

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Efluelda Tetra, sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino antinfluenzale quadrivalente (virione split, inattivato), 60 microgrammi HA/ceppo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Virus influenzale (inattivato, split) dei seguenti ceppi*:

A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09–ceppo equivalente (A/Victoria/4897/2022, IVR-238) HA 60 microgrammi **

A/Thailand/8/2022 (H3N2)–ceppo equivalente (A/California/122/2022, SAN-022) . HA 60 microgrammi**

B/Austria/1359417/2021–ceppo equivalente (B/Michigan/01/2021, wild type)..... HA 60 microgrammi**

B/Phuket/3073/2013–ceppo equivalente (B/Phuket/3073/2013, wild type)..... HA 60 microgrammi**

Per dose da 0,7 ml

* propagato in uova di pollo embrionate

** emoagglutinina

Questo vaccino ottempera alle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (per l'emisfero settentrionale) e alle decisioni dell'Unione Europea per la stagione 2024/2025.

Efluelda Tetra può contenere tracce di uova, come ovalbumina, e formaldeide, utilizzate durante il processo produttivo (vedere paragrafo 4.3).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile, in siringa preriempita.

Efluelda Tetra, dopo essere stato delicatamente agitato, si presenta come un liquido opalescente incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Efluelda Tetra è indicato per l'immunizzazione attiva negli adulti di età pari o superiore a 60 anni per la prevenzione della malattia influenzale.

L'uso di Efluelda Tetra deve essere basato su raccomandazioni ufficiali sulla vaccinazione contro l'influenza.

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

Posologia

Negli adulti di età pari o superiore a 60 anni: una dose da 0,7 ml.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Efluelda Tetra nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

La somministrazione di questo vaccino deve essere effettuata preferibilmente mediante iniezione intramuscolare sebbene possa essere somministrato anche per via sottocutanea.

Il sito raccomandato per l'iniezione intramuscolare è la regione del deltoide. Il vaccino non deve essere iniettato nella zona del gluteo o in aree in cui può esserci un tronco nervoso maggiore.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a qualsiasi componente che possa essere presente come tracce di uova (ovalbumina, proteine del pollo) e formaldeide.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Come per tutti i vaccini iniettabili, un trattamento e un controllo medico adeguati devono essere sempre prontamente disponibili nel caso di una reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino.

Efluelda Tetra non deve in nessuna circostanza essere somministrato per via intravascolare.

La vaccinazione deve essere posticipata nei pazienti con malattia febbrile acuta fino a quando la febbre non è risolta.

Nel caso si sia verificata la sindrome di Guillain-Barré (GBS) entro 6 settimane da qualsiasi precedente vaccinazione antinfluenzale, la decisione di somministrare Efluelda Tetra deve essere basata su un'attenta considerazione dei potenziali benefici e rischi.

Come per gli altri vaccini somministrati per via intramuscolare, il vaccino deve essere somministrato con cautela ai soggetti affetti da trombocitopenia o da un disturbo emorragico, poiché in questi soggetti può verificarsi sanguinamento a seguito della somministrazione intramuscolare.

Può manifestarsi una sincope (svenimento) in seguito, o anche prima, di qualsiasi vaccinazione, come risposta psicogena all'iniezione mediante ago. Devono essere adottate delle procedure per prevenire lesioni da svenimento e per gestire le reazioni sincopali.

La risposta anticorpale può essere insufficiente nei pazienti con immunosoppressione endogena o iatrogena.

Come per qualsiasi vaccino, una risposta protettiva può non essere ottenuta in tutti i riceventi il vaccino.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, ovvero è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La co-somministrazione di Efluelda Tetra con una dose sperimentale di richiamo da 100 mcg di vaccino mRNA COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi/elasomeran), è stata valutata in uno studio clinico descrittivo in un numero limitato di partecipanti (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Se Efluelda Tetra deve essere somministrato contemporaneamente ad altro/i vaccino/i iniettabile/i, l'immunizzazione deve essere effettuata su arti separati.

Deve essere notato che le reazioni avverse possono essere intensificate da qualsiasi co-somministrazione.

La risposta immunologica può essere ridotta se il paziente è in trattamento con farmaci immunosoppressori.

Dopo la vaccinazione antinfluenzale, sono stati segnalati risultati falsi positivi nei test sierologici per rilevare anticorpi verso HIV1, virus dell'epatite C e, specialmente, verso HTLV1, quando condotti con il metodo ELISA. Un test Western Blot appropriato deve essere utilizzato per confermare o confutare i risultati del test ELISA. Le reazioni false positive transitorie possono essere dovute a una risposta IgM non specifica indotta dal vaccino antinfluenzale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Efluelda Tetra è indicato solo per l'uso in adulti di età pari o superiore a 60 anni.

Efluelda Tetra non è stato clinicamente valutato in donne in gravidanza e in allattamento.

Gravidanza

I vaccini antinfluenzali inattivati con dose standard (15 microgrammi di emoagglutinina per ciascun ceppo virale per dose) possono essere utilizzati in tutte le fasi della gravidanza. Dati più numerosi di sicurezza sono disponibili per il secondo e il terzo trimestre, rispetto al primo trimestre. I dati sull'uso mondiale di vaccini antinfluenzali inattivati con dosaggio standard, non indicano esiti avversi fetali o materni attribuibili al vaccino. Tuttavia, i dati sull'uso dei vaccini contro l'influenza, contenenti 60 microgrammi di emoagglutinina per ciascun ceppo virale per dose nelle donne in gravidanza, sono limitati.

Allattamento

Efluelda Tetra può essere utilizzato durante l'allattamento. Sulla base dell'esperienza con i vaccini a dose standard, non sono previsti effetti sul bambino allattato al seno.

Fertilità

Efluelda Tetra non è stato valutato per i possibili effetti sulla fertilità umana.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Efluelda Tetra non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le informazioni sulle reazioni avverse si basano sui dati provenienti da uno studio clinico con Efluelda Tetra e sull'esperienza clinica e post-commercializzazione del vaccino antinfluenzale trivalente (virione split, inattivato) ad alto dosaggio (TIV-HD).

La sicurezza di Efluelda Tetra è stata valutata con un'analisi aggregata di due studi clinici (QHD00013 and QHD00011), in cui 2549 adulti dai 60 anni di età in poi (378 adulti dai 60 ai 64 anni di età e 2171 adulti di 65 anni e oltre) hanno ricevuto Efluelda Tetra.

Le reazioni più comuni che si sono verificate dopo la vaccinazione sono state il dolore al sito di iniezione riportato dal 42,6% dei partecipanti agli studi, seguito da mialgia (23,8%), mal di testa (17,3%) e malessere (15,6%). La maggior parte di queste reazioni si è verificata e risolta entro tre giorni dalla vaccinazione. L'intensità della maggior parte di queste reazioni è stata da lieve a moderata.

Nel complesso, le reazioni avverse sono state generalmente meno frequenti nei partecipanti di età pari o superiore a 65 anni rispetto ai partecipanti di età compresa tra 60 e 64 anni.

La reattogenicità di Efluelda Tetra è stata leggermente più elevata rispetto a quella del vaccino a dosaggio standard, ma non è stata osservata una grande differenza di intensità.

La sicurezza di Efluelda Tetra (QIV-HD) è stata valutata in uno studio descrittivo (QHD00028) in cui i soggetti hanno ricevuto QIV-HD insieme a una dose sperimentale di richiamo da 100 mcg di vaccino mRNA COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) (n=100), solo QIV-HD (n=92) o solo una dose sperimentale di richiamo da 100 mcg di vaccino mRNA COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) (n=104). La frequenza e la gravità delle reazioni avverse locali e sistemiche erano simili nei soggetti ai quali erano stati co-somministrati QIV-HD e vaccino mRNA COVID-19 autorizzato e soggetti ai quali era stata somministrata una dose di richiamo del vaccino mRNA COVID-19 autorizzato.

b. Elenco tabulare delle reazioni avverse

I dati seguenti riassumono le frequenze delle reazioni avverse registrate dopo la vaccinazione con Efluelda Tetra e le reazioni avverse segnalate durante lo sviluppo clinico e l'esperienza post-commercializzazione con TIV-HD (contrassegnate con * nella tabella sottostante).

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza utilizzando la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$);

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

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);

Rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);

Molto rara ($< 1/10.000$);

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

REAZIONI AVVERSE	FREQUENZA
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Dolore in sede di iniezione, eritema al sito di iniezione, malessere	Molto comune

REAZIONI AVVERSE	FREQUENZA
Gonfiore nel sito di iniezione, indurimento al sito di iniezione, ecchimosi al sito di iniezione, febbre ($\geq 37,5$ ° C), brividi	Comune
Prurito in sede di iniezione, stanchezza	Non comune
Astenia	Rara
Dolore toracico	Non nota*
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Mialgia	Molto comune
Debolezza muscolare ^a	Non comune
Artralgia, dolore agli arti	Rara
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Cefalea	Molto comune
Letargia ^a	Non comune
Capogiro, parestesia	Rara
Sindrome di Guillain Barré (GBS), convulsioni, convulsioni febbrili, mielite (compresa encefalomielite e mielite trasversa), paralisi facciale (paralisi di Bell), neurite ottica/neuropatia, neurite brachiale, sincope (poco dopo la vaccinazione)	Non nota*
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Trombocitopenia, linfadenopatia	Non nota*
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Tosse, dolore orofaringeo	Non comune
Rinorrea	Rara
Dispnea, respiro sibilante, costrizione alla gola,	Non nota*
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Nausea, vomito, dispepsia ^a , diarrea	Non comune
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Prurito, orticaria, sudorazioni notturne, eruzione cutanea	Rara
Anafilassi, altre reazioni allergiche/da ipersensibilità (incluso angioedema)	Non nota*
<i>Patologie vascolari</i>	
Rossore	Rara
Vasculite, vasodilatazione	Non nota*
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	
Vertigine	Rara
<i>Patologie dell'occhio</i>	

REAZIONI AVVERSE	FREQUENZA
Iperemia oculare	Rara

^a Dispepsia, letargia e debolezza muscolare sono state osservate con TIV-HD nello studio QHD00013

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati casi di somministrazione superiore alla dose raccomandata con TIV-HD, associati all'uso involontario, nella popolazione di età inferiore ai 60 anni a causa di errore terapeutico. Quando sono state segnalate reazioni avverse, le informazioni erano coerenti con il profilo di sicurezza noto del TIV-HD.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino antinfluenzale, codice ATC: J07BB02.

La vaccinazione annuale con il vaccino antinfluenzale è raccomandata, in quanto l'immunità si riduce durante l'anno successivo alla vaccinazione e poiché i ceppi di virus influenzali circolanti cambiano di anno in anno.

Effetti farmacodinamici

Immunogenicità - QHD00013

Uno studio clinico di Fase III, randomizzato, con controllo attivo, in doppio cieco modificato, è stato condotto negli Stati Uniti in soggetti adulti di età pari o superiore a 65 anni.

L'obiettivo era dimostrare la non inferiorità di Efluelda Tetra rispetto a TIV-HD, valutato mediante la media geometrica dei titoli anticorpali (GMT) HAI (inibizione dell'emoagglutinina) al Giorno 28 e i tassi di sieroconversione.

Un totale di 2.670 adulti, dai 65 anni in su, è stato randomizzato a ricevere una dose di Efluelda Tetra o una dose di TIV-HD (una delle due formulazioni del vaccino comparatore [TIV-HD1 o TIV-HD2]); ogni formulazione TIV-HD conteneva un ceppo B che corrisponde a uno dei due ceppi B in Efluelda Tetra (un ceppo B lineaggio Yamagata o un ceppo B lineaggio Victoria).

I risultati di immunogenicità sono riassunti di seguito in Tabella 1

[Tabella 1.](#)

Tabella 1: Studio 1^a: Analisi della non inferiorità di Efluelda Tetra rispetto a TIV-HD mediante GMT degli anticorpi HAI post-vaccinazione e tassi di sier conversione in soggetti adulti di età pari o superiore a 65 anni, set di analisi per protocollo

Ceppo influenzale	GMT			Rapporto GMT	Tasso di sier conversione (percentuale) ^b			Differenza dei tassi di sier conversione	Criteri di non inferiorità predefiniti soddisfatti ^f
	EFLUELDA A TETRA N ^c =1679-1680 (IC 95%)	TIV-HD1 ^d (B1 Victoria) N ^c =423 (IC 95%)	TIV-HD2 ^e (B2 Yamagata) N ^c =430 (IC al 95%)	EFLUELDA TETRA su TIV-HD (IC 95%)	EFLUELDA A TETRA N ^c =1668-1669 (IC 95%)	TIV-HD1 ^d (B1 Victoria) N ^c =420-421 (IC 95%)	TIV-HD2 ^e (B2 Yamagata) N ^c =428 (IC 95%)	EFLUELDA TETRA meno TIV-HD (IC 95%)	
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)	Sì
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)	Sì
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)	Sì
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)	Sì

^a NCT03282240

^b Tassi di sier conversione: Per soggetti con titolo pre-vaccinazione <10 (1/dil), percentuale di soggetti con titolo post-vaccinazione ≥40 (1/dil) e per soggetti con titolo pre-vaccinazione ≥10 (1/dil), percentuale di soggetti con un aumento ≥quattro volte dal titolo pre- al titolo post-vaccinazione.

^c N è il numero di partecipanti vaccinati con dati disponibili per l'endpoint immunologico elencato

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

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

^f Criterio di non inferiorità predefinito per i tassi di sier conversione: il limite inferiore dell'IC bilaterale al 95% della differenza dei tassi di sier conversione (Efluelda Tetra meno TIV-HD) è superiore al -10%. Criterio di non inferiorità predefinito per il rapporto GMT: il limite inferiore dell'IC al 95% del rapporto GMT (Efluelda Tetra diviso per TIV-HD) è superiore a 0,667.

^g Per il confronto dei ceppi A, TIV-HD1 e TIV-HD2 sono stati raggruppati in un gruppo TIV-HD per il confronto con Efluelda Tetra.

Efluelda Tetra è risultato immunogenico quanto TIV-HD in base ai GMT e i tassi di sier conversione per i ceppi influenzali comuni. Inoltre, Efluelda Tetra ha indotto una risposta immunitaria, relativamente al ceppo B aggiuntivo, superiore rispetto a quella del TIV-HD che non contiene il B corrispondente.

I risultati di efficacia ed efficacia clinica del TIV-HD sono quindi attribuiti a Efluelda Tetra data la dimostrazione di immunogenicità statisticamente comparabile tra TIV-HD ed Efluelda Tetra.

QHD00011

Uno studio clinico di fase III, randomizzato, con controllo attivo, in doppio cieco modificato, è stato condotto in Europa su adulti di età pari o superiore a 60 anni per dimostrare la superiorità di Efluelda Tetra rispetto a QIV-SD per tutti i ceppi, valutata attraverso la media geometrica dei titoli anticorpali (GMT) HAI (inibizione dell'emoagglutinina) al giorno 28 negli adulti di età compresa tra 60 e 64 anni e negli adulti di età pari o superiore a 65 anni.

Un totale di 1539 adulti (760 adulti di età compresa tra 60 e 64 anni e 779 adulti di età pari o superiore a 65 anni) sono stati randomizzati a ricevere una dose di Efluelda Tetra o una dose di QIV-SD.

Tabella 2: Studio 2a: Analisi di superiorità di Efluelda Tetra rispetto a QIV-SD mediante GMTs degli anticorpi HAI post-vaccinazione negli adulti di età compresa tra 60 e 64 anni e di età pari o superiore a 65 anni, set completo di analisi

Ceppo influenzale	Adulti dai 60 ai 64 anni di età			Criteri di superiorità predefiniti soddisfatti ^c	Adulti di età pari o superiore a 65 anni			Criteri di superiorità predefiniti soddisfatti ^c
	GMT		Rapporto GMT		GMT		Rapporto GMT	
	EFLUELDA TETRA N ^b =376-377 (95% IC)	QIV-SD N ^b =377 (95% IC)	EFLUELDA TETRA / QIV-SD (95% IC)		EFLUELDA TETRA N ^b =392 (95% IC)	QIV-SD N ^b =381 (95% IC)	EFLUELDA TETRA / QIV-SD (95% IC)	
A (H1N1)	471 (416 ; 533)	248 (217 ; 283)	1.90 (1.58 ; 2.28)	Si	286 (250 ; 326)	162 (139 ; 190)	1.76 (1.44 ; 2.15)	Si
A (H3N2)	303 (262 ; 350)	178 (154 ; 206)	1.70 (1.38 ; 2.08)	Si	324 (281 ; 374)	151 (129 ; 176)	2.15 (1.74 ; 2.65)	Si
B1 (Victoria)	497 (450 ; 548)	330 (297 ; 367)	1.51 (1.30 ; 1.74)	Si	405 (366 ; 447)	262 (236 ; 291)	1.55 (1.34 ; 1.79)	Si
B2 (Yamagata)	766 (690 ; 849)	433 (391 ; 480)	1.77 (1.53 ; 2.04)	Si	536 (485 ; 592)	305 (274 ; 340)	1.76 (1.52 ; 2.03)	Si

^a NCT04024228

^b N è il numero di partecipanti con dati disponibili per l'endpoint considerato

^c La superiorità è stata considerata dimostrata se il limite inferiore dell'IC al 95% bilaterale del rapporto delle GMT tra i gruppi (QIV-HD / QIV-SD) era > 1 per ogni ceppo e in ciascun gruppo di età

I risultati di efficacia ed efficacia clinica di TIV-HD sono quindi attribuiti a Efluelda Tetra, data la dimostrazione di immunogenicità statisticamente comparabile tra TIV-HD ed Efluelda Tetra negli adulti di età pari o superiore a 65 anni (QHD00013) e risposte immunitarie simili osservate negli adulti da 60 a 64 anni di età e negli adulti di età pari o superiore a 65 anni (QHD00011).

Inoltre, Efluelda Tetra ha indotto una risposta immunitaria superiore alle risposte indotte da QIV-SD per tutti e 4 i ceppi virali 28 giorni dopo la vaccinazione negli adulti di età compresa tra 60 e 64 anni e negli adulti di età pari o superiore a 65 anni.

Efficacia clinica fondamentale (FIM12)

FIM12 è uno studio di efficacia, multicentrico, in doppio cieco condotto negli Stati Uniti e in Canada in cui soggetti adulti di età pari o superiore a 65 anni sono stati randomizzati (1:1) a ricevere TIV-HD o un vaccino a dose standard. Lo studio è stato condotto su due stagioni influenzali (2011-2012 e 2012-2013) per valutare l'insorgenza dell'influenza, confermata in laboratorio, causata da qualsiasi tipo/sottotipo virale influenzale, in associazione alla malattia simil-influenzale (ILI) come endpoint primario.

I partecipanti sono stati monitorati per l'insorgenza di una malattia respiratoria mediante sorveglianza attiva e passiva, a partire da 2 settimane dopo la vaccinazione per circa 7 mesi. Dopo un episodio di malattia respiratoria, sono stati prelevati campioni di tampone nasofaringeo per l'analisi; sono stati calcolati tassi di attacco ed efficacia del vaccino. È stato soddisfatto il criterio di superiorità statistica pre-specificato per l'endpoint primario (limite inferiore dell'IC bilaterale al 95% dell'efficacia del TIV-HD rispetto al vaccino a dose standard maggiore di 9,1%).

Tabella 3: Efficacia relativa del vaccino per prevenire la malattia simil-influenzale^a negli adulti di età pari o superiore a 65 anni

	Vaccino ad alto dosaggio N ^b =15892 n ^c (%)	Vaccino a dose standard N ^b =15911 n ^c (%)	Efficacia relativa % (IC al 95%)
Influenza confermata in laboratorio ^d causata da:			
- Qualsiasi tipo/sottotipo^e	227 (1,43)	300 (1,89)	24,2 (9,7; 36,5)
- Ceppi virali simili a quelli contenuti nel vaccino	73 (0,46)	113 (0,71)	35,3 (12,4; 52,5)

^aInsorgenza di almeno uno dei seguenti sintomi respiratori: mal di gola, tosse, produzione di espettorato, respiro sibilante o difficoltà respiratoria; concomitante con almeno uno dei seguenti segni o sintomi sistemici: temperatura >37,2°C, brividi, stanchezza, cefalea o mialgia

^bN è il numero di partecipanti vaccinati nel set di analisi per protocollo per valutazioni di efficacia

^cn è il numero di partecipanti con malattia simil-influenzale definita dal protocollo con conferma del laboratorio

^dConfermato dal laboratorio: confermato mediante coltura o reazione polimerasica a catena

^eEndpoint primario

Studi sull'efficacia clinica

Studi clinici randomizzati

Uno studio clinico cluster-randomizzato e controllato, condotto in case di riposo negli Stati Uniti, ha valutato l'effetto relativo del TIV-HD rispetto a una dose standard di un vaccino antinfluenzale sul numero di ricoveri ospedalieri su 53.008 soggetti durante la stagione influenzale 2013-2014.

Durante la stagione 2013-2014, l'incidenza di ricoveri ospedalieri correlati a patologie dell'apparato respiratorio (obiettivo primario) è stata significativamente ridotta nelle strutture in cui i residenti hanno ricevuto il TIV-HD rispetto a quelli che hanno ricevuto vaccini antinfluenzali a dose standard, in misura del 12,7% (rapporto di rischio corretto [*adjusted risk ratio*, ARR] 0,873, IC al 95% da 0,776 a 0,982, p=0,023). Inoltre, in relazione agli endpoint secondari, TIV-HD ha ridotto i ricoveri ospedalieri per polmonite del 20,9% (ARR 0,791, IC al 95%: da 0,267 a 0,953, p=0,013) e i ricoveri ospedalieri per qualsiasi causa dell'8% (ARR 0,915, IC al 95%: da 0,863 a 0,970, p=0,0028).

Studi osservazionali

Diversi studi retrospettivi, condotti per oltre 8 stagioni influenzali e in oltre 24 milioni di individui di età pari o superiore a 65 anni, hanno confermato la protezione superiore offerta TIV-HD rispetto ai vaccini antinfluenzali a dose standard contro le complicanze dell'influenza come polmonite e ricovero ospedaliero per influenza (13,4% (IC al 95%: da 7,3% a 19,2%, p<0.001)), ricoveri per eventi cardio-respiratori 17,9% (IC al 95%: da 14,9% a 20,9%, p<0.001) e ricovero ospedaliero per qualsiasi causa 8,1% (IC al 95%: da 5,9% a 10,3%, p<0.001), sebbene l'impatto possa variare a seconda della stagione.

Somministrazione concomitante con vaccino mRNA COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)

In uno studio clinico descrittivo in aperto (NCT04969276), adulti sani di età pari o superiore a 65 anni sono stati divisi in tre gruppi: il gruppo 1 ha ricevuto solo Efluelda Tetra (N=92), il gruppo 2 (N=100) ha ricevuto Efluelda Tetra in concomitanza con una dose sperimentale di richiamo da 100 mcg di vaccino mRNA COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) almeno 5 mesi dopo la seconda dose della serie primaria, il gruppo 3 (N=104) ha ricevuto solo la dose sperimentale di richiamo da 100 mcg di vaccino mRNA COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi).

La co-somministrazione non ha comportato alcuna modifica delle risposte immunitarie del vaccino antinfluenzale misurate mediante il test di inibizione dell'emoagglutinazione (HAI). La co-somministrazione ha prodotto risposte immunitarie simili con riferimento al vaccino mRNA COVID-19, valutate mediante test IgG anti-spike (vedere paragrafo 4.5 e 4.8).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tolleranza locale e tossicità a dosi ripetute.

Efluelda Tetra non è stato valutato per il potenziale cancerogeno o mutageno né per lo studio di tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Soluzione di cloruro di sodio isotonica tamponata con fosfato di sodio
 - Cloruro di sodio, fosfato di sodio monobasico
 - Sodio fosfato bibasico
 - Acqua per preparazioni iniettabili
- 9-ottoxino

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

12 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Conservare la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,7 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro di tipo I) dotata di un tappo a stantuffo (gomma bromobutilica) e un cappuccio di protezione.

Confezione da 1, 5 o 10 siringhe preriempite senza ago(i).

Confezione da 1, 5 o 10 siringhe preriempite con ago/i separato/i (acciaio inossidabile).

Confezione da 1 o 10 siringhe preriempite con ago(i) separato(i) (acciaio inossidabile) con protezione di sicurezza (policarbonato).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il vaccino deve raggiungere la temperatura ambiente prima dell'uso.

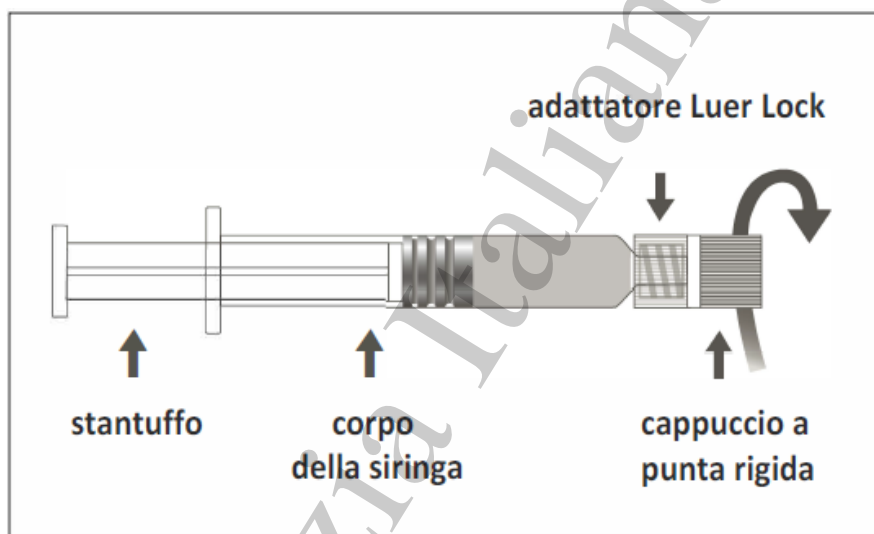
Agitare prima dell'uso.

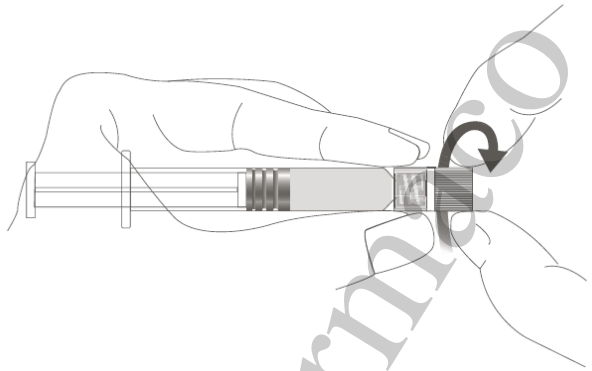
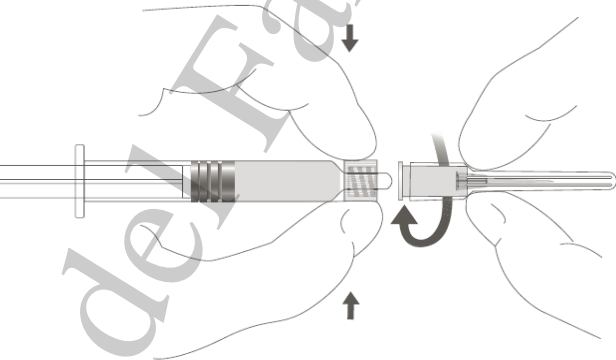
I vaccini devono essere ispezionati visivamente per verificare l'assenza di materiale particolato e/o cambiamento del colore prima della somministrazione, ogni volta che la soluzione e il contenitore lo consentono. Nel caso si osservi una di queste condizioni, il vaccino non deve essere somministrato.

Preparazione per la somministrazione

La siringa preriempita può essere fornita con un Luer Lock con cappuccio a punta rigida (Figura A) o cappuccio a punta morbida (Figura D). La siringa con la sospensione iniettabile deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione. In caso di particolato, perdite, attivazione prematura dello stantuffo o guarnizione della punta difettosa, gettare la siringa preriempita.

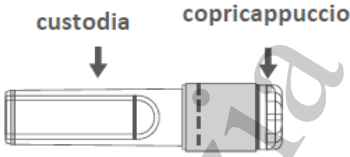

Figura A: siringa Luer Lock con cappuccio a punta rigida



<p>Passaggio 1: Tenendo l'adattatore Luer Lock in una mano (evitare di tenere lo stantuffo o il cilindro della siringa), svitare il cappuccio ruotandolo.</p>	
<p>Passaggio 2: Per collegare l'ago alla siringa, ruotare delicatamente l'ago nell'adattatore Luer Lock della siringa finché non si avverte una leggera resistenza.</p>	

Istruzioni per l'uso dell'ago di sicurezza con siringa preriempita con Luer Lock:

Seguire i passaggi 1 e 2 sopra per preparare la siringa Luer Lock e l'ago per il collegamento.

<p>Figura B: Ago di sicurezza (all'interno della custodia)</p>	<p>Figura C: Componenti dell'ago di sicurezza (predisposti per l'uso)</p>
	

<p>Passaggio 3: Estrarre l'ago di sicurezza dalla custodia. L'ago è coperto dalla protezione di sicurezza e dal copriago.</p>

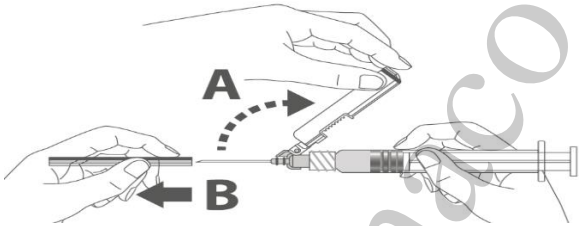
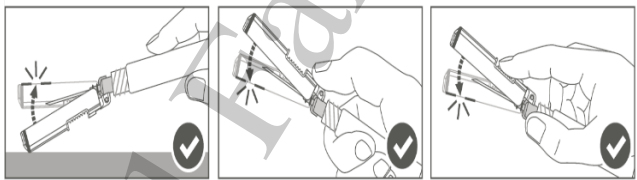
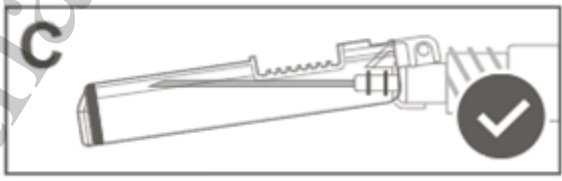
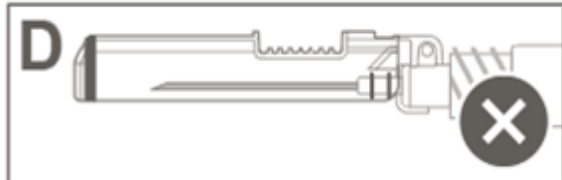
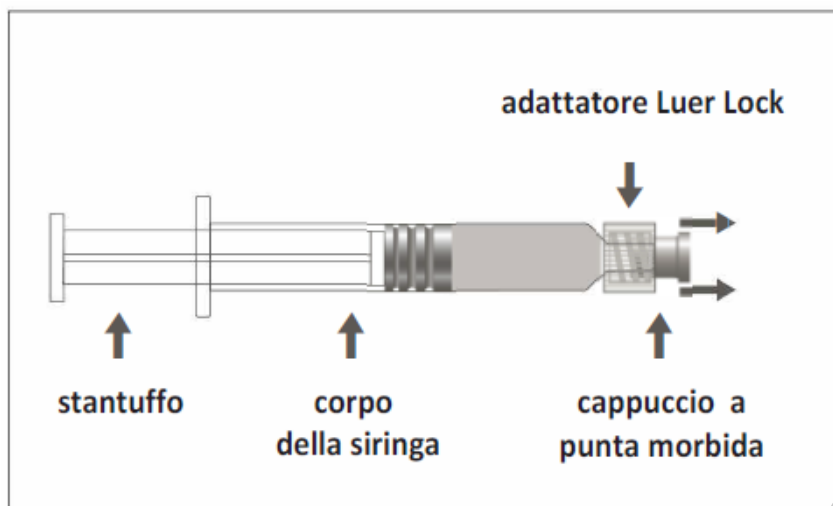
<p>Passaggio 4:</p> <p>A: Allontanare la protezione di sicurezza dall'ago e dirigerlo verso il corpo della siringa secondo l'angolo mostrato.</p> <p>B: Estrarre il copriago.</p>	
<p>Passaggio 5: Al termine dell'iniezione, bloccare (attivare) la protezione di sicurezza utilizzando una delle tre (3) tecniche illustrate di attivazione con una sola mano: superficie, pollice o dita.</p> <p>Nota: l'attivazione è verificata da un "click" acustico e/o tattile.</p>	
<p>Passaggio 6: Ispezionare visivamente l'attivazione della protezione di sicurezza. La protezione di sicurezza deve essere completamente bloccata (attivata) come mostrato nell'Immagine C.</p> <p>L'Immagine D indica che la protezione di sicurezza NON è completamente bloccata (non attivata).</p>	 
<p>Attenzione: Non tentare di sbloccare (disattivare) il dispositivo di sicurezza forzando l'ago fuori dalla protezione di sicurezza.</p>	

Figura D: siringa Luer Lock con cappuccio a punta morbida



<p>Passaggio 1: Tenendo l'adattatore Luer Lock in una mano (evitare di tenere lo stantuffo o il cilindro della siringa), togliere il cappuccio.</p>	
<p>Passaggio 2: Per collegare l'ago alla siringa, ruotare delicatamente l'ago nell'adattatore Luer Lock della siringa finché non si avverte una leggera resistenza.</p>	

La siringa è esclusivamente monouso e non deve essere riutilizzata. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée

69007 Lione (Francia)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

048644013 - "60 MICROGRAMMI/HA SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 1 SIRINGA DA 0,7 ML IN VETRO SENZA AGO CON SISTEMA LUER LOCK

048644025 - "60 MICROGRAMMI/HA SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 5 SIRINGHE DA 0,7 ML IN VETRO SENZA AGO CON SISTEMA LUER LOCK

048644037 - "60 MICROGRAMMI/HA SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 10 SIRINGHE DA 0,7 ML IN VETRO SENZA AGO CON SISTEMA LUER LOCK

048644049 - "60 MICROGRAMMI/HA SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 1 SIRINGA DA 0,7 ML IN VETRO CON AGO SEPARATO CON SISTEMA LUER LOCK

048644052 - "60 MICROGRAMMI/HA SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 5 SIRINGHE DA 0,7 ML IN VETRO CON AGO SEPARATO CON SISTEMA LUER LOCK

048644064 - "60 MICROGRAMMI/HA SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 10 SIRINGHE DA 0,7 ML IN VETRO CON AGO SEPARATO CON SISTEMA LUER LOCK

048644138 - "60 MICROGRAMMI/HA SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 1 SIRINGA DA 0,7 ML IN VETRO CON SISTEMA LUER LOCK CON 1 AGO DI SICUREZZA

048644140 - "60 MICROGRAMMI/HA SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 10 SIRINGHE DA 0,7 ML IN VETRO CON SISTEMA LUER LOCK CON 10 AGHI DI SICUREZZA

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16/05/2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO