

## FICHA TÉCNICA

### ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Efluelda Tetra, suspensión inyectable en jeringa precargada  
Vacuna antigripal tetravalente (virus fraccionados, inactivados), 60 microgramos HA/cepa

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Virus de la gripe (fraccionados, inactivados) de las siguientes cepas\*:

Cepa similar a A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09: (IVR-238).....60 microgramos HA\*\*

Cepa similar a A/Darwin/9/2021 (H3N2): (SAN-010).....60 microgramos HA\*\*

Cepa similar a B/Austria/1359417/2021: B/Michigan/01/2021 ..... 60 microgramos HA\*\*

B/Phuket/3073/2013 .....60 microgramos HA\*\*

Por dosis de 0,7 ml

\* cultivados en huevos de gallina embrionados

\*\* hemaglutinina

Esta vacuna cumple con la recomendación de la OMS (Hemisferio Norte) y con la decisión de la UE para la campaña 2023/2024.

Efluelda Tetra puede contener trazas de huevo, como la ovoalbúmina y formaldehído, utilizados durante el proceso de fabricación (ver sección 4.3).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable, en jeringa precargada  
Efluelda Tetra, después de agitarla cuidadosamente, es un líquido opalescente e incoloro.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Efluelda Tetra está indicada para la inmunización activa en adultos de 60 años de edad y mayores para la prevención de la enfermedad gripal.

El uso de Efluelda Tetra se debe basar en las recomendaciones oficiales sobre vacunación contra la gripe.

## **4.2. Posología y forma de administración**

### Posología

En adultos de 60 años de edad y mayores: una dosis de 0,7 ml.

### *Población pediátrica*

La seguridad y eficacia de Efluelda Tetra en niños menores de 18 años de edad no se ha establecido.

### Forma de administración

La vía de administración preferida para esta vacuna es intramuscular, aunque también se puede administrar por vía subcutánea.

El lugar recomendado para la inyección intramuscular es la región deltoide. La vacuna no se debe administrar en la región glútea, o en áreas donde pueda haber un tronco nervioso principal.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

## **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a cualquier componente que pueda estar presente en cantidades trazas, tales como huevos (ovoalbúmina, proteínas de pollo) y formaldehído.

## **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Como con todas las vacunas inyectables, se debe disponer del tratamiento médico y la supervisión apropiada en el caso de que ocurra un episodio anafiláctico tras la administración de la vacuna.

Efluelda Tetra no se debe administrar bajo ninguna circunstancia por vía intravascular.

La vacunación se debe posponer en pacientes con enfermedad febril aguda hasta que se resuelva la fiebre.

Si el síndrome de Guillain-Barré (GBS) ha ocurrido dentro de las 6 semanas posteriores a cualquier vacunación previa frente a la gripe, la decisión de administrar Efluelda Tetra se debe basar en una consideración cuidadosa de los posibles beneficios y riesgos.

Como con otras vacunas administradas por vía intramuscular, la vacuna se debe administrar con precaución a sujetos con trombocitopenia o trastornos sanguíneos ya que se pueden producir hemorragias después de la administración intramuscular en estos sujetos.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección con aguja. Se deben poner en marcha los mecanismos para prevenir lesiones por desmayos y gestionar las reacciones sincopales.

La respuesta de anticuerpos en pacientes con inmunodepresión endógena o iatrogénica puede ser insuficiente.

Como con cualquier otra vacuna, puede que no se obtenga una respuesta protectora en todos los individuos vacunados.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Se ha evaluado, en un número limitado de participantes en un estudio clínico descriptivo, la coadministración de Efluelda Tetra con una dosis de refuerzo de 100 mcg de la vacuna COVID-19 de Moderna en fase de investigación (Ver secciones 4.8 y 5.1).

Si Efluelda Tetra necesita administrarse al mismo tiempo que otra(s) vacuna(s) inyectable(s), la inmunización se debe realizar en diferentes extremidades.

Cabe destacar que las reacciones adversas se pueden ver intensificadas por cualquier co-administración.

La respuesta inmunológica se puede reducir si el paciente está recibiendo tratamiento inmunosupresor.

Se han notificado resultados falsos positivos tras la vacunación con vacuna antigripal, en ensayos serológicos que utilizan el método ELISA para detectar anticuerpos frente a VIH-1, virus de la Hepatitis C y especialmente HTLV-1. Se debe utilizar un test apropiado de Western Blot para confirmar o refutar los resultados del test ELISA. Los resultados falsos positivos transitorios pueden ser debidos a una respuesta no-específica de IgM inducida por la vacuna antigripal.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Efluelda Tetra está solo indicada para su uso en adultos de 60 años de edad y mayores.

Efluelda Tetra no ha sido clínicamente evaluada en mujeres embarazadas ni en período de lactancia.

##### Embarazo

Las vacunas antigripales inactivadas de dosis estándar (15 microgramos de hemaglutinina por cada cepa de virus por dosis) se pueden utilizar en todas las fases del embarazo. Las series de datos de seguridad disponibles son más amplias para el segundo y tercer trimestre de embarazo, que para el primer trimestre. Los datos sobre el uso de vacunas antigripales inactivadas de dosis estándar a nivel mundial no indican ningún desenlace adverso fetal o maternal atribuible a la vacuna. Sin embargo, los datos sobre el uso en mujeres embarazadas de la vacuna antigripal conteniendo 60 microgramos de hemaglutinina por cada cepa de virus y por dosis son limitados.

##### Lactancia

Efluelda Tetra se puede utilizar durante el período de lactancia. No se esperan efectos en el lactante según la experiencia con las vacunas de dosis estándar.

##### Fertilidad

Efluelda Tetra no se ha evaluado en relación a los posibles efectos sobre la fertilidad humana.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Efluelda Tetra tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

## 4.8. Reacciones adversas

### a. Resumen sobre el perfil de seguridad

La información sobre acontecimientos adversos se basa en datos procedentes de dos ensayos clínicos con Efluelda Tetra y de la experiencia clínica y post-comercialización de la vacuna antigripal trivalente de alta dosis (virus fraccionados, inactivados) (TIV-HD).

La seguridad de Efluelda Tetra se evaluó en un análisis conjunto de dos ensayos clínicos (QHD00013 y QHD00011) en los que 2549 adultos de 60 años de edad y mayores (378 adultos de 60 a 64 años de edad y 2171 adultos de 65 años o más) recibieron Efluelda Tetra.

La reacción adversa notificada con más frecuencia después de la vacunación fue el dolor en el lugar de la inyección notificado por el 42,6% de los participantes del estudio, seguido de mialgia (23,8%), cefalea (17,3%) y malestar general (15,6%). La mayoría de estas reacciones ocurrieron y se resolvieron dentro de los tres días posteriores a la vacunación. La intensidad de la mayoría de estas reacciones fue de leve a moderada.

En general, las reacciones adversas fueron generalmente menos frecuentes en los participantes de 65 años o mayores que en los participantes de 60 a 64 años.

La reactogenicidad de Efluelda Tetra estaba ligeramente incrementada en comparación con la vacuna antigripal de dosis estándar, pero no se observó una diferencia importante en la intensidad.

La seguridad de Efluelda Tetra (QIV-HD) se evaluó en un estudio descriptivo (QHD00028) en el que los sujetos recibieron QIV-HD junto con una dosis de refuerzo en fase de investigación de 100 mcg de la vacuna COVID-19 de ARNm (modificada con nucleósidos) (n=100), sólo QIV-HD (n=92) o solo una dosis de refuerzo de 100 mcg de la vacuna COVID-19 de ARNm (modificada con nucleósidos) (n=104). La frecuencia y gravedad de las reacciones adversas sistémicas fue similar en sujetos a los que se les coadministró QIV-HD y vacuna COVID-19 de ARNm y sujetos a los que se les administró una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de ARNm autorizada.

### b. Resumen tabulado de las reacciones adversas

Los siguientes datos resumen las frecuencias de las reacciones adversas que se registraron después de la vacunación con Efluelda Tetra y de las reacciones adversas notificadas durante el desarrollo clínico y experiencia post-comercialización con TIV-HD (marcados con \* en la siguiente tabla).

Las reacciones adversas se clasifican en categorías de frecuencia utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ );

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ );

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ );

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ );

Muy raras ( $< 1/10.000$ );

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIA
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Dolor en el lugar de inyección, eritema en el lugar de la inyección, malestar	Muy frecuentes
Hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, hematomas en el lugar de la inyección, fiebre ( $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ), escalofríos	Frecuentes

<b>REACCIONES ADVERSAS</b>	<b>FRECUENCIA</b>
Prurito en el lugar de inyección, fatiga	Poco frecuentes
Astenia	Raras
Dolor en el pecho	Frecuencia no conocida*
<b><i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i></b>	
Mialgia	Muy frecuentes
Debilidad muscular <sup>a</sup>	Poco frecuentes
Artralgia, dolor en las extremidades	Raras
<b><i>Trastornos del sistema nervioso</i></b>	
Cefalea	Muy frecuentes
Letargo <sup>a</sup>	Poco frecuentes
Mareos, parestesia	Raras
Síndrome Guillain-Barré (SGB), convulsiones, convulsiones febriles, mielitis (incluidas encefalomiélitis y mielitis transversa), parálisis facial (parálisis de Bell), neuritis/neuropatía óptica, neuritis braquial, síncope (poco después de la vacunación)	Frecuencia no conocida*
<b><i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i></b>	
Trombocitopenia, linfadenopatía	Frecuencia no conocida*
<b><i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i></b>	
Tos, dolor orofaríngeo	Poco frecuentes
Rinorrea	Raras
Disnea, sibilancias, sensación de opresión en la garganta	Frecuencia no conocida*
<b><i>Trastornos gastrointestinales</i></b>	
Náuseas, vómitos, dispepsia <sup>a</sup> , diarrea	Poco frecuentes
<b><i>Trastornos del sistema inmunológico</i></b>	
Prurito, urticaria, sudores nocturnos, erupción	Raras
Anafilaxia, otras reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad (incluyendo angioedema)	Frecuencia no conocida*
<b><i>Trastornos vasculares</i></b>	
Rubefacción	Raras
Vasculitis, vasodilatación	Frecuencia no conocida*
<b><i>Trastornos del oído y del laberinto</i></b>	
Vértigo	Raras
<b><i>Trastornos oculares</i></b>	
Hiperemia ocular	Raras

<sup>a</sup> Se observaron dispepsia, letargia y debilidad muscular con la vacuna TIV-HD en el ensayo QHD00013

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

#### 4.9. Sobredosis

Se han notificado casos de administración de más dosis de la recomendada para TIV-HD asociado con el uso involuntario en la población menor de 60 años de edad debido a errores de medicación. Cuando se notificaron reacciones adversas, la información fue consistente con el perfil de seguridad conocido de TIV-HD.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas contra la gripe, código ATC: J07BB02.

Se recomienda la vacunación anual del virus de la gripe dado que la duración de la inmunidad disminuye durante el año de vacunación y porque las cepas circulantes del virus de la gripe varían de un año a otro.

Efectos farmacodinámicos

#### Inmunogenicidad - QHD00013

Un ensayo clínico aleatorizado, con control activo, doble ciego modificado en fase III fue realizado en EE.UU en adultos de 65 años de edad y mayores.

El objetivo fue demostrar la no inferioridad de Efluelda Tetra sobre TIV-HD, según la evaluación de la IH (inhibición de la hemaglutinación) y la media geométrica de los títulos de anticuerpos (GMTs) en el día 28 y las tasas de seroconversión.

Un total de 2.670 adultos desde los 65 años de edad fueron aleatorizados para recibir una dosis cada uno de Efluelda Tetra o una dosis de TIV-HD (una de las dos formulaciones de vacuna comparadora [TIV-HD1 o TIV-HD2]); cada formulación TIV-HD contenía una cepa B que se corresponde con una de las dos cepas B en Efluelda Tetra (ya sea la cepa B del linaje Yamagata o la cepa B del linaje Victoria).

Los resultados de inmunogenicidad están resumidos a continuación en la **Tabla 1**.

**Tabla 1: Estudio 1<sup>a</sup>: Análisis de no-inferioridad de Efluelda Tetra en relación con TIV-HD mediante las GMTs de anticuerpos IH posvacunación y tasas de seroconversión en adultos de 65 años de edad y mayores, conjunto de análisis por protocolo.**

Cepa virus de la gripe	GMT			Ratio GMT	Tasa de Seroconversión (Porcentaje) <sup>b</sup>			Diferencia de Tasas de Seroconversión	Cumplimiento Criterio de No-inferioridad Predefinido <sup>f</sup>
	Efluelda Tetra N <sup>c</sup> =1679-1680 (IC 95%)	TIV-HD1 <sup>d</sup> (B1 Victoria) N <sup>CR</sup> =423 (IC 95%)	TIV-HD2 <sup>e</sup> (B2 Yamagata) N <sup>c</sup> =430 (IC 95%)	Efluelda Tetra entre TIV-HD (IC 95%)	Efluelda Tetra N <sup>c</sup> =1668-1669 (IC 95%)	TIV-HD1 <sup>d</sup> (B1 Victoria) N <sup>c</sup> =420-421 (IC 95%)	TIV-HD2 <sup>e</sup> (B2 Yamagata) N <sup>c</sup> =428 (IC 95%)	Efluelda Tetra QIV-HD menos TIV-HD (95% IC)	
A (H1N1) <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)	Si		

<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)	Si
<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)	Si
<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)	Si

<sup>a</sup> NCT03282240

<sup>b</sup> Tasas seroconversión: Para sujetos con un título pre-vacunación <10 (1/dil), proporción de sujetos con un título posvacunación ≥40 (1/dil) y para sujetos con un título prevacunación ≥10 (1/dil), proporción de sujetos con un aumento de ≥ 4 veces desde el título previo a la posvacunación.

<sup>c</sup> N es el número de participantes vacunados con datos disponibles para la variable inmunológica enumerada.

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

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

<sup>f</sup> Criterio de no inferioridad predefinido para las tasas de seroconversión: el límite inferior para los dos extremos del IC del 95% de la diferencia de tasas de seroconversión (Efluelda Tetra frente a TIV-HD) es >-10%. Criterio de no inferioridad predefinido para la relación GMT: el límite interior del IC del 95% de la relación GMT (Efluelda Tetra dividido por TIV-HD) es >0.667.

<sup>g</sup> Para la comparación de la cepa A, TIV-HD1 y TIV-HD2 se agruparon en un grupo, denominado "TIV-HD" para la comparación con Efluelda Tetra.

Efluelda Tetra fue tan inmunogénico como TIV-HD en cuanto a GMTs y tasas de seroconversión para las cepas comunes del virus de la gripe. Además, Efluelda Tetra indujo una respuesta inmune superior con respecto a la cepa B adicional en comparación con la respuesta inmune inducida por la formulación de TIV-HD que no contenía la cepa B correspondiente.

Los resultados de eficacia y efectividad de TIV-HD se infieren así a Efluelda Tetra dada la inmunogenicidad estadísticamente comparable demostrada entre TIV-HD y Efluelda Tetra.

### QHD00011

Un ensayo clínico de fase III aleatorizado, controlado, doble ciego, realizado en Europa en adultos de 60 años o más para demostrar la superioridad de Efluelda Tetra sobre QIV-SD para todas las cepas, según lo evaluado mediante las medias geométricas de los títulos de anticuerpos IH (GMT) el día 28 en adultos de 60 a 64 años y en adultos de 65 años y mayores.

Un total de 1539 adultos (760 adultos de 60 a 64 años y 779 adultos de 65 años y mayores) fueron asignados al azar para recibir una dosis de Efluelda Tetra o una dosis de QIV-SD.

**Tabla 2: Estudio 2<sup>a</sup>: Análisis de superioridad de Efluelda Tetra en relación con QIV-SD por GMT de anticuerpos HAI post-vacunación en adultos de 60-64 años de edad y 65 años de edad y mayores, conjunto de análisis completo**

Cepa virus de la gripe	Adultos de 60 a 64 años			Cumplimiento Criterio de superioridad predefinido	Adultos mayores de 65 años			Cumplimiento Criterio de superioridad predefinido
	GMT		Tasa GMT		GMT		Tasa GMT	
	Efluelda Tetra N <sup>b</sup> =376-377 (IC	QIV-SD N <sup>b</sup> =377 (IC 95%)	Efluelda Tetra sobre QIV-SD (IC 95%)		Efluelda Tetra N <sup>b</sup> =392 (IC	QIV-SD N <sup>b</sup> =381 (IC 95%)	Efluelda Tetra sobre QIV-SD (IC 95%)	

	95%)				95%)			
<b>A (H1N1)</b>	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
<b>A (H3N2)</b>	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
<b>B1 (Victoria)</b>	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
<b>B2 (Yamagata)</b>	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

<sup>a</sup>NCT04024228

<sup>b</sup> N es el número de participantes con datos disponibles para el criterio de valoración considerado

<sup>c</sup> La superioridad se concluyó si el límite inferior del IC del 95% bilateral de la relación de GMT entre grupos (QIV-HD / QIV-SD) era >1 para cada cepa y en cada grupo de edad.

Por tanto, los resultados de eficacia y efectividad de TIV-HD se infieren a Efluenda Tetra, dada la inmunogenicidad estadísticamente comparable demostrada entre TIV-HD y Efluenda Tetra en adultos de 65 años o más (QHD00013) y respuestas inmunes similares observadas en adultos de 60 a 64 años de edad y en adultos de 65 años o más (QHD00011).

Además, Efluenda Tetra indujo una respuesta inmune que fue superior a las respuestas inducidas por QIV-SD para las 4 cepas de virus 28 días después de la vacunación en adultos de 60 a 64 años y en adultos de 65 años o más.

### Eficacia clínica pivotal (FIM12)

FIM12 fue un ensayo de eficacia, multicéntrico, doble ciego, realizado en EE.UU y Canadá en el que adultos de 65 años de edad y mayores fueron aleatorizados (1:1) para recibir TIV-HD o una vacuna de dosis estándar. El estudio se llevó a cabo durante dos temporadas de gripe (2011-2012 y 2012-2013) para evaluar la aparición de gripe confirmada en laboratorio causada por cualquier tipo/subtipo del virus de la gripe, en asociación con enfermedad de tipo gripal (ILI) como variable principal.

Los participantes fueron monitorizados para detectar la aparición de enfermedades respiratorias mediante vigilancia activa y pasiva, comenzando 2 semanas después de la vacunación y continuando durante aproximadamente 7 meses. Después de un episodio de enfermedad respiratoria, se recogieron muestras con hisopo nasofaríngeo para su análisis; se calcularon las tasas de ataque y la eficacia de la vacuna. Se cumplió el criterio de superioridad estadístico previamente especificado para la variable principal (límite inferior de los dos extremos del IC del 95% de TIV-HD con respecto a la vacuna de dosis estándar > 9.1%).

**Tabla 3: Eficacia relativa de la vacuna para la prevención de la enfermedad gripal<sup>a</sup> en adultos ≥ 65 años**

	<b>Vacuna de alta dosis</b> N <sup>b</sup> =15892 n <sup>c</sup> (%)	<b>Vacuna de dosis estándar</b> N <sup>b</sup> =15911 n <sup>c</sup> (%)	<b>Eficacia Relativa</b> % (IC 95%)
Casos de gripe confirmados en laboratorio <sup>d</sup> causados por:			

- <b>Cualquier tipo/subtipo<sup>e</sup></b>	227 (1,43)	300 (1,89)	24.2 (9,7; 36,5)
- <b>Cepas virales similares a las contenidas en la vacuna</b>	73 (0,46)	113 (0,71)	35.3 (12,4; 52,5)

<sup>a</sup>Aparición de al menos uno de los siguientes síntomas respiratorios: dolor de garganta, tos, expectoración, sibilancias, o dificultad para respirar; concurrente con al menos uno de los siguientes signos o síntomas sistémicos: temperatura >37.2°C, escalofríos, cansancio, cefaleas o mialgia

<sup>b</sup>N es el número de participantes vacunados en el conjunto del análisis por protocolo para la evaluación de la eficacia

<sup>c</sup>n es el número de participantes con enfermedad de tipo gripal definida por protocolo con confirmación en laboratorio

<sup>d</sup>Confirmado en laboratorio: confirmación por cultivo o reacción en cadena de la polimerasa

<sup>e</sup>Variable primaria

## Estudios de efectividad

### Ensayos clínicos aleatorizados

Un ensayo clínico controlado, aleatorizado por grupos, realizado en residencias de ancianos de Estados Unidos evaluó la efectividad relativa de TIV-HD en comparación con una vacuna antigripal de dosis estándar frente a hospitalizaciones en 53.008 individuos durante la temporada de gripe del 2013-2014.

Durante la temporada 2013-2014, la incidencia de ingresos hospitalarios relacionados con infecciones respiratorias (objetivo principal) se redujo significativamente en un 12,7% (riesgo relativo ajustado [RRA] 0,873, IC 95% 0,776 a 0,982, p = 0,023) en lugares donde los residentes recibieron TIV-HD en comparación con aquellos que recibieron vacuna antigripal de dosis estándar. Además, con respecto a las variables secundarias, TIV-HD redujo los ingresos hospitalarios por neumonía en un 20,9% (RRA 0,791, IC95%: 0,267 a 0,953, p=0,013) y todas las causas de ingresos hospitalarios en un 8% (RRA 0,915, IC95%: 0,863 a 0,970, p=0,0028).

### Estudios observacionales

Diferentes estudios retrospectivos, a lo largo de 8 temporadas de gripe y en más de 24 millones de individuos de 65 años de edad o mayores, confirmaron una protección superior de TIV-HD en comparación con la vacuna antigripal de dosis estándar frente a complicaciones de la enfermedad gripal tales como neumonía y hospitalización por gripe (13,4% (IC 95%: 7,3% a 19,2%, p<0,001)), hospitalizaciones cardiorrespiratorias 17,9% (IC 95% :14,9% a 20,9%, p<0,001) y cualquier causa de hospitalización 8,1% (IC 95%: 5,9% a 10,3%, p<0,001); aunque el impacto puede variar según la temporada.

### Administración concomitante con la vacuna COVID-19 ARNm (modificada con nucleósidos)

En un estudio clínico descriptivo abierto (NCT04969276), los adultos sanos de 65 años de edad o más se dividieron en tres grupos: el Grupo 1 recibió Efluelda Tetra solo (N=92), el Grupo 2 (N=100) recibió Efluelda Tetra concomitantemente con una dosis de refuerzo en investigación de 100 mcg de la vacuna de COVID-19 de ARNm (modificada con nucleósidos) al menos 5 meses después de la segunda dosis de la serie primaria, el Grupo 3 (N=104) recibió sólo la dosis de refuerzo en investigación de 100 mcg de la vacuna de ARNm de COVID-19 (modificada con nucleósidos).

La administración concomitante no originó ningún cambio en las respuestas inmunitarias de la vacuna antigripal, medidas por el ensayo de inhibición de la hemaglutinación (IH). La coadministración originó respuestas similares a la vacuna COVID-19 de ARNm, según la evaluación de un ensayo de IgG anti-spike (véase la sección 4.5 y 4.8).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

No procede.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de tolerancia local y toxicidad a dosis repetida.

No se ha evaluado el potencial carcinogénico o mutagénico ni se han realizado estudios de toxicidad en el desarrollo y reproducción con Efluelda Tetra.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

- Solución isotónica de cloruro de sodio tamponada con fosfato de sodio
  - Cloruro de sodio
  - Fosfato de sodio monobásico
  - Fosfato de sodio dibásico
  - Agua para preparaciones inyectables
- Octoxinol-9

### **6.2. Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

### **6.3. Periodo de validez**

12 meses

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

0,7 ml de suspensión en jeringa precargada (vidrio tipo I) con un tapón de émbolo (goma de bromobutilo) y un tapón en el extremo.

Envases de 1, 5 o 10 jeringa(s) precargada(s) sin aguja.

Envases de 1, 5 o 10 jeringa(s) precargada(s) con aguja(s) separada(s) (acero inoxidable).

Envases de 1 o 10 jeringa(s) precargada(s) con aguja(s) separada(s) (acero inoxidable) y con dispositivo de seguridad (policarbonatado).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La vacuna debe alcanzar la temperatura ambiente antes de su utilización.

Agitar antes de su uso.

Las vacunas se deben inspeccionar visualmente para detectar partículas o decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. Si alguna de estas condiciones existe, la vacuna no se debe administrar.

### Preparación para la administración

Se puede suministrar la jeringa precargada Luer Lock con tapón en el extremo rígido (Imagen A) o tapón en el extremo blando (Imagen D). La jeringa con suspensión inyectable se debe inspeccionar visualmente antes de la administración. En caso de observar partículas extrañas, fugas, activación prematura del émbolo o sello de punta defectuoso, deseché la jeringa precargada.

**Imagen A: Jeringa Luer Lock con tapón en el extremo rígido**

<p><b>Paso 1:</b> Sujetando el adaptador Luer Lock con una mano (evite sujetar el émbolo o el cuerpo de la jeringa), desenrosque el tapón en el extremo girándolo.</p>	
<p><b>Paso 2:</b> Para fijar la aguja a la jeringa, gire suavemente la aguja en el adaptador Luer Lock de la jeringa hasta que note una ligera resistencia.</p>	

## Instrucciones de uso de la aguja de seguridad con la jeringa Luer Lock:

Siga los pasos 1 y 2 descritos anteriormente para preparar la jeringa Luer Lock y fijar la aguja.

Imagen B: Aguja de seguridad (dentro de la barra)	Imagen C: Componentes de la aguja de seguridad (preparada para su uso)

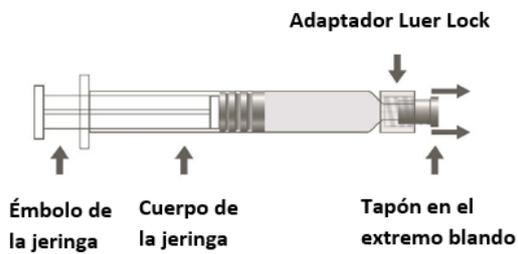
**Paso 3:** Extraiga el protector de la aguja de seguridad. La aguja está cubierta por el dispositivo de seguridad y el protector.

<p><b>Paso 4:</b></p> <p><b>A:</b> Separe el dispositivo de seguridad de la aguja y acerque el cuerpo de la jeringa en el ángulo que se muestra.</p> <p><b>B:</b> Retire el protector en línea recta.</p>	
<p><b>Paso 5:</b> Una vez finalizada la inyección, bloquee (active) el dispositivo de seguridad utilizando una de las tres técnicas ilustradas (3) con <b>una sola mano</b>: activación superficial, con el pulgar o con el dedo índice.</p> <p>Nota: La activación se verifica mediante un sonido "clic" y/o táctil.</p>	
<p><b>Paso 6:</b> Inspeccionar visualmente la activación del dispositivo de seguridad. El dispositivo de seguridad debe estar <b>completamente bloqueado (activado)</b> como se muestra en la figura C.</p>	

<p>La figura D muestra que el dispositivo de seguridad NO está completamente bloqueado (no activado).</p>	
---	--

**Precaución:** No intente desbloquear (desactivar) el dispositivo de seguridad forzando la aguja fuera del dispositivo de seguridad.

**Imagen D: Jeringa Luer Lock con tapón en el extremo blando**



<p><b>Paso 1:</b> Sujetando el adaptador Luer Lock con una mano (evite sujetar el émbolo o el cuerpo de la jeringa), retire el tapón en el extremo.</p>	
<p><b>Paso 2:</b> Para fijar la aguja a la jeringa, gire suavemente la aguja en el adaptador de la jeringa Luer Lock hasta que note una ligera resistencia.</p>	

La jeringa está diseñada para un solo uso y no debe reutilizarse. La eliminación de las vacunas no utilizadas y de todos los materiales que hayan estado en contacto con ella se realizará de acuerdo con la normativa local.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon – Francia

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

85.068

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 8 de mayo 2020

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

03/2024

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>