

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fluenz Tetra spray nasale, sospensione
Vaccino antinfluenzale (vivo attenuato, nasale)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Virus* dell'influenza ricombinante (vivo attenuato) dei seguenti quattro ceppi**:

A/Ceppo simile al ceppo Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09
(A/Hawaii/66/2019, MEDI 326775) $10^{7,0\pm 0,5}$ UF***

A/Ceppo simile al ceppo Hong Kong/2671/2019 (H3N2)
(A/Hong Kong/2671/2019, MEDI 325078) $10^{7,0\pm 0,5}$ UF***

B/Ceppo simile al ceppo Washington/02/2019
(B/Washington/02/2019, MEDI 323797) $10^{7,0\pm 0,5}$ UF***

B/Ceppo simile al ceppo Phuket/3073/2013
(B/Phuket/3073/2013, MEDI 306444) $10^{7,0\pm 0,5}$ UF***

.....per dose da 0,2 ml

- * propagato in uova fertilizzate di gallina provenienti da allevamenti sani.
- ** prodotto in cellule VERO mediante ingegneria genetica inversa. Il prodotto contiene organismi geneticamente modificati (OGM).
- *** unità fluorescenti.

Il vaccino è conforme alle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (Emisfero Nord) e alla decisione dell'Unione Europea per la stagione 2020/2021.

Il vaccino può contenere residui delle seguenti sostanze: proteine dell'uovo (ad es. ovoalbumina) e gentamicina. La quantità massima di ovoalbumina è inferiore a 0,024 microgrammi per dose di 0,2 ml (0,12 microgrammi per ml).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Spray nasale, sospensione

La sospensione è incolore o giallo pallido, da limpida a opalescente con un pH approssimativamente di 7,2. Possono essere presenti piccole particelle bianche.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi dell'influenza in bambini e adolescenti di età compresa tra 24 mesi e 18 anni.

L'uso di Fluenz Tetra deve basarsi su raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Bambini e adolescenti di età superiore a 24 mesi:
0,2 ml (0,1 ml somministrati per ogni narice).

Ai bambini che non sono stati vaccinati precedentemente contro l'influenza stagionale, deve essere somministrata una seconda dose ad almeno 4 settimane di intervallo dalla prima.

Fluenz Tetra non deve essere usato nei neonati e nei bambini di età inferiore ai 24 mesi a causa di problematiche di sicurezza riguardanti maggiori tassi di ospedalizzazione e dispnea in questa popolazione (vedere paragrafo 4.8).

Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve avvenire mediante somministrazione nasale.

Non iniettare Fluenz Tetra.

Fluenz Tetra è somministrato sotto forma di dose suddivisa nelle due narici. Dopo aver somministrato metà della dose in una narice, somministrare l'altra metà nell'altra narice immediatamente o poco tempo dopo. Il paziente può respirare normalmente durante la somministrazione del vaccino; non è necessario inspirare attivamente o inalare.

Vedere il paragrafo 6.6 per le istruzioni relative alla somministrazione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (ad es. gelatina) o alla gentamicina (un possibile residuo in tracce).
- Reazione allergica severa (ad es. anafilassi) alle uova o alle proteine delle uova (ad es. ovoalbumina).
- Bambini e adolescenti con immunodeficienza clinica a causa di condizioni o terapie immunosoppressive quali: leucemie acute e croniche, linfomi, infezione sintomatica da HIV, carenze immunocellulari e trattamento con corticosteroidi ad alte dosi. Fluenz Tetra non è controindicato nei soggetti con infezioni da HIV asintomatiche o nei pazienti che assumono corticosteroidi topici/per inalazione o corticosteroidi sistemici a basse dosi o in quelli che assumono corticosteroidi come terapia sostitutiva, ad es. in caso di insufficienza adrenergica.
- Bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni che assumono una terapia a base di salicilati a causa dell'associazione tra sindrome di Reye, salicilati e infezione da ceppi *wild-type* del virus influenzale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Come con la maggior parte dei vaccini, deve essere sempre disponibile un trattamento medico appropriato per gestire un evento anafilattico o un grave evento di ipersensibilità in seguito alla somministrazione di Fluenz Tetra.

Fluenz Tetra non deve essere somministrato a bambini e adolescenti affetti da asma severo o da dispnea attiva in quanto essi non sono stati studiati adeguatamente negli studi clinici.

Chi riceve il vaccino deve essere informato che Fluenz Tetra è un vaccino a base di virus vivi attenuati e ci può essere la possibilità di trasmissione del virus a soggetti immunocompromessi.

Chi riceve il vaccino deve tentare di evitare, ogniqualvolta è possibile, il contatto ravvicinato con soggetti immunocompromessi (ad es. persone che abbiano ricevuto un trapianto di midollo osseo che devono stare in isolamento) per 1 – 2 settimane dopo la vaccinazione. Negli studi clinici su Fluenz trivalente la massima incidenza di recupero del virus contenuto nel vaccino si è verificata 2 – 3 giorni dopo la vaccinazione. Nei casi in cui sia inevitabile il contatto con soggetti severamente immunocompromessi, si deve valutare il possibile rischio di trasmissione del virus contenuto nel vaccino antinfluenzale rispetto al rischio di acquisire e trasmettere il virus dell'influenza da ceppi *wild-type*.

Fluenz Tetra non deve essere iniettato in nessuna circostanza.

Non esistono dati riguardanti la sicurezza della somministrazione intranasale di Fluenz Tetra in bambini con malformazioni cranio facciali non corrette.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non somministrare Fluenz Tetra a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni che assumano una terapia a base di salicilati (vedere paragrafo 4.3). Non usare salicilati in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni per 4 settimane dopo la vaccinazione a meno che sia indicato dal medico, in quanto è stata riscontrata l'insorgenza della sindrome di Reye a seguito dell'uso di salicilati durante l'infezione da ceppi *wild-type* del virus influenzale.

È stata studiata la co-somministrazione di Fluenz trivalente con i vaccini vivi attenuati contro morbillo, parotite, rosolia, varicella e poliovirus somministrato per via orale. Non è stata osservata alcuna variazione clinicamente significativa nelle risposte immunitarie ai vaccini contro morbillo, parotite, varicella e poliovirus somministrato per via orale o a Fluenz trivalente. La risposta immunitaria al vaccino contro la rosolia è risultata significativamente alterata. Questa alterazione, tuttavia, potrebbe non rivestire rilevanza clinica con il programma di immunizzazione in due dosi del vaccino contro la rosolia. Questa osservazione su Fluenz trivalente è importante per l'uso di Fluenz Tetra perché Fluenz Tetra (vaccino antinfluenzale vivo attenuato, nasale) è identico a Fluenz trivalente, con l'unica differenza che in Fluenz Tetra è stato aggiunto un quarto ceppo (un secondo ceppo B).

La co-somministrazione di Fluenz Tetra con vaccini inattivati non è stata studiata.

L'uso concomitante di Fluenz Tetra e di farmaci antivirali attivi contro i virus dell'influenza A e/o B non è stato valutato. Tuttavia, a causa della possibilità che i farmaci antivirali contro l'influenza riducano l'efficacia di Fluenz Tetra, si raccomanda di non somministrare il vaccino prima che siano passate 48 ore dalla cessazione della terapia antivirale contro l'influenza. La somministrazione di farmaci antivirali contro l'influenza nelle due settimane successive alla vaccinazione può influenzare la risposta del vaccino.

Se farmaci antivirali contro l'influenza e Fluenz Tetra sono somministrati insieme si deve considerare la ripetizione della vaccinazione in base al giudizio clinico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Fluenz Tetra in donne in gravidanza sono in quantità moderata. Non c'erano evidenze di esiti materni indesiderati significativi in 138 donne in gravidanza per cui era stata

documentata la vaccinazione con Fluenz trivalente in un database statunitense di richieste di indennizzo. In più di 300 report del Astrazeneca safety database sulla somministrazione del vaccino a donne in gravidanza non sono stati osservati tipi insoliti di complicanze della gravidanza o di esiti per il feto.

Sebbene gli studi sugli animali non indichino effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva, e i dati post-commercializzazione offrano una certa rassicurazione in caso di somministrazione involontaria del vaccino, Fluenz Tetra non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se Fluenz Tetra sia escreto nel latte materno. Tuttavia, poiché alcuni virus sono escreti nel latte materno, Fluenz Tetra non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Limitate evidenze disponibili suggeriscono che Fluenz trivalente non è escreto nel latte materno.

Fertilità

Non sono disponibili dati sui possibili effetti di Fluenz Tetra sulla fertilità maschile e femminile.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'esperienza di sicurezza con Fluenz trivalente è utile per l'uso di Fluenz Tetra perché Fluenz Tetra (vaccino antinfluenzale vivo attenuato, nasale) è identico a Fluenz trivalente con l'unica differenza che in Fluenz Tetra è stato aggiunto un quarto ceppo (un secondo ceppo B).

I dati di sicurezza relativi all'uso di Fluenz Tetra sono basati su dati ottenuti su 2.231 bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e 17 anni partecipanti a studi clinici su Fluenz Tetra, su oltre 29.000 bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e 17 anni partecipanti a studi clinici su Fluenz trivalente e su oltre 84.000 bambini e adolescenti partecipanti a studi post-autorizzazione sulla sicurezza. In seguito alla commercializzazione di Fluenz trivalente è stata acquisita esperienza aggiuntiva.

In studi clinici, il profilo di sicurezza di Fluenz Tetra è risultato comparabile al profilo di sicurezza di Fluenz trivalente. Le reazioni avverse più frequenti osservate negli studi clinici sono state congestione nasale/rinorea.

Elenco delle reazioni avverse

La frequenza degli effetti indesiderati è riportata come:

Molto comune ($\geq 1/10$)

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

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

Raro ($\geq 1/10.000$, $1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: Reazioni di ipersensibilità (tra cui edema facciale, orticaria e, molto raramente, reazioni anafilattiche)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: Diminuzione dell'appetito

Patologie del sistema nervoso

Comune: Eemicrania

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto comune: Congestione nasale/rinorrea

Non comune: Epistassi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Eruzione cutanea

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: Mialgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: Senso di malessere

Comune: Piressia

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico controllato verso trattamento attivo (MI-CP111) è stato osservato un aumento del tasso di ricoveri ospedalieri (da qualunque causa) nei 180 giorni successivi alla vaccinazione finale nei neonati e nei bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi (6,1% con Fluenz trivalente rispetto a 2,6% con il vaccino antinfluenzale iniettabile). La maggior parte dei ricoveri era dovuta a infezioni gastrointestinali e delle vie respiratorie e si verificava più di 6 settimane dopo la vaccinazione. Il tasso di ricovero ospedaliero non è aumentato nei soggetti di età superiore a 12 mesi che avevano assunto Fluenz trivalente. Nello stesso studio è stato osservato un aumento del tasso di dispnea per 42 giorni in neonati e bambini di età compresa tra 6 e 23 mesi (5,9% con Fluenz trivalente rispetto a 3,8% con il vaccino antinfluenzale iniettabile). Il tasso di dispnea non è aumentato nei soggetti di età superiore a 24 mesi che avevano assunto Fluenz trivalente. Fluenz Tetra non è indicato nei neonati e nei bambini di età inferiore a 24 mesi (vedere paragrafo 4.2).

Durante il periodo di post-commercializzazione di Fluenz trivalente sono stati riscontrati rarissimi casi di sindrome di Guillain-Barré e di peggioramento della sindrome di Leigh (encefalomiopatia mitocondriale).

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

È improbabile che la presentazione come spray pre-riempito possa essere causa di sovradosaggio con Fluenz Tetra. La somministrazione di una dose di Fluenz Tetra superiore a quella raccomandata è stata riportata raramente e il profilo di reazione avversa era paragonabile a quello osservato con la dose raccomandata di Fluenz Tetra.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini antinfluenzali, virus influenzale vivo attenuato;
codice ATC: J07BB03

Dal 1985 sono circolati nel mondo due distinti lineage di virus influenzali B (Victoria e Yamagata). Fluenz Tetra è un vaccino tetravalente che contiene antigeni di quattro ceppi di virus influenzali: un ceppo A/(H1H1), un ceppo A/(H3N2) e due ceppi B (uno per lineage). Fluenz Tetra è prodotto con lo stesso processo di Fluenz trivalente. I ceppi del virus influenzale contenuti in Fluenz Tetra sono (a) *adattati al freddo (af)*; (b) *sensibili alla temperatura (st)*; e (c) *attenuati (att)*. Di conseguenza, essi si replicano nel nasofaringe e inducono un'immunità protettiva.

Studi clinici

L'esperienza clinica con Fluenz trivalente è importante per Fluenz Tetra perché entrambi i vaccini sono prodotti usando lo stesso processo e hanno una composizione sovrapponibile.

Studi sulla popolazione pediatrica

Efficacia di Fluenz trivalente

I dati relativi all'efficacia di Fluenz trivalente nella popolazione pediatrica consistono in 9 studi controllati condotti su oltre 20.000 neonati e infanti, bambini e adolescenti, durante 7 stagioni influenzali. Quattro studi controllati verso placebo hanno previsto la ripetizione della vaccinazione in una seconda stagione. Fluenz ha dimostrato la propria superiorità in 3 studi controllati verso trattamento attivo rispetto a vaccini antinfluenzali iniettabili. Per un riassunto dei risultati di efficacia nella popolazione pediatrica vedere le Tabelle 1 e 2.

Tabella 1 Efficacia di Fluenz trivalente in studi pediatrici controllati verso placebo

Numero dello studio	Regione	Intervallo di età ^a	Numero dei partecipanti allo studio ^b	Stagione influenzale	Efficacia (95% CI) ^c Ceppi accoppiati	Efficacia (95% CI) ^c Tutti i ceppi indipendentemente dall'accoppiamento
D153-P502	Europa	6 – 35 M	1.616	2000 – 2001	85,4% (74,3; 92,2)	85,9% (76,3; 92,0)
				2001 – 2002	88,7% (82,0; 93,2)	85,8% (78,6; 90,9)
D153-P504	Africa, America latina	6 – 35 M	1.886	2001	73,5% (63,6; 81,0) ^d	72,0% (61,9; 79,8) ^d
				2002	73,6% (33,3; 91,2)	46,6% (14,9; 67,2)
D153-P513	Asia/Oceania	6 – 35 M	1.041	2002	62,2% (43,6; 75,2)	48,6% (28,8; 63,3)
D153-P522	Europa, Asia/Oceania, America latina	11 – 24 M	1.150	2002 – 2003	78,4% (50,9; 91,3)	63,8% (36,2; 79,8)
D153-P501	Asia/Oceania	12 – 35 M	2.764	2000 – 2001	72,9% (62,8; 80,5)	70,1% (60,9; 77,3)
				2001 – 2002	84,3% (70,1; 92,4) ^e	64,2% (44,2; 77,3) ^e

Numero dello studio	Regione	Intervallo di età ^a	Numero dei partecipanti allo studio ^b	Stagione influenzale	Efficacia (95% CI) ^c Ceppi accoppiati	Efficacia (95% CI) ^c Tutti i ceppi indipendentemente dall'accoppiamento
AV006	Stati Uniti	15 – 71 M	1.259	1996 – 1997	93,4% (87,5; 96,5)	93,4% (87,5; 96,5)
				1997 – 1998	100% (63,1; 100)	87,1% (77,7; 92,6) ^f

^a M = mesi

^b Numero di partecipanti allo studio per l'analisi di efficacia nell'anno 1.

^c Riduzione della malattia influenzale confermata su coltura rispetto al placebo.

^d I dati presentati per lo studio clinico D153-P504 sono relativi ai partecipanti allo studio che hanno ricevuto due dosi del vaccino in studio. Nei partecipanti allo studio precedentemente non vaccinati che hanno ricevuto una dose nell'anno 1, l'efficacia è stata rispettivamente del 57,7% (95% CI: 44,7; 67,9) e del 56,3% (95% CI: 43,1; 66,7), supportando perciò la necessità di due dosi di vaccino nei bambini precedentemente non vaccinati.

^e Nei partecipanti allo studio che hanno ricevuto 2 dosi nell'anno 1 e placebo nell'anno 2, l'efficacia nell'anno 2 è stata rispettivamente del 56,2% (95% CI: 30,5; 72,7) e del 44,8% (95% CI: 18,2; 62,9) in D153-P501, supportando perciò la necessità di ripetere la vaccinazione nella seconda stagione.

^f Il ceppo circolante principale era diverso dal punto di vista antigenico rispetto al ceppo H3N2 rappresentato nel vaccino; l'efficacia contro il ceppo disaccoppiato A/H3N2 era dell'85,9% (95% CI: 75,3; 91,9).

Tabella 2 Efficacia relativa di Fluenz trivalente in studi pediatrici controllati verso trattamento attivo con un vaccino antinfluenzale iniettabile

Numero dello studio	Regione	Intervallo di età ^a	Numero dei partecipanti allo studio	Stagione influenzale	Maggiore efficacia (95% CI) ^b Ceppi accoppiati	Maggiore efficacia (95% CI) ^b Tutti i ceppi indipendentemente dall'accoppiamento
MI-CP111	Stati Uniti, Europa, Asia/Oceania	6 – 59 M	7.852	2004 – 2005	44,5% (22,4; 60,6) meno casi che con l'iniettabile	54,9% (45,4; 62,9) ^c meno casi che con l'iniettabile
D153-P514	Europa	6 – 71 M	2.085	2002 – 2003	52,7% (21,6; 72,2) meno casi che con l'iniettabile	52,4% (24,6; 70,5) ^d meno casi che con l'iniettabile
D153-P515	Europa	6 – 17 A	2.211	2002 – 2003	34,7% (3,9; 56,0) meno casi che con l'iniettabile	31,9% (1,1; 53,5) meno casi che con l'iniettabile

^a M = mesi. A = anni. L'intervallo di età è descritto nel protocollo di studio.

^b Riduzione della malattia influenzale confermata su coltura rispetto al vaccino antinfluenzale iniettabile.

^c Fluenz trivalente ha dimostrato il 55,7% (39,9; 67,6) di casi in meno rispetto al vaccino antinfluenzale iniettabile in 3.686 neonati e bambini di 6-23 mesi di età e il 54,4% (41,8; 64,5) di casi in meno in 4.166 bambini di 24-59 mesi di età.

^d Fluenz trivalente ha dimostrato il 64,4% (1,4; 88,8) di casi in meno rispetto al vaccino antinfluenzale iniettabile in 476 neonati e bambini di 6-23 mesi di età e il 48,2% (12,7; 70,0) di casi in meno in 1.609 bambini di 24-71 mesi di età.

Sicurezza di Fluenz trivalente

Condizioni croniche

Sebbene sia stata stabilita la sicurezza del medicinale in bambini e adolescenti affetti da asma di grado da lieve a moderato, i dati relativi a bambini affetti da altre malattie polmonari o cardiovascolari, metaboliche o renali croniche sono limitati.

In uno studio (D153-P515) condotto su bambini di 6 – 17 anni di età con asma (Fluenz trivalente: n=1.114, vaccino antinfluenzale iniettabile trivalente: n=1.115), non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi di trattamento per quanto riguarda l'incidenza di esacerbazioni dell'asma, velocità di flusso espiratorio medio di picco, punteggi dei sintomi di asma o punteggi di risveglio notturno. L'incidenza di dispnea nei 15 giorni successivi alla vaccinazione era minore nei partecipanti a cui era stato somministrato Fluenz trivalente rispetto ai soggetti a cui erano stati somministrati vaccini inattivati (19,5% vs. 23,8%, P=0,02).

In uno studio condotto su bambini e adolescenti di 9 – 17 anni di età con asma moderato o grave (Fluenz trivalente: n=24, placebo: n=24), il criterio di sicurezza primario, la variazione percentuale del volume espiratorio massimo in 1 secondo (VEMS) misurato prima e dopo la vaccinazione, non differiva tra i bracci di trattamento.

In studi condotti su adulti in cui una percentuale elevata aveva condizioni mediche croniche sottostanti, il profilo di sicurezza di Fluenz trivalente era comparabile al profilo di sicurezza osservato in individui non affetti da queste condizioni.

Pazienti immunocompromessi

In 24 bambini con infezione da HIV e in 25 bambini HIV-negativi di 1 – 7 anni di età e in 243 bambini con infezione da HIV e adolescenti di 5 – 17 anni di età sottoposti a terapia antiretrovirale stabile la frequenza e la durata dell'eliminazione dei virus del vaccino erano comparabili a quelle osservate in individui sani. Nessun effetto indesiderato sul carico virale di HIV o sulle conte di CD4 è stato identificato dopo somministrazione di Fluenz trivalente. Venti bambini e adolescenti di 5 – 17 anni di età con immunocompromissione lieve o moderata (sottoposti a chemioterapia e/o radioterapia o che erano stati sottoposti di recente a chemioterapia) sono stati randomizzati 1:1 a ricevere Fluenz trivalente o placebo. La frequenza e la durata dell'eliminazione dei virus del vaccino in questi bambini e adolescenti immunocompromessi erano comparabili a quelle osservate in bambini e adolescenti sani. L'efficacia di Fluenz trivalente e Fluenz Tetra nella prevenzione della malattia influenzale in soggetti immunocompromessi non è stata valutata.

Immunogenicità di Fluenz Tetra

È stato condotto uno studio di non inferiorità multicentrico, randomizzato, in doppio cieco controllato con trattamento attivo per valutare l'immunogenicità di Fluenz Tetra rispetto a Fluenz trivalente (controllo attivo) in bambini e adolescenti di 2 – 17 anni di età. In totale, 2.312 bambini e adolescenti sono stati randomizzati dal centro in un rapporto 3:1:1 a ricevere Fluenz Tetra o una delle due formulazioni del vaccino di confronto Fluenz trivalente, ciascuna contenente un ceppo B corrispondente a uno dei due ceppi B presenti in Fluenz Tetra (un ceppo B del lineage Yamagata e un ceppo B del lineage Victoria).

L'immunogenicità è stata valutata confrontando i titoli medi geometrici (GMT) di anticorpi di inibizione dell'emagglutinazione (HAI) ceppo-specifici presenti nel siero dopo somministrazione della dose. Fluenz Tetra ha dimostrato la non-inferiorità immunologica rispetto alle due formulazioni di Fluenz trivalente perché il limite superiore per ciascuno dei quattro Intervalli di Confidenza (IC) al 95% dei rapporti di GMT di anticorpi HAI ceppo-specifici post-dosaggio era $\leq 1,5$

Studi sulla popolazione adulta

Diversi studi verso placebo hanno dimostrato che Fluenz trivalente potrebbe avere una certa efficacia negli adulti. Non è però stato possibile trarre una conclusione sui vantaggi clinici di questo vaccino negli adulti in quanto i risultati osservati in alcuni studi condotti nei confronti di vaccini antinfluenzali iniettabili hanno suggerito un'efficacia inferiore di Fluenz trivalente.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali non clinici di tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione e dello sviluppo, tollerabilità locale e neurovirulenza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Fosfato dipotassico
Diidrogenofosfato di potassio

Gelatina (porcina, di tipo A)
Arginina cloridrato
Glutammato monosodico monoidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo vaccino non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

18 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare l'applicatore nasale nella confezione esterna per proteggerlo dalla luce.

Prima dell'uso, è possibile tenere il vaccino fuori dal frigorifero per massimo 12 ore a una temperatura non superiore a 25 °C. I dati di stabilità indicano che i componenti del vaccino sono stabili per 12 ore se conservati a temperature comprese tra 8 ° C e 25 ° C. Al termine di questo periodo, Fluenz Tetra deve essere usato immediatamente o smaltito.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fluenz Tetra è fornito come sospensione da 0,2 ml in un applicatore nasale monouso (vetro di tipo I), con erogatore (polipropilene con valvola di trasferimento in polietilene), capsula di protezione della punta dell'erogatore (gomma sintetica), asta dello stantuffo, tappo dello stantuffo (gomma butilica) e clip per la divisione delle dosi.

Le confezioni sono da 1 o da 10.

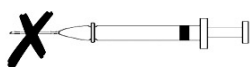
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Somministrazione

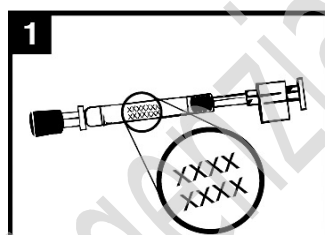
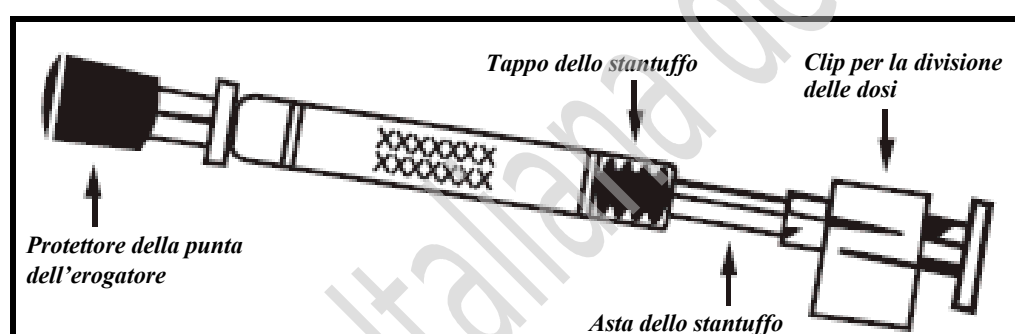
Fluenz Tetra È SOLO PER USO NASALE.

- NON USARE CON UN AGO. NON INIETTARE.



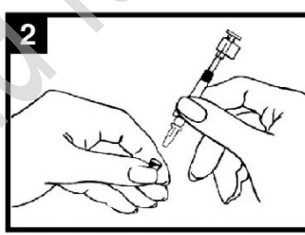
- Non usare Fluenz Tetra dopo la data di scadenza o se il nebulizzatore appare danneggiato, ad esempio se l'asta dello stantuffo è allentata o rimossa dal nebulizzatore o se ci sono segni di perdita.
- Controllare l'aspetto del vaccino prima della somministrazione. La sospensione deve essere da incolore a giallo pallido, da limpida a opalescente. Possono essere presenti piccole particelle bianche.
- Fluenz Tetra è somministrato sotto forma di dose suddivisa nelle due narici.
- Dopo aver somministrato metà della dose in una narice, somministrare l'altra metà nell'altra narice immediatamente o poco tempo dopo.
- Il paziente può respirare normalmente durante la somministrazione del vaccino; non è necessario inspirare attivamente o inalare.
- Consultare il grafico di somministrazione di Fluenz Tetra (Figura 1) per le istruzioni passo dopo passo per la somministrazione.

Figura 1 Somministrazione di Fluenz Tetra



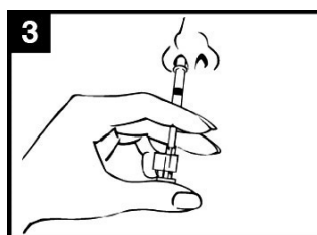
1 Verificare la data di scadenza

Il prodotto deve essere usato prima della data riportata sull'etichetta dell'applicatore.



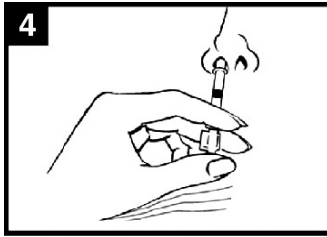
2 Preparare l'applicatore

Rimuovere la protezione in gomma dalla punta. Non rimuovere la clip per la divisione delle dosi all'altra estremità dell'applicatore.

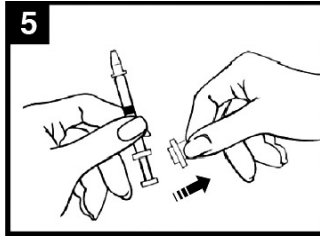


3 Posizionare l'applicatore

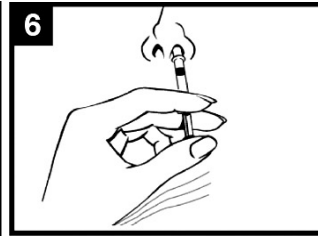
Con il paziente in posizione verticale, inserire la punta appena all'interno della narice per assicurare l'erogazione di Fluenz Tetra nel naso.

**4 Premere lo stantuffo**

Con un solo movimento, premere lo stantuffo **il più rapidamente possibile** finché la clip per la divisione delle dosi non impedisce di andare oltre.

**5 Rimuovere la clip per la divisione delle dosi**

Per la somministrazione nell'altra narice, stringere e rimuovere la clip per la divisione delle dosi dallo stantuffo.

**6 Spruzzare nell'altra narice**

Inserire la punta appena **all'interno dell'altra narice** e con un solo movimento premere lo stantuffo **il più rapidamente possibile** per erogare il vaccino rimanente.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente sui rifiuti sanitari.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

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

EU/1/13/887/003 Assemblaggio della scatola a carico dall'alto. 1 nebulizzatore.
EU/1/13/887/004 Assemblaggio della scatola a carico dall'alto. 10 nebulizzatori.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 4 dicembre 2013
Data dell'ultimo rinnovo: 20 Novembre 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/>.

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 DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore dei principi attivi biologici

MedImmune, UK Limited
Plot 6, Renaissance Way
Boulevard Industry Park
Speke
Liverpool L24 9JW
United Kingdom

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

MedImmune Pharma B.V.,
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG
Olanda

MedImmune, UK Limited
Plot 6, Renaissance Way
Boulevard Industry Park
Speke
Liverpool L24 9JW
United Kingdom

Il foglio illustrativo stampato 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 (MAH) deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel

modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i 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 al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Agenzia Italiana del Farmaco