

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ 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

Flucelvax Tetra sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino antinfluenzale (antigene di superficie, inattivato, prodotto in colture cellulari)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Antigeni di superficie del virus dell'influenza (emoagglutinina e neuraminidasi), inattivati, dei ceppi* equivalenti:

A/Hawaii/70/2019 (H1N1)pdm09-ceppo equivalente (A/Nebraska/14/2019, wild type) 15 microgrammi HA**

A/Hong Kong/45/2019 (H3N2) -ceppo equivalente (A/Delaware/39/2019, wild type) 15 microgrammi HA**

B/Washington/02/2019-ceppo equivalente (B/Darwin/7/2019, wild type) 15 microgrammi HA**

B/Phuket/3073/2013-ceppo equivalente (B/Singapore/INFTT-16-0610/2016, wild type) 15 microgrammi HA**

per una dose da 0,5 ml

* propagato in cellule Madin Darby Canine Kidney (MDCK)
** HA=emoagglutinina

Il vaccino è conforme alla raccomandazione dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) (emisfero settentrionale) e alla decisione EU per la stagione 2020/2021.

Flucelvax Tetra può contenere tracce di beta-propiolattone, cetiltrimetilammonio bromuro e polisorbato 80.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa preriempita (preparazione iniettabile).
Liquido da limpido a leggermente opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi dell'influenza negli adulti e nei bambini a partire dall'età di 9 anni.

Flucelvax Tetra deve essere usato in conformità con le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e bambini da 9 anni d'età:

Una dose singola da 0,5 ml.

La sicurezza e l'efficacia di Flucelvax Tetra nei bambini dalla nascita a un'età inferiore a 9 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili su sicurezza e immunogenicità sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Esclusivamente per iniezione intramuscolare.

La sede preferita per l'iniezione è il muscolo deltoide del braccio.

Il vaccino non deve essere iniettato per via endovenosa, sottocutanea o intradermica e non deve essere miscelato con altri vaccini nella stessa siringa.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a possibili residui in tracce, quali beta-propiolattone, cetiltrimetilammonio bromuro e polisorbato 80.

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.

Deve essere sempre rapidamente disponibile un adeguato trattamento e supervisione medica, nella rara eventualità di comparsa di reazioni anafilattiche in seguito alla somministrazione del vaccino.

La vaccinazione deve essere rinviata in pazienti con malattia febbrile fino alla scomparsa della febbre.

Come tutti i vaccini iniettabili, Flucelvax Tetra deve essere somministrato con cautela ai soggetti affetti da trombocitopenia o disturbi della coagulazione, dal momento che dopo la somministrazione intramuscolare possono verificarsi emorragie.

Una sincope (svenimento) può manifestarsi dopo o anche prima di qualsiasi vaccinazione, come risposta psicogena all'iniezione con l'ago. Questa può essere accompagnata da svariati segni neurologici quali disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante il recupero. È importante che siano disponibili misure idonee a evitare lesioni dovute allo svenimento.

Nei pazienti con immunosoppressione endogena o iatrogena la risposta anticorpale può essere insufficiente a prevenire l'influenza.

È possibile che la risposta immunitaria protettiva non venga indotta in tutti i soggetti vaccinati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Flucelvax Tetra. Non ci sono dati disponibili sulla co-somministrazione di Flucelvax Tetra con altri vaccini. In base all'esperienza clinica con il vaccino antinfluenzale trivalente prodotto in cellule di mammifero (*cell-based trivalent influenza vaccine*, TIVc), Flucelvax Tetra può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Flucelvax Tetra in donne in gravidanza sono in numero limitato. Tuttavia, i vaccini antinfluenzali inattivati possono essere usati in tutte le fasi della gravidanza. Per i vaccini antinfluenzali prodotti su uova è disponibile una maggiore quantità di dati di sicurezza per il secondo e terzo trimestre rispetto al primo trimestre; tuttavia, i dati ottenuti a seguito dell'uso del vaccino antinfluenzale in tutto il mondo non indicano effetti avversi fetali e materni attribuibili al vaccino.

