

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fluad sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino antinfluenzale (antigene di superficie, inattivato, adiuvato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

	Per una dose da 0,5 mL
A/Missouri/11/2025 (H1N1)pdm09-ceppo equivalente (A/Missouri/11/2025, IVR-279)	15 microgrammi HA**
A/Darwin/1454/2025(H3N2)-ceppo equivalente (A/Michigan/105/2025, IVR-285)	15 microgrammi HA**
B/Tokyo/EIS13-175/2025-ceppo equivalente (B/Tokyo/EIS13-175/2025-wild type)	15 microgrammi HA**

*propagati in uova fertilizzate di gallina provenienti da allevamenti sani e adiuvati con MF59C.1

**emoagglutinina

Adiuvante MF59C.1 contenente per una dose da 0,5 mL: squalene (9,75 mg), polisorbato 80 (1,175 mg), sorbitan trioleato (1,175 mg), sodio citrato (0,66 mg) e acido citrico (0,04 mg).

Il vaccino è conforme alla raccomandazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (emisfero settentrionale) e alla raccomandazione UE per la Stagione 2026/2027.

Fluad può contenere tracce d'uovo, come ovalbumina o proteine di pollo, kanamicina e neomicina solfato, formaldeide, idrocortisone, cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB), che vengono usati durante il processo di produzione (vedere paragrafo 4.3).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa preriempita (preparazione iniettabile).
Sospensione bianca lattiginosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi dell'influenza negli adulti di età pari o superiore a 50 anni.

Fluad deve essere usato in conformità con le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Una dose da 0,5 mL.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Fluad nei bambini dalla nascita a meno di 18 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili su sicurezza e immunogenicità nei bambini di età compresa tra 6 mesi e meno di 6 anni 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 preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi dei componenti dell'adiuvante, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a possibili residui in tracce, quali ovoalbumina, kanamicina e neomicina solfato, formaldeide, cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB) e idrocortisone.

Severa reazione allergica (ad esempio, anafilassi) a una precedente vaccinazione antinfluenzale.

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.

Ipersensibilità e anafilassi

Devono essere sempre rapidamente disponibili un trattamento e una supervisione medici adeguati, nella rara eventualità di comparsa di reazioni anafilattiche in seguito alla somministrazione del vaccino.

Malattia concomitante

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

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

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

Reazioni collegate ad ansia

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.

Pazienti immunocompromessi

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

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

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

Eccipienti con effetti noti

Sodio

Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Potassio

Questo vaccino contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono disponibili dati clinici sulla somministrazione concomitante di Fludac con altri vaccini. Se Fludac deve essere somministrato contemporaneamente ad un altro vaccino, l'iniezione deve essere effettuata in sedi diverse e preferibilmente in arti differenti. È importante notare che la somministrazione contemporanea può intensificare le reazioni avverse.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Questo medicinale non è indicato in donne in età fertile (vedere paragrafo 4.1). Non deve essere usato in donne che sono o potrebbero essere in gravidanza e durante l'allattamento.

Gravidanza

Non vi sono dati relativi all'uso di Fludac in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

I dati per il vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato (Fludac Tetra) sono di rilievo per Fludac, dal momento che entrambi i vaccini sono prodotti con la stessa tecnica e hanno composizioni sovrapponibili.

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza negli adulti di età compresa tra 50 e meno di 65 anni e negli anziani di età pari o superiore a 65 anni è stata valutata in 4 studi clinici. In questi studi, 9 729 soggetti hanno ricevuto Flud (N = 3 545, studio V70_27), un vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato (N = 5 296, studi V118_18, V118_20 e V118_23) o una di due formulazioni di un comparatore trivalente adiuvato (N = 888).

Le reazioni avverse segnalate più comunemente ($\geq 10\%$) negli adulti di età compresa tra 50 e meno di 65 anni che hanno ricevuto un vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato sono state dolore in sede di iniezione (47%), stanchezza (30%), cefalea (22%), artralgia (14%) e mialgia (13%).

Le reazioni avverse segnalate più comunemente ($\geq 10\%$) nei soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni che hanno ricevuto Flud, il vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato o i comparatori trivalenti adiuvati sono state dolore in sede di iniezione (32%), dolorabilità in sede di iniezione (21%), stanchezza (16%), mialgia (15%) e cefalea (13%).

La maggior parte delle reazioni è stata di intensità lieve o moderata e si è risolta nei primi 3 giorni dopo la vaccinazione.

Tabella delle reazioni avverse

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 ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); frequenza non nota.

Tabella 1. Reazioni avverse segnalate dopo la vaccinazione in soggetti adulti di età pari o superiore a 50 anni negli studi clinici e nella sorveglianza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1 000, <1/100)	Frequenza non nota⁴
Patologie del sistema emolinfopoietico			Linfoadenopatia	Trombocitopenia (alcuni casi molto rari sono stati di grado severo con conte piastriniche inferiori a 5 000 per mm ³)
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni allergiche incluso shock anafilattico (in rari casi), anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Perdita dell'appetito		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			Encefalomielite, sindrome di Guillain-Barré, convulsioni, neurite, nevralgia, parestesia, sincope, presincope
Patologie vascolari				Vasculite che può essere associata a coinvolgimento renale transitorio
Patologie gastrointestinali		Nausea, diarrea	Vomito	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Reazioni cutanee generalizzate inclusi eritema multiforme, eritema, orticaria, prurito o eruzione cutanea aspecifica, angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia ¹ , artralgia ¹			Debolezza muscolare, dolore a un arto
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore/dolorabilità in sede di iniezione, stanchezza	Ecchimosi*, brividi, eritema, indurimento, malattia simil-influenzale ² , febbre (≥ 38 °C) ³		Gonfiore esteso di durata superiore a una settimana nell'arto sede di iniezione, reazione simile a cellulite in sede di iniezione, astenia, malessere, piressia

*O lividura in sede di iniezione

¹ Segnalata con frequenza comune (≥ 1/100, < 1/10) nei soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni.

² Reazione avversa non sollecitata segnalata nei soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni.

³ Segnalata con frequenza non comune (≥ 1/1 000, < 1/100) nei soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni.

⁴ Reazioni avverse segnalate dalla sorveglianza post-marketing per il vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato o Flud.

Popolazione pediatrica

L'uso di Fluad non è indicato nei bambini, vedere paragrafo 4.2. Le informazioni di sicurezza nella popolazione pediatrica sono riportate al paragrafo 5.1.

Nella popolazione pediatrica i dati post-marketing per Fluad sono limitati.

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 un sovradosaggio provochi effetti indesiderati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino antinfluenzale, codice ATC: J07BB02

Meccanismo d'azione

Fluad conferisce un'immunizzazione attiva nei confronti dei ceppi di virus influenzali contenuti nel vaccino. Fluad induce anticorpi umorali diretti contro le emoagglutinine. Questi anticorpi neutralizzano i virus influenzali. 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, ma i titoli degli anticorpi HI sono stati utilizzati come misura dell'efficacia del vaccino. Gli anticorpi diretti contro un tipo o sottotipo di virus influenzale conferiscono una protezione limitata o nessuna protezione nei confronti di un altro tipo o sottotipo di virus influenzale. 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.

Fluad contiene l'adiuvante MF59C.1 (MF59), destinato a potenziare e ampliare la risposta immunitaria antigene-specifica e a prolungare la durata della risposta immunitaria.

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

Effetti farmacodinamici

Immunogenicità nella popolazione anziani di età pari o superiore a 65 anni

Lo studio V70_27 è stato un ampio studio multicentrico di fase 3, randomizzato, controllato, con osservatore cieco, volto a valutare l'immunogenicità, la sicurezza e la coerenza di tre lotti consecutivi di Fluad, rispetto al vaccino non adiuvato. I soggetti sono stati randomizzati 1:1:1:3 a ricevere una dose singola di 0,5 mL di 1 di 3 lotti consecutivi di Fluad o di un singolo lotto di un vaccino antinfluenzale non adiuvato. Tutti i soggetti sono stati seguiti per circa un anno dopo la vaccinazione.

È stato randomizzato e vaccinato un totale di 7 082 soggetti, inclusi 3 541 soggetti in ciascuno dei gruppi riuniti di Fluad e del vaccino non adiuvato. Un totale di 2 573 soggetti (1 300 nel gruppo Fluad e 1 273 nel gruppo del vaccino non adiuvato) è stato considerato "ad alto rischio" (con malattie

croniche di base comprendenti insufficienza cardiaca congestizia, malattia polmonare ostruttiva cronica, asma, malattia epatica, insufficienza renale e/o neurologica/neuromuscolare o malattie metaboliche come il diabete mellito).

L'obiettivo primario di una superiorità di Fluad verso il vaccino non adiuvato non è stato raggiunto per tutti i ceppi omologhi; l'obiettivo co-primario di non inferiorità di Fluad verso il vaccino non adiuvato è stato raggiunto per tutti i ceppi omologhi; tuttavia, percentuali significativamente più elevate di titoli degli anticorpi HI contro tutti i tre ceppi omologhi di influenza al giorno 22 post-vaccinazione sono state osservate nei soggetti che hanno ricevuto Fluad, rispetto al vaccino antinfluenzale non adiuvato (Tabella 2). I risultati sono stati simili per i soggetti ad alto rischio con comorbidità predefinite

Inoltre, in una sottopopolazione di soggetti (n = 1 649 soggetti), Fluad è stato confrontato con il vaccino antinfluenzale non adiuvato per i ceppi eterologhi, ossia varianti di influenza dello stesso tipo/sottotipo che non erano incluse nella composizione del vaccino (obiettivo secondario). La superiorità di Fluad rispetto al vaccino antinfluenzale non adiuvato non è stata raggiunta per tutti i 3 ceppi eterologhi al giorno 22; tuttavia, la non inferiorità è stata dimostrata per tutti i 3 ceppi eterologhi al giorno 22. I risultati sono stati simili per i soggetti ad alto rischio (609 soggetti).

Tabella 2. GMT post-vaccinazione e rapporti tra i gruppi di vaccini – test HI

Studio	Antigene	Fluad		Vaccino non adiuvato		Rapporto tra i gruppi di vaccini (IC al 95%)
		N	GMT (IC al 95%)	N	GMT (IC al 95%)	
Tutti i soggetti^a	H3N2	3 225	272 (257-288)	3 256	169 (159-179)	1,61 (1,52-1,7) [§]
	H1N1	3 225	99 (93-106)	3 257	70 (66-75)	1,4 (1,32-1,49) [§]
	B	3 227	28 (26-29)	3 259	24 (23-26)	1,15 (1,08-1,21) [§]
Soggetti ad alto rischio^a	H3N2	1 194	260 (238-283)	1 190	165 (152-180)	1,57 (1,44-1,72) [§]
	H1N1	1 194	110 (100-122)	1 190	80 (73-88)	1,38 (1,25-1,52) [§]
	B	1 195	30 (28-33)	1 190	27 (25-29)	1,12 (1,03-1,22) [§]

HI: test di inibizione dell'emoagglutinazione; GMT: media geometrica dei titoli (*geometric mean titer*); IC intervallo di confidenza

^a Le GMT (Giorno 22) e i rapporti GMT tra i gruppi di vaccino (Fluad:vaccino antinfluenzale non adiuvato) sono aggiustati per il titolo al basale, il paese e la coorte di età; popolazione per protocollo.

[§] Poiché il limite inferiore dell'IC al 95% del rapporto tra i gruppi di vaccini è maggiore di 1, si considera che i titoli HI dopo la vaccinazione con Fluad siano più elevati rispetto a quelli del vaccino antinfluenzale non adiuvato.

Immunogenicità del vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato nella popolazione adulta di età compresa tra 50 e meno di 65 anni

I dati per il vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato sono di rilievo per Fluad, dal momento che entrambi i vaccini sono prodotti con la stessa tecnica e hanno composizioni sovrapponibili.

L'immunogenicità del vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato negli adulti di età compresa tra 50 e meno di 65 anni è stata valutata nello studio V118_23, uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in cieco per l'osservatore, controllato, condotto negli Stati Uniti, in Germania e in

Estonia durante la stagione 2021-2022 nell'emisfero settentrionale. In questo studio, soggetti adulti di età compresa tra 50 e meno di 65 anni, sani o affetti da comorbidità che aumentavano il rischio di ospedalizzazione per complicanze associate all'influenza, sono stati arruolati a ricevere una dose di vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato (N = 1 027) o un vaccino antinfluenzale comparatore quadrivalente non adiuvato (N = 1 017). L'età media dei soggetti arruolati nel gruppo vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato era di 57,8 anni e le donne rappresentavano il 62% dei soggetti.

Gli endpoint di immunogenicità valutati 3 settimane dopo la vaccinazione sono stati la media geometrica del titolo anticorpale (*geometric mean antibody titre*, GMT) di HI e la percentuale di sieroconversione HI (titolo HI pre-vaccinazione < 1:10 e titolo HI post-vaccinazione ≥ 1:40 o aumento di HI di almeno 4 volte rispetto a un titolo HI pre-vaccinazione ≥ 1:10). Come osservato negli studi condotti in adulti più anziani con aTIV (vedere studio V70_27 sopra), il vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato ha indotto risposte immunitarie maggiori rispetto a un vaccino antinfluenzale comparatore quadrivalente non adiuvato, sebbene la superiorità del il vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato nei confronti del vaccino non adiuvato non sia stata raggiunta per tutti i quattro ceppi omologhi. I rapporti GMT di HI (comparatore/vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato) sono stati compresi tra 0,80 e 0,99, con il limite massimo dell'IC 95% di 1,07, e le differenze nelle percentuali di sieroconversione di HI (comparatore/vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato) sono state comprese tra -4,5% e -1,8%, con il limite massimo dell'IC 95% di 2,5%.

Popolazione pediatrica (di età compresa tra 6 mesi e meno di 6 anni)

L'uso di Fludac non è indicato nei bambini, vedere paragrafo 4.2.

L'efficacia, l'immunogenicità e la sicurezza del vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato sono state valutate in uno studio clinico multicentrico, randomizzato, con osservatore cieco, controllato (V118_05), condotto durante le stagioni 2013-14 (stagione 1) e 2014-15 (stagione 2) nell'emisfero settentrionale, in bambini di età compresa tra 6 mesi e meno di 6 anni. I bambini di età inferiore a 3 anni hanno ricevuto 0,25 mL di vaccino e i bambini più grandi hanno ricevuto 0,5 mL di vaccino. I bambini naïve alla vaccinazione antinfluenzale precedente hanno ricevuto due dosi di vaccino a distanza di almeno 4 settimane. 10 644 bambini sono stati arruolati e randomizzati 1:1 a ricevere il vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato o il vaccino comparatore non adiuvato: 5 352 bambini sono stati arruolati nel gruppo vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato e 5 292 bambini sono stati arruolati nel gruppo del vaccino comparatore non adiuvato.

Immunogenicità nella popolazione pediatrica

Una sottopopolazione di bambini arruolati nello studio è stata valutata in merito alla risposta immunologica al vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato e al comparatore non adiuvato. L'immunogenicità è stata valutata prima della (di ogni) vaccinazione e 3 settimane dopo l'ultima vaccinazione. La sottopopolazione per la valutazione dell'immunogenicità comprendeva un totale di 2 286 bambini (vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato: N = 1 481; vaccino comparatore non adiuvato: N = 1 405).

Con il vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato è stata dimostrata una risposta immunitaria maggiore rispetto al vaccino comparatore non adiuvato. Inoltre, nei bambini naïve al vaccino antinfluenzale i titoli anticorpali 4 settimane dopo la prima vaccinazione e 3 settimane dopo la seconda vaccinazione erano maggiori nei soggetti che avevano ricevuto il vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato.

12 mesi dopo la vaccinazione, la persistenza della risposta immunitaria era maggiore nel gruppo vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato rispetto al gruppo del vaccino comparatore non adiuvato.

L'efficacia del vaccino è stata valutata nella prevenzione della prima comparsa di influenza confermata dai dati di laboratorio associata a malattia di tipo influenzale (*influenza-like illness*, ILI) sintomatica. La malattia di tipo influenzale è stata definita come la presenza di febbre pari o superiore a 37,8 °C associata a uno qualsiasi dei seguenti sintomi: tosse, mal di gola, congestione nasale o naso che cola a ≥ 21 giorni e ≤ 180 giorni dopo l'ultima vaccinazione o fino alla fine della stagione influenzale, a seconda del periodo più lungo. Nei soggetti con ILI sono stati raccolti tamponi nasofaringei che sono stati analizzati per l'influenza A (A/H1N1 e A/H3N2) e B (entrambe le linee) mediante reazione a catena della polimerasi-trascrittasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR). In totale, durante lo studio, si sono verificati 508 casi di prima comparsa di influenza confermata mediante RT-PCR: 10 durante la stagione 1 e 498 durante la stagione 2. La maggior parte dei casi di influenza erano A/H3N2. In base all'antigene tipizzazione, è stato stabilito che più del novanta per cento dei ceppi A/H3N2 della stagione 2 era antigenicamente diverso dal ceppo vaccinale H3N2 propagato in uova A/Texas/50/2012.

L'efficacia del vaccino è stata valutata rispetto al vaccino antinfluenzale comparatore non adiuvato. L'efficacia relativa del vaccino (rVE) tra il vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato e il gruppo vaccino comparatore in soggetti di età compresa tra ≥ 6 e < 72 mesi è stata -0,67 [95% CI: -19,81; 15,41] non corrispondente all'obiettivo primario dello studio.

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, tossicità della riproduzione e dello sviluppo, tollerabilità a livello locale e sensibilizzazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Per l'adiuvante: vedere anche paragrafo 2.

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

1 anno

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Smaltire il vaccino se è stato congelato. 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 iniettabile in siringa preriempita (vetro di tipo I) con stantuffo (gomma bromobutilica), fornita con o senza ago. Ogni siringa preriempita contiene una dose di 0,5 mL.

Confezione da 1 siringa preriempita con ago
Confezione da 1 siringa preriempita senza ago
Confezione da 10 siringhe preriempite con ago
Confezione da 10 siringhe preriempite senza ago

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Agitare leggermente prima dell'uso.

Dopo che è stato agitato, il vaccino si presenta normalmente come sospensione bianca lattiginosa.

Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il contenuto di ogni siringa preriempita per escludere la presenza di particelle e/o cambiamento dell'aspetto. In caso contrario, non somministrare il vaccino. Non usare il vaccino se è stato congelato.

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

Quando si utilizza una siringa preriempita fornita senza ago, rimuovere la capsula di chiusura della siringa e applicare un ago per la somministrazione. Utilizzare un ago sterile delle dimensioni appropriate per l'iniezione intramuscolare. Per le siringhe Luer Lock, rimuovere la capsula di chiusura svitandola in senso antiorario. Dopo aver rimosso la capsula di chiusura, applicare un ago sulla siringa avvitandolo in senso orario fino a fissarlo. Una volta fissato l'ago, rimuovere la protezione dell'ago e somministrare il vaccino.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/24/1878/001
EU/1/24/1878/002
EU/1/24/1878/003
EU/1/24/1878/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 novembre 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://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 Vaccines Limited
Gaskill Road, Speke
L24 9GR Liverpool
Regno Unito

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

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

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 per i 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 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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

A/Missouri/11/2025 (H1N1)pdm09–ceppo equivalente (A/Switzerland/6849/2025, IVR-278) HA
60 microgrammi **

A/Darwin/1454/2025 (H3N2)–ceppo equivalente (A/Michigan/105/2025, SAN-049A) HA
60 microgrammi**

B/Tokyo/EIS13-175/2025–ceppo equivalente (B/Tokyo/EIS13-175/2025, wild type)HA 60 microgrammi**

Per dose da 0,5 mL

* propagato in uova di pollo embrionate

** emoagglutinina

Questo vaccino ottempera alle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (per l'emisfero settentrionale) e alle decisioni dell'Unione Europea per la stagione 2026/2027.

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile, in siringa preriempita (sospensione per iniezione).
Efluelda dopo essere stato delicatamente agitato, si presenta come un liquido opalescente incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

Posologia

Negli adulti di età pari o superiore a 60 anni: una dose da 0,5 mL.

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Ipersensibilità

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

Precauzioni per l'uso

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

Malattie ricorrenti

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

Sindrome di Guillain-Barré

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

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

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

Sincope

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

Immunodeficienza

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

Protezione

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

Sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Efluelda è identico a Efluelda Tetra con l'unica differenza di contenere l'antigene di un ceppo di influenza B in meno. Il profilo di sicurezza di Efluelda Tetra è pertanto rilevante per l'uso di Efluelda.

La sicurezza di Efluelda Tetra è stata valutata con un'analisi aggregata di due studi clinici (QHD00013 and QHD00011), in cui 2 549 adulti di età pari o superiore a 60 anni (378 adulti dai 60 ai 64 anni di età e 2171 adulti di età pari o superiore a 65 anni) hanno ricevuto Efluelda Tetra.

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

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

La reattogenicità di Efluelda Tetra è stata leggermente più elevata rispetto a quella del vaccino a dosaggio standard (15 microgrammi di emoagglutinina di ciascun ceppo virale per dose), ma non è stata osservata una grande differenza di intensità.

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

b. Elenco tabulare delle reazioni avverse

I dati seguenti riassumono le frequenze delle reazioni avverse registrate dopo la vaccinazione con Efluelda Tetra e le reazioni avverse segnalate durante lo sviluppo clinico e l'esperienza post-commercializzazione dei vaccini antinfluenzali trivalenti e quadrivalenti ad alto dosaggio.

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

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

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

Non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);

Rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$);

Molto rara ($< 1/10\ 000$);

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

REAZIONI AVVERSE	FREQUENZA
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Dolore in sede di iniezione, eritema al sito di iniezione, malessere	Molto comune
Gonfiore nel sito di iniezione, indurimento al sito di iniezione, ecchimosi al sito di iniezione, febbre ($\geq 37,5$ ° C), brividi	Comune
Prurito in sede di iniezione, stanchezza	Non comune
Astenia	Rara

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

^a Dispepsia, letargia e debolezza muscolare sono state osservate con Eflueda nello studio QHD00013.

* Riportato durante l'esperienza post-commercializzazione con Efluelda o Efluelda Tetra.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati casi di somministrazione di una dose superiore a quella raccomandata con Efluelda, associati all'uso involontario nella popolazione di età inferiore ai 60 anni a causa di errore terapeutico. Quando sono state segnalate reazioni avverse, le informazioni erano coerenti con il profilo di sicurezza noto di Efluelda (vedere paragrafo 4.8).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino antinfluenzale, codice ATC: J07BB02.

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

Efficacia clinica

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

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

Tabella 1: Efficacia relativa del vaccino nel prevenire la malattia simil-influenzale^a negli adulti di età pari o superiore a 65 anni

	Vaccino ad alto dosaggio N ^b =15 892 n ^c (%)	Vaccino a dose standard N ^b =15 911 n ^c (%)	Efficacia relativa % (IC al 95%)
Influenza confermata in laboratorio ^d causata da:			
- Qualsiasi tipo/sottotipo^e	227 (1,43)	300 (1,89)	24,2 (9,7; 36,5)
- Cepi virali simili a quelli contenuti nel vaccino	73 (0,46)	113 (0,71)	35,3 (12,4; 52,5)

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

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

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

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

^eEndpoint primario

Immunogenicità

Studio di immunogenicità che confronta Efluelda con un vaccino a dose standard in adulti di età pari o superiore a 65 anni: FIM05

Uno studio clinico di Fase III multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo è stato condotto negli Stati Uniti in soggetti adulti di età pari o superiore a 65 anni per dimostrare la superiorità di Efluelda rispetto a un vaccino a dose standard, come valutato dai tassi di sieroconversione e dai rapporti GMT. Un totale di 3 876 adulti sono stati randomizzati per ricevere una dose di Efluelda o una dose standard di vaccino.

Efluelda ha indotto una risposta immunitaria superiore contro i ceppi A/H1N1 e A/H3N2 e una risposta immunitaria non inferiore contro il ceppo B, sia in termini di rapporti GMT che di tassi di sieroconversione 28 giorni dopo la vaccinazione, rispetto alla dose standard di vaccino.

Studio di immunogenicità che confronta Efluelda con Efluelda Tetra in adulti di età pari o superiore a 65 anni: QHD00013

Uno studio clinico di fase III, randomizzato, con controllo attivo, in doppio cieco modificato, è stato condotto negli Stati Uniti su adulti di età pari o superiore a 65 anni per dimostrare la non inferiorità di Efluelda Tetra rispetto Efluelda, valutata mediante HAI (inibizione dell'emoagglutinina) attraverso la media geometrica dei titoli anticorpali (GMT) al giorno 28 e i tassi di sieroconversione.

Un totale di 2 670 adulti sono stati randomizzati a ricevere una dose di Efluelda Tetra o una dose di Efluelda (una delle due formulazioni del vaccino di confronto, contenente un ceppo B della linea Yamagata o un ceppo B della linea Victoria).

Efluelda Tetra è risultato immunogenico quanto Efluelda in base ai GMT HAI e ai tassi di sieroconversione per i ceppi influenzali comuni. Questi dati consentono di estrapolare i risultati di immunogenicità, efficacia clinica ed efficacia sul campo di Efluelda Tetra su Efluelda.

Studio di immunogenicità che confronta il vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio con il vaccino antinfluenzale a dose standard in adulti di età pari o superiore a 60 anni: QHD00011

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

Un totale di 1 539 adulti (760 adulti di età compresa tra 60 e 64 anni e 779 adulti di età pari o superiore a 65 anni) sono stati randomizzati a ricevere una dose di Efluelda Tetra o una dose di vaccino antinfluenzale a dose standard.

Efluelda Tetra ha indotto una risposta immunitaria superiore a quella del vaccino antinfluenzale a dose standard per tutti e 4 i ceppi virali 28 giorni dopo la vaccinazione in adulti di età compresa tra i 60 e i 64

anni; questa risposta è stata almeno simile alla risposta immunitaria negli adulti di età pari o superiore a 65 anni. I dati di efficacia clinica e di efficacia sul campo relativi agli adulti di età pari o superiore a 65 anni possono quindi essere trasposti agli adulti di età pari o superiore a 60 anni.

Studi di efficacia sul campo

L'efficacia sul campo del vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio rispetto al vaccino antinfluenzale a dose standard, è stata valutata per la prevenzione delle complicanze correlate all'influenza in adulti di età pari o superiore a 65 anni, attraverso diversi disegni di studio, contesti e popolazioni.

Metanalisi di studi osservazionali tra adulti di età pari o superiore a 65 anni: diversi studi retrospettivi, condotti per oltre 11 stagioni influenzali e in oltre 45 milioni di individui di età pari o superiore a 65 anni, hanno confermato la protezione superiore offerta dal vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio rispetto ai vaccini antinfluenzali a dose standard contro le complicanze dell'influenza come ospedalizzazioni per polmonite e influenza 13,4% (IC al 95%: da 7,3% a 19,2%, $p<0.001$), ricovero per eventi cardio-respiratori 17,9% (IC al 95%: da 14,7% a 21,0%, $p<0.001$) e ricovero ospedaliero per qualsiasi causa 7,8% (IC al 95%: da 5,3% a 10,3%, $p<0.001$), sebbene l'impatto possa variare a seconda della stagione.

Adulti di età pari o superiore a 65 anni randomizzati individualmente (studio FLUNITY-HD): il beneficio del vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio rispetto al vaccino antinfluenzale a dose standard, è stato confermato nello studio FLUNITY-HD, una analisi aggregata predefinita di due studi pragmatici, basati su registri, randomizzati individualmente e metodologicamente armonizzati, condotti in Danimarca e Spagna durante le stagioni influenzali dalla 2022/2023 alla 2024/2025, che ha arruolato 466 320 partecipanti (età media $73,3\pm 5,4$ anni), di cui il 49% presentava almeno una condizione cronica (ad es. anamnesi di malattia cardiovascolare, patologia polmonare cronica, diabete). Per l'obiettivo primario, il vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio ha ridotto l'ospedalizzazione per influenza o polmonite del 8,8% (IC al 95%: da 1,7 a 15,5%, $p=0,0082$), sebbene sia stata osservata eterogeneità tra gli studi per quanto riguarda l'endpoint primario: la riduzione è risultata del 5,9% (IC al 95%: da -2,1 a 13,3%) in Danimarca rispetto al 23,7% (IC al 95%: da 6,6 a 37,7%) in Spagna. L'efficacia vaccinale sul campo relativa (rVE) è stata dimostrata anche nei confronti di ospedalizzazione per eventi cardio-respiratori (rVE=6,3%, IC al 95%: da 2,5 a 10,0%, $p=0,0006$), ospedalizzazione per qualsiasi causa (rVE=2,2%, IC al 95%: da 0,3 a 4,1%, $p=0,012$) e ospedalizzazione per influenza confermata in laboratorio (rVE=31,9%, IC al 95%: da 19,7 a 42,2%, $p<0,0001$).

Studio cluster-randomizzato in adulti di età pari o superiore a 65 anni in case di riposo: uno studio clinico statunitense cluster-randomizzato, condotto su 53 008 residenti in case di riposo durante la stagione 2013-2014, ha dimostrato che Efluelda ha ridotto significativamente le ospedalizzazioni correlate a patologie respiratorie del 12,7% (rapporto di rischio corretto [adjusted risk ratio, ARR] 0,873, IC al 95%: da 0,776 a 0,982, $p=0,023$), ospedalizzazioni per polmonite del 20,9% (ARR 0,791, IC al 95%: da 0,267 a 0,953, $p=0,013$), e ospedalizzazioni per qualsiasi causa del 8,0% (ARR 0,915, IC al 95%: da 0,863 a 0,970, $p=0,0028$) rispetto al vaccino antinfluenzale a dose standard nelle popolazioni di residenti in case di riposo.

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

12 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 mL di sospensione in siringa preriempita (vetro di tipo I) dotata di un tappo a stantuffo (gomma bromobutilica) e un cappuccio di protezione.

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

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

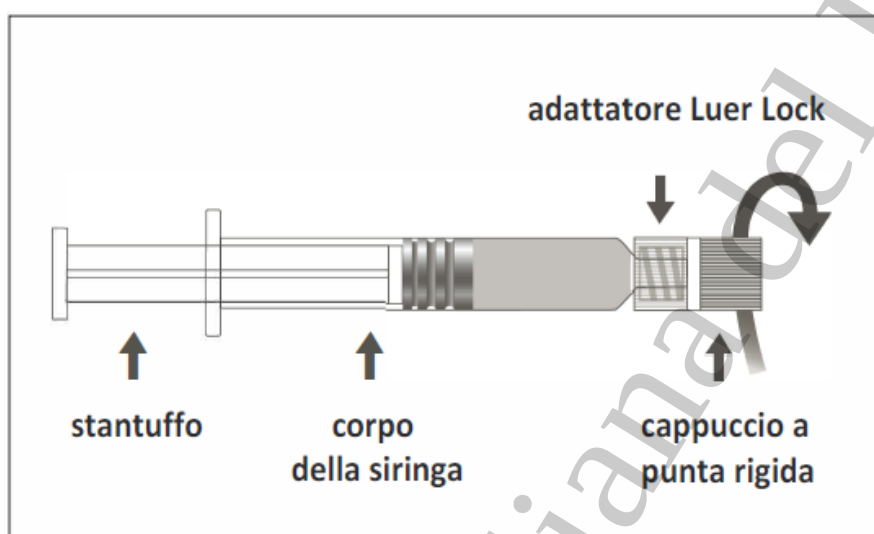
Agitare prima dell'uso.

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

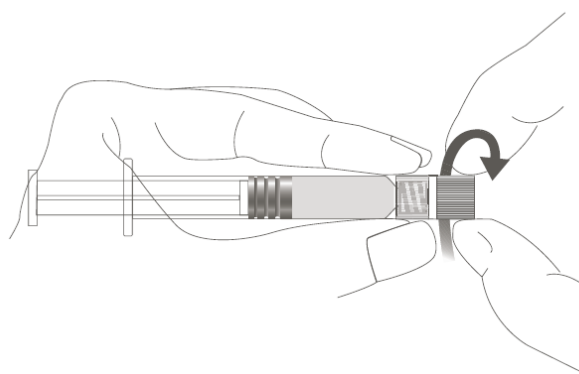
Preparazione per la somministrazione

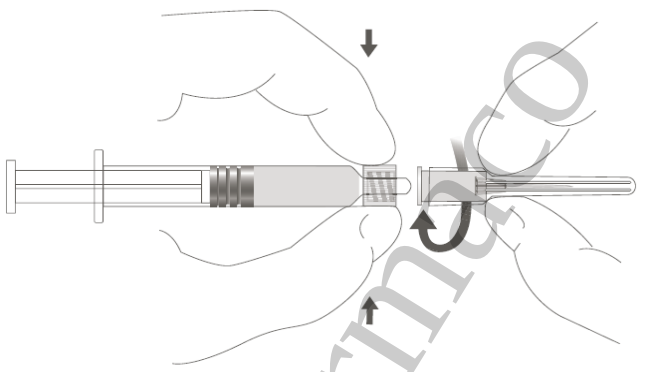
La siringa preriempita può essere fornita con un Luer Lock con cappuccio a punta rigida (Figura A) o cappuccio a punta morbida (Figura D). La siringa con la sospensione iniettabile deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione. In caso di particolato, perdite, attivazione prematura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

Figura A: siringa Luer Lock con cappuccio a punta rigida



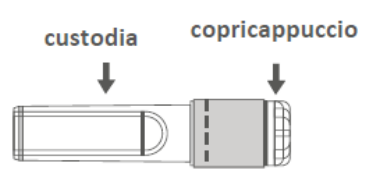
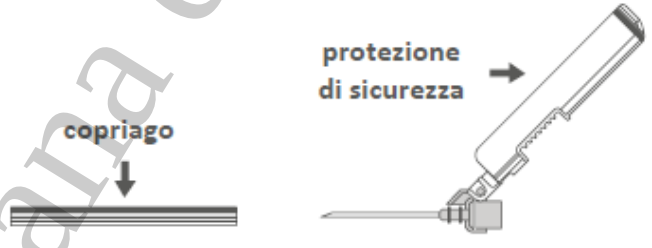
Passaggio 1: Tenendo l'adattatore Luer Lock in una mano (evitare di tenere lo stantuffo o il cilindro della siringa), svitare il cappuccio ruotandolo.

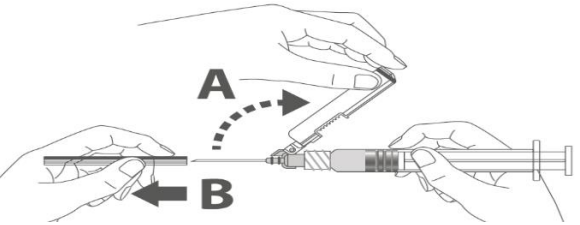


<p>Passaggio 2: Per collegare l'ago alla siringa, ruotare delicatamente l'ago nell'adattatore Luer Lock della siringa finché non si avverte una leggera resistenza.</p>	
--	--

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

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

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

<p>Passaggio 3: Estrarre l'ago di sicurezza dalla custodia. L'ago è coperto dalla protezione di sicurezza e dal copriago.</p>	
<p>Passaggio 4:</p> <p>A: Rimuovere la protezione di sicurezza dall'ago e dirigerlo verso il corpo della siringa secondo l'angolo mostrato.</p> <p>B: Estrarre il copriago.</p>	

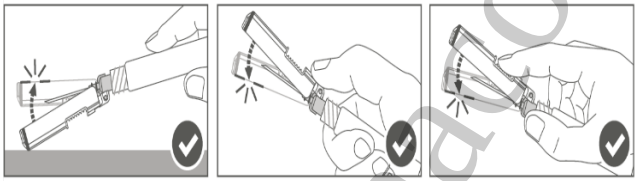
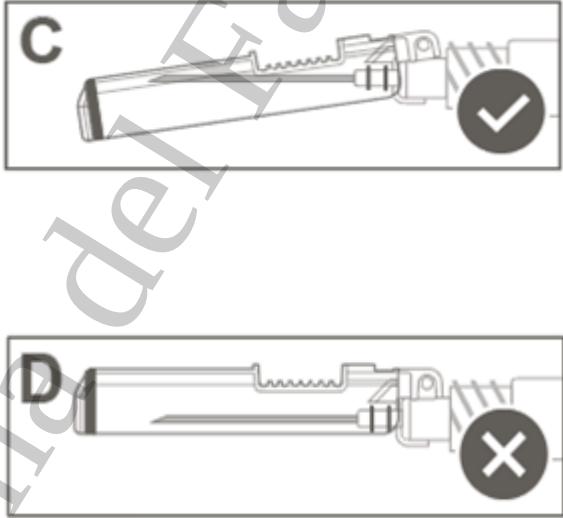
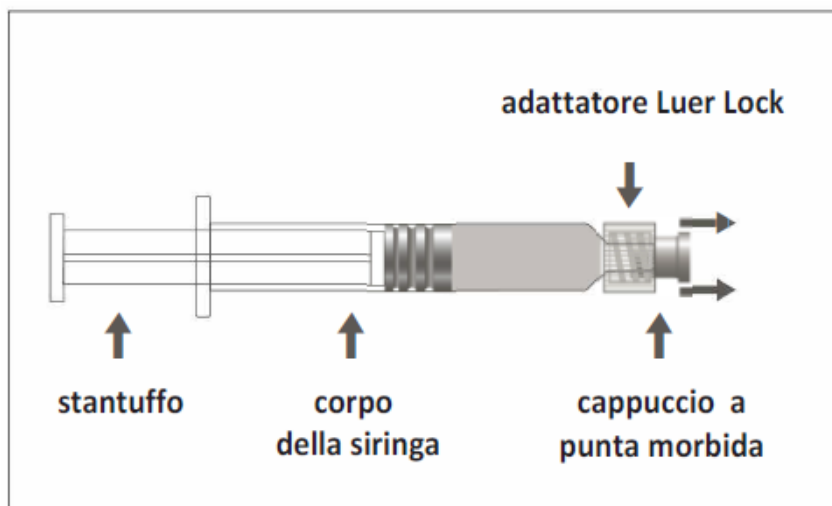
<p>Passaggio 5: Al termine dell'iniezione, bloccare (attivare) la protezione di sicurezza utilizzando una delle tre (3) tecniche di attivazione con una sola mano illustrate: attivazione con superficie, pollice o dita.</p> <p>Nota: l'attivazione è confermata da un "click" acustico e/o tattile.</p>	
<p>Passaggio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

Figura D: siringa Luer Lock con cappuccio a punta morbida



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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail

Bp 35
94250 Gentilly
Francia

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

AIC 051634018 - "60 MICROGRAMMI/HA SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 1 SIRINGA DA 0,5 ML IN VETRO SENZA AGO CON SISTEMA LUER LOCK

AIC 051634020 - "60 MICROGRAMMI/HA SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 5 SIRINGHE DA 0,5 ML IN VETRO SENZA AGO CON SISTEMA LUER LOCK

AIC 051634032 - "60 MICROGRAMMI/HA SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 10 SIRINGHE DA 0,5 ML IN VETRO SENZA AGO CON SISTEMA LUER LOCK

AIC 051634044 - "60 MICROGRAMMI/HA SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 1 SIRINGA DA 0,5 ML IN VETRO CON AGO SEPARATO CON SISTEMA LUER LOCK

AIC 051634057 - "60 MICROGRAMMI/HA SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 5 SIRINGHE DA 0,5 ML IN VETRO CON AGO SEPARATO CON SISTEMA LUER LOCK

AIC 051634069 - "60 MICROGRAMMI/HA SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 10 SIRINGHE DA 0,5 ML IN VETRO CON AGO SEPARATO CON SISTEMA LUER LOCK

AIC 051634071 - "60 MICROGRAMMI/HA SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 1 SIRINGA DA 0,5 ML IN VETRO CON SISTEMA LUER LOCK CON 1 AGO DI SICUREZZA

AIC 051634083 - "60 MICROGRAMMI/HA SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 10 SIRINGHE DA 0,5 ML IN VETRO CON SISTEMA LUER LOCK CON 10 AGHI DI SICUREZZA

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28/01/2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vaxigrip sospensione iniettabile in siringa pre-riempita.

Vaccino anti-influenzale trivalente preparato con virus frammentati “split”, inattivati.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Virus dell'influenza (“split” inattivato) dei seguenti ceppi*:

- A/Missouri/11/2025 (H1N1)pdm09—ceppo equivalente (A/Switzerland/6849/2025, IVR-278)
.....15 microgrammi HA**
 - A/Darwin/1454/2025 (H3N2)—ceppo equivalente (A/Michigan/105/2025, SAN-049A)
.....15 microgrammi HA**
 - B/Tokyo/EIS13-175/2025—ceppo equivalente (B/Tokyo/EIS13-175/2025, wild
type).....15 microgrammi HA**
- Per una dose da 0,5 mL

* coltivati in uova fertilizzate di galline provenienti da allevamenti di polli sani

** emoagglutinina

Questo vaccino ottempera alle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (per l'emisfero nord) ed alle decisioni dell'Unione Europea per la stagione 2026/2027.

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

Vaxigrip può contenere tracce di uova, come ovalbumina, e di neomicina, formaldeide e 9-ottossinololo, che sono utilizzati durante il processo di produzione (vedere Paragrafo 4.3).

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Il vaccino, dopo essere stato delicatamente agitato, si presenta come un liquido opalescente incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Vaxigrip è indicato per la prevenzione della malattia influenzale causata dai due sottotipi di virus dell'influenza A e da un tipo di virus dell'influenza B contenuti nel vaccino per:

- immunizzazione attiva di adulti, comprese le donne in gravidanza, e bambini dai 6 mesi di età,
- protezione passiva dei lattanti a partire dalla nascita e fino ai 6 mesi di età a seguito della vaccinazione materna delle donne in gravidanza (vedere paragrafi 4.4, 4.6 e 5.1).

Vaxigrip deve essere impiegato in accordo alle raccomandazioni ufficiali per la vaccinazione contro l'influenza.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti: una dose da 0,5 mL.

Popolazione pediatrica

- Bambini dai 6 mesi ai 17 anni di età: una dose da 0,5 mL.

Ai bambini di età inferiore ai 9 anni che non sono stati precedentemente vaccinati, deve essere somministrata una seconda dose da 0,5 mL dopo un intervallo di almeno 4 settimane.

- Lattanti con meno di 6 mesi di età: la sicurezza e l'efficacia della somministrazione di Vaxigrip (immunizzazione attiva) non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Per quanto riguarda la protezione passiva: una dose da 0,5 mL somministrata alle donne in gravidanza può proteggere i lattanti dalla nascita fino ai 6 mesi di età (vedere i paragrafi 4.4, 4.6 e 5.1).

Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere somministrato preferibilmente mediante iniezione intramuscolare, ma può anche essere somministrato per via sottocutanea.

I siti preferiti per l'iniezione intramuscolare sono l'area anterolaterale della coscia (o del muscolo deltoide se la massa muscolare è adeguata) nei bambini di età compresa tra i 6 e i 35 mesi, o nel muscolo deltoide nei bambini dai 36 mesi di età e negli adulti.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

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

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, ad uno qualunque degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a qualunque componente che può essere presente in tracce come uova (ovalbumina, proteine del pollo), neomicina, formaldeide e 9-ottotxinolo.

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 prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità

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

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere rimandata nei pazienti con malattia febbrile acuta fino alla risoluzione della febbre.

Precauzioni per l'uso

Vaxigrip non deve in nessuna circostanza essere somministrato per via intravascolare.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

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

Sincope

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

Protezione

Vaxigrip ha lo scopo di fornire protezione contro i ceppi di virus influenzale dai quali è ottenuto il vaccino.

Come per qualsiasi altro vaccino, la vaccinazione con Vaxigrip può non proteggere tutti i soggetti vaccinati.

Per quanto riguarda la protezione passiva, non tutti i lattanti di età inferiore a 6 mesi, nati da donne vaccinate durante la gravidanza, saranno protetti (vedere paragrafo 5.1).

Immunodeficienza

La risposta anticorpale può risultare insufficiente in pazienti con immunodepressione endogena o iatrogena.

Contenuto di potassio e sodio

Vaxigrip contiene meno di 1 mmol di potassio (39 mg) e meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, vale a dire essenzialmente "senza potassio" e "senza sodio".

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Se necessario, Vaxigrip può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini.

Dati a sostegno del fatto che Vaxigrip può essere somministrato in concomitanza con altri vaccini, sono disponibili per i seguenti vaccini: vaccino polisaccaridico pneumococcico, vaccino contro tetano, difterite, pertosse e poliomielite (Tdap-IPV, Triaxis Polio) e vaccino contro Herpes zoster. In caso Vaxigrip sia somministrato in concomitanza con altri vaccini, devono essere utilizzati siti di iniezione diversi e siringhe diverse.

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

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Le donne in gravidanza sono ad alto rischio di complicanze da influenza, tra cui parto prematuro e parto, ospedalizzazione e morte: le donne in stato di gravidanza devono ricevere un vaccino anti-influenzale

Vaxigrip può essere utilizzato in ogni periodo della gravidanza.

Una maggior quantità di dati in materia di sicurezza dei vaccini anti-influenzali inattivati è disponibile per il secondo e il terzo trimestre, rispetto al primo trimestre. I dati relativi all'utilizzo mondiale di vaccini anti-influenzali inattivati, incluso Vaxigrip e Vaxigrip Tetra (vaccino anti-influenzale quadrivalente inattivato), non indicano alcun esito sfavorevole fetale o materno attribuibile al vaccino.

Ciò è coerente con i risultati osservati in uno studio clinico dove Vaxigrip e Vaxigrip Tetra sono stati somministrati a donne in gravidanza durante il secondo o terzo trimestre (116 gravidanze esposte e 119 nati vivi per Vaxigrip, 230 gravidanze esposte e 231 nati vivi per Vaxigrip Tetra).

Dati derivanti da quattro studi clinici condotti con Vaxigrip somministrato a donne in gravidanza durante il secondo o terzo trimestre (oltre 5 000 gravidanze esposte e oltre 5 000 nati vivi seguiti fino a circa 6 mesi dopo il parto) non hanno indicato esiti avversi sul feto, neonatali, dei lattanti e materni attribuibili al vaccino.

Negli studi clinici condotti in Sud Africa e Nepal, non vi sono state differenze significative tra i gruppi Vaxigrip e placebo per quanto riguarda i risultati relativi al feto, neonatali, dei lattanti e materni (inclusi aborto spontaneo, parto con feto morto, parto prematuro, basso peso alla nascita).

In uno studio condotto nel Mali, non vi sono state differenze significative tra gruppi ai quali era stato somministrato Vaxigrip e quelli ai quali era stato somministrato il vaccino di controllo (vaccino meningococcico quadrivalente coniugato) per quanto riguarda il tasso di prematurità, il tasso di nati morti e il tasso di basso peso alla nascita/nati piccoli per l'età gestazionale.

Per ulteriori informazioni vedere paragrafi 4.8 e 5.1.

I risultati di uno studio sulla riproduzione condotto nei conigli con Vaxigrip Tetra (per una quantità totale di 60 µg HA/dose) possono essere estrapolati a Vaxigrip (per una quantità totale di 45 µg di HA/dose): questo studio non ha mostrato effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrio-fetale o sullo sviluppo post-natale iniziale.

Allattamento

Vaxigrip può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità negli esseri umani. Uno studio condotto sugli animali con Vaxigrip Tetra non ha mostrato effetti dannosi sulla fertilità femminile.

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

Vaxigrip non altera oppure altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di Vaxigrip si basa sui dati di 46 studi clinici in cui circa 17 900 partecipanti, a partire da 6 mesi di età, hanno ricevuto Vaxigrip o Vaxigrip Tetra, e sui dati della sorveglianza post-commercializzazione.

Di norma la maggior parte delle reazioni verificatesi entro i primi 3 giorni dalla somministrazione del vaccino, si sono risolte spontaneamente entro 1-3 giorni dall'insorgenza. L'intensità della maggior parte di queste reazioni è stata da lieve a moderata.

La reazione avversa più frequentemente riportata dopo la vaccinazione, in tutte le popolazioni, compreso l'intero gruppo di bambini dai 6 ai 35 mesi di età, è stata il dolore al sito di iniezione.

Tabella delle reazioni avverse

Gli eventi avversi sono classificati in base alla frequenza utilizzando la seguente convenzione:

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

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

Non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$);

Rara ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$);

Non noto (non può essere stimato sulla base dei dati disponibili).

Adulti e soggetti anziani

Il profilo di sicurezza si basa su:

- dati provenienti da studi clinici condotti su oltre 8 000 adulti (5 064 per Vaxigrip, 3 040 per Vaxigrip Tetra) e oltre 5 800 soggetti anziani di età superiore ai 60 anni (4 468 per Vaxigrip, 1 392 per Vaxigrip Tetra),
- dati provenienti dalla sorveglianza post-commercializzazione mondiale nella popolazione generale.

Negli adulti, le reazioni avverse più frequentemente riportate dopo la vaccinazione sono state dolore in sede di iniezione (52,8%), cefalea (27,8%), mialgia (23,0%), malessere (19,2%).

Nei soggetti anziani, le reazioni avverse più frequentemente riportate dopo la vaccinazione sono state dolore in sede di iniezione (25,8%), cefalea (15,6%), mialgia (13,9%).

Tabella 1: Reazioni avverse riportate negli adulti e nei soggetti anziani

System Organ Class (SOC)/Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sangue e del sistema emolinfopoietico	
Linfoadenopatia ⁽¹⁾	Non comune
Trombocitopenia transitoria	Non nota*
Patologie del sistema immunitario	
Reazioni allergiche come ipersensibilità ⁽²⁾ , dermatite atopica ⁽²⁾ , orticaria ^(2, 3) , dolore orofaringeo, asma ⁽¹⁾ , rinite allergica ⁽²⁾ , rinorrea ⁽¹⁾ , congiuntivite allergica ⁽²⁾ , prurito ⁽⁴⁾ , vampate di calore ⁽⁵⁾	Non comune
Reazioni allergiche come angioedema ^(2, 3) , gonfiore del viso, eritema, rash, vampate ⁽⁵⁾ , eruzione della mucosa orale ⁽⁵⁾ , parestesia orale ⁽⁵⁾ , irritazione della gola, dispnea ^(2, 3) , starnuti, ostruzione nasale ⁽²⁾ , congestione delle vie respiratorie superiori ⁽²⁾ , iperaemia oculare ⁽²⁾ , dermatite allergica ⁽²⁾ , prurito generalizzato ⁽²⁾	Rara
Reazioni allergiche come eruzioni cutanee eritematose, reazioni anafilattiche, shock	Non nota*
Patologie del metabolismo e della nutrizione	
Riduzione dell'appetito	Rara
Patologie del sistema nervoso	
Cefalea	Molto comune
Vertigini ⁽⁴⁾ , sonnolenza ⁽⁴⁾	Non comune
Ipoestesia ⁽²⁾ , parestesia	Rara
Nevralgia, convulsioni, encefalomyelite, neurite, Sindrome di Guillain Barré	Non nota*
Patologie vascolari	
Vasculite come la porpora di Henoch-Schonlein, in alcuni casi con coinvolgimento renale transitorio	Non nota*
Patologie gastrointestinali	
Diarrea, nausea	Non comune
Dolore addominale ⁽²⁾ , vomito	Rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Iperidrosi ⁽¹⁾	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Mialgia	Molto comune
Artralgia ⁽¹⁾	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Dolore al sito di iniezione, malessere ⁽⁶⁾	Molto comune
Febbre ⁽⁷⁾ , brividi, eritema in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione, gonfiore al sito di iniezione	Comune

Astenia ⁽¹⁾ , affaticamento, ecchimosi in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, calore in sede di iniezione, fastidio in sede di iniezione	Non comune
Sintomi simil-influenzali, esfoliazione del sito di iniezione ⁽⁵⁾ , ipersensibilità in sede di iniezione ⁽²⁾	Rara

⁽¹⁾ Raro nei soggetti anziani

⁽²⁾ Segnalato durante gli studi clinici negli adulti

⁽³⁾ Non noto nei soggetti anziani

⁽⁴⁾ Raro negli adulti

⁽⁵⁾ Segnalato durante gli studi clinici nei soggetti anziani

⁽⁶⁾ Comune nei soggetti anziani

⁽⁷⁾ Non comune nei soggetti anziani

^(*) Reazioni avverse riportate post-commercializzazione dopo l'uso di Vaxigrip o Vaxigrip Tetra

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza si basa su dati provenienti da:

- studi clinici su 1 247 bambini dai 3 agli 8 anni di età (363 per Vaxigrip, 884 per Vaxigrip Tetra) e su 725 bambini/adolescenti dai 9 ai 17 anni di età (296 per Vaxigrip, 429 per Vaxigrip Tetra),
- uno studio clinico su 1 981 bambini dai 6 ai 35 mesi di età (367 per Vaxigrip, 1 614 per Vaxigrip Tetra),
- sorveglianza post-commercializzazione mondiale nella popolazione generale.

A seconda della storia di immunizzazione, i bambini da 6 mesi a 8 anni di età hanno ricevuto una o due dosi di Vaxigrip o Vaxigrip Tetra. I bambini/adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni di età hanno ricevuto una sola dose.

Nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 8 anni, il profilo di sicurezza è risultato simile dopo la prima e la seconda iniezione, con una tendenza a una minore incidenza di reazioni avverse dopo la seconda iniezione rispetto alla prima nei bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi.

Nei bambini/adolescenti di età compresa tra i 9 e i 17 anni, le reazioni avverse più frequentemente riportate dopo la vaccinazione sono state dolore in sede di iniezione (65,3%), mialgia (29,1%), cefalea (28,6%), malessere (20,3%), brividi (13,0%), eritema in sede di iniezione (11,7%) e gonfiore in sede di iniezione (11,4%).

Nei bambini di età compresa tra i 3 e gli 8 anni, le reazioni avverse più frequentemente riportate dopo qualsiasi vaccinazione sono state dolore in sede di iniezione (59,1%), malessere (30,7%), eritema in sede di iniezione (30,3%), mialgia (28,5%), cefalea (25,7%), gonfiore in sede di iniezione (22,1%), indurimento al sito di iniezione (17,6%) e brividi (11,2%).

Nei bambini tra i 6 e i 35 mesi di età, le reazioni avverse più frequentemente segnalate dopo qualsiasi vaccinazione sono state dolore/dolorabilità al sito di iniezione (29,4%), febbre (20,4%) ed eritema al sito di iniezione (17,2%).

- Nella sottopopolazione di bambini tra i 6 e i 23 mesi di età, le reazioni avverse più frequentemente riportate dopo qualsiasi vaccinazione sono state irritabilità (34,9%), pianto anomalo (31,9%), perdita di appetito (28,9%), sonnolenza (19,2%) e vomito (17,0%).
- Nella sottopopolazione di bambini tra i 24 e i 35 mesi di età, le reazioni avverse più frequentemente riportate dopo qualsiasi vaccinazione sono state malessere (26,8%), mialgia (14,5%), cefalea (11,9%).

Tabella 2: Reazioni avverse riportate nei bambini e negli adolescenti dai 6 mesi ai 17 anni di età

System Organ Class (SOC)/Reazioni avverse	Frequenza			
	Bambini 6-35 mesi di età		Bambini 3-8 anni di età	Bambini e adolescenti 9-17 anni di età
	6-23 mesi di età	24-35 mesi di età		
Patologie del sistema emolinfopoietico				
- Linfadenopatia	Non nota*		Non comune	Non nota*
- Trombocitopenia	Non nota*		Non comune	Non nota*
Patologie del sistema immunitario				
- Reazioni allergiche come:				
• Dolore orofaringeo	-		Non comune	-
• Ipersensibilità	Non comune		-	-
• Rash	-		Non comune	Non comune
• Orticaria	Non nota*		Non comune	Non comune
• Prurito	Non nota *		Non comune	Non nota*
• Prurito generalizzato, rash papulare	Rara		-	-
• Rash eritematoso, dispnea, reazione anafilattica, angioedema, shock	Non nota*		Non nota*	Non nota*
Patologie del metabolismo e della nutrizione				
- Riduzione dell'appetito	Molto comune	Rara	-	-
Patologie psichiatriche				
- Pianto anomalo	Molto comune	-	-	-
- Irritabilità	Molto comune	Rara	-	-
- Irrequietezza	-		Non comune	-
- Essere lamentoso	-		Non comune	-
Patologie del sistema nervoso				
- Cefalea	-	Molto comune	Molto comune	Molto comune
- Sonnolenza	Molto comune	-	-	-
- Capogiro	-	-	Non comune	Non comune

System Organ Class (SOC)/Reazioni avverse	Frequenza			
	Bambini 6-35 mesi di età		Bambini 3-8 anni di età	Bambini e adolescenti 9-17 anni di età
	6-23 mesi di età	24-35 mesi di età		
- Nevralgia, neurite e Sindrome di Guillain Barré	-		Non nota*	Non nota*
- Parestesia, convulsioni, encefalomielite	Non nota*		Non nota*	Non nota*
Patologie vascolari				
- Vasculite come la porpora di Henoch-Schonlein, in alcuni casi con coinvolgimento renale transitorio	Non nota*		Non nota*	Non nota*
Patologie gastrointestinali				
- Diarrea	Comune		Non comune	Non comune
- Dolore addominale	-		Non comune	-
- Vomito	Molto comune	Non comune	Non comune	-
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
- Mialgia	Rara	Molto comune	Molto comune	Molto comune
- Artralgia	-		Non comune	-
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				
Reazioni in sede di iniezione				
- Dolore in sede di iniezione/dolorabilità, eritema in sede di iniezione	Molto comune		Molto comune	Molto comune
- Tumefazione in sede di iniezione	Comune		Molto comune	Molto comune
- Indurimento in sede di iniezione	Comune		Molto comune	Comune
- Ecchimosi in sede di iniezione	Comune		Comune	Comune

System Organ Class (SOC)/Reazioni avverse	Frequenza			
	Bambini 6-35 mesi di età		Bambini 3-8 anni di età	Bambini e adolescenti 9-17 anni di età
	6-23 mesi di età	24-35 mesi di età		
- Prurito in sede di iniezione	Rara		Non comune	Non comune
- Calore in sede di iniezione	-		Non comune	Non comune
- Fastidio in sede di iniezione	-		-	Non comune
- Eruzione cutanea in sede di iniezione	Rara		-	-
Reazioni sistemiche				
- Malessere	Rara	Molto comune	Molto comune	Molto comune
- Brividi	-	Comune	Molto comune	Molto comune
- Febbre	Molto comune		Comune	Comune
- Stanchezza	-		Non comune	Non comune
- Astenia	-		-	Non comune
- Pianto	-		Non comune	-
- Sintomi simil-influenzali	Rara			-

(*) Reazioni avverse riportate post-commercializzazione dopo l'uso di Vaxigrip o Vaxigrip Tetra

Altre popolazioni speciali

Sebbene sia stato arruolato solo un numero limitato di soggetti con co-morbilità, gli studi condotti nei pazienti affetti da co-morbilità come ad esempio pazienti sottoposti a trapianto renale o asmatici, non hanno mostrato grandi differenze in termini di profilo di sicurezza di Vaxigrip e Vaxigrip Tetra in queste popolazioni.

Donne in stato di gravidanza

Negli studi clinici condotti su donne in stato di gravidanza in Sudafrica e in Mali con Vaxigrip (vedere sezioni 4.6 e 5.1), le frequenze di reazioni sollecitate locali e sistemiche riportate entro 7 giorni dalla somministrazione del vaccino sono risultate coerenti con quelle riportate per la popolazione adulta durante studi clinici. Nello studio condotto in Sud Africa, le reazioni locali erano più frequenti nel gruppo al quale era stato somministrato Vaxigrip rispetto a quello a cui era stato somministrato placebo in entrambe le coorti HIV-negativa e HIV-positiva. Non sono state evidenziate altre differenze significative nelle reazioni sollecitate tra i gruppi Vaxigrip e placebo per entrambe le coorti.

In uno studio clinico condotto in Finlandia su donne in gravidanza con Vaxigrip e Vaxigrip Tetra (vedere paragrafi 4.6 e 5.1), le frequenze delle reazioni locali e sistemiche segnalate sono coerenti con quelle riportate per la popolazione adulta non in gravidanza durante gli studi clinici condotti con Vaxigrip o Vaxigrip Tetra, anche se più elevate per alcune reazioni avverse (dolore in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, malessere, brividi, mal di testa, mialgia).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli

operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di somministrazione superiore alla dose raccomandata (sovradosaggio) con Vaxigrip. Quando sono state segnalate reazioni avverse, l'informazione è stata coerente con il profilo di sicurezza noto di Vaxigrip descritto nel paragrafo 4.8.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino anti-influenzale, Codice ATC: J07BB02.

Meccanismo d'azione

Vaxigrip fornisce immunizzazione attiva contro tre ceppi di virus influenzali (due sottotipi di tipo A e uno di tipo B) contenuti nel vaccino.

Vaxigrip induce anticorpi umorali contro le emoagglutinine entro 2 o 3 settimane. Questi anticorpi neutralizzano i virus influenzali.

Nei lattanti di età inferiore ai 6 mesi nati da donne vaccinate con Vaxigrip durante la gravidanza, la protezione è dovuta al trasferimento transplacentare di questi anticorpi neutralizzanti.

Livelli specifici del titolo anticorpale di emoagglutinazione-inibizione (HAI) post-vaccinazione con vaccini a virus influenzale inattivato non sono stati correlati con la protezione dalla malattia influenzale ma i titoli anticorpali HAI sono stati utilizzati come misura di attività del vaccino. In alcuni studi di stimolazione umana, titoli anticorpali HAI $\geq 1:40$ sono stati associati con protezione dalla malattia influenzale in fino al 50% dei soggetti.

Poiché i virus influenzali evolvono costantemente, i ceppi di virus selezionati nel vaccino sono rivisti annualmente dalla WHO.

La vaccinazione antinfluenzale annuale è raccomandata data la durata dell'immunità fornita dal vaccino e poiché i ceppi di virus influenzali circolanti cambiano di anno in anno.

Efficacia

Sono disponibili dati di efficacia di Vaxigrip nelle donne in gravidanza e nei lattanti di età inferiore ai 6 mesi nati da donne in gravidanza vaccinate (protezione passiva).

Non sono stati eseguiti studi di efficacia con Vaxigrip nei bambini e negli adolescenti dai 9 ai 17 anni di età, negli adulti e negli anziani.

Nei bambini tra 6 e 35 mesi e tra 3 e 8 anni di età (immunizzazione attiva), l'efficacia di Vaxigrip si basa sull'estrapolazione dell'efficacia di Vaxigrip Tetra.

Lattanti di età inferiore ai 6 mesi nati da donne in gravidanza vaccinate (protezione passiva)

I lattanti di età inferiore ai 6 mesi sono ad alto rischio di influenza, con conseguenti alti tassi di ospedalizzazione; tuttavia, i vaccini antinfluenzali non sono indicati per l'immunizzazione attiva in questo gruppo di età.

Negli studi clinici è stata dimostrata l'efficacia nei lattanti nati da donne che hanno ricevuto una singola dose da 0,5 mL di Vaxigrip durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza.

L'efficacia di Vaxigrip nei lattanti in seguito alla vaccinazione di donne in gravidanza durante il primo trimestre non è stata studiata in questi studi. La vaccinazione antinfluenzale necessaria durante il primo trimestre non deve essere rimandata (vedere paragrafo 4.6).

In studi clinici randomizzati e controllati di fase IV condotti in Mali, Nepal e Sudafrica, circa 5 000 donne in stato di gravidanza hanno ricevuto Vaxigrip e circa 5 000 donne in stato di gravidanza hanno ricevuto un placebo o un vaccino di controllo (vaccino meningococcico coniugato quadrivalente) durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza. L'efficacia del vaccino contro l'influenza confermata in laboratorio nelle donne in stato di gravidanza è stata valutata come endpoint secondario in tutti e tre gli studi.

Gli studi condotti in Mali e in Sudafrica hanno dimostrato l'efficacia di Vaxigrip per la prevenzione dell'influenza nelle donne in stato di gravidanza dopo la vaccinazione durante questi trimestri di gravidanza (vedere Tabella 3). Nello studio condotto in Nepal, non è stata dimostrata l'efficacia di Vaxigrip per la prevenzione dell'influenza nelle donne in stato di gravidanza dopo la vaccinazione durante questi trimestri di gravidanza.

Tabella 3: Tassi d' Attacco di Influenza ed efficacia di Vaxigrip rispetto alla malattia influenzale confermata da test di laboratorio in donne in gravidanza

	Tasso d'Attacco di Influenza (Qualsiasi influenza di tipo A o B) % (n/N)		Efficacia di Vaxigrip % (95% IC)
	TIV	Controllo*	
Mali	0,5 (11/2,108)	1,9 (40/2,085)	70,3 (da 42,2 a 85,8)
	TIV	Placebo	
Sud Africa	1,8 (19/1,062)	3,6 (38/1,054)	50,4 (da 14,5 a 71,2)

* Vaccino meningococcico

N: Numero di donne in gravidanza incluse nell'analisi

n: numero di soggetti con influenza confermata in laboratorio

IC: Intervallo di Confidenza

Negli stessi studi clinici di fase IV randomizzati e controllati condotti in Mali, Nepal e Sud Africa, 4 530 su 4 898 (92%) lattanti nati da donne in gravidanza che hanno ricevuto Vaxigrip e 4 532 su 4 868 (93%) lattanti nati da donne in gravidanza che hanno ricevuto un placebo o un vaccino di controllo (vaccino meningococcico quadrivalente coniugato) (vedere Tabella 4) durante il secondo o il terzo trimestre di gravidanza, sono stati seguiti fino a circa 6 mesi di età.

Gli studi hanno confermato l'efficacia di Vaxigrip per la prevenzione dell'influenza nei lattanti dalla nascita fino a circa 6 mesi di età dopo la vaccinazione delle donne durante questi trimestri di gravidanza. Le donne nel loro primo trimestre di gravidanza non sono state incluse in questi studi; l'efficacia di Vaxigrip nei lattanti nati da madri vaccinate durante il primo trimestre non può quindi essere valutato.

Tabella 4: Tassi d'Attacco di Influenza ed efficacia di Vaxigrip rispetto alla malattia influenzale confermata da test di laboratorio in lattanti dopo la vaccinazione nelle donne in gravidanza

	Tasso d'Attacco di Influenza (Qualsiasi influenza di tipo A o B) % (n/N)		Efficacia di Vaxigrip % (95% IC)
	TIV	Controllo*	
Mali	2,4 (45/1,866)	3,8 (71/1,869)	37,3 (da 7.6 a 57.8)
	TIV	Placebo	
Nepal	4,1 (74/1,820)	5,8 (105/1,826)	30,0 (da 5 a 48)

Sud Africa	1,9 (19/1,026)	3,6 (37/1,023)	48,8 (da 11.6 a 70.4)
-------------------	----------------	----------------	-----------------------

* Vaccino meningococcico

N: Numero di lattanti inclusi nell'analisi

n: numero di soggetti con influenza confermata in laboratorio

IC: Intervallo di Confidenza

I dati di efficacia indicano una diminuzione della protezione, nei mesi successivi alla nascita, dei lattanti nati da madri vaccinate.

Nello studio condotto in Sud Africa, l'efficacia del vaccino era più alta tra i lattanti di 8 settimane di età o più piccoli (85.8% [95% IC, da 38.3 a 98.4]) e diminuiva nel tempo; l'efficacia del vaccino era del 25,5% (95% IC, da -67,9 a 67,8) per i lattanti dalle 8 alle 16 settimane di età e del 30,4 (IC 95%, da -154,9 a 82,6) per i lattanti dalle 16 alle 24 settimane di età.

Nello studio condotto nel Mali, vi è anche una tendenza verso una maggiore efficacia di Vaxigrip nei lattanti durante i primi 4 mesi dopo la nascita, con una minore efficacia entro il 5° mese di sorveglianza e una marcata diminuzione entro il 6° mese, quando la protezione non è più evidente.

La prevenzione della malattia influenzale può essere prevista solo se il/i lattante/i sono esposti a ceppi inclusi nel vaccino somministrato alla madre.

- **Bambini dai 6 ai 35 mesi di età (immunizzazione attiva):**

Uno studio randomizzato controllato con placebo è stato condotto in 4 continenti (Africa, Asia, America Latina e Europa) su 4 stagioni influenzali, in più di 5 400 bambini dai 6 ai 35 mesi di età che hanno ricevuto due dosi (0,5 mL) di Vaxigrip Tetra (N = 2 722), o placebo (N = 2 717) a distanza di 28 giorni, per valutare l'efficacia di Vaxigrip Tetra per la prevenzione della malattia influenzale confermata da test di laboratorio, causata da qualsiasi ceppo A e/o B e da ceppi vaccino-simili (determinati mediante sequenziamento).

La malattia influenzale, confermata da test di laboratorio è stata definita come malattia simil-influenzale (ILI) [caratterizzata dall'insorgenza di febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (che dura almeno 24 ore) contemporaneamente ad almeno uno dei seguenti sintomi: tosse, congestione nasale, rinorrea, faringite, otite, vomito o diarrea], confermata da laboratorio mediante reazione a catena della polimerasi-trascrittasi inversa (RT-PCR) e/o coltura virale.

Tabella 5: Tassi d'Attacco di Influenza ed efficacia di Vaxigrip Tetra rispetto alla malattia influenzale confermata da test di laboratorio nei bambini dai 6 ai 35 mesi di età

	Vaxigrip Tetra (N=2 584)		Placebo (N=2 591)		Efficacia
	n	Tasso di attacco di influenza (%)	n	Tasso d' attacco di influenza (%)	% (IC bilaterale al 95%)
Malattia influenzale confermata da test di laboratorio causata da:					
- Qualsiasi influenza di tipo A o B	122	4.72	255	9.84	52.03 (40.24; 61.66)
- Ceppi virali simili a quelli contenuti nel vaccino	26	1.01	85	3.28	69.33 (51.93; 81.03)

N: Numero di bambini analizzati (set completo)

n: numero di soggetti che soddisfano i punti elencati

IC: Intervallo di Confidenza

Inoltre, un'analisi complementare predefinita ha dimostrato che Vaxigrip Tetra ha prevenuto il 56,6% (95% IC: 37.0; 70.5) delle malattie influenzali severe confermate da test di laboratorio causate da qualsiasi ceppo, e il 71,7% (95% IC: 43.7; 86.9) delle malattie influenzali severe confermate da test di laboratorio causate da ceppi vaccino-simili. Inoltre, i soggetti che avevano ricevuto Vaxigrip Tetra avevano una probabilità inferiore

del 59,2% (95% IC: 44,4; 70,4) di avere una malattia influenzale che necessitava di cure mediche rispetto ai soggetti che avevano ricevuto placebo.

Le malattie influenzali severe confermate da test di laboratorio erano definite come ILI confermate mediante RT-PCR e/o coltura virale con almeno uno dei seguenti elementi:

- febbre $> 39,5^{\circ}\text{C}$ per soggetti di età inferiore a 24 mesi o $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ per soggetti con età ≥ 24 mesi,
- e/o almeno un sintomo di ILI significativo che impedisce l'attività quotidiana (tosse, congestione nasale, rinorrea, faringite, otite, vomito, diarrea),
- e/o uno dei seguenti eventi: otite media acuta, infezione acuta delle vie respiratorie inferiori (polmonite, bronchiolite, bronchite, laringotracheobronchite), ospedalizzazione.

- *Bambini dai 3 agli 8 anni di età (immunizzazione attiva):*

Sulla base delle risposte immunitarie di Vaxigrip Tetra osservate nei bambini dai 3 agli 8 anni di età, l'efficacia di Vaxigrip in questa popolazione è attesa essere almeno simile all'efficacia osservata nei bambini dai 6 ai 35 mesi di età (vedi sopra "*Bambini dai 6 ai 35 mesi di età (immunizzazione attiva)*") e di seguito "*Immunogenicità*").

Immunogenicità

Studi clinici condotti negli adulti dai 18 ai 60 anni di età, negli anziani di età superiore ai 60 anni, nei bambini dai 3 agli 8 anni di età ed in quelli dai 6 ai 35 mesi di età, hanno valutato la risposta immunitaria con Vaxigrip (TIV) e Vaxigrip Tetra (QIV) relativamente alla media geometrica del titolo anticorpale HAI (GMT) al giorno 21 (per gli adulti) e al giorno 28 (per i bambini), all'indice di sieroconversione HAI (aumento di 4 volte del titolo reciproco o passaggio da non rilevabile <10 a un titolo reciproco ≥ 40), e al HAI GMTR (titoli post-/pre-vaccinazione).

Uno studio clinico condotto in adulti dai 18 ai 60 anni di età e nei bambini dai 9 ai 17 anni di età ha descritto la risposta immunitaria con Vaxigrip Tetra e Vaxigrip per HAI GMT al giorno 21. Un altro studio clinico condotto in bambini dai 9 ai 17 anni di età ha descritto la risposta immunitaria con Vaxigrip Tetra.

Uno studio clinico condotto su donne in stato di gravidanza ha descritto la risposta immunitaria di Vaxigrip Tetra e Vaxigrip per HAI GMT al 21° giorno, il tasso di sieroconversione HAI e il GMTR HAI dopo una dose somministrata durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza. In questo studio il trasferimento transplacentare è stato valutato utilizzando i GMT HAI del sangue materno, del sangue del cordone ombelicale e il rapporto sangue del cordone/sangue materno, al momento del parto.

Complessivamente Vaxigrip ha indotto una risposta immunitaria verso i 3 ceppi influenzali contenuti nel vaccino.

Nei bambini a partire dai 3 anni di età, negli adulti, comprese le donne in gravidanza, e negli anziani, Vaxigrip è risultato immunogeno quanto Vaxigrip Tetra per i ceppi in comune.

La persistenza degli anticorpi è stata valutata negli adulti, negli anziani e nei bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi. La durata dell'immunità post-vaccinale indotta è stata di almeno 12 mesi.

- *Adulti e soggetti anziani*

In uno studio clinico è stata descritta la risposta immunitaria in adulti di età compresa tra i 18 e i 60 anni e in anziani di età superiore ai 60 anni che hanno ricevuto una dose da 0,5 mL di Vaxigrip o Vaxigrip Tetra.

I risultati di immunogenicità con il metodo HAI negli adulti di età compresa tra i 18 e i 60 anni e negli anziani di età superiore ai 60 anni sono presentati nella Tabella 6.

Tabella 6: Risultati di immunogenicità in adulti dai 18 ai 60 anni di età e nei soggetti anziani di età superiore ai 60 anni, 21 giorni dopo la vaccinazione con Vaxigrip o Vaxigrip Tetra

	Adulti dai 18 ai 60 anni di età			Soggetti anziani di età superiore a 60 anni		
Ceppo dell'antigene	TIV Alternativo ^(a) (B Victoria) N=140	TIV Autorizzato ^(b) (B Yamagata) N=138	QIV N=832	TIV Alternativo ^(a) (B Victoria) N=138	TIV Autorizzato ^(b) (B Yamagata) N=137	QIV N=831
	GMT (95% IC)					
A (H1N1) ^{(c)(d)}	685 (587; 800)		608 (563; 657)		268 (228; 314)	219 (199; 241)
A (H3N2) ^(c)	629 (543; 728)		498 (459; 541)		410 (352; 476)	359 (329; 391)
B (Victoria)	735 (615; 879)	-	708 (661; 760)	301 (244; 372)	-	287 (265; 311)
B (Yamagata)	-	1735 (1490; 2 019)	1715 (1 607; 1 830)	-	697 (593; 820)	655 (611; 701)
	SC % ^(e) (95% IC)					
A (H1N1) ^{(c)(d)}	65.1 (59.2; 70.7)		64.1 (60.7; 67.4)		50.2 (44.1; 56.2)	45.6 (42.1; 49.0)
A (H3N2) ^(c)	73.4 (67.8; 78.5)		66.2 (62.9; 69.4)		48.5 (42.5; 54.6)	47.5 (44.1; 51.0)
B (Victoria)	70.0 (61.7; 77.4)	-	70.9 (67.7; 74.0)	43.5 (35.1; 52.2)	-	45.2 (41.8; 48.7)
B (Yamagata)	-	60.9 (52.2; 69.1)	63.7 (60.3; 67.0)	-	38.7 (30.5; 47.4)	42.7 (39.3; 46.2)
	GMTR ^(f) (95% IC)					
A (H1N1) ^{(c)(d)}	10.3 (8.35; 12.7)		9.77 (8.69; 11.0)		6.03 (4.93; 7.37)	4.94 (4.46; 5.47)
A (H3N2) ^(c)	14.9 (12.1; 18.4)		10.3 (9.15; 11.5)		5.79 (4.74; 7.06)	5.60 (5.02; 6.24)
B (Victoria)	11.4 (8.66; 15.0)	-	11.6 (10.4; 12.9)	4.60 (3.50; 6.05)	-	4.61 (4.18; 5.09)
B (Yamagata)	-	6.08 (4.79; 7.72)	7.35 (6.66; 8.12)	-	4.11 (3.19; 5.30)	4.11 (3.73; 4.52)

N: numero di soggetti con i dati disponibili per l'endpoint considerato

GMT: Media Geometrica del Titolo; CI: Intervallo di Confidenza

- b) a) TIV Alternativo contenente A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) e B/Brisbane/60/2008 (lineaggio Victoria)
TIV autorizzato per la stagione 2014-2015 contenente A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), e B/Massachusetts/2/2012 (lineaggio Yamagata)
c) Il gruppo aggregato TIV include i partecipanti vaccinati con TIV alternativo o TIV autorizzato, N=278 per gli adulti e N=275 per gli anziani.
d) N=833 per il gruppo QIV negli adulti; N=832 per il gruppo QIV nei soggetti anziani
e) SC: Sieroconversione o aumento significativo: per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione <10 (1/dil), proporzione di soggetti con un titolo post-vaccinazione ≥40 (1/dil) e per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione ≥10 (1/dil), proporzione di soggetti con un aumento ≥quattro volte dal titolo pre-vaccinazione a quello post-vaccinazione
f) GMTR: media geometrica dei rapporti dei titoli individuali (titoli post-/pre-vaccinazione)

- Donne in gravidanza e trasferimento transplacentare

In uno studio clinico, un totale di 116 donne in gravidanza ha ricevuto Vaxigrip e 230 donne in gravidanza hanno ricevuto Vaxigrip Tetra durante il secondo o il terzo trimestre di gravidanza (da 20 a 32 settimane di gravidanza).

I risultati di immunogenicità con metodo HAI nelle donne in gravidanza 21 giorni dopo la vaccinazione con Vaxigrip o Vaxigrip Tetra sono riportati nella Tabella 7.

Tabella 7: Risultati di immunogenicità con il metodo HAI in donne in gravidanza, 21 giorni dopo la vaccinazione con Vaxigrip o Vaxigrip Tetra

Ceppo dell'antigene	TIV (B Victoria) N=109	QIV N=216
	GMT (95% IC)	
A (H1N1)*	638 (529; 769)	525 (466; 592)
A (H3N2)*	369 (283; 483)	341 (286; 407)
B1 (Victoria)*	697 (569; 855)	568 (496; 651)
B2 (Yamagata)*	-	993 (870; 1 134)
	Aumento ≥4-volte n (%) ^(a)	
A (H1N1)*	41.3 (31.9; 51.1)	38.0 (31.5; 44.8)
A (H3N2)*	62.4 (52.6; 71.5)	59.3 (52.4; 65.9)
B1 (Victoria)*	60.6 (50.7; 69.8)	61.1 (54.3; 67.7)
B2 (Yamagata)*	-	59.7 (52.9; 66.3)
	GMTR (95% CI) ^(b)	
A (H1N1)*	5.26 (3.66; 7.55)	3.81 (3.11; 4.66)
A (H3N2)*	9.23 (6.56; 13.0)	8.63 (6.85; 10.9)
B1 (Victoria)*	9.62 (6.89; 13.4)	8.48 (6.81; 10.6)
B2 (Yamagata)*	-	6.26 (5.12; 7.65)

N: numero di soggetti con i dati disponibili per l'endpoint considerato

GMT: Media Geometrica del Titolo; CI: Intervallo di Confidenza

*A/H1N1: A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-ceppo equivalente; A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-ceppo equivalente;

B1: B/Brisbane/60/2008-ceppo equivalente (lineaggio B/Victoria); questo ceppo è stato incluso nella composizione del TIV;

B2: B/Phuket/3073/2013 - ceppo equivalente (lineaggio B/Yamagata); questo ceppo non è stato incluso nella composizione del TIV.

(a) SC: Sieroconversione o aumento significativo; per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione <10 (1/dil), proporzione di soggetti con un titolo post-vaccinazione ≥40 (1/dil) e per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione ≥10 (1/dil), proporzione di soggetti con un aumento ≥4 volte dal titolo pre-vaccinazione a quello post-vaccinazione.

(b) GMTR: media geometrica dei rapporti dei titoli individuali (titoli post-/pre-vaccinazione)

La valutazione descrittiva di immunogenicità con metodo HAI, al parto, valutata su campione ematico materno (BL03M), su campione da sangue del cordone ombelicale (BL03B) e del trasferimento transplacentare (BL03B/ BL03M) è presentata in Tabella 8.

Tabella 8: Valutazione descrittiva dell'immunogenicità con il metodo HAI di Vaxigrip o Vaxigrip Tetra, al momento del parto

Ceppo dell'antigene	TIV (B Victoria) N=89	QIV N=178
BL03M (Sangue materno) GMT (95% IC)		
A (H1N1)*	411 (332; 507)	304 (265; 349)
A (H3N2)*	186 (137; 250)	178 (146; 218)
B1 (Victoria)*	371 (299; 461)	290 (247; 341)
B2 (Yamagata)*	-	547 (463; 646)
BL03B (Sangue cordonale) GMT (95% IC)		
A (H1N1)*	751 (605; 932)	576 (492; 675)
A (H3N2)*	324 (232; 452)	305 (246; 379)
B1 (Victoria)*	608 (479; 772)	444 (372; 530)
B2 (Yamagata)*	-	921 (772; 1 099)
Trasferimento transplacentare: BL03B/BL03M** GMT (95% IC)		
A (H1N1)*	1.83 (1.64; 2.04)	1.89 (1.72; 2.08)
A (H3N2)*	1.75 (1.55; 1.97)	1.71 (1.56; 1.87)
B1 (Victoria)*	1.64 (1.46; 1.85)	1.53 (1.37; 1.71)
B2 (Yamagata)*	-	1.69 (1.54; 1.85)

N: numero di soggetti con dati disponibili per l'endpoint considerato: donne che hanno ricevuto QIV o TIV, partorito almeno 2 settimane dopo l'iniezione e con sangue cordonale e materno disponibili al momento del parto.

GMT: Media Geometrica del Titolo; CI: Intervallo di Confidenza

*A/H1N1: A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-virus equivalente; A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-virus equivalente;

B1: B/Brisbane/60/2008-virus equivalente (lineaggio B/Victoria): questo ceppo è stato incluso nella composizione del TIV;

B2: B/Phuket/3073/2013-virus equivalente (lineaggio B/Yamagata): questo ceppo non è stato incluso nella composizione del TIV.

** Se una madre ha X bambini, i suoi valori di titolo sono contati X volte.

Al momento del parto, il livello più elevato di anticorpi nel campione del cordone ombelicale rispetto al campione materno è coerente con il trasferimento transplacentare di anticorpi dalla madre al neonato in seguito alla vaccinazione con Vaxigrip o Vaxigrip Tetra di donne durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza.

Questi dati sono coerenti con la protezione passiva dimostrata nei lattanti dalla nascita fino a circa 6 mesi di età in seguito alla vaccinazione di donne durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza con Vaxigrip in studi condotti in Mali, Nepal e Sudafrica (vedere sottosezione Efficacia).

- *Popolazione pediatrica*

- **Bambini dai 9 ai 17 anni di età**

In un totale di 55 bambini dai 9 ai 17 anni di età che hanno ricevuto una dose di Vaxigrip e 429 che hanno ricevuto una dose di Vaxigrip Tetra, la risposta immunitaria contro i ceppi contenuti nel vaccino è stata simile alla risposta immunitaria indotta negli adulti dai 18 ai 60 anni di età.

- **Bambini dai 3 agli 8 anni di età**

In uno studio clinico è stata descritta la risposta immunitaria in bambini tra i 3 e gli 8 anni di età che hanno ricevuto una o due dosi da 0,5 mL di Vaxigrip o Vaxigrip Tetra, a seconda della loro storia precedente di vaccinazione contro l'influenza.

I bambini che hanno ricevuto una o due dosi di Vaxigrip o Vaxigrip Tetra hanno presentato una risposta immunitaria simile dopo l'ultima dose della rispettiva schedula.

I risultati dell'immunogenicità con il metodo HAI, 28 giorni dopo la somministrazione dell'ultima iniezione, sono presentati nella Tabella 9.

- *Bambini da 6 mesi a 35 mesi di età*

In uno studio clinico è stata descritta la risposta immunitaria in bambini tra 6 e 35 mesi di età che hanno ricevuto due dosi da 0,5 mL di Vaxigrip o Vaxigrip Tetra.

I risultati dell'immunogenicità con il metodo HAI, 28 giorni dopo il ricevimento dell'ultima iniezione, sono presentati nella Tabella 9.

Tabella 9: Risultati di immunogenicità in bambini tra 6 mesi e 35 mesi di età e tra i 3 e gli 8 anni di età, 28 giorni dopo l'ultima iniezione di Vaxigrip o Vaxigrip Tetra

	Bambini 6-35 mesi di età			Bambini 3-8 anni di età		
Ceppo dell'antigene	TIV Alternativo (a) (B Victoria) N=172	TIV Autorizzato (b) (c) (B Yamagata) N=178	QIV N=341	TIV Alternativo (a) (B Victoria) N=176	TIV Autorizzato (b) (B Yamagata) N=168	QIV N=863
	GMT (95% IC)					
A (H1N1) (d)	637 (500; 812)	628 (504; 781)	641 (547; 752)	1 141 (1 006; 1 295)		971 (896; 1 052)
A (H3N2) (d)	1 021 (824; 1 266)	994 (807; 1 224)	1 071 (925; 1 241)	1 746 (1 551; 1 964)		1 568 (1 451; 1 695)
B (Victoria) (e)	835 (691; 1 008)	-	623 (550; 706)	1 120 (921; 1 361)	-	1 050 (956; 1 154)
B (Yamagata) (f) (g)	-	1 009 (850; 1 198)	1 010 (885; 1 153)	-	1 211 (1 003; 1 462)	1 173 (1 078; 1 276)
	SC % (h) (95% IC)					
A (H1N1) (d)	87.2 (81.3; 91.8)	90.4 (85.1; 94.3)	90.3 (86.7; 93.2)	65.7 (60.4; 70.7)		65.7 (62.4; 68.9)
A (H3N2) (d)	88.4 (82.6; 92.8)	87.6 (81.9; 92.1)	90.3 (86.7; 93.2)	67.7 (62.5; 72.6)		64.8 (61.5; 68.0)
B (Victoria) (e)	99.4 (96.8; 100.0)	-	98.8 (97.0; 99.7)	90.3 (85.0; 94.3)	-	84.8 (82.3; 87.2)
B (Yamagata) (f) (g)	-	99.4 (96.9; 100.0)	96.8 (94.3; 98.4)	-	89.9 (84.3; 94.0)	88.5 (86.2; 90.6)
	GMTR (i) (95% IC)					
A (H1N1) (d)	35.3 (27.4; 45.5)	40.6 (32.6; 50.5)	36.6 (30.8; 43.6)	7.65 (6.54; 8.95)		6.86 (6.24; 7.53)
A (H3N2) (d)	44.1 (33.1; 58.7)	37.1 (28.3; 48.6)	42.6 (35.1; 51.7)	7.61 (6.69; 9.05)		7.49 (6.72; 8.35)
B (Victoria) (e)	114 (94.4; 138)	-	100 (88.9; 114)	17.8 (14.5; 22.0)	-	17.1 (15.5; 18.8)
B (Yamagata) (f) (g)	-	111 (91.3; 135)	93.9 (79.5; 111)	-	30.4 (23.8; 38.4)	25.3 (22.8; 28.2)

N: numero di soggetti con i dati disponibili per l'endpoint considerato

GMT: Media Geometrica del Titolo; CI: Intervallo di Confidenza

a) TIV Alternativo contenente A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) e B/Brisbane/60/2008 (lineaggio Victoria)

b) TIV autorizzato per la stagione 2014-2015 contenente A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), e B/Massachusetts/2/2012 (lineaggio Yamagata)

c) Dose di 0,5mL nei bambini di 6-35 mesi di età

d) Per i bambini di 3-8 anni di età: il gruppo aggregato TIV include partecipanti vaccinati con TIV alternativo o TIV autorizzato, N=344

e) N=169 per il gruppo TIV (B Yamagata) nei bambini di 3-8 anni di età

f) N=862 per il gruppo QIV nei bambini di 3-8 anni di età

g) Per il gruppo TIV alternativo (B Victoria): N=171 per i bambini di 6-35 mesi di età; N=175 per i bambini di 3-8 anni di età

h) SC: Sieroconversione o aumento significativo: per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione <10 (1/dil), proporzione di soggetti con un titolo post-vaccinazione ≥40 (1/dil) e per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione ≥10 (1/dil), proporzione di soggetti con un aumento ≥quattro volte dal titolo pre-vaccinazione a quello post-vaccinazione

i) GMTR: media geometrica dei rapporti dei titoli individuali (titoli post-/pre-vaccinazione)

Questi dati di immunogenicità forniscono informazioni di supporto in aggiunta ai dati di efficacia disponibili in bambini tra i 6 e i 35 mesi di età (vedere paragrafo Efficacia).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Non applicabile.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati ottenuti negli animali con Vaxigrip Tetra (60 µg di quantità totale di HA/dose) possono essere estrapolati a Vaxigrip (45 µg di quantità totale di HA/dose): questi dati non hanno rivelato alcun risultato inatteso e nessuna tossicità per gli organi bersaglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Soluzione tampone:

- sodio cloruro
- potassio cloruro
- sodio fosfato dibasico diidrato
- potassio diidrogeno fosfato
- 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

1 anno

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

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

Vaxigrip rimane stabile per 72 ore fino a 25°C ±2°C. Questa non è una condizione di conservazione raccomandata, ma ha lo scopo di fornire indicazioni agli operatori sanitari solo in caso di escursione termica temporanea.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

0,5 mL di sospensione in siringa preriempita (vetro di tipo I) con ago presaldato, dotata di un tappo a stantuffo (elastomero bromobutilico) – confezioni da 1 o 10.

0,5 mL di sospensione in siringa preriempita (vetro di tipo I) dotata di un tappo a stantuffo (elastomero bromobutilico) e cappuccio di protezione:

- Confezione da 1 o 10 siringa/he preriempita/e senza ago/hi
- Confezione da 1 o 10 siringa/he preriempita/e con ago/hi separato/i (acciaio inossidabile)
- Confezione da 1 o 10 siringa/he preriempita/e con ago/hi separato/i (acciaio inossidabile) con protezione di sicurezza (polycarbonato)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il vaccino deve essere portato a temperatura ambiente prima dell'uso.

Agitare prima dell'uso.

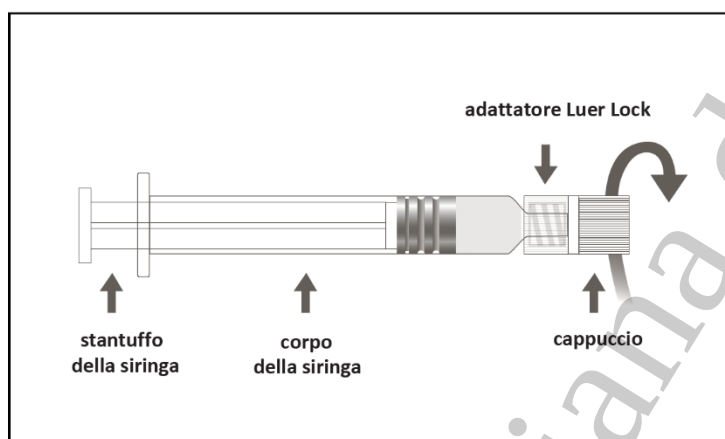
Preparazione per la somministrazione

La siringa con la sospensione iniettabile deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione. In caso di particelle estranee nella sospensione, perdite, attivazione prematura dello stantuffo o sigillo difettoso della punta, gettare la siringa preriempita.

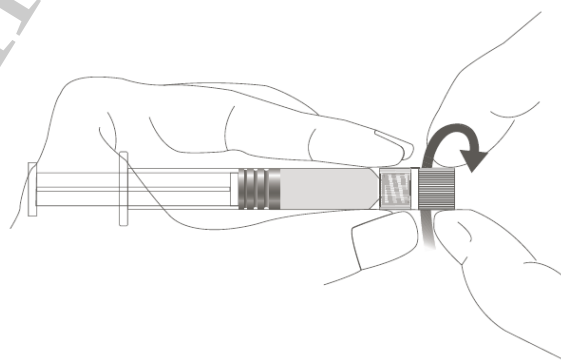
La siringa è esclusivamente monouso e non deve essere riutilizzata.

Istruzioni per l'uso della siringa preriempita Luer Lock:

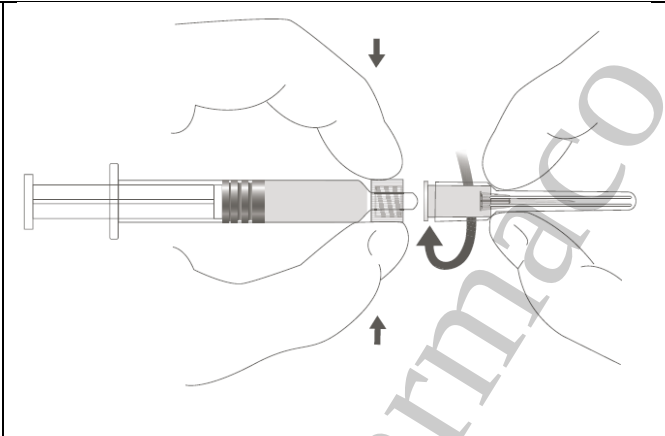
Figura A: siringa Luer Lock con cappuccio a punta rigida



Passaggio 1: Tenendo l'adattatore Luer Lock in una mano (evitare di tenere lo stantuffo o il corpo della siringa), svitare il cappuccio della punta ruotandolo.



Passaggio 2: Per collegare l'ago alla siringa, ruotare delicatamente l'ago nell'adattatore Luer Lock della siringa finché non si avverte una leggera resistenza.



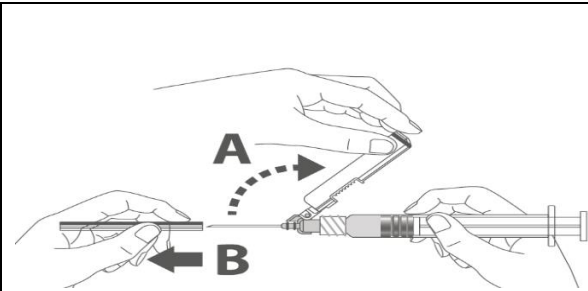
<Istruzioni per l'uso dell'ago di sicurezza con siringa preriempita con Luer Lock:

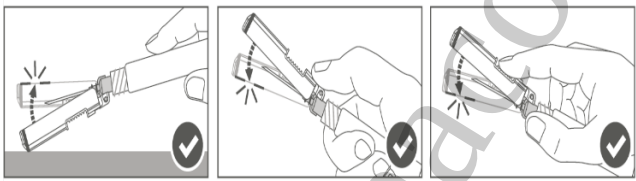
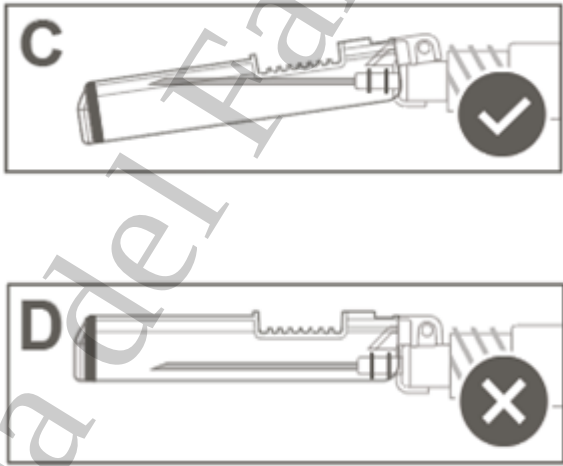
Seguire i passaggi 1 e 2 sopra per preparare la siringa Luer Lock e l'ago per il collegamento.

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

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

Passaggio 4:
A: Allontanare la protezione di sicurezza dall'ago e dirigerlo verso il corpo della siringa secondo l'angolo mostrato.
B: Estrarre il copriago.



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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
Bp 35
94250 Gentilly
Francia

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

051670014- " Sospensione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa da 0,5 mL in vetro con sistema luer lock con ago
051670026- " Sospensione iniettabile in siringa preriempita" 10 siringhe da 0,5 mL in vetro con sistema luer lock con ago
051670038- " Sospensione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa da 0,5 mL in vetro con sistema luer lock senza ago
051670040- " Sospensione iniettabile in siringa preriempita" 10 siringhe da 0,5 mL in vetro con sistema luer lock senza ago
051670053- " Sospensione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa da 0,5 mL in vetro con sistema luer lock con ago separato
051670065- " Sospensione iniettabile in siringa preriempita" 10 siringhe da 0,5 mL in vetro con sistema luer lock con ago separato
051670077- " Sospensione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa da 0,5 mL in vetro con sistema luer lock con ago di sicurezza
051670089- " Sospensione iniettabile in siringa preriempita" 10 siringhe da 0,5 mL in vetro con sistema luer lock con ago di sicurezza

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28/01/2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Riassunto delle caratteristiche del prodotto (EU) per vaccini antinfluenzali

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Influvac S Tetra, sospensione iniettabile in siringhe pre-riempite (vaccino antinfluenzale, antigene di superficie, inattivato).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

- A/Missouri/11/2025 (H1N1)pdm09-ceppo equivalente (A/Missouri/11/2025, IVR-279)	15 microgrammi HA **
- A/Darwin/1454/2025 (H3N2)-ceppo equivalente (A/Michigan/105/2025, SAN-049A)	15 microgrammi HA **
- B/Tokyo/EIS13-175/2025-ceppo equivalente (B/Tokyo/EIS13-175/2025, wild type)	15 microgrammi HA **
- B/Phuket/3073/2013- ceppo equivalente (B/Phuket/3073/2013, wild type)	15 microgrammi HA **

per una dose da 0,5 ml

* propagati in uova di gallina fecondate provenienti da allevamenti di polli sani

** emoagglutinina.

La composizione di questo vaccino è conforme alle raccomandazioni dell'Unione Europea per la stagione 2026/2027.

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

Influvac S Tetra può contenere tracce di uova (come ovalbumina, proteine del pollo), formaldeide, cetiltrimetilammonio bromuro, polisorbato 80 o gentamicina, che sono utilizzati durante il processo di produzione (vedere il paragrafo 4.3).

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringhe pre-riempite.
Liquido chiaro, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi dell'influenza, specialmente nei soggetti che hanno un maggiore rischio di complicazioni associate.

Influvac S Tetra è indicato negli adulti e nei bambini a partire dai 6 mesi di età.

L'uso di Influvac S Tetra si deve basare su raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti: 0,5 ml.

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti dai 6 mesi ai 17 anni di età: 0,5 ml

Bambini con meno di 9 anni di età che non sono stati precedentemente vaccinati contro l'influenza: una seconda dose da 0,5 ml deve essere somministrata dopo un intervallo di almeno 4 settimane

Lattanti e bambini nella prima infanzia con meno di 6 mesi di età: la sicurezza e l'efficacia di Influvac S Tetra nei bambini non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere effettuata mediante iniezione intramuscolare o sottocutanea profonda. I siti preferiti per l'iniezione intramuscolare sono la porzione anterolaterale della coscia (o il deltoide se la massa muscolare è adeguata) nei bambini dai 6 mesi ai 35 mesi di età, o il muscolo deltoide nei bambini dai 36 mesi di età e negli adulti.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale:

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o un qualsiasi componente che può essere presente in tracce come uova (ovalbumina, proteine del pollo), formaldeide, cetiltrimetilammonio bromuro, polisorbato 80 o gentamicina.

L'immunizzazione deve essere rimandata nei pazienti con affezioni febbrili o infezione acuta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

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

Come per tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento e controllo medico devono essere sempre prontamente disponibili nel caso di una reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

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

Come per altri vaccini somministrati per via intramuscolare, Influvac S Tetra deve essere somministrato con cautela in pazienti con trombocitopenia o altri disturbi della coagulazione in quanto in questi soggetti può verificarsi sanguinamento a seguito della somministrazione intramuscolare.

A seguito o anche prima di qualsiasi vaccinazione come risposta psicogena all'iniezione con ago possono verificarsi reazioni correlate all'ansia, comprese le reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress. Questo può essere accompagnato da diversi segni neurologici come disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante il recupero. È importante che siano attuate le procedure per evitare lesioni da svenimento.

Influvac S Tetra non è efficace contro tutti i possibili ceppi del virus dell'influenza. Influvac S Tetra è destinato a fornire una protezione contro quei ceppi virali per i quali il vaccino è preparato e per quelli strettamente correlati.

Come per qualsiasi vaccino, una risposta immunitaria protettiva può non essere indotta in tutti i soggetti vaccinati.

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

Interferenza con i test sierologici: vedere il paragrafo 4.5.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Se Influvac S Tetra deve essere somministrato nello stesso momento di un altro vaccino, l'immunizzazione deve essere effettuata in arti differenti. Deve essere considerato che la somministrazione contemporanea può intensificare le reazioni avverse.

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

In seguito alla vaccinazione antinfluenzale sono stati osservati risultati falsi positivi nei test sierologici per identificare anticorpi contro l'HIV1, l'epatite C e soprattutto l'HTLV1, quando condotti con il metodo ELISA. La tecnica di Western Blot consente di confutare i risultati falsi positivi del test ELISA. Queste reazioni false positive transitorie potrebbero essere dovute alla IgM di risposta al vaccino.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I vaccini antinfluenzali inattivati possono essere utilizzati in tutti gli stadi della gravidanza. Maggiori informazioni sulla sicurezza sono disponibili per il secondo e terzo trimestre, rispetto al primo trimestre; tuttavia, i dati provenienti dall'utilizzo a livello mondiale dei vaccini antinfluenzali non indicano alcun evento avverso nel feto e nella madre attribuibile al vaccino.

Allattamento

Influvac S Tetra può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Influvac S Tetra è stata valutata in tre studi clinici.

In due studi clinici Influvac S Tetra, o il vaccino trivalente Influvac S, è stato somministrato ad adulti sani di età pari o superiore a 18 anni, e a bambini sani di età compresa tra i 3 e i 17 anni.

In un terzo studio, la sicurezza di Influvac S Tetra è stata valutata in bambini sani di età compresa tra 6 e 35 mesi, ai quali è stato somministrato Influvac S Tetra o un vaccino di controllo non antinfluenzale.

In entrambi gli studi pediatrici, i bambini di età compresa tra i 6 mesi e gli 8 anni hanno ricevuto una o due dosi a seconda della loro storia di vaccinazioni antinfluenzali.

La maggior parte delle reazioni si sono verificate di solito entro i primi 3 giorni successivi alla vaccinazione, e si sono risolte spontaneamente entro 1-3 giorni dall'inizio. L'intensità di queste reazioni era generalmente mite.

Per tutte le fasce d'età l'effetto indesiderato locale riportato più frequentemente dopo la vaccinazione negli studi clinici con Influvac S Tetra è stato dolore al sito di iniezione.

Gli effetti indesiderati sistemici riportati più frequentemente dopo la vaccinazione negli studi clinici con Influvac S Tetra sono stati negli adulti e nei bambini dai 6 ai 17 anni di età affaticamento, cefalea, nei bambini dai 3 ai 5 anni di età sonnolenza, irritabilità e perdita di appetito.

Le reazioni avverse generali riportate più frequentemente dopo la vaccinazione osservate negli studi clinici per Influvac S Tetra nei bambini dai 6 ai 35 mesi di età sono state irritabilità/agitazione.

Sono stati osservati tassi simili di effetti indesiderati sollecitati nei soggetti trattati con Influvac S Tetra e con il vaccino antinfluenzale trivalente Influvac S.

I tassi di reazioni avverse sistemiche sollecitate erano simili in coloro che avevano ricevuto Influvac S Tetra o il vaccino non antinfluenzale, laddove i tassi di reazioni avverse locali sollecitate erano inferiori nei destinatari di Influvac S Tetra.

b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

I seguenti effetti indesiderati sono considerati almeno possibilmente correlati a Influvac S Tetra e sono stati osservati durante lo studio clinico con Influvac S Tetra o rilevati nell'esperienza post-marketing con il vaccino antinfluenzale trivalente Influvac S.

La frequenza degli effetti indesiderati è riportata come:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); e non nota (reazioni avverse rilevate nell'esperienza post-marketing; la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Adulti e anziani

Reazioni avverse riportate con Influvac S Tetra				
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Non nota^a (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico				Trombocitopenia transitoria, linfadenopatia transitoria
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni allergiche, che in rari casi hanno condotto a shock, angioedema
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ^b			Nevralgia, parestesia, convulsioni febbrili, disturbi neurologici quali encefalomyelitis, nevriti e sindrome di Guillain-Barré
Patologie vascolari				Vasculite associata in casi molto rari a interessamento renale transitorio
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Sudorazione		Reazioni cutanee generalizzate che includono prurito, orticaria o rash aspecifico
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia, artralgia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento Reazione locale: dolore	Malessere, brividi Reazioni locali: arrossamento, gonfiore, ecchimosi, indurimento	Febbre	
^a Poiché queste reazioni sono state riportate spontaneamente da una popolazione di numerosità non nota, non è possibile stimarne la frequenza in modo attendibile o stabilire una relazione causale con l'esposizione al medicinale. ^b Riportato come comune negli anziani (≥61 anni)				

Popolazione pediatrica

Reazioni avverse riportate con Influvac S Tetra nei bambini (dai 6 mesi ai 17 anni di età)				
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Non nota ^a (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico				Trombocitopenia transitoria, linfadenopatia transitoria
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni allergiche, che in rari casi hanno condotto a shock, angioedema
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ^c Sonnolenza ^b			Nevralgia, parestesia, convulsioni febbrili, disturbi neurologici quali encefalomyelitis, nevriti e sindrome di Guillain-Barré
Patologie vascolari				Vasculite associata in casi molto rari a interessamento renale transitorio
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sudorazione ^f			Reazioni cutanee generalizzate che includono prurito, orticaria o rash aspecifico
Patologie metaboliche e nutrizionali	Perdita di appetito ^b			
Patologie gastrointestinali	Nausea ^c , dolore addominale ^c , diarrea ^e , vomito ^e			
Patologie psichiatriche	Irritabilità/agitazione ^b			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia ^c	Artralgia ^c		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento ^c , febbre ^f , malessere ^c Reazioni locali: dolore, arrossamento, gonfiore ^d , indurimento ^d	Brividi ^c Reazioni locali: ecchimosi		
^a Poiché queste reazioni sono state riportate spontaneamente da una popolazione di numerosità non nota, non è possibile stimarne la frequenza in modo attendibile o stabilire una relazione causale con l'esposizione al medicinale. ^b Riportato nei bambini dai 6 mesi ai 5 anni di età				

Reazioni avverse riportate con Influvac S Tetra nei bambini (dai 6 mesi ai 17 anni di età)				
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Non nota ^a (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
^c Riportato nei bambini dai 6 mesi ai 17 anni di età				
^d Riportato come comune nei bambini dai 6 ai 35 mesi di età				
^e Riportato come comune nei bambini dai 3 ai 5 anni di età				
^f Riportato come comune nei bambini dai 3 ai 17 anni di età				

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

È improbabile che il sovradosaggio possa comportare effetti indesiderati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino antinfluenzale, codice ATC: J07BB02.

Meccanismo d'azione:

Influvac S Tetra fornisce immunizzazione attiva verso 4 ceppi del virus influenzale: un ceppo A/(H1N1), un ceppo A/(H3N2), e due ceppi B (uno per lineage; B/(Victoria) e B/(Yamagata)). Influvac S Tetra, fabbricato con lo stesso processo del vaccino antinfluenzale trivalente Influvac, induce gli anticorpi umorali contro le emoagglutinine. Questi anticorpi neutralizzano i virus dell'influenza.

I livelli specifici del titolo anticorpale di inibizione della emoagglutinazione (HI) post-vaccinazione con vaccini di virus influenzale inattivati non sono stati correlati con protezione da malattia influenzale ma i titoli anticorpali HI sono stati utilizzati come una misura dell'attività del vaccino.

La sieroprotezione si ottiene generalmente entro 2-3 settimane. La durata dell'immunità postvaccinale, verso ceppi omologhi o ceppi strettamente correlati a quelli contenuti nel vaccino, varia ma solitamente è di 6-12 mesi.

Effetti farmacodinamici:

Efficacia di Influvac S Tetra nei bambini di 6 - 35 mesi di età

L'efficacia di Influvac S Tetra è stata valutata in uno studio randomizzato, cieco per l'osservatore, controllato con un vaccino non-antinfluenzale (INQ3003) condotto durante 3 stagioni influenzali dal 2017 al 2019 in Europa e Asia. Soggetti sani di età compresa tra 6 e 35 mesi hanno ricevuto due dosi di Influvac S Tetra (N = 1005) o di vaccino di controllo non antinfluenzale (N = 995) a circa 28 giorni di distanza. L'efficacia di Influvac S Tetra è stata valutata per la prevenzione della malattia influenzale

A e/o B dovuta a qualsiasi ceppo influenzale confermata dalla reazione a catena della polimerasi inversa (RT-PCR). Tutti i campioni positivi alla RT-PCR sono stati ulteriormente testati per verificarne la vitalità in colture cellulari e per determinare se i ceppi virali circolanti corrispondevano a quelli del vaccino.

Tabella: efficacia nei bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi

	<i>Influvac S Tetra</i> N=1005	Vaccino non- antinfluenzale di controllo N=995	Efficacia vaccinale (95% CI)
Influenza confermata in laboratorio causata da:	n	n	
- Qualsiasi ceppo influenzale A o B	59	117	0.54 (0.37 - 0.66)
- Ceppi corrispondenti al vaccino confermati da coltura	19	56	0.68 (0.45 - 0.81)

Efficacia vaccinale: percentuale di casi di influenza prevenuti dalla vaccinazione

N=numero di soggetti vaccinati

n=numero di casi di influenza

CI=intervallo di confidenza

Immunogenicità di Influvac S Tetra

Studi clinici condotti in adulti di età pari o superiore a 18 anni (INFQ3001) e bambini di età compresa tra i 3 e i 17 anni (INFQ3002) hanno valutato la sicurezza e immunogenicità di Influvac S Tetra e la sua non-inferiorità verso il vaccino antinfluenzale trivalente Influvac S per una HI media geometrica post-vaccinazione del titolo anticorpale (GMT).

In entrambi gli studi la risposta immunitaria indotta da Influvac S Tetra contro i tre ceppi comuni non è risultata inferiore al vaccino antinfluenzale trivalente Influvac S. Influvac S Tetra ha suscitato una risposta immunitaria superiore contro il ceppo B addizionale incluso in Influvac S Tetra rispetto al vaccino antinfluenzale trivalente Influvac S.

Adulti di età pari o superiore a 18 anni

Nello studio clinico INFQ3001, 1535 adulti di età pari o superiore a 18 anni hanno ricevuto una singola dose di Influvac S Tetra e 422 soggetti hanno ricevuto una singola dose del vaccino trivalente Influvac S:

Tabella: GMT post-vaccinazione e tassi di sieroconversione

Adulti tra i 18 e i 60 anni	<i>Influvac S Tetra</i> N=768	<i>Influvac S¹</i> N=112	<i>Influvac S²</i> N=110
GMT (95% intervallo di confidenza)			
A/H1N1	272,2 (248,0 , 298,8)	304,4 (235,1 , 394,1)	316,0 (245,1 , 407,3)
A/H3N2	442,4 (407,6 , 480,2)	536,5 (421,7 , 682,6)	417,0 (323,7 , 537,1)
B (Yamagata)³	162,5 (147,8 , 178,7)	128,7 (100,3 , 165,2)	81,7 (60,7 , 109,9)
B (Victoria)⁴	214,0 (195,5 , 234,3)	85,1 (62,6 , 115,6)	184,7 (139,0 , 245,3)
Tassi di sieroconversione (95% intervallo di confidenza)			
A/H1N1	59.4% (55.8% , 62.9%)	65.5% (55.8% , 74.3%)	64.8% (55.0% , 73.8%)
A/H3N2	51.3% (47.7% , 54.9%)	61.6% (51.9% , 70.6%)	55.5% (45.7% , 64.9%)
B (Yamagata)³	59.2% (55.7% , 62.8%)	58.7% (48.9% , 68.1%)	40.9% (31.6% , 50.7%)

B (Victoria)⁴	70.2% (66.8% , 73.4%)	51.4% (41.6% , 61.1%)	66.4% (56.7% , 75.1%)
---------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Anziani di 61 anni di età e oltre	Influvac S Tetra N=765	Influvac S ¹ N=108	Influvac S ² N=110
GMT (95% intervallo di confidenza)			
A/H1N1	127,2 (114,9 , 140,9)	142,4 (107,6 , 188,3)	174,2 (135,9 , 223,3)
A/H3N2	348,5 (316,8 , 383,5)	361,5 (278,3 , 469,6)	353,4 (280,7 , 445,0)
B (Yamagata)³	63,7 (57,7 , 70,4)	57,4 (43,6 , 75,7)	27,3 (20,7 , 36,0)
B (Victoria)⁴	109,4 (98,1 , 122,0)	48,0 (34,6 , 66,6)	106,6 (79,7 , 142,8)
Tassi di sieroconversione (95% intervallo di confidenza)			
A/H1N1	50.3% (46.7% , 54.0%)	56.6% (46.6% , 66.2%)	58.2% (48.4% , 67.5%)
A/H3N2	39.3% (35.8% , 42.9%)	44.4% (34.9% , 54.3%)	43.6% (34.2% , 53.4%)
B (Yamagata)³	49.9% (46.2% , 53.5%)	46.2% (36.5% , 56.2%)	30.0% (21.6% , 39.5%)
B (Victoria)⁴	53.6% (50.0% , 57.2%)	25.0% (17.2% , 34.3%)	55.6% (45.7% , 65.1%)

N= numero di soggetti inclusi nell'analisi dell'immunogenicità

¹contenente A/H1N1, A/H3N2 e B (lineage Yamagata)

²contenente A/H1N1, A/H3N2 e B (lineage Victoria)

³ceppo B raccomandato da OMS per la stagione 2014-2015 NH per i vaccini trivalenti

⁴ceppo addizionale B raccomandato da OMS per la stagione 2014-2015 NH per i vaccini quadrivalenti

Popolazione pediatrica

Bambini dai 3 ai 17 anni di età

Nello studio clinico INFQ3002, 402 bambini di età compresa tra i 3 e i 17 anni hanno ricevuto una o due dosi di Influvac S Tetra e 798 bambini hanno ricevuto una o due dosi del vaccino trivalente Influvac S sulla base della loro storia delle vaccinazioni.

Tabella: tassi di sieroconversione

Bambini tra i 3 e i 17 anni	Influvac S Tetra N=396	Influvac S ¹ N=389	Influvac S ² N=399
Tassi di sieroconversione (95% intervallo di confidenza)			
A/H1N1	60.1% (55.1% , 65.0%)	61.8% (56.7% , 66.6%)	59.1% (54.1% , 64.0%)
A/H3N2	80.6% (76.3% , 84.3%)	82.4% (78.3% , 86.1%)	80.7% (76.5% , 84.5%)
B (Yamagata)³	79.3% (75.0% , 83.2%)	73.1% (68.4% , 77.5%)	28.1% (23.7% , 32.8%)
B (Victoria)⁴	76.5% (72.0% , 80.6%)	39.5% (34.6% , 44.6%)	72.7% (68.0% , 77.0%)

N= numero di soggetti inclusi nell'analisi dell'immunogenicità

¹contenente A/H1N1, A/H3N2 e B (lineage Yamagata)

²contenente A/H1N1, A/H3N2 e B (lineage Victoria)

³ceppo B raccomandato da OMS per la stagione 2016-2017 NH per i vaccini trivalenti

⁴ceppo addizionale B raccomandato da OMS per la stagione 2016-2017 NH per i vaccini quadrivalenti

Bambini da 6 mesi a 35 mesi di età:

Nello studio clinico INFQ3003 l'immunogenicità di Influvac S Tetra è stata valutata in termini di tassi di sieroconversione nell'arco di 3 stagioni influenzali.

Tabella: tassi di sieroconversione

Bambini tra i 6 e i 35 mesi	Stagione influenzale 2017-2018 NH ¹ N=348	Stagione influenzale 2018-2019 NH ¹ N=359	Stagione influenzale 2019 SH ¹ N=225
Tassi di sieroconversione (95% intervallo di confidenza)			
A/H1N1	74.4% (69.5% , 78.9%)	76.0% (71.3% , 80.4%)	69.8% (63.3% , 75.7%)
A/H3N2	92.5% (89.2% , 95.0%)	86.6% (82.7% , 90.0%)	86.2% (81.0% , 90.4%)
B (Yamagata)	35.5% (30.4% , 40.8%)	56.0% (50.7% , 61.2%)	16.9% (12.2% , 22.4%)
B (Victoria)	26.5% (21.9% , 31.5%)	65.2% (60.0% , 70.1%)	47.6% (40.9% , 54.3%)

N= numero di soggetti inclusi nell'analisi dell'immunogenicità

¹ contenente i ceppi raccomandati dall'OMS per la rispettiva stagione per i vaccini quadrivalenti

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 locale, tossicità della riproduzione e dello sviluppo e studi di *safety pharmacology*.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Potassio cloruro,
- Potassio diidrogeno fosfato,
- Fosfato disodico diidrato,
- Sodio cloruro,
- Calcio cloruro diidrato,
- Magnesio cloruro esaidrato
- 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

1 anno.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sospensione iniettabile da 0,5 ml in siringhe pre-riempite con o senza ago (in vetro di tipo I), confezione da 1 o da 10.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Lasciare che il vaccino raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

Agitare prima dell'uso. Esaminare visivamente prima della somministrazione.

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

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlanda

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

AIC n. 045452012 - "SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRE-RIEMPITA" 1 SIRINGA IN VETRO DA 0,5 ML CON AGO

AIC n. 045452024 - "SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRE-RIEMPITA" 1 SIRINGA IN VETRO DA 0,5 ML SENZA AGO

AIC n. 045452036 - "SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRE-RIEMPITA" 10 SIRINGHE IN VETRO DA 0,5 ML CON AGO

AIC n. 045452048 - "SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRE-RIEMPITA" 10 SIRINGHE IN VETRO DA 0,5 ML SENZA AGO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 ottobre 2017

Data del rinnovo più recente: 25 marzo 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO (EU) per vaccini antinfluenzali

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Influvac S, sospensione iniettabile in siringa pre-riempita
Vaccino antinfluenzale (antigene di superficie, inattivato).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

- A/Missouri/11/2025 (H1N1)pdm09-ceppo equivalente (A/Missouri/11/2025, IVR-279)	15 microgrammi HA**
- A/Darwin/1454/2025 (H3N2)-ceppo equivalente (A/Michigan/105/2025, SAN-049A)	15 microgrammi HA**
- B/Tokyo/EIS13-175/2025-ceppo equivalente (B/Tokyo/EIS13-175/2025, wild type)	15 microgrammi HA** per dose da 0,5 mL

* propagati in uova di galline fecondate provenienti da allevamenti di polli sani

** emoagglutinina.

Questo vaccino è conforme alle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (emisfero nord) e alla raccomandazione dell'Unione Europea per la stagione 2026/2027.

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

Influvac S può contenere tracce di uova (come ovalbumina, proteine di pollo), formaldeide, cetiltrimetilammonio bromuro, polisorbato 80 o gentamicina, che vengono utilizzati durante il processo di produzione (vedere paragrafo 4.3).

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa preriempita;
Liquido chiaro e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Influvac S è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione della malattia influenzale negli adulti e nei bambini a partire dai 6 mesi di età.

L'uso di Influvac S si deve basare sulle raccomandazioni ufficiali.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti: 0,5 mL.

Popolazione pediatrica

Bambini dai 6 mesi ai 17 anni di età: 0,5 mL.

Per i bambini di età inferiore a 9 anni, che non sono stati precedentemente vaccinati con un vaccino stagionale antinfluenzale, una seconda dose di 0,5 mL deve essere somministrata dopo un intervallo di almeno 4 settimane.

Lattanti di età inferiore a 6 mesi: la sicurezza e l'efficacia di Influvac S non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere effettuata mediante iniezione intramuscolare o sottocutanea profonda.

I siti preferiti per l'iniezione intramuscolare sono la porzione anterolaterale della coscia (o il muscolo deltoide se la massa muscolare è adeguata) nei bambini dai 6 ai 35 mesi di età oppure il muscolo deltoide nei bambini dai 36 mesi di età e negli adulti.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale:
Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a qualsiasi componente che possa essere presente in tracce come uova (ovalbumina, proteine di pollo), formaldeide, cetiltrimetilammonio bromuro, polisorbato 80 o gentamicina.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

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

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

L'immunizzazione deve essere rinviata nei pazienti con malattia febbrile o infezione acuta.

Influvac S non deve in nessun caso essere somministrato per via intravascolare.

Come con altri vaccini somministrati per via intramuscolare, Influvac S deve essere somministrato con cautela a pazienti affetti da trombocitopenia o da qualsiasi disturbo della coagulazione, poiché in questi pazienti può verificarsi sanguinamento a seguito della somministrazione intramuscolare.

A seguito, o anche prima di qualsiasi vaccinazione, possono verificarsi, come risposta psicogena all'iniezione con ago, reazioni legate all'ansia, comprese reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress. Tali reazioni possono essere accompagnate da numerosi segni neurologici come disturbi visivi transitori, parestesie e movimenti tonico-clonici degli arti durante il recupero. È importante che siano attuate procedure per evitare lesioni dovute ad eventuali svenimenti.

Influvac S non è efficace contro tutti i possibili ceppi del virus dell'influenza.

Influvac S ha lo scopo di fornire protezione contro i ceppi virali con cui viene preparato il vaccino e contro i ceppi strettamente correlati.

Come per qualsiasi vaccino, una risposta immunitaria protettiva può non essere indotta in tutti i soggetti vaccinati.

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

Interferenza con i test sierologici: vedere paragrafo 4.5.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Se Influvac S viene somministrato contemporaneamente ad altri vaccini, l'immunizzazione deve essere effettuata su arti separati. Deve essere considerato che le reazioni avverse

possono essere intensificate.

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

In seguito alla vaccinazione antinfluenzale sono stati osservati risultati falsi positivi nei test sierologici eseguiti con il metodo ELISA per rilevare gli anticorpi contro l'HIV1, l'epatite C e soprattutto l'HTLV1. La tecnica Western Blot smentisce i risultati falsi positivi del test ELISA. Le reazioni transitorie false positive possono essere dovute alla risposta IgM indotta dalla risposta al vaccino.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I vaccini antinfluenzali inattivati possono essere utilizzati in tutte le fasi della gravidanza. Maggiori informazioni sulla sicurezza sono disponibili per il secondo e il terzo trimestre, rispetto a quelli relativi al primo trimestre; tuttavia, i dati provenienti dall'uso a livello mondiale del vaccino antinfluenzale non indicano alcun evento avverso sul feto e sulla madre attribuibile al vaccino.

Allattamento

Influvac S può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità umana.

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

Influvac S non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

I dati relativi al vaccino quadrivalente Influvac S Tetra sono pertinenti per il trivalente Influvac S perché entrambi i vaccini sono prodotti utilizzando lo stesso processo e hanno composizioni sovrapponibili.

a. Riassunto del profilo di sicurezza

I dati di sicurezza relativi all'uso di Influvac S sono basati sui dati derivanti da (3) studi clinici condotti con il vaccino trivalente Influvac S o il vaccino quadrivalente Influvac S Tetra.

In due studi clinici, il vaccino antinfluenzale quadrivalente Influvac S Tetra o il vaccino trivalente Influvac S è stato somministrato ad adulti sani di età pari e superiore a 18 anni e a bambini sani dai 3 ai 17 anni di età. In un terzo studio, la sicurezza è stata valutata in bambini sani dai 6 ai 35 mesi di età, ai quali è stato somministrato il vaccino antinfluenzale quadrivalente Influvac S Tetra o un vaccino di controllo non antinfluenzale.

In entrambi gli studi pediatrici, i bambini dai 6 mesi agli 8 anni di età hanno ricevuto una o due dosi, a seconda della loro storia di vaccinazioni antinfluenzali.

La maggior parte delle reazioni si è verificata di solito entro i primi 3 giorni successivi alla vaccinazione e si è risolta spontaneamente entro 1-3 giorni dall'insorgenza. L'intensità di queste reazioni è stata generalmente lieve.

In tutte le fasce di età, la reazione avversa locale segnalata più frequentemente è stata il dolore nel sito di iniezione.

Le reazioni avverse sistemiche segnalate più frequentemente negli adulti e nei bambini dai 6 ai 17 anni di età sono state stanchezza e cefalea e, nei bambini dai 3 ai 5 anni di età, sono state sonnolenza, irritabilità e perdita di appetito.

Le reazioni avverse sistemiche segnalate più frequentemente nei bambini dai 6 ai 35 mesi di età sono state irritabilità/capricciosità.

Inoltre, i dati complessivi derivanti dagli studi clinici e dall'esperienza post-commercializzazione hanno dimostrato che il profilo di sicurezza e di tollerabilità di QIV e TIV è simile.

b. Riassunto tabulare delle reazioni avverse

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante gli studi clinici o derivano dall'esperienza post-marketing con Influvac S e/o il vaccino antinfluenzale quadrivalente Influvac S Tetra con le seguenti frequenze:

molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) e non nota (reazioni avverse derivanti dall'esperienza post-commercializzazione; la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Reazioni avverse segnalate (popolazione adulta, anziana e pediatrica)				
Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Adulti ed anziani	Bambini		
	Dai 18 anni in su	Dai 6 ai 35 mesi	Dai 3 ai 5 anni	Dai 6 ai 17 anni
Patologie del sistema emolinfopoietico				
- Trombocitopenia transitoria, linfadenopatia transitoria	Non nota ^a	Non nota ^a	Non nota ^a	Non nota ^a
Disturbi del sistema immunitario				
- Reazioni allergiche, che in rari casi portano a shock, angioedema	Non nota ^a	Non nota ^a	Non nota ^a	Non nota ^a
Patologie del sistema nervoso				
-Cefalea -Sonnolenza -Nevralgia, parestesia, convulsioni febbrili, patologie neurologiche, come encefalomielite, neurite e sindrome di Guillain Barré	Molto comune ^b - Non nota ^a	- Molto comune Non nota ^a	- Molto comune Non nota ^a	Molto comune - Non nota ^a
Patologie vascolari				
- Vasculite associata in casi molto rari a coinvolgimento renale transitorio	Non nota ^a	Non nota ^a	Non nota ^a	Non nota ^a
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
- Sudorazione -Reazioni cutanee generalizzate comprendenti prurito, orticaria o rash aspecifico	Comune Non nota ^a	Molto comune Non nota ^a	Comune Non nota ^a	Comune Non nota ^a
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				
-Perdita di appetito	-	Molto comune	Molto comune	-
Patologie gastrointestinali				
-Nausea -Dolore addominale -Diarrea -Vomito	- - - -	- - Molto comune Molto comune	- - Comune Comune	Molto comune Molto comune Molto comune Molto comune
Disturbi psichiatrici				
-Irritabilità/agitazione	-	Molto comune	Molto comune	-
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				

Reazioni avverse segnalate (popolazione adulta, anziana e pediatrica)				
Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Adulti ed anziani	Bambini		
	Dai 18 anni in su	Dai 6 ai 35 mesi	Dai 3 ai 5 anni	Dai 6 ai 17 anni
-Mialgia	Comune	-	-	Molto comune
-Artralgia	Comune	-	-	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				
-Stanchezza	Molto comune	-	-	Molto comune
-Febbre	Non comune	Molto comune	Comune	Comune
-Malessere	Comune	-	-	Molto comune
-Brividi	Comune	-	-	Comune
Reazioni locali:				
-dolore	Molto comune	Molto comune	Molto comune	Molto comune
-arrossamento	Comune	Molto comune	Molto comune	Molto comune
-gonfiore	Comune	Comune	Molto comune	Molto comune
-indurimento	Comune	Comune	Molto comune	Molto comune
-ecchimosi	Comune	Comune	Comune	Comune
<p>^a Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): poiché queste reazioni sono state segnalate volontariamente da una popolazione di numerosità non nota, non è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza né stabilire una relazione di causalità con l'esposizione al farmaco.</p> <p>^b Segnalata come comune negli anziani (≥ 61 anni di età)</p>				

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

È improbabile che il sovradosaggio abbia effetti indesiderati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino antinfluenzale, codice ATC: J07BB02.

Meccanismo d'azione

Influvac S fornisce un'immunizzazione attiva contro i ceppi del virus influenzale contenuti nel vaccino. Influvac S induce gli anticorpi umorali contro le emoagglutinine. Questi anticorpi neutralizzano i virus dell'influenza.

I livelli specifici di titoli anticorpali di inibizione dell'emoagglutinazione (HI) post-vaccinazione con il vaccino antinfluenzale inattivato non sono stati correlati alla protezione contro il virus influenzale, ma i titoli anticorpali di HI sono stati utilizzati per determinare l'attività del vaccino.

Una risposta immunitaria si ottiene generalmente entro 2 o 3 settimane. La durata dell'immunità post-vaccinale verso i ceppi omologhi o i ceppi strettamente correlati ai ceppi vaccinali varia, ma solitamente è di 6-12 mesi.

Effetti farmacodinamici

I dati relativi a Influvac S Tetra sono pertinenti per Influvac S perché entrambi i vaccini sono realizzati utilizzando lo stesso processo e hanno composizioni sovrapponibili.

Efficacia nei bambini dai 6 ai 35 mesi di età:

L'efficacia di Influvac S Tetra è stata valutata in uno studio randomizzato, in cieco per l'osservatore, controllato con un vaccino non antinfluenzale (INFQ3003) condotto durante 3 stagioni influenzali dal 2017 al 2019 in Europa e Asia. Soggetti sani dai 6 ai 35 mesi di età hanno ricevuto due dosi di Influvac S Tetra (N=1 005) o di vaccino di controllo non antinfluenzale (N=995) a circa 28 giorni di distanza. L'efficacia di Influvac S Tetra è stata valutata per la prevenzione della malattia influenzale A e/o B dovuta a qualsiasi ceppo influenzale, confermata dalla reazione a catena della polimerasi inversa (RT-PCR). Tutti i campioni positivi alla RT-PCR sono stati ulteriormente testati per verificarne la vitalità in colture cellulari e per determinare se i ceppi virali circolanti corrispondevano a quelli del vaccino.

Tabella: Efficacia nei bambini dai 6 ai 35 mesi di età

	<i>Influvac S Tetra</i> N=1 005	Vaccino non- antinfluenzale di controllo N=995	Efficacia vaccinale (95% CI)
Influenza confermata in laboratorio causata da:	n	n	
- Qualsiasi ceppo influenzale A o B	59	117	0.54 (0.37 - 0.66)
- Ceppi corrispondenti al vaccino confermati con coltura	19	56	0.68 (0.45 - 0.81)

Efficacia del vaccino: percentuale di casi di influenza prevenuti dalla vaccinazione

N=numero di soggetti vaccinati

n=numero di casi di influenza

CI=intervallo di confidenza

Immunogenicità di Influvac S:

Studi clinici condotti in adulti di età pari e superiore a 18 anni (INFQ3001) e in bambini dai 3 ai 17 anni di età (INFQ3002) hanno valutato la sicurezza e l'immunogenicità di Influvac S Tetra e la sua non inferiorità rispetto alle formulazioni di vaccino antinfluenzale trivalente Influvac S per una media geometrica post-vaccinazione del titolo anticorpale HI (GMT) e i tassi di sieroconversione. In entrambi gli studi la risposta immunitaria indotta da Influvac S Tetra contro i tre ceppi comuni non è risultata inferiore al vaccino antinfluenzale trivalente Influvac S.

Adulti di età pari e superiore a 18 anni:

Nello studio clinico INFQ3001, 1 535 adulti di età pari e superiore a 18 anni hanno ricevuto una singola dose di vaccino quadrivalente Influvac S Tetra e 422 soggetti hanno ricevuto una singola dose di Influvac S:

Tabella: GMT post-vaccinazione e tassi di sieroconversione negli adulti

Adulti tra i 18 e i 60 anni	Influvac S Tetra N=768	Influvac S ¹ N=112	Influvac S ² N=110
	GMT (95% intervallo di confidenza)		
A/H1N1	272,2 (248,0 , 298,8)	304,4 (235,1 , 394,1)	316,0 (245,1 , 407,3)
A/H3N2	442,4 (407,6 , 480,2)	536,5 (421,7 , 682,6)	417,0 (323,7 , 537,1)
B (Yamagata)³	162,5 (147,8 , 178,7)	128,7 (100,3 , 165,2)	81,7 (60,7 , 109,9)

B (Victoria)⁴	214,0 (195,5 , 234,3)	85,1 (62,6 , 115,6)	184,7 (139,0 , 245,3)
Tassi di sieroconversione (95% intervallo di confidenza)			
A/H1N1	59.4% (55.8% , 62.9%)	65.5% (55.8% , 74.3%)	64.8% (55.0% , 73.8%)
A/H3N2	51.3% (47.7% , 54.9%)	61.6% (51.9% , 70.6%)	55.5% (45.7% , 64.9%)
B (Yamagata)³	59.2% (55.7% , 62.8%)	58.7% (48.9% , 68.1%)	40.9% (31.6% , 50.7%)
B (Victoria)⁴	70.2% (66.8% , 73.4%)	51.4% (41.6% , 61.1%)	66.4% (56.7% , 75.1%)

Anziani di età pari o superiore a 61 anni	Influvac S Tetra N=765	Influvac S ¹ N=108	Influvac S ² N=110
GMT (95% intervallo di confidenza)			
A/H1N1	127,2 (114,9 , 140,9)	142,4 (107,6 , 188,3)	174,2 (135,9 , 223,3)
A/H3N2	348,5 (316,8 , 383,5)	361,5 (278,3 , 469,6)	353,4 (280,7 , 445,0)
B (Yamagata)³	63,7 (57,7 , 70,4)	57,4 (43,6 , 75,7)	27,3 (20,7 , 36,0)
B (Victoria)⁴	109,4 (98,1 , 122,0)	48,0 (34,6 , 66,6)	106,6 (79,7 , 142,8)
Tassi di sieroconversione (95% intervallo di confidenza)			
A/H1N1	50.3% (46.7% , 54.0%)	56.6% (46.6% , 66.2%)	58.2% (48.4% , 67.5%)
A/H3N2	39.3% (35.8% , 42.9%)	44.4% (34.9% , 54.3%)	43.6% (34.2% , 53.4%)
B (Yamagata)³	49.9% (46.2% , 53.5%)	46.2% (36.5% , 56.2%)	30.0% (21.6% , 39.5%)
B (Victoria)⁴	53.6% (50.0% , 57.2%)	25.0% (17.2% , 34.3%)	55.6% (45.7% , 65.1%)

N=numero di soggetti inclusi nell'analisi dell'immunogenicità

¹contenente A/H1N1, A/H3N2 e B (ceppo Yamagata)

²contenente A/H1N1, A/H3N2 e B (ceppo Victoria)

³ceppo B raccomandato dall'OMS per la stagione 2014-2015 NH per i vaccini trivalenti

⁴ceppo addizionale B raccomandato dall'OMS per la stagione 2014-2015 NH per i vaccini quadrivalenti

Popolazione pediatrica

Bambini dai 3 ai 17 anni di età:

Nello studio clinico INFQ3002, 402 bambini dai 3 ai 17 anni di età hanno ricevuto una o due dosi di vaccino quadrivalente Influvac S Tetra e 798 bambini hanno ricevuto una o due dosi di Influvac S, a seconda della loro storia di vaccinazioni antinfluenzali.

Tabella: Tassi di sieroconversione nei bambini dai 3 ai 17 anni di età

Bambini tra i 3 e i 17 anni	Influvac S Tetra N=396	Influvac S ¹ N=389	Influvac S ² N=399
Tassi di sieroconversione (95% intervallo di confidenza)			
A/H1N1	60.1% (55.1% , 65.0%)	61.8% (56.7% , 66.6%)	59.1% (54.1% , 64.0%)
A/H3N2	80.6% (76.3% , 84.3%)	82.4% (78.3% , 86.1%)	80.7% (76.5% , 84.5%)
B (Yamagata)³	79.3% (75.0% , 83.2%)	73.1% (68.4% , 77.5%)	28.1% (23.7% , 32.8%)
B (Victoria)⁴	76.5% (72.0% , 80.6%)	39.5% (34.6% , 44.6%)	72.7% (68.0% , 77.0%)

N=numero di soggetti inclusi nell'analisi dell'immunogenicità

¹contenente A/H1N1, A/H3N2 e B (ceppo Yamagata)

²contenente A/H1N1, A/H3N2 e B (ceppo Victoria)

³ceppo B raccomandato dall'OMS per la stagione 2016-2017 NH per i vaccini trivalenti

⁴ceppo addizionale B raccomandato dall'OMS per la stagione 2016-2017 NH per i vaccini quadrivalenti

Bambini dai 6 ai 35 mesi di età:

Nello studio clinico INFQ3003 l'immunogenicità di Influvac S Tetra è stata valutata in termini di tassi di sieroconversione nell'arco di 3 stagioni influenzali.

Tabella: Tassi di sieroconversione nei bambini dai 6 ai 35 mesi di età

Bambini tra i 6 e i 35 mesi	Stagione influenzale 2017-2018 NH ¹ N=348	Stagione influenzale 2018-2019 NH ¹ N=359	Stagione influenzale 2019 SH ¹ N=225
Tassi di sieroconversione (95% intervallo di confidenza)			
A/H1N1	74.4% (69.5% , 78.9%)	76.0% (71.3% , 80.4%)	69.8% (63.3% , 75.7%)
A/H3N2	92.5% (89.2% , 95.0%)	86.6% (82.7% , 90.0%)	86.2% (81.0% , 90.4%)
B (Yamagata)	35.5% (30.4% , 40.8%)	56.0% (50.7% , 61.2%)	16.9% (12.2% , 22.4%)
B (Victoria)	26.5% (21.9% , 31.5%)	65.2% (60.0% , 70.1%)	47.6% (40.9% , 54.3%)

N= numero di soggetti inclusi nell'analisi dell'immunogenicità

¹contenente i ceppi raccomandati dall'OMS per la rispettiva stagione per i vaccini quadrivalenti

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e locale, tossicità della riproduzione e dello sviluppo e studi di farmacologia di sicurezza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Potassio cloruro
- Potassio diidrogeno fosfato
- Fosfato disodico diidrato
- Sodio cloruro
- Calcio cloruro diidrato
- Magnesio cloruro esaidrato
- 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

1 anno.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sospensione iniettabile da 0,5 mL in siringa preriempita con o senza ago (vetro, tipo I), con tappo a stantuffo (gomma bromobutilica) confezione da 1 o 10 unità.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Lasciare che il vaccino raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

Agitare prima dell'uso. Esaminare visivamente prima della somministrazione.

Non usare il vaccino se il colore è cambiato o se sono presenti particelle estranee nella sospensione.

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

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlanda

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

051260014 - "SOSPENSIONE INIETTABILE" 1 SIRINGA PRERIEMPITA IN VETRO DA 0,5 ML CON AGO
051260026 - "SOSPENSIONE INIETTABILE" 1 SIRINGA PRERIEMPITA IN VETRO DA 0,5 ML SENZA AGO
051260038 - "SOSPENSIONE INIETTABILE" 10 SIRINGHE PRERIEMPITE IN VETRO DA 0,5 ML CON AGO
051260040 - "SOSPENSIONE INIETTABILE" 10 SIRINGHE PRERIEMPITE IN VETRO DA 0,5 ML SENZA AGO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Febbraio 1998
Data del rinnovo più recente: Marzo 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

A/Ceppo simile al ceppo Missouri/11/2025 (H1N1)pdm09
(A/Switzerland/6849/2025, MEDI 400592)

$10^{7,0 \pm 0,5}$ UF***

A/Ceppo simile al ceppo Darwin/1454/2025 (H3N2)
(A/Darwin/1369/2025, MEDI 406666)

$10^{7,0 \pm 0,5}$ UF***

B/Ceppo simile al ceppo Tokyo/EIS13-175/2025
(B/Perth/115/2025, MEDI 407730)

$10^{7,0 \pm 0,5}$ 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 2026/2027.

Il vaccino può contenere tracce 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), vedere paragrafo 4.3.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione spray nasale

Sospensione da incolore a 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

Fluenz è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione della malattia influenzale in bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e 18 anni.

Fluenz deve essere utilizzato in conformità alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Bambini e adolescenti da 2 anni a <18 anni di età

La dose raccomandata è 0,2 mL, 0,1 mL somministrati in ogni narice.

Ai bambini da 2 a 8 anni di età che non sono stati vaccinati precedentemente contro l'influenza stagionale, deve essere somministrata una seconda dose dopo un intervallo di almeno 4 settimane dalla prima.

Bambini nella prima infanzia e di età inferiore ai 2 anni

Fluenz non deve essere usato nei bambini di età inferiore ai 2 anni a causa di problematiche di sicurezza riguardanti maggiori tassi di ospedalizzazione e respiro sibilante in questa popolazione (vedere paragrafo 4.8).

Modo di somministrazione

Solo per uso nasale.

Fluenz non deve essere iniettato in nessun caso.

Fluenz 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.

Per istruzioni dettagliate sulla preparazione e la somministrazione, vedere il paragrafo 6.6 .

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a 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 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 surrenalica.
- 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 (vedere paragrafo 4.5).

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.

Ipersensibilità e anafilassi

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.

Malattie concomitanti e condizioni croniche.

Fluenz non deve essere somministrato a bambini e adolescenti affetti da asma severa o che attualmente hanno il respiro sibilante, in quanto essi non sono stati studiati adeguatamente negli studi clinici (vedere paragrafo 4.8).

La somministrazione di Fluenz deve essere posticipata nei soggetti affetti da grave malattia febbrile acuta o infezione acuta. La presenza di un'infezione minore e/o di febbre bassa non deve comportare il rinvio della vaccinazione.

La vaccinazione deve essere posticipata anche nei soggetti con ostruzione nasale, a causa del potenziale di riduzione dell'assunzione del vaccino e dell'assenza di dati di efficacia in questa popolazione. La presenza di lievi sintomi di un comune raffreddore senza ostruzione nasale non deve comportare il rinvio della vaccinazione.

Sincope

Sono stati osservati casi di sincope (mancamento) in seguito alla somministrazione intranasale di Fluenz (vedere paragrafo 4.8). È necessario predisporre procedure volte a prevenire lesioni dovute al mancamento e a gestire le reazioni sincopali.

Soggetti immunocompromessi

Chi riceve il vaccino deve essere informato che Fluenz 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 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*. L'efficacia di Fluenz nella prevenzione della malattia influenzale in individui immunocompromessi non è stata valutata (vedere paragrafo 4.8).

Generale

Fluenz non deve essere iniettato in nessuna circostanza.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Fluenz non deve essere somministrato a bambini e adolescenti che assumono una terapia a base di salicilati (vedere paragrafo 4.3). Salicilati non devono essere usati in bambini e adolescenti 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.

Fluenz può essere somministrato contemporaneamente con i vaccini vivi attenuati contro morbillo, parotite, rosolia, varicella e poliovirus somministrato per via orale.

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

L'uso concomitante di Fluenz 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, 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 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 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 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 non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Limitate evidenze disponibili suggeriscono che Fluenz non è escreto nel latte materno. Tuttavia, poiché ci sono dati limitati per valutare gli effetti sul neonato allattato al seno e poiché alcuni virus sono escreti nel latte materno, Fluenz non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

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

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

Fluenz 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

I dati di sicurezza relativi all'uso di Fluenz sono basati su dati ottenuti su oltre 29 000 bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e 17 anni partecipanti a studi clinici su Fluenz, su oltre 84 000 bambini e adolescenti partecipanti a studi post-autorizzazione sulla sicurezza su Fluenz, e su dati ottenuti su oltre 2 000 bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e 17 anni partecipanti a studi clinici su un vaccino antinfluenzale (vivo attenuato, nasale) tetravalente. In seguito alla commercializzazione di Fluenz e/o di un vaccino antinfluenzale (vivo attenuato, nasale) tetravalente è stata acquisita esperienza aggiuntiva.

In studi clinici, il profilo di sicurezza di Fluenz e un vaccino antinfluenzale (vivo attenuato, nasale) tetravalente è risultato comparabile.

Le reazioni avverse più frequenti osservate negli studi clinici sono state congestione nasale/rinorrea.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La frequenza degli effetti indesiderati è organizzata in base alla classificazione per sistemi e organi (*System Organ Class*, SOC) MedDRA. All'interno di ogni SOC, le reazioni avverse sono organizzate in base alla frequenza decrescente e quindi alla gravità decrescente. Le frequenze di occorrenza delle reazioni avverse sono definite 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 ($< 1/10\ 000$) e non noto (non può essere stimato dai dati disponibili).

Tabella 1 Reazioni avverse

MedDRA SOC	Reazioni avverse	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni da ipersensibilità (compreso edema facciale, orticaria)	Non comune
	Reazioni anafilattiche	Molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	Molto comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Sincope	Non noto ^a
	Sindrome di Guillain-Barré	Non noto ^a
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Congestione nasale/rinorrea	Molto comune
	Epistassi	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Malessere	Molto comune
	Piressia	Comune
Patologie congenite, familiari e genetiche	Esacerbazione dei sintomi della sindrome di Leigh (encefalomiopatia mitocondriale)	Non noto ^a

^a Esperienza post commercializzazione

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 all'ultima dose di vaccino nei bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi (6,1% con Fluenz 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. Nello stesso studio è stato osservato un aumento del tasso di respiro sibilante per 42 giorni in bambini di età compresa tra 6 e 23 mesi (5,9% con Fluenz rispetto a 3,8% con il vaccino antinfluenzale iniettabile). Il tasso di respiro sibilante non è aumentato nei soggetti di età superiore a 2 anni che avevano assunto Fluenz. Fluenz non è indicato nei bambini di età inferiore a 2 anni (vedere paragrafo 4.2).

Malattie concomitanti e condizioni croniche

In uno studio (D153-P515) su bambini con asma di età compresa tra 6 e 17 anni (Fluenz: n=1 114, vaccino antinfluenzale iniettabile trivalente: n=1 115), non vi erano differenze significative tra i gruppi di trattamento nell'incidenza di esacerbazioni dell'asma, velocità media di picco del flusso espiratorio, punteggi dei sintomi dell'asma o punteggi del risveglio notturno. L'incidenza di respiro sibilante entro 15 giorni dalla vaccinazione era inferiore nei destinatari di Fluenz rispetto ai destinatari del vaccino inattivato (19,5% vs. 23,8%, P=0,02).

In uno studio su bambini e adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni con asma da moderata a grave (Fluenz: n=24, placebo: n=24), il criterio di sicurezza primario, la variazione percentuale del volume espiratorio forzato previsto in 1 secondo (FEV₁) misurato prima e dopo la vaccinazione, non differiva tra i bracci di trattamento.

Sebbene la sicurezza nei bambini e negli adolescenti con asma da lieve a moderata sia stata stabilita, i dati nei bambini con altre malattie polmonari o con malattie cardiovascolari, metaboliche o renali croniche o altre condizioni mediche croniche sottostanti sono limitati. In uno studio su adulti di età pari o superiore a 60 anni (n=3 242), un'alta percentuale di individui presentava condizioni mediche croniche sottostanti (87%), tra cui disturbi cardiaci (15%), disturbi respiratori, toracici e mediastinici (13%) e diabete mellito (9,6%). Il profilo di sicurezza di Fluenz in questi individui era paragonabile al profilo di sicurezza osservato in individui senza queste condizioni.

Individui immunocompromessi

In bambini infetti da HIV (n=24) e bambini HIV negativi (n=25) di età compresa tra 1 e 7 anni, e in bambini e adolescenti infetti da HIV di età compresa tra 5 e 17 anni sottoposti a terapia antiretrovirale stabile (Fluenz: n=122, vaccino iniettabile trivalente: n=121), la frequenza e la durata della diffusione del virus del vaccino erano paragonabili a quelle osservate in individui sani. Non sono stati identificati effetti avversi sulla carica virale dell'HIV o sulle conte dei CD4 dopo la somministrazione di Fluenz.

Venti bambini e adolescenti da lievemente a moderatamente immunocompromessi di età compresa tra 5 e 17 anni (sottoposti a chemioterapia e/o radioterapia o che avevano ricevuto di recente chemioterapia) sono stati randomizzati 1:1 a Fluenz o placebo. La frequenza e la durata della diffusione del virus del vaccino in questi bambini e adolescenti immunocompromessi erano paragonabili a quelle osservate in bambini e adolescenti sani.

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 singolo applicatore nasale pre-riempito possa essere causa di sovradosaggio con Fluenz. La somministrazione di una dose di Fluenz 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.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini, vaccini antinfluenzali, codice ATC: J07BB03

Meccanismo d'azione

Fluenz è un vaccino trivalente che contiene tre ceppi di virus influenzali *adattati al freddo (af)*; (b) *sensibili alla temperatura (st)*; e (c) *attenuati (att)*, un ceppo A/(H1N1), un ceppo A/(H3N2) e un ceppo B del lineage Victoria. Dopo la somministrazione intranasale, Fluenz si replica nel nasofaringe e induce risposte immunitarie contro i tre ceppi influenzali contenuti nel vaccino.

Efficacia clinica

I dati relativi all'efficacia di Fluenz nella popolazione pediatrica consistono in 9 studi controllati condotti su oltre 20 000 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 2 e 3.

Tabella 2 Efficacia di Fluenz dopo 2 dosi contro la malattia influenzale confermata dalla coltura in studi pediatrici controllati con placebo

Numero dello studio ^a	Regione	Intervallo di età ^b	Numero dei partecipanti allo studio	Stagione influenzale	Efficacia (IC 95%) Ceppi accoppiati	Efficacia (IC 95%) 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)
D153-P504	Africa, America latina	6 – 35 M	1 886	2001	73,5% (63,6; 81,0) ^c	72,0% (61,9; 79,8) ^c
D153-P513	Asia/Oceania	6 – 35 M	1 041	2002	62,2% (43,6; 75,2)	48,6% (28,8; 63,3)
D153-P522	Europe, Asia/Oceania, America latina	11 – 23 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)
AV006	Stati Uniti	15 – 71 M	1 259 ^c	1996 – 1997	93,4% (87,5; 96,5)	N/A

^a Popolazione per protocollo, salvo diversamente indicato; nessuno dei partecipanti era stato precedentemente vaccinato contro l'influenza

^b Fascia d'età come descritto nel protocollo dello studio. M=mesi.

^c I dati presentati sono per i partecipanti allo studio che hanno ricevuto due dosi (popolazione ITT).

Negli studi clinici AV006 e D153-P504, l'efficacia di una singola dose di Fluenz è stata valutata in bambini non vaccinati in precedenza di età compresa tra 15 e 71 mesi (n=288) e di età compresa tra 6

e 35 mesi (n=1 877). L'efficacia contro l'influenza confermata dalla coltura causata da qualsiasi ceppo corrispondente è stata rispettivamente dell'88,8% (IC 95%: 64,5; 96,5) e del 57,7% (IC 95%: 44,7; 67,9).

Le stime di efficacia di Fluenz contro tutti i ceppi corrispondenti nei bambini che hanno ricevuto 2 dosi nell'anno 1 e la rivaccinazione nell'anno 2 sono state del 100% (IC 95%: 38,2; 100; n=1 110) nello studio AV006, 84,3% (IC 95%: 70,1; 92,4; n=1 265) nello studio D153-P501, 88,7% (IC 95%: 82,0; 93,2; n=1 090) nello studio D153-P502 e 73,6% (IC 95%: 33,3; 91,2; n=680) nello studio D153-P504.

Le stime di efficacia di Fluenz contro tutti i ceppi abbinati nei bambini che hanno ricevuto 2 dosi nell'anno 1 e placebo nell'anno 2 erano inferiori: 56,2% (IC 95%: 30,5; 72,7; n=1 253) nello studio D153-P501 e 57,0% (IC 95%: 6,1; 81,7; n=718) nello studio D153-P504.

Table 3 Efficacia relativa di Fluenz contro la malattia influenzale confermata dalla coltura negli studi pediatrici controllati attivi con vaccino antinfluenzale iniettabile

Numero dello studio ^a	Regione	Intervallo di età ^b	Numero dei partecipanti allo studio	Stagione influenzale	Efficacia (IC 95%) Ceppi accoppiati	Efficacia (IC 95%) Tutti i ceppi indipendentemente dall'accoppiamento
MI-CP111	Stati Uniti, Europa, Asia/Oceania	6 – 59 M	7 852 ^c	2004 – 2005	44,5% (22,4; 60,6)	54,9% (45,4; 62,9) ^d
D153-P514	Europa	6 – 71 M	2 085 ^e	2002 – 2003	52,7% (21,6; 72,2)	52,4% (24,6; 70,5) ^f
D153-P515	Europa	6 – 17 A	2 211 ^g	2002 – 2003	34,7% (3,9; 56,0)	31,9% (1,1; 53,5)

^a Popolazione per protocollo

^b Fascia d'età come descritto nel protocollo dello studio. M=mesi. A=anni.

^c I dati presentati sono per i partecipanti allo studio che hanno ricevuto due dosi se non vaccinati o la cui storia vaccinale era sconosciuta e una dose per quelli precedentemente vaccinati.

^d Fluenz ha dimostrato il 55,7% (39,9; 67,6) di casi in meno rispetto al vaccino antinfluenzale iniettabile in 3 686 neonati e bambini piccoli di età compresa tra 6 e 23 mesi e il 54,4% (41,8; 64,5) di casi in meno in 4 166 bambini di età compresa tra 24 e 59 mesi.

^e I dati presentati sono per i partecipanti allo studio con una storia di infezioni ricorrenti delle vie respiratorie che hanno ricevuto due dosi di vaccino antinfluenzale intranasale rispetto a quelli che hanno ricevuto due dosi di vaccino antinfluenzale iniettabile.

^f Fluenz ha dimostrato il 64,4% (1,4; 88,8) di casi in meno rispetto al vaccino antinfluenzale iniettabile in 476 neonati e bambini piccoli di età compresa tra 6 e 23 mesi e il 48,2% (12,7; 70,0) di casi in meno in 1 609 bambini di età compresa tra 24 e 71 mesi.

^g I dati presentati sono per i partecipanti allo studio con diagnosi clinica di asma che hanno ricevuto una dose di vaccino antinfluenzale intranasale rispetto a quelli che hanno ricevuto una dose di vaccino antinfluenzale iniettabile.

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
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

15 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 deve essere usato immediatamente o smaltito.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fluenz è fornito come sospensione spray nasale (0,2 mL) in un applicatore nasale monouso (vetro di tipo 1), 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 applicatori nasali.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Somministrazione

Fluenz è solo per uso nasale monouso.

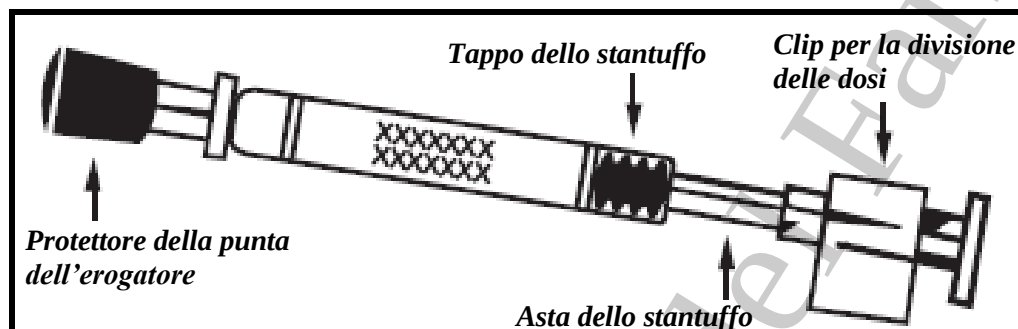
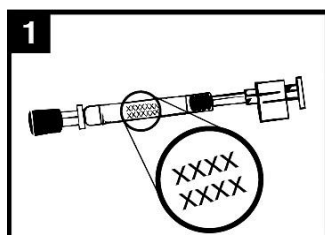
- Non usare con un ago. Non iniettare.



- Non usare Fluenz 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.

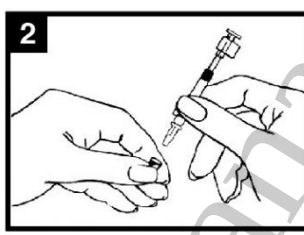
- Controllare l'aspetto del vaccino prima della somministrazione. La sospensione deve essere da incolore a giallo pallido, da limpida a opalescente. Possono essere presenti piccole particelle bianche.
- Fluenz è somministrato sotto forma di dose suddivisa nelle due narici.
- Dopo aver somministrato metà 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 (Figura 1) per le istruzioni passo dopo passo per la somministrazione.

Figura 1: Somministrazione di Fluenz



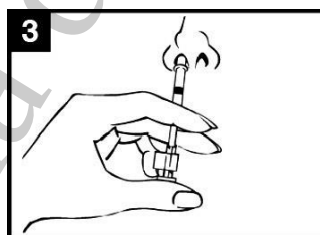
1 Verificare la data di scadenza

Il prodotto non deve essere usato dopo la data riportata sull'etichetta dell'applicatore.



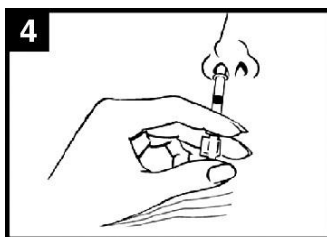
2 Preparare l'applicatore

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



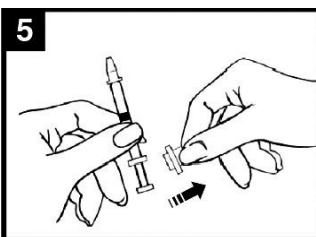
3 Posizionare l'applicatore

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



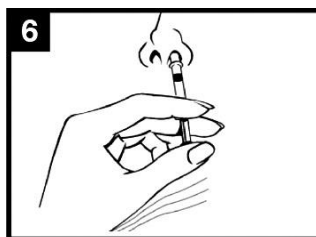
4 Premere lo stantuffo

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/1/24/1816/001
EU/1/24/1816/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 3 giugno 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <https://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

AstraZeneca Nijmegen B.V.,
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG
Olanda

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 per i 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 richiesti e dettagliati 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 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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Flucelvax 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/Missouri/11/2025 (H1N1)pdm09-ceppo equivalente (A/Tasmania/318/2025, CVR-351)
15 microgrammi HA**

A/Darwin/1415/2025 (H3N2)-ceppo equivalente (A/Tasmania/787/2025, CVR-388) 15 microgrammi HA**

B/Pennsylvania/14/2025-ceppo equivalente (B/Arizona/21/2025, 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 2026/2027.

Flucelvax può contenere tracce di beta-propiolattone, cetiltrimetilammonio bromuro e polisorbato 80 (vedere paragrafo 4.3).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile (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 6 mesi.

Flucelvax deve essere usato in conformità con le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e bambini da 6 mesi d'età

<u>Gruppo di età</u>	<u>Dose</u>	<u>Schema</u>
Da 6 mesi a < 9 anni	Una o due ^a dosi da 0,5 mL	Se 2 dosi, somministrarle a distanza di almeno 4 settimane
Età pari o superiore a 9 anni	Una dose da 0,5 mL	Non pertinente

^a I bambini di età inferiore a 9 anni che non sono stati vaccinati in precedenza contro l'influenza devono ricevere una seconda dose.

Bambini di età inferiore a 6 mesi

La sicurezza e l'efficacia di Flucelvax nei bambini dalla nascita a un'età inferiore a 6 mesi non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Esclusivamente per iniezione intramuscolare.

La sede preferita per l'iniezione è il muscolo deltoide del braccio. I bambini piccoli con massa deltoidea insufficiente devono essere vaccinati sulla parte anterolaterale della coscia.

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

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

Ipersensibilità e anafilassi

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.

Malattia concomitante

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

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

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

Reazioni collegate ad ansia

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.

Pazienti immunocompromessi

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

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

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

Eccipienti con effetti noti

Sodio

Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Potassio

Questo vaccino contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In base all'esperienza clinica, Flucelvax può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini.

Se Flucelvax deve essere utilizzato contemporaneamente a un altro vaccino, deve essere somministrato in sedi di iniezione separate e preferibilmente in arti diversi. Deve essere considerato che le reazioni avverse possono essere intensificate dall'eventuale somministrazione concomitante.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

I dati derivati da un vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero (Flucelvax Tetra) sono di rilievo per il vaccino trivalente Flucelvax, dal momento che entrambi i vaccini sono prodotti con la stessa tecnica e hanno composizioni sovrapponibili.

Gravidanza

I vaccini antinfluenzali inattivati, come Flucelvax, possono essere somministrati in qualsiasi fase della gravidanza. Sull'uso dei vaccini durante il secondo o terzo trimestre, è disponibile una maggiore quantità di dati di sicurezza, 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.

Negli Stati Uniti è stato istituito un registro prospettico dell'esposizione in gravidanza e sono stati raccolti i dati di 665 donne vaccinate con vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero durante 3 stagioni influenzali nell'emisfero settentrionale (dal 2017-18 al 2019-20), il 28% delle quali esposto durante il primo trimestre. Sulla base degli esiti delle gravidanze e degli esiti predefiniti di sicurezza neonatale, in nessuna fase della gravidanza sono stati evidenziati esiti avversi fetali, neonatali o per la gravidanza, attribuibili al vaccino.

Gli studi sugli animali non indicano una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se Flucelvax sia escreto nel latte materno. Non si prevedono effetti su neonati/lattanti. Flucelvax può essere somministrato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità umana. I dati sugli animali 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 non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I dati per il vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero sono di rilievo per Flucelvax, dal momento che entrambi i vaccini sono prodotti con la stessa tecnica e hanno composizioni sovrapponibili.

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza negli adulti di età pari o superiore a 18 anni è stata valutata in uno studio randomizzato e controllato (V130_01), nel quale 1 334 soggetti hanno ricevuto il vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero o una delle due formulazioni di vaccino antinfluenzale trivalente prodotto in cellule di mammifero (N = 1 346) (vedere paragrafo 5.1). In questo studio clinico, nei soggetti che hanno ricevuto il vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero 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 o i comparatori trivalenti sono state dolore nella sede d'iniezione (34%), cefalea (14%), affaticamento (16%), eritema (13%), mialgia (12%) 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 nota ³
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni allergiche o da ipersensibilità immediata, incluso lo shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Perdita dell'appetito		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ¹			Parestesia, sindrome di Guillain-Barré, convulsione febbrile
Patologie gastrointestinali		Nausea, Diarrea, Vomito ²		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Reazioni cutanee generalizzate incluse prurito, orticaria o eruzione cutanea non specifica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia ¹	Artralgia		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione, Stanchezza, Eritema, Indurimento ¹	Ecchimosi, Brividi	Febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	Gonfiore esteso dell'arto sede di 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 6 mesi e meno di 18 anni)

La sicurezza nei bambini di età compresa tra 6 mesi e meno di 18 anni è stata valutata in tre studi clinici, V130_03, V130_12 e V130_14 (N = 7 443). Nello studio V130_03, bambini di età compresa tra 4 e meno di 18 anni hanno ricevuto un vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero (N = 1 159) o una delle due formulazioni di comparatori trivalenti prodotti in cellule di mammifero (N = 1 173) (vedere paragrafo 5.1). Nello studio V130_012, bambini di età compresa tra 2 e meno di 18 anni hanno ricevuto un vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero (N = 2 255) o un vaccino comparatore non antinfluenzale. Nello studio V130_014,

bambini di età compresa tra 6 mesi e meno di 4 anni hanno ricevuto un vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero o un vaccino comparatore non antinfluenzale (N = 2 856). In questi studi, bambini di età compresa tra 6 mesi e meno di 9 anni hanno ricevuto una o due dosi (a distanza di 28 giorni) di vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero, sulla base delle precedenti vaccinazioni antinfluenzali del soggetto.

Le reazioni avverse locali e sistemiche più comuni segnalate per il vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero o per il comparatore trivalente in uno qualsiasi dei tre studi sono descritte in basso per ogni sottogruppo pediatrico.

Le reazioni avverse locali e sistemiche più comuni ($\geq 10\%$) dopo qualsiasi vaccinazione nei bambini di età compresa tra 6 e meno di 18 anni sono state dolore in sede di iniezione (61%), eritema in sede di iniezione (25%), cefalea (22%), indurimento in sede di iniezione (19%), stanchezza (18%), mialgia (16%), ecchimosi in sede di iniezione (11%) e perdita dell'appetito (11%).

Le reazioni avverse locali e sistemiche più comuni ($\geq 10\%$) dopo qualsiasi vaccinazione nei bambini di età compresa tra 6 mesi e meno di 6 anni sono state dolorabilità in sede di iniezione (54%), eritema in sede di iniezione (23%), sonnolenza (21%), irritabilità (21%), cambiamento delle abitudini alimentari (16%), indurimento in sede di iniezione (15%), diarrea (13%), ecchimosi in sede di iniezione (11%) e febbre (11%).

Percentuali simili di reazioni avverse locali e sistemiche sollecitate sono state segnalate nei soggetti che hanno ricevuto il vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero e il comparatore, vaccino antinfluenzale trivalente prodotto in cellule di mammifero (studio V130_03).

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.

Nei bambini che hanno ricevuto una seconda dose di vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero, l'incidenza delle reazioni avverse dopo la seconda dose di vaccino è stata simile o leggermente inferiore a quella osservata dopo la prima dose.

La frequenza più elevata delle reazioni avverse nei bambini di età compresa tra 6 mesi e meno di 18 anni in questi studi clinici è descritta nella tabella 2 in basso.

Tabella 2: Reazioni avverse sollecitate registrate negli studi clinici, nei bambini di età compresa tra 6 mesi e < 18 anni

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune
<i>Da 6 mesi a < 6 anni¹</i>		
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Vomito
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolorabilità in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione, ecchimosi in sede di iniezione, sonnolenza, irritabilità, cambiamento delle abitudini alimentari, febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) ²	Brividi/tremori
<i>Da 6 a < 18 anni³</i>		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Perdita dell'appetito	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	
Patologie gastrointestinali		Nausea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia ⁴	Artralgia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione, ecchimosi in sede di iniezione, stanchezza	Brividi/tremori, febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

¹ Categorie di frequenza basate sui tassi più elevati dalle fasce di età sovrapponibili nei 3 studi seguenti: V130_14 (da 6 mesi a < 4 anni); V130_12 (da 2 a < 6 anni); V130_03 (da 4 a < 6 anni)

² Febbre segnalata con frequenza comune negli studi V130_12 e V130_03 e molto comune nello studio V130_14

³ Categorie di frequenza basate sui tassi più elevati rilevati dai 2 studi seguenti: V130_03 (da 6 a < 18 anni) e V130_12 (da 6 a < 18 anni)

⁴ Mialgia segnalata con frequenza comune nello studio V130_12 e molto comune nello studio V130_03

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. In caso di sovradosaggio, sono raccomandati il monitoraggio delle funzioni vitali e un possibile trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccino antinfluenzale. Codice ATC: J07BB02

Meccanismo d'azione

Flucelvax conferisce un'immunizzazione attiva nei confronti dei ceppi di virus influenzali contenuti nel vaccino. Flucelvax induce anticorpi umorali diretti contro le emoagglutinine. Questi anticorpi neutralizzano i virus influenzali.

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

Efficacia clinica di Flucelvax nei confronti dell'influenza confermata tramite coltura negli adulti

È stato condotto uno studio multinazionale, randomizzato, con osservatore cieco, controllato verso placebo (V58P13), per valutare l'efficacia e la sicurezza di Flucelvax 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 Flucelvax (N = 3 828), vaccino antinfluenzale trivalente prodotto su uova (N = 3 676) o placebo (N = 3 900) in rapporto 1:1:1.

L'efficacia di Flucelvax 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 $\geq 100,0$ °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 di Flucelvax vs. placebo nei confronti dell'influenza confermata tramite coltura per sottotipo di virus influenzale (V58P13)

		Flucelvax (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

		Flucelvax (N=3 776)		Placebo (N=3 843)		Efficacia del vaccino*	
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.

I dati per il vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero sono di rilievo per Flucelvax, dal momento che entrambi i vaccini sono prodotti con la stessa tecnica e hanno composizioni sovrapponibili.

Immunogenicità in adulti di 18 anni di età e oltre

L'immunogenicità negli adulti di 18 anni di età e oltre è stata valutata nell'ambito di uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco (V130_01). In questo studio, i soggetti hanno ricevuto il vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero (N = 1 334) o una delle due formulazioni del comparatore, un vaccino antinfluenzale trivalente prodotto in cellule di mammifero con la stessa composizione di ceppi di Flucelvax TIV1c (N = 677) o un ceppo B di linea alternativa 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 sieroconversione, 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.

I dati di immunogenicità sono riassunti nella tabella 4.

Tabella 4: GMT e percentuali di sieroconversione (con IC 95%) in adulti di 18 anni di età e oltre– Set per protocollo (V130_01)

		Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero N = 1250	TIV1c/TIV2c N = 635/N = 639
A/H1N1	GMT (IC 95%)	302,8 (281,8-325,5)	298,9 (270,3-330,5)
	Percentuale di sieroconversione ^a (IC 95%)	49,2% (46,4-52,0)	48,7% (44,7-52,6)
A/H3N2	GMT (IC 95%)	372,3 (349,2-396,9)	378,4 (345,1-414,8)
	Percentuale di sieroconversione ^a (IC 95%)	38,3% (35,6-41,1)	35,6% (31,9-39,5)
B1	GMT (IC 95%)	133,2 (125,3-141,7)	115,6 (106,4-125,6)
	Percentuale di sieroconversione ^a (IC 95%)	36,6% (33,9-39,3)	34,8% (31,1-38,7)
B2	GMT (IC 95%)	177,2 (167,6-187,5)	164,0 (151,4-177,7)
	Percentuale di sieroconversione ^a (IC 95%)	39,8% (37,0-42,5)	35,4% (31,7-39,2)

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

^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.

Popolazione pediatrica

Efficacia clinica del vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero nella popolazione pediatrica di età compresa tra 6 mesi e meno di 18 anni

L'efficacia assoluta del vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero è stata valutata in bambini di età compresa tra 2 e meno di 18 anni nello studio V130_12 e in bambini di età compresa tra 6 e meno di 48 mesi nello studio V130_14.

Lo studio V130_12 era uno studio di efficacia multinazionale, randomizzato, controllato con un vaccino comparatore non antinfluenzale, condotto in 8 Paesi per 3 stagioni influenzali, nel quale sono stati arruolati 4 514 soggetti per ricevere 0,5 mL di vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero o un vaccino comparatore non antinfluenzale (meningococco ACYW-135 coniugato) in rapporto 1:1. In base all'anamnesi relativa alle precedenti vaccinazioni antinfluenzali, i partecipanti hanno ricevuto una o due dosi (a distanza di 28 giorni) del vaccino in studio.

L'efficacia del vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero è stata determinata sulla base della prevenzione della malattia influenzale confermata causata da qualsiasi ceppo influenzale di tipo A o B. I casi di influenza sono stati individuati mediante sorveglianza attiva della malattia di tipo influenzale (*influenza-like illness*, ILI) e confermati tramite coltura virale e/o reazione a catena della polimerasi in tempo reale (*real-time polymerase chain reaction*, RT-PCR). Un episodio di ILI è stato definito come la presenza di temperatura corporea febbrile ≥ 37,8°C associata ad almeno uno dei seguenti sintomi: tosse, mal di gola, congestione nasale o rinorrea. È stata calcolata l'efficacia del vaccino nei confronti dell'influenza confermata in laboratorio (tabella 5).

Tabella 5: Numero di soggetti con influenza di prima comparsa confermata tramite RT-PCR o coltura ed efficacia assoluta del vaccino (IC 95%) in soggetti di età compresa tra 2 e meno di 18 anni– FAS efficacia¹ (studio V130_12)

	Numero di soggetti per protocollo ^{o1}	Numero di casi di influenza	Tasso di attacco (%)	Efficacia del vaccino (EV)	
				%	IC 95% della EV
Influenza confermata tramite RT-PCR o coltura					
Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero	2 257	175	7,8	54,63	45,67; 62,12
Comparatore non antinfluenzale	2 252	364	16,2	-	-
Influenza confermata tramite coltura					
Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero	2 257	115	5,1	60,81	51,30; 68,46
Comparatore non antinfluenzale	2 252	279	12,4	-	-
Influenza confermata tramite coltura dovuta a virus antigenicamente corrispondenti					
Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero	2 257	90	4,0	63,64	53,64; 71,48
Comparatore non antinfluenzale	2 252	236	10,5	-	-

¹Numero di soggetti nel *full-analysis set* (FAS)– efficacia, che ha incluso tutti i soggetti randomizzati, che hanno ricevuto una vaccinazione in studio e dai quali sono stati ottenuti dati di efficacia.

L'efficacia nei bambini di età compresa tra 6 mesi e meno di 4 anni è stata valutata nello studio V130_14. Si trattava di uno studio di efficacia multinazionale, randomizzato, in cieco per l'osservatore, controllato con un vaccino non antinfluenzale come comparatore, condotto in 15 Paesi per 5 stagioni influenzali, nel quale 5 697 soggetti hanno ricevuto 0,5 mL di vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero o un vaccino non antinfluenzale come comparatore in rapporto 1:1. In base all'anamnesi relativa alle precedenti vaccinazioni antinfluenzali, i partecipanti hanno ricevuto una o due dosi (a distanza di 28 giorni) del vaccino in studio.

L'efficacia del vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero è stata determinata sulla base della prevenzione della malattia influenzale confermata causata da qualsiasi ceppo influenzale di tipo A o B. I casi di influenza sono stati individuati mediante sorveglianza attiva della malattia di tipo influenzale (ILI) e confermati tramite reazione a catena della polimerasi in tempo reale (RT-PCR) e coltura virale. Un episodio di ILI è stato definito come la presenza di temperatura corporea febbrile $\geq 37,8$ °C associata ad almeno uno dei seguenti sintomi nello stesso giorno: tosse, mal di gola, congestione nasale, rinorrea, otalgia o secrezione auricolare. È stata calcolata l'efficacia del vaccino nei confronti dell'influenza confermata in laboratorio (tabella 6).

Tabella 6: Numero di soggetti con influenza di prima comparsa confermata tramite RT-PCR, influenza di qualsiasi ceppo e dovuta a virus antigenicamente corrispondenti confermata tramite coltura ed efficacia assoluta del vaccino in soggetti di età compresa tra 6 mesi e meno di 4 anni – FAS efficacia¹ (studio V130_14)

	Numero di soggetti per protocollo	Numero di casi di influenza	Tasso di attacco %	Efficacia del vaccino (EV)	
				%	Limite inferiore dell'IC bilaterale della EV
Influenza confermata tramite RT-PCR ^{2,3}					
Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero	2 856	104	3,64	41,26	21,55 ⁴
Vaccino non antinfluenzale come comparatore	2 835	173	6,10	-	-
Influenza confermata tramite coltura ⁵					
Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero	2 856	61	2,14	50,67	32,83
Vaccino non antinfluenzale come comparatore	2 835	121	4,27	-	-
Influenza confermata tramite coltura dovuta a virus antigenicamente corrispondenti ²					
Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero	2 856	44	1,54	46,90	19,19 ⁶
Vaccino non antinfluenzale come comparatore	2 835	82	2,89	-	-

¹ Numero di soggetti nel full-analysis set (FAS) – efficacia, che ha incluso tutti i soggetti randomizzati, che hanno ricevuto una vaccinazione in studio e dai quali sono stati ottenuti dati di efficacia

² Endpoint primario dello studio

³ Il numero di soggetti con influenza di prima comparsa da moderata a severa, confermata tramite RT-PCR è stato pari a 9 nel gruppo comparatore e a 0 nel gruppo vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero

⁴ Il criterio di successo predefinito era stabilito come limite inferiore dell'IC 97,98% bilaterale dell'efficacia assoluta del vaccino superiore allo 0%

⁵ Influenza confermata tramite coltura dovuta a qualsiasi virus influenzale di tipo A e/o di tipo B, indipendentemente dalla corrispondenza antigenica ai ceppi influenzali nel vaccino (IC 95% bilaterale)

⁶ Il criterio di successo predefinito era stabilito come limite inferiore dell'IC 97,5% bilaterale dell'efficacia assoluta del vaccino superiore allo 0%

Immunogenicità in bambini e adolescenti di età compresa tra 4 e meno di 18 anni

L'immunogenicità del vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero nei bambini di età compresa tra 4 e meno di 18 anni è stata valutata nell'ambito di uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco (V130_03). In questo studio, i soggetti hanno ricevuto il vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero (N = 1 159) o una delle due formulazioni del comparatore, un vaccino antinfluenzale trivalente prodotto in cellule di mammifero con la stessa composizione di Flucelvax, TIV1c (N = 593) o un ceppo B con linea alternativa, 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 $\geq$ 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.

I dati di immunogenicità nei soggetti di età compresa tra 4 e meno di 18 anni sono riassunti nella tabella 7.

Tabella 7: GMT e percentuali di sieroconversione (con IC 95%) in soggetti di età compresa tra 4 e < 18 anni, 3 settimane dopo la vaccinazione con vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero o TIV1c/TIV2c – Set per protocollo (V130_03)

		Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero	TIV1c/TIV2c^a
A/H1N1		N = 1 014	N = 510
	GMT (IC 95%)	1 090 (1 027-1 157)	1 125 (1 034-1 224)
	Percentuale di sieroconversione^b	72% (69-75)	75% (70-78)
A/H3N2		N = 1013	N = 510
	GMT (IC 95%)	738 (703-774)	776 (725-831)
	Percentuale di sieroconversione^b	47% (44-50)	51% (46-55)
B1		N = 1 013	N = 510
	GMT (IC 95%)	155 (146-165)	154 (141-168)
	Percentuale di sieroconversione^b	66% (63-69)	66% (62-70)
B2		N = 1 009	N = 501
	GMT (IC 95%)	185 (171-200)	185 (166-207)
	Percentuale di sieroconversione^b	73% (70-76)	71% (67-75)

^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 $\geq$ 1:40, oppure con titolo HI prevaccinazione $\geq$ 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 $\geq$ 1:40 è > 70%.

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

1 anno

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

Il vaccino è pronto per l'uso. 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
1105 BJ Amsterdam
Paesi Bassi

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

EU/1/24/1879/001
EU/1/24/1879/002
EU/1/24/1879/003
EU/1/24/1879/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 novembre 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://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

Seqirus Pty. Ltd. (Tullamarine)
2-14 Sky Road
Melbourne Airport, Victoria 3045,
Australia

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

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

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 per i 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 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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fluarix Tetra sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino antinfluenzale (virus split (frammentato), inattivato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Virus influenzali (frammentati, inattivati) dei seguenti ceppi*:

A/Missouri/11/2025 (H1N1)pdm09 – ceppo equivalente (A/Switzerland/6849/2025, IVR-278)
HA**15 microgrammi

A/Darwin/1454/2025 (H3N2) – ceppo equivalente (A/Michigan/105/2025, SAN-049A)
HA**15 microgrammi

B/Tokyo/EIS13-175/2025– ceppo equivalente (B/Tokyo/EIS13-175/2025, wild type)
HA**15 microgrammi

B/Phuket/3073/2013 – ceppo equivalente (B/Phuket/3073/2013, wild type)
HA**15 microgrammi

per una dose da 0,5 ml

- * propagati in uova fertilizzate di galline provenienti da allevamenti sani
- ** emoagglutinina

Questo vaccino è conforme alle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (emisfero nord) e alle raccomandazioni dell'Unione Europea per la stagione influenzale 2026/2027 con l'eccezione della componente del vaccino B/Yamagata. Questa componente non è più ufficialmente raccomandata dall'OMS e dall'UE, ma secondo la raccomandazione dell'UE si propone di seguire le raccomandazioni dell'OMS degli anni precedenti per il ceppo B/Yamagata..

Fluarix Tetra può contenere tracce di uova (come ovoalbumina, proteine del pollo), formaldeide, gentamicina solfato e sodio desossicolato che sono utilizzati durante il processo di produzione (vedere paragrafo 4.3).

Eccipienti con effetto noto

Questo vaccino contiene meno di 0,550 mg di polisorbato 80 per dose (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.

La sospensione si presenta incolore e lievemente opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Fluarix Tetra è indicato per l'immunizzazione attiva di adulti e bambini dai 6 mesi di età per la prevenzione della malattia influenzale causata dai due sottotipi del virus dell'influenza A e dei due lineaggi di virus dell'influenza B contenuti nel vaccino (vedere paragrafo 5.1).

L'uso di Fluarix Tetra deve basarsi sulle raccomandazioni ufficiali.

È raccomandata la rivaccinazione annuale perché l'immunità diminuisce durante l'anno dopo la vaccinazione, e poiché i ceppi di virus influenzali circolanti potrebbero cambiare di anno in anno.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Una dose da 0,5 ml

Popolazione pediatrica

Bambini a partire da 6 mesi in poi: Una dose da 0,5 ml

Per i bambini di età inferiore a 9 anni che non sono stati precedentemente vaccinati contro l'influenza, deve essere somministrata una seconda dose da 0,5 ml dopo un intervallo di almeno 4 settimane.

Bambini di età inferiore ai 6 mesi: non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di Fluarix Tetra in bambini di età inferiore ai 6 mesi.

Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere effettuata mediante iniezione intramuscolare.

Devono essere prese precauzioni prima della manipolazione o somministrazione del medicinale.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a qualsiasi componente che può essere presente come tracce quali uova (ovoalbumina, proteine del pollo), formaldeide, gentamicina solfato e sodio desossicolato.

L'immunizzazione deve essere rinviata nei pazienti con affezioni febbrili o infezione acuta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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.

È buona pratica clinica far precedere la vaccinazione da una revisione della storia clinica (con particolare riguardo alle precedenti vaccinazioni e al possibile manifestarsi di eventi indesiderati) e da una visita medica.

Come per tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento e controllo medico devono essere sempre prontamente disponibili nel caso di una reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

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

Fluarix Tetra non è efficace contro tutti i possibili ceppi del virus dell'influenza. Fluarix Tetra è destinato a fornire protezione contro quei ceppi di virus da cui il vaccino viene preparato e ceppi strettamente correlati.

Come con qualsiasi vaccino, una risposta immunitaria protettiva può non essere ottenuta in tutti i soggetti vaccinati.

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

Come per altri vaccini somministrati per via intramuscolare, Fluarix Tetra deve essere somministrato con cautela nei soggetti affetti da trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione in quanto può manifestarsi emorragia a seguito della somministrazione intramuscolare a questi soggetti.

Si può verificare sincope (svenimento) in seguito a, o anche prima di qualsiasi vaccinazione soprattutto negli adolescenti come risposta psicogena all'iniezione con ago. Essa può essere accompagnata da diversi segni neurologici quali disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. È importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare lesioni conseguenti allo svenimento.

Interferenza con test sierologici
Vedere paragrafo 4.5.

Eccipienti

Questo vaccino contiene meno di 0,550 mg di polisorbato 80 per dose. I polisorbati possono causare reazioni allergiche.

Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente “senza sodio”.

Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (39 mg) di potassio per dose, cioè è praticamente “senza potassio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Fluarix Tetra può essere somministrato in concomitanza con i vaccini pneumococcici polisaccaridi in soggetti di età pari o superiore a 50 anni (vedere paragrafo 5.1).

Fluarix Tetra può essere somministrato in concomitanza con il vaccino adiuvato contro l'herpes zoster (Shingrix) o con vaccini ad acido ribonucleico messaggero (mRNA) anti malattia da coronavirus (anti-COVID-19) (vedere paragrafo 5.1).

Se Fluarix Tetra deve essere somministrato nello stesso momento di un altro vaccino, i vaccini vanno somministrati in siti di iniezione diversi.

La frequenza del dolore al sito di iniezione riportata nei soggetti vaccinati in concomitanza con il vaccino antinfluenzale quadrivalente inattivato (Fluarix Tetra) e il vaccino polisaccaridico pneumococcico 23-valente (PPV23) è simile a quello osservato con il solo PPV23 e superiore rispetto al solo Fluarix Tetra.

L'incidenza di affaticamento, mal di testa, mialgia, artralgia, sintomi gastrointestinali (inclusi nausea, vomito, diarrea e/o dolore addominale), e brividi riportata in soggetti vaccinati allo stesso momento con Fluarix Tetra e Shingrix è più elevata di quella osservata con Fluarix Tetra somministrato da solo.

In seguito alla vaccinazione antinfluenzale sono stati osservati risultati falsi positivi nei test sierologici per identificare anticorpi verso l'HIV1, l'epatite C e soprattutto, l'HTLV1 mediante il metodo ELISA. La tecnica del Western Blot consente di identificare i risultati falsi positivi del test ELISA. Queste reazioni false positive transitorie possono essere dovute alla risposta IgM al vaccino.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vaccini antinfluenzali inattivati possono essere utilizzati durante tutte le fasi della gravidanza. Maggiori informazioni sulla sicurezza sono disponibili per il secondo e terzo trimestre rispetto al primo trimestre; tuttavia, dati provenienti da tutto il mondo sull'uso di vaccini antinfluenzali inattivati non indicano esiti avversi fetali o materni attribuibili al vaccino.

Allattamento

Fluarix Tetra può essere usato durante l'allattamento al seno.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici

Riassunto del profilo di sicurezza

Nei gruppi di tutte le età l'effetto indesiderato locale riportato più frequentemente è stato dolore al sito di iniezione (da 15,6 % a 40,9 %).

Negli adulti di 18 anni e oltre, gli effetti indesiderati sistemici riportati più frequentemente dopo la vaccinazione sono stati l'affaticamento (11,1 %), mal di testa (9,2 %) e mialgia (11,8 %).

Nei soggetti dai 6 ai 17 anni, gli effetti indesiderati sistemici riportati più frequentemente dopo la vaccinazione sono stati affaticamento (12,6 %), mialgia (10,9 %) e mal di testa (8,0 %).

Nei soggetti dai 3 ai 5 anni, gli effetti indesiderati sistemici riportati più frequentemente dopo la vaccinazione sono stati sonnolenza (9,8 %) e irritabilità (11,3 %).

Nei soggetti dai 6 mesi ai 3 anni gli effetti indesiderati sistemici riportati più frequentemente dopo la vaccinazione sono stati irritabilità/nervosismo (14,9 %) e perdita dell'appetito (12,9 %).

Tabella degli effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati per Fluarix Tetra in gruppi di età diverse sono elencati per dose in accordo alle seguenti categorie di frequenza:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comune (da $\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$)

Rara (da $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$)

Molto rara ($< 1/10\,000$)

Adulti

Uno studio clinico con Fluarix Tetra negli adulti ha valutato l'incidenza delle reazioni avverse nei soggetti con età ≥ 18 anni che hanno ricevuto una dose di Fluarix Tetra (N = 3 036) oppure Fluarix (vaccino antinfluenzale trivalente) (N = 1 010).

Le seguenti reazioni avverse sono riportate per dose:

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema nervoso	Comune	Mal di testa
	Non comune	Vertigini ¹
Patologie gastrointestinali	Comune	Sintomi gastrointestinali (inclusi nausea, vomito, diarrea e/o dolore addominale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Sudorazione ²
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Mialgia
	Comune	Artralgia
Patologie generali e	Molto comune	Dolore al sito d'iniezione, affaticamento

condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Arrossamento al sito d'iniezione, gonfiore nel sito d'iniezione, brividi, febbre, indurimento nel sito d'iniezione ²
	Non comune	ematoma nel sito d'iniezione ¹ , prurito nel sito d'iniezione ¹

¹riportato come reazione avversa non sollecitata

²riportato nei precedenti studi clinici di Fluarix

Bambini con età da 6 mesi a < 18 anni

Due studi clinici hanno valutato la reattogenicità e la sicurezza di Fluarix Tetra in bambini che hanno ricevuto almeno una dose di Fluarix Tetra o un vaccino di controllo.

Uno studio ha arruolato bambini dai 3 ai < 18 anni di età, che hanno ricevuto Fluarix Tetra (N = 915) oppure Fluarix (N = 912). Un secondo studio ha arruolato bambini dai 6 a < 36 mesi di età, che hanno ricevuto Fluarix Tetra (N = 6 006) o un vaccino di controllo non antinfluenzