe baza mediei geometrice a titrurilor de anticorpi (TMG) HAI post-vaccinare la adulți cu vârstă cuprinsă între 60 și 64 de ani și la adulți cu vârstă de 65 de ani și peste, set complet de analiză**

Tulpina de virus gripal	Adulți cu vârstă cuprinsă între 60 și 64 de ani			A fost îndeplinit criteriul de superioritate predefinit <sup>c</sup>	Adulți cu vârstă de 65 de ani și peste			A fost îndeplinit criteriul de superioritate predefinit <sup>c</sup>
	TMG		Raportul TMG		TMG		Raportul TMG	
	Efluelda Tetra N <sup>b</sup> =376-377 (Î 95%)	QIV-SD N <sup>b</sup> =377 (Î 95%)	Efluelda Tetra comparativ cu QIV-SD (Î 95%)		Efluelda Tetra N <sup>b</sup> =392 (Î 95%)	QIV-SD N <sup>b</sup> =381 (Î 95%)	Efluelda Tetra comparativ cu QIV-SD (Î 95%)	
<b>A (H1N1)</b>	471 (416; 533)	248 (217; 283)	1,90 (1,58; 2,28)	Da	286 (250; 326)	162 (139; 190)	1,76 (1,44; 2,15)	Da
<b>A (H3N2)</b>	303 (262; 350)	178 (154; 206)	1,70 (1,38; 2,08)	Da	324 (281; 374)	151 (129; 176)	2,15 (1,74; 2,65)	Da
<b>B1 (Victoria)</b>	497 (450; 548)	330 (297; 367)	1,51 (1,30; 1,74)	Da	405 (366; 447)	262 (236; 291)	1,55 (1,34; 1,79)	Da
<b>B2 (Yamagata)</b>	766 (690; 849)	433 (391; 480)	1,77 (1,53; 2,04)	Da	536 (485; 592)	305 (274; 340)	1,76 (1,52; 2,03)	Da

<sup>a</sup> NCT04024228

<sup>b</sup> N este numărul de participanți vaccinați pentru care există date disponibile privind criteriul final considerat

<sup>c</sup> Superioritatea a fost stabilită dacă limita inferioară a Î 95% bidirecțional a raportului TMG-urilor dintre grupuri (QIV-HD/QIV-SD) a fost > 1 pentru fiecare tulpină și pentru fiecare grupă de vârstă

Rezultatele privind eficacitatea și capacitatea TIV-HD de a produce efectul așteptat pot fi astfel deduse pentru Efluelda Tetra, având în vedere demonstrarea imunogenității comparabile statistic între TIV-HD și Efluelda Tetra la adulții cu vârstă de 65 de ani și peste (QHD00013) și răspunsurile imune similare observate la adulții cu vârstă cuprinsă între 60 și 64 de ani și la adulții cu vârstă de 65 de ani și peste (QHD00011).

În plus, Efluelda Tetra a indus un răspuns imun care a fost superior răspunsurilor induse de QIV-SD pentru toate cele 4 tulpini virale la 28 de zile după vaccinare la adulți cu vârstă cuprinsă între 60 și 64 de ani și la adulți cu vârstă de 65 de ani și peste.

#### Eficacitate clinică în studiul pivot (FIM12)

FIM12 a fost un studiu multicentric, dublu-orb de evaluare a eficacității desfășurat în SUA și Canada, în care adulții cu vârstă de 65 ani și peste au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra TIV-HD sau un vaccin cu doză standard de antigene. Studiul a fost efectuat pe parcursul a două sezoane de gripă (2011-2012 și 2012-2013) pentru a evalua apariția gripei confirmate prin laborator, cauzată de orice tip/subtip de virus gripal, în asociere cu afecțiunea clinică compatibilă cu gripa (ILI), drept criteriu final principal de evaluare.

Participanții au fost monitorizați pentru apariția unei afecțiuni respiratorii atât prin supraveghere activă, cât și pasivă, începând de la 2 săptămâni după vaccinare timp de aproximativ 7 luni. După un episod de boală



respiratorie, au fost recoltate pentru analiză probe de exudat naso-faringian; au fost calculate ratele de incidență și eficacitatea vaccinului. Criteriul de superioritate statistică prespecificat pentru criteriul final principal (limita inferioară a ÎI de 95% bidirecțional pentru eficacitatea TIV-HD comparativ cu vaccinul cu doză standard de antigene > 9,1%) a fost îndeplinit.

**Tabelul 3: Eficacitatea relativă a vaccinului în prevenirea afecțiunii clinice compatibilă cu gripa<sup>a</sup> la adulți ≥ 65 ani**

	<b>Vaccin cu doză mare de antigene</b> N <sup>b</sup> = 15892 n <sup>c</sup> (%)	<b>Vaccin cu doză standard de antigene</b> N <sup>b</sup> = 15911 n <sup>c</sup> (%)	<b>Eficacitate relativă</b> % (ÎI 95%)
Gripă confirmată prin laborator <sup>d</sup> cauzată de:			
- <b>Orice tip/subtip<sup>e</sup></b>	227 (1,43)	300 (1,89)	24,2 (9,7; 36,5)
- <b>Tulpini virale similare cu cele conținute în vaccin</b>	73 (0,46)	113 (0,71)	35,3 (12,4; 52,5)

<sup>a</sup> Apariția a cel puțin unuia dintre următoarele simptome respiratorii: durere în gât, tuse, producție de spută, wheezing sau dificultăți de respirație; concomitent cu cel puțin unul dintre următoarele semne sau simptome sisteme: temperatură >37,2°C, frisoane, fatigabilitate, cefalee sau mialgie

<sup>b</sup> N este numărul de participanți vaccinați din analiza per-protocol stabilită pentru evaluările eficacității

<sup>c</sup> n este numărul de participanți cu afecțiune clinică compatibilă cu gripa definită de protocol, confirmată prin laborator

<sup>d</sup> Confirmat de către laborator: confirmat prin culturi sau reacție de polimerizare în lanț

<sup>e</sup> Criteriul final principal de evaluare

### Studii de evaluare a efectivității/capacității de a produce efectul așteptat

#### Studii clinice randomizate

Un studiu clinic randomizat pe grupe de pacienți, controlat, efectuat în instituțiile de îngrijire medicală pentru vârstnici din Statele Unite a evaluat efectul relativ al TIV-HD comparativ cu un vaccin gripal cu doză standard de antigene la 53008 de persoane spitalizate în timpul sezonului de gripă 2013-2014.

În timpul sezonului 2013-2014, incidența internărilor în spital pentru patologii respiratorii (obiectivul principal) a fost redusă semnificativ în cadrul instituțiilor în care rezidenților li s-a administrat TIV-HD, comparativ cu cele în care s-au administrat vaccinuri cu doză standard de antigene, cu 12,7% (indice de risc ajustat [IRA] 0,873, ÎI 95% 0,776 la 0,982, p = 0,023). În plus, în ceea ce privește criteriile finale secundare, TIV-HD a scăzut internările în spital pentru pneumonie cu 20,9% (IRA 0,791, ÎI 95%: 0,267 la 0,953, p = 0,013) și internările în spital pentru toate cauzele de boală cu 8% (IRA 0,915, ÎI 95%: 0,863 la 0,970, p = 0,0028).

#### Studii observaționale

Mai multe studii retrospective, desfășurate pe parcursul a peste 8 sezoane de gripă și care au inclus mai mult de 24 de milioane de persoane cu vârsta de 65 de ani și peste, au confirmat protecția superioară oferită de TIV-HD, comparativ cu vaccinurile gripale cu doză standard de antigene împotriva complicațiilor gripei, cum sunt pneumonia și spitalizarea din cauza gripei (13,4% (ÎI 95%: 7,3% până la 19,2%, p<0,001)), spitalizările din cauze cardio-respiratorii 17,9% (ÎI 95%: 14,9% până la 20,9%, p<0,001) și spitalizările pentru toate cauzele de boală 8,1% (ÎI 95%: 5,9% până la 10,3%, p<0,001), deși impactul poate varia în funcție de sezon.

### Administrare concomitentă cu vaccin de tip ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate)

Într-un studiu clinic descriptiv deschis (NCT04969276), adulții sănătoși cu vârsta de 65 de ani și peste au fost împărțiți în trei grupuri: grupul 1 a primit Efluelda Tetra singur (N=92), grupul 2 (N=100) a primit Efluelda Tetra concomitent cu o doză de rapel investigațională a 100 μg vaccin de tip ARNm COVID-19 (cu

nucleozide modificate) la cel puțin 5 luni după a doua doză din seria primară, grupul 3 (N=104) a primit doar o doză de rapel investigațională a 100 μg vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate). Administrarea concomitentă nu a condus la nicio modificare a răspunsurilor imune la vaccinul gripal, măsurate prin testul de inhibare a hemaglutinării (HAI). Administrarea concomitentă a condus la răspunsuri similare la vaccinul de tip ARNm COVID-19, așa cum au fost evaluate printr-un test cantitativ IgG anti-spike (vezi pct. 4.5 și 4.8).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Nu este cazul.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele nonclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toleranța locală și toxicitatea după doze repetate.

Eflueda Tetra nu a fost evaluat pentru potențialul carcinogen sau mutagen și nici în ceea ce privește toxicitatea asupra dezvoltării și funcției de reproducere.

# **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

## **6.1 Lista excipienților**

- Soluție tampon izotonică de clorură de sodiu și fosfat de sodiu
  - Clorură de sodiu
  - Fosfat de sodiu monobazic
  - Fosfat de sodiu dibazic
  - Apă pentru preparate injectabile
- 9-Octoxinol

## **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

12 luni

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se păstra seringă în cutie pentru a fi protejată de lumină.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

0,7 ml suspensie în seringă preumplută (sticlă de tip I) prevăzută cu piston cu dop (cauciuc bromobutlic) și capac.

Mărimi de ambalaj de 1, 5 sau 10 seringi preumplute fără ac (ace).

Mărimi de ambalaj de 1, 5 sau 10 seringi preumplute cu ac separat (ace separate) (oțel inoxidabil).

Mărimi de ambalaj de 1 sau 10 seringi preumplute cu ac separat (ace separate) (oțel inoxidabil) prevăzut(e) cu scut de siguranță (policarbonat).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Vaccinul trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.

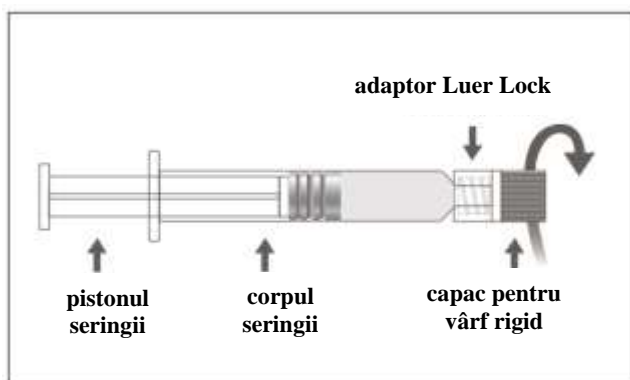
A se agita înainte de utilizare.

Înainte de administrare vaccinurile trebuie inspectate vizual pentru depistarea particulelor și/sau a modificărilor de culoare, ori de câte ori soluția sau ambalajul permit acest lucru. Dacă vreuna dintre aceste modificări este prezentă, vaccinul nu trebuie administrat.

### Pregătirea pentru administrare

Seringa preumplută poate fi furnizată cu un Luer Lock cu capac pentru vârf rigid ( imaginea A) sau cu capac pentru vârf moale ( imaginea D). Seringa cu suspensie injectabilă trebuie inspectată vizual înainte de administrare. În cazul în care apar particule străine, scurgeri, activare prematură a pistonului sau etanșare defectuoasă a vârfului, aruncați seringă preumplută.

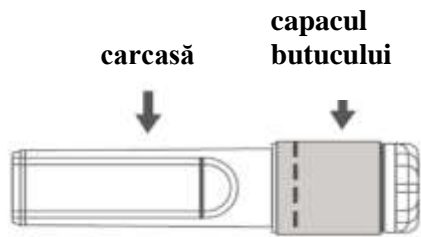
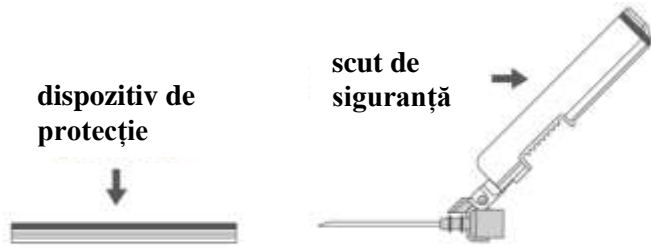
#### Imaginea A: Seringă Luer Lock cu capac pentru vârf rigid



<p><b>Pasul 1:</b> Ținând adaptorul Luer Lock cu o mână (evitați să țineți pistonul sau corpul seringii), deșurubați capacul vârfului răsucindu-l.</p>	<p>The illustration shows a hand holding the syringe body steady while the other hand rotates the cap counter-clockwise, as indicated by a curved arrow.</p>
<p><b>Pasul 2:</b> Pentru a atașa acul la seringă, răsuciți ușor acul în adaptorul Luer Lock al seringii până când se simte o ușoară rezistență.</p>	<p>The illustration shows a hand holding the syringe steady while the other hand inserts the needle into the Luer Lock adapter. A curved arrow indicates the needle is being rotated clockwise until it is locked.</p>

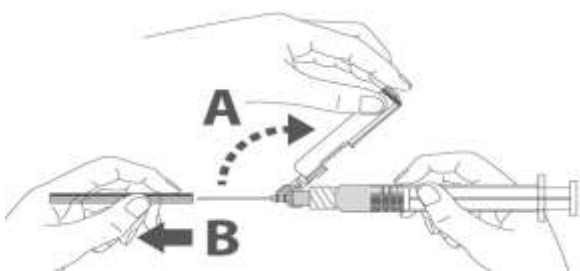
**Instrucțiuni de utilizare a acului securizat cu seringă preumplută Luer Lock:**

Urmați pașii 1 și 2 de mai sus pentru a pregăti seringă Luer Lock și acul pentru atașare.


Imaginea B: Ac securizat (interiorul carcasei)	Imaginea C: Componentele acului securizat (pregătite pentru utilizare)
	

**Pasul 3:** Scoateți carcasa acului securizat imediat. Acul este acoperit cu scutul de siguranță și cu dispozitivul de protecție.

**Pasul 4:**  
**A:** Îndepărtați scutul de siguranță de pe ac și dinspre corpul seringii în unghiul indicat.  
**B:** Trageți dispozitivul de protecție direct.

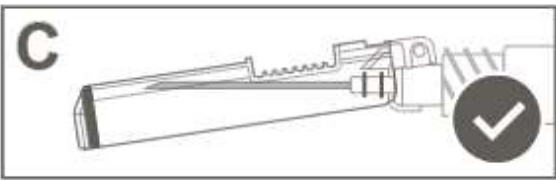


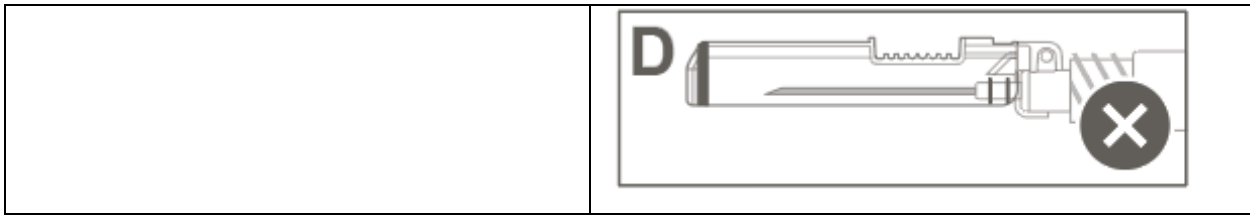
**Pasul 5:** După ce injectarea este completă, blocați (activați) scutul de siguranță folosind una dintre cele trei (3) tehnici ilustrate cu o **singură mână**: activare pe o suprafață, cu degetul mare sau cu degetul arătător.  
 Notă: Activarea este verificată printr-un „clic” sonor și/sau tactil.



**Pasul 6:** Inspectați vizual activarea scutului de siguranță. Scutul de siguranță trebuie să fie **complet blocat (activat)**, așa cum se arată în figura C.

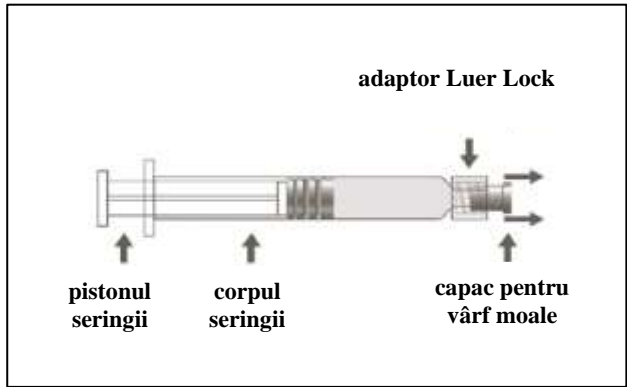
Figura D arată că scutul de siguranță **NU este complet blocat (nu este activat)**.





**Atenționare: Nu încercați să deblocați (dezactivați) dispozitivul de siguranță forțând acul să iasă din scutul de siguranță.**

**Imaginea D: Seringă Luer Lock cu capac pentru vârf moale**



<p><b>Pasul 1:</b> Ținând adaptorul Luer Lock cu o mână (evitați să țineți pistonul sau corpul seringii), trageți capacul vârfului.</p>	
<p><b>Pasul 2:</b> Pentru a atașa acul la seringă, răsuciți ușor acul în adaptorul Luer Lock al seringii până când se simte o ușoară rezistență.</p>	

Seringa este destinată pentru o singură utilizare și nu trebuie reutilizată. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Franța

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13227/2020/01-08

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Mai 2020

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2024