Con Flucelvax Tetra non sono stati effettuati studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Sulla base dei dati di tossicità della riproduzione e dello sviluppo relativi al vaccino antinfluenzale trivalente prodotto in cellule di mammifero (TIVc), non si prevede un aumento del rischio di anomalie dello sviluppo.

Allattamento

Non è noto se Flucelvax Tetra sia escreto nel latte materno. Non si prevedono effetti sul neonato/lattante allattato al seno. Flucelvax Tetra può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità umana. I dati sugli animali relativi al vaccino antinfluenzale trivalente prodotto in cellule di mammifero (TIVc) non hanno mostrato effetti sulla fertilità femminile. Gli effetti sulla fertilità maschile negli animali non sono stati valutati.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Flucelvax Tetra negli adulti di età pari o superiore a 18 anni è stata valutata in uno studio randomizzato e controllato (V130_01), nel quale 1334 soggetti hanno ricevuto Flucelvax Tetra. In questo studio clinico, nei soggetti che hanno ricevuto Flucelvax Tetra e in quelli che hanno ricevuto il comparatore, un vaccino antinfluenzale trivalente prodotto in cellule di mammifero, sono state segnalate percentuali simili di reazioni avverse sollecitate locali e sistemiche.

Le reazioni segnalate più comunemente ($\geq 10\%$) nei soggetti che hanno ricevuto Flucelvax Tetra sono state dolore nella sede d'iniezione (34%), cefalea (14%), affaticamento (14%), mialgia (14%), eritema (13%) e indurimento (10%).

L'incidenza di alcune reazioni avverse è stata considerevolmente più bassa nei soggetti di età ≥ 65 anni rispetto ai soggetti di età compresa tra 18 e < 65 anni (vedere tabella in basso).

Elenco delle reazioni avverse in forma tabellare

Le reazioni avverse segnalate sono elencate in base alle seguenti categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse segnalate dopo la vaccinazione in adulti di età pari o superiore a 18 anni negli studi clinici e nella sorveglianza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Non nota³
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni allergiche o di ipersensibilità immediata, shock anafilattico incluso
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Perdita dell'appetito		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ¹			Parestesia
Patologie gastrointestinali		Nausea, Diarrea, Vomito ²		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Reazioni cutanee generalizzate comprendenti prurito, orticaria o eruzione cutanea non specifica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia ¹	Artralgia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore nella sede d'iniezione, Affaticamento ¹ , Eritema, Indurimento ¹	Ecchimosi, Brividi	Febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	Gonfiore marcato dell'arto nel quale è stata praticata l'iniezione

¹ Segnalato con frequenza comune nella popolazione anziana di età pari o superiore a 65 anni

² Segnalato con frequenza non comune nella popolazione anziana di età pari o superiore a 65 anni

³ Reazioni avverse segnalate durante la sorveglianza post-marketing

Popolazione pediatrica (età compresa tra 9 e meno di 18 anni)

La sicurezza di Flucelvax Tetra nei bambini di età compresa tra 4 e meno di 18 anni è stata valutata in uno studio randomizzato e controllato (V130_03).

In questo studio, 1.159 soggetti pediatrici hanno ricevuto Flucelvax Tetra (584 soggetti di età compresa tra > 9 e < 18 anni; 575 soggetti di età compresa tra > 4 e < 9 anni). I bambini di età compresa tra 9 e meno di 18 anni hanno ricevuto una dose singola di Flucelvax Tetra. I bambini di età compresa tra 4 e meno di 9 anni hanno ricevuto una o due dosi (a distanza di 4 settimane) di Flucelvax Tetra, in base all'anamnesi relativa alle precedenti vaccinazioni antinfluenzali del soggetto. In questo gruppo d'età, 235 soggetti pediatrici hanno ricevuto una dose e 340 soggetti hanno ricevuto due dosi. In questo studio clinico, sia nei soggetti che hanno ricevuto Flucelvax Tetra che in quelli che hanno

ricevuto il comparatore, vaccino antinfluenzale trivalente prodotto in cellule di mammifero, sono state segnalate percentuali simili di reazioni avverse sollecitate locali e sistemiche.

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 10\%$) segnalate nei soggetti pediatrici di età compresa tra 9 e < 18 anni sono state dolore nella sede d'iniezione (58%), cefalea (22%), eritema (19%), affaticamento (18%), mialgia (16%) e indurimento (15%). Nella popolazione pediatrica totale di età compresa tra 4 e < 18 anni sono state segnalate percentuali simili di reazioni avverse locali e sistemiche.

In confronto agli adulti di età pari o superiore a 18 anni, nei soggetti pediatrici sono state in genere segnalate percentuali più elevate di reazioni avverse locali e sistemiche.

Popolazione pediatrica (età compresa tra 4 e meno di 9 anni)

L'uso di Flucelvax Tetra non è indicato nei bambini di età inferiore a 9 anni, vedere paragrafo 4.2. I dati di sicurezza disponibili nella popolazione pediatrica sono riportati di seguito.

Nei bambini di età inferiore a 9 anni sono state segnalate percentuali di reazioni avverse simili a quelle osservate nei bambini di età superiore. Nella popolazione pediatrica di età compresa tra 4 e meno di 6 anni sono state inoltre segnalate le seguenti reazioni avverse sollecitate: sonnolenza (21%), irritabilità (19%) e cambiamenti delle abitudini alimentari (14%).

In questo studio clinico, nei bambini che hanno ricevuto una seconda dose di Flucelvax Tetra o del vaccino antinfluenzale trivalente prodotto in cellule di mammifero, l'incidenza delle reazioni avverse dopo la seconda dose di vaccino è stata simile a quella osservata dopo la prima dose.

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 riportato nell'[allegato V](#).*

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sul sovradosaggio di Flucelvax Tetra.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino antinfluenzale. Codice ATC: J07BB02

Meccanismo d'azione

Flucelvax Tetra conferisce un'immunizzazione attiva nei confronti dei quattro ceppi di virus influenzali (due di sottotipo A e due di tipo B) contenuti nel vaccino. Flucelvax Tetra induce anticorpi umorali diretti contro le emoagglutinine. Questi anticorpi neutralizzano i virus influenzali.

Flucelvax Tetra è prodotto in cellule Madin Darby Canine Kidney (MDCK).

Non vi sono livelli specifici dei titoli degli anticorpi responsabili dell'inibizione dell'emoagglutinazione (HI), dopo vaccinazione con un vaccino antinfluenzale inattivato, che siano associati a protezione nei confronti del virus influenzale. In alcuni studi nell'uomo, titoli anticorpali di 1:40 o superiori sono stati associati a una protezione nei confronti dell'influenza in un massimo del 50% dei soggetti.

Gli anticorpi diretti contro un tipo o sottotipo di virus influenzale conferiscono una protezione limitata o nessuna protezione nei confronti di un altro. Inoltre, è possibile che gli anticorpi diretti contro una variante antigenica di virus influenzale non proteggano da una nuova variante antigenica dello stesso tipo o sottotipo.

Si raccomanda la rivaccinazione annuale con i vaccini antinfluenzali attuali, poiché l'immunità diminuisce nel corso dell'anno dopo la vaccinazione e i ceppi circolanti dei virus influenzali cambiano di anno in anno.

Effetti farmacodinamici

Immunogenicità di Flucelvax Tetra negli adulti di età pari o superiore a 18 anni

L'immunogenicità di Flucelvax Tetra è stata valutata in adulti di età pari o superiore a 18 anni in uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco (V130_01). In questo studio, i soggetti hanno ricevuto Flucelvax Tetra (N = 1.334) o una delle due formulazioni del comparatore, un vaccino antinfluenzale trivalente prodotto in cellule di mammifero (TIVc) [TIV1c (N = 677) o TIV2c (N = 669)]. La risposta immunitaria a ciascuno degli antigeni del vaccino è stata determinata 21 giorni dopo la vaccinazione.

Gli endpoint di immunogenicità sono stati la media geometrica dei titoli anticorpali (GMT) per la risposta di inibizione dell'emoagglutinazione (HI) e le percentuali di soggetti che hanno presentato sierconversione, definita come la presenza di un titolo HI pre-vaccinazione < 1:10 e di un titolo post-vaccinazione \geq 1:40, oppure di un titolo HI pre-vaccinazione \geq 1:10 con un aumento di almeno 4 volte del titolo anticorpale HI nel siero.

Flucelvax Tetra è risultato non inferiore a TIVc. La non inferiorità è stata stabilita per tutti e 4 i ceppi influenzali inclusi in Flucelvax Tetra, come dimostrato dai rapporti delle GMT e dalle differenze nella percentuale di soggetti che hanno presentato sierconversione 3 settimane dopo la vaccinazione. La risposta anticorpale ai ceppi dell'influenza B contenuti in Flucelvax Tetra è stata superiore alla risposta anticorpale ottenuta dopo vaccinazione con TIVc, contenente un ceppo dell'influenza B della linea alternativa. Non è stata osservata alcuna evidenza di interferenza immunologica nei confronti di altri ceppi inclusi nel vaccino a seguito dell'aggiunta del secondo ceppo di influenza B.

Le analisi per sottogruppi di età nei soggetti di età compresa tra 18 e meno di 65 anni e nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni hanno confermato che le risposte anticorpali HI (GMT e differenze nelle percentuali di sierconversione nel gruppo del vaccino) soddisfacevano i criteri di non inferiorità immunogenica 3 settimane dopo la vaccinazione per tutti e 4 i ceppi influenzali in entrambi i gruppi d'età.

I dati di non inferiorità sono riassunti nella tabella 2.

Tabella 2: Non inferiorità di Flucelvax Tetra in confronto a TIVc negli adulti di età pari o superiore a 18 anni – Set di analisi per protocollo (V130_01)

		Flucelvax Tetra N = 1.250	TIV1c/TIV2c^a N = 635/N =639	Rapporto gruppo vaccino (IC 95%)	Differenza gruppo vaccino (IC 95%)
A/H1N1	GMT (IC 95%)	302,8 (281,8-325,5)	298,9 (270,3-330,5)	1,0 (0,9-1,1)	-
	Percentuale di sieroconversione ^b (IC 95%)	49,2% (46,4-52,0)	48,7% (44,7-52,6)	-	-0,5% (-5,3-4,2)
A/H3N2	GMT (IC 95%)	372,3 (349,2-396,9)	378,4 (345,1-414,8)	1,0 (0,9-1,1)	-
	Percentuale di sieroconversione ^b (IC 95%)	38,3% (35,6-41,1)	35,6% (31,9-39,5)	-	-2,7% (-7,2-1,9)
B1	GMT (IC 95%)	133,2 (125,3-141,7)	115,6 (106,4-125,6)	0,9 (0,8-1,0)	-
	Percentuale di sieroconversione ^b (IC 95%)	36,6% (33,9-39,3)	34,8% (31,1-38,7)	-	-1,8% (-6,2-2,8)
B2	GMT (IC 95%)	177,2 (167,6-187,5)	164,0 (151,4-177,7)	0,9 (0,9-1,0)	-
	Percentuale di sieroconversione ^b (IC 95%)	39,8% (37,0-42,5)	35,4% (31,7-39,2)	-	-4,4% (-8,9-0,2)

Abbreviazioni: GMT = media geometrica dei titoli (*geometric mean titer*); IC = intervallo di confidenza.

^a Il vaccino comparatore per i confronti di non inferiorità per A/H1N1, A/H3N2 e B1 è TIV1c, per B2 è TIV2c.

^b Percentuale di sieroconversione = percentuale di soggetti con titolo HI prevaccinazione < 1:10 e titolo HI post-vaccinazione ≥ 1:40, oppure con titolo HI prevaccinazione ≥ 1:10 e aumento di almeno 4 volte del titolo anticorpale HI post-vaccinazione.

Grassetto = criterio di non inferiorità soddisfatto.

Efficacia clinica del vaccino antinfluenzale trivalente prodotto in cellule di mammifero (TIVc) nei confronti dell'influenza confermata tramite coltura negli adulti

L'esperienza relativa all'efficacia di TIVc è di rilievo per Flucelvax Tetra, dal momento che entrambi i vaccini sono prodotti con la stessa tecnica e hanno composizioni sovrapponibili.

È stato condotto uno studio multinazionale, randomizzato, con osservatore cieco, controllato verso placebo (V58P13), per valutare l'efficacia e la sicurezza di TIVc durante la stagione influenzale 2007-2008 in adulti di età compresa tra 18 e meno di 50 anni. È stato arruolato un totale di 11.404 soggetti a ricevere TIVc (N = 3.828), Agrippal, vaccino antinfluenzale trivalente prodotto su uova (TIVeA)(N = 3.676) o placebo (N = 3.900) in rapporto 1:1:1.

L'efficacia di TIVc è stata definita come la prevenzione dell'influenza sintomatica confermata tramite coltura e dovuta a virus antigenicamente corrispondenti a quelli presenti nel vaccino in confronto al placebo. I casi di influenza sono stati individuati tramite sorveglianza attiva e passiva della malattia di tipo influenzale (*influenza-like illness, ILI*). La ILI è stata definita in base alla definizione dei Centri per il controllo e la prevenzione della malattia (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*), vale a dire febbre (temperatura orale ≥ 100,0 °F / 38 °C) e tosse o mal di gola. Dopo un episodio di ILI sono stati raccolti tamponi faringei e nasali per l'analisi. È stata calcolata l'efficacia del vaccino nei confronti di ceppi influenzali corrispondenti a quelli del vaccino, nei confronti di tutti i ceppi di virus influenzali e nei confronti di singoli sottotipi di virus influenzali (tabella 3).

Tabella 3: Efficacia comparativa del vaccino TIVc vs. placebo nei confronti dell'influenza confermata tramite coltura per sottotipo di virus influenzale (V58P13)

		TIVc (N=3.776)		Placebo (N=3.843)		Efficacia del vaccino*	
		Tasso di attacco (%)	Numero di soggetti con influenza	Tasso di attacco (%)	Numero di soggetti con influenza	%	Limite inferiore dell'IC 97,5% unilaterale
Ceppi antigenicamente corrispondenti							
Complessivamente		0,19	7	1,14	44	83,8	61,0
Singoli ceppi	A/H3N2**	0,05	2	0	0	--	--
	A/H1N1	0,13	5	1,12	43	88,2	67,4
	B**	0	0	0,03	1	--	--
Tutti i casi di influenza confermata tramite coltura							
Complessivamente		1,11	42	3,64	140	69,5	55,0
Singoli ceppi	A/H3N2	0,16	6	0,65	25	75,6	35,1
	A/H1N1	0,16	6	1,48	57	89,3	73,0
	B	0,79	30	1,59	61	49,9	18,2

* Intervalli di confidenza unilaterali simultanei al 97,5% per l'efficacia di ciascun vaccino antinfluenzale in confronto al placebo in base agli intervalli di confidenza corretti secondo Sidak per i due rischi relativi. Efficacia del vaccino = (1 – rischio relativo) x 100%;

**Il numero di casi di influenza dovuta ai ceppi influenzali A/H3N2 o B corrispondenti al vaccino era troppo basso per una valutazione corretta dell'efficacia del vaccino stesso.

Popolazione pediatrica

Immunogenicità di Flucelvax Tetra nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 9 e meno di 18 anni

L'immunogenicità di Flucelvax Tetra nei bambini di età compresa tra 9 e meno di 18 anni è stata valutata nell'ambito di uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco (V130_03), condotto nella popolazione pediatrica di età compresa tra 4 e meno di 18 anni. In questo studio, i soggetti hanno ricevuto Flucelvax Tetra (N = 1.159) o una delle due formulazioni del comparatore, un vaccino antinfluenzale trivalente prodotto in cellule di mammifero (TIVc) [TIV1c (N = 593) o TIV2c (N = 580)]. La risposta immunitaria a ciascuno degli antigeni del vaccino è stata determinata 21 giorni dopo la vaccinazione.

Gli endpoint di immunogenicità sono stati la GMT della risposta HI e le percentuali di soggetti che hanno presentato sierconversione (percentuale di sierconversione), definita come la presenza di un titolo HI pre-vaccinazione < 1:10 e di un titolo post-vaccinazione ≥ 1:40, oppure di un titolo HI pre-vaccinazione ≥ 1:10 con un aumento di almeno 4 volte del titolo anticorpale HI nel siero.

Flucelvax Tetra è risultato non inferiore a TIVc nei bambini di età compresa tra 4 e meno di 18 anni. La non inferiorità è stata stabilita per tutti e 4 i ceppi influenzali inclusi in Flucelvax Tetra, come dimostrato dai rapporti delle GMT e dalle differenze nella percentuale di soggetti che hanno presentato sierconversione 3 settimane dopo la vaccinazione. La risposta anticorpale ai ceppi dell'influenza B contenuti in Flucelvax Tetra è stata superiore alla risposta anticorpale ottenuta dopo vaccinazione con TIVc contenente un ceppo dell'influenza B della linea alternativa. Non è stata osservata alcuna evidenza di interferenza immunologica nei confronti di altri ceppi inclusi nel vaccino a seguito dell'aggiunta del secondo ceppo di influenza B.

I dati di immunogenicità nei soggetti di età compresa tra 9 e meno di 18 anni sono riassunti nella tabella 4.

Tabella 4: GMT e percentuali di sieroconversione (con IC 95%) in soggetti di età compresa tra 9 e < 18 anni, 3 settimane dopo la vaccinazione con Flucelvax Tetra o TIV1c/TIV2c – Set per protocollo (V130_03)

		Flucelvax Tetra	TIV1c/TIV2c^a
A/H1N1		N = 547	N = 272
	GMT (IC 95%)	1.139 (1.045-1.242)	1.138 (1.007-1.286)
	Percentuale di sieroconversione^b	70% (66%-74%)	72% (67%-78%)
A/H3N2		N = 546	N = 272
	GMT (IC 95%)	719 (673-767)	762 (694-836)
	Percentuale di sieroconversione^b	42% (38%-47%)	53% (46%-59%)
B1		N = 546	N = 272
	GMT (IC 95%)	200 (185-218)	200 (178-224)
	Percentuale di sieroconversione^b	63% (58%-67%)	63% (57%-69%)
B2		N = 545	N = 265
	GMT (IC 95%)	212 (192-235)	203 (175-234)
	Percentuale di sieroconversione^b	72% (68%-75%)	68% (62%-74%)

^a Per i ceppi influenzali H1N1, H3N2 e B1 sono riportati i dati di TIV1c, mentre per il ceppo influenzale B2 sono riportati i dati di TIV2c.

^b Percentuale di sieroconversione = percentuale di soggetti con titolo HI prevaccinazione < 1:10 e titolo HI post-vaccinazione ≥ 1:40, oppure con titolo HI prevaccinazione ≥ 1:10 e aumento di almeno 4 volte del titolo anticorpale HI post-vaccinazione.

Grassetto- criteri di immunogenicità CHMP soddisfatti. La percentuale di soggetti con sieroconversione o aumento significativo del titolo anticorpale HI è > 40%, la percentuale di soggetti che hanno raggiunto un titolo HI ≥ 1:40 è > 70%.

Confronto dell'immunogenicità di TIVc nella popolazione pediatrica e adulta

I dati di immunogenicità relativi a TIVc sono di rilievo per l'uso di Flucelvax Tetra, dal momento che entrambi i vaccini sono prodotti con la stessa tecnica e hanno composizioni sovrapponibili.

L'immunogenicità di TIVc nei bambini di età compresa tra 9 e meno di 18 anni è stata valutata nell'ambito di uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco (V58P12), condotto nella popolazione pediatrica di età compresa tra 3 e meno di 18 anni. Le risposte immunitarie dopo vaccinazione con TIVc nella popolazione pediatrica (da 9 a < 18 anni) sono state simili a quelle osservate nella popolazione adulta nello studio V58P13 (vedere tabella 5), nel quale l'efficacia è stata dimostrata (i risultati relativi all'efficacia del vaccino sono riportati nella tabella 3). Notare che entrambi gli studi, V58P12 e V58P13, sono stati condotti nella stagione influenzale 2007-2008 nell'emisfero settentrionale.

Tabella 5: GMT e percentuali di sieroconversione in soggetti adulti e pediatrici vaccinati con TIVc (V58P12 e V58P13)

		V58P12 (Soggetti da 9 a <18 anni)		V58P13 (Soggetti da 18 a <50 anni)	
		TIVc	TIVeF	TIVc	TIVeA
		N = 142	N = 144	N = 228	N = 695
A/H1N1	GMT (IC 95%)	879 (728-1062)	1.107 (918-1.334)	566 (483-663)	499 (455-546)
	Percentuale di sieroconversione^a	77% (70%-84%)	77% (69-84)	78% (72%-83%)	75% (71%-78%)
A/H3N2	GMT (IC 95%)	706 (607-821)	1.857 (1.598-2.157)	332 (289-383)	357 (330-387)
	Percentuale di sieroconversione^a	56% (48%-65%)	77% (69-84)	59% (53%-66%)	68% (64%-71%)
B	GMT (IC 95%)	58 (48-71)	105 (86-129)	72 (63-84)	120 (111-131)
	Percentuale di sieroconversione^a	56% (48%-65%)	71% (63-78)	51% (45%-58%)	68% (65%-73%)

Dati HI, test su uova

TIVc = vaccino antinfluenzale trivalente prodotto in cellule di mammifero; TIVeA = vaccino antinfluenzale trivalente prodotto su uova (Agrippal); TIVeF = vaccino antinfluenzale trivalente prodotto su uova (Fluvirin)

^a Percentuale di sieroconversione = percentuale di soggetti con titolo HI prevaccinazione < 1:10 e titolo HI post-vaccinazione ≥ 1:40, oppure con titolo HI prevaccinazione ≥ 1:10 e aumento di almeno 4 volte del titolo anticorpale HI post-vaccinazione.

Immunogenicità di Flucelvax Tetra in bambini di età compresa tra 4 e meno di 9 anni

L'uso di Flucelvax Tetra non è indicato nei bambini di età inferiore a 9 anni, vedere paragrafo 4.2. I dati di immunogenicità disponibili nella popolazione pediatrica di età compresa tra 4 e meno di 9 anni sono stati ottenuti nello studio V130_03. Complessivamente, i risultati relativi all'immunogenicità erano in linea con quelli ottenuti nei soggetti di età superiore a 9 anni e hanno evidenziato una risposta immunitaria simile nei soggetti che ricevevano Flucelvax Tetra rispetto a quelli che ricevevano un TIVc comparatore.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Flucelvax Tetra nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni per la prevenzione dell'influenza.

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 tossicità a dosi ripetute e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Potassio cloruro
Magnesio cloruro esaidrato
Sodio fosfato dibasico diidrato
Potassio fosfato monobasico

Acqua per preparazioni iniettabili

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.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro di tipo I), con stantuffo (gomma bromobutilica), con o senza ago.

Confezione da 1 siringa preriempita, con o senza ago.

Confezione da 10 siringhe preriempite, con o senza aghi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Agitare prima dell'uso. Dopo che è stato agitato, il vaccino si presenta normalmente come sospensione da limpida a leggermente opalescente.

Ispezionare visivamente il vaccino per la eventuale presenza di particolato e cambiamento di colore prima della somministrazione. In presenza di particolato estraneo e/o cambiamento dell'aspetto fisico, non somministrare il vaccino.

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

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Paesi Bassi

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

EU/1/18/1326/001

EU/1/18/1326/002

EU/1/18/1326/003

EU/1/18/1326/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 dicembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del (dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Seqirus Inc.
475 Green Oaks Parkway
Holly Springs
NC 27540
STATI UNITI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road
Speke
Liverpool
L24 9GR
Regno Unito

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105BJ Amsterdam
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

• **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2

dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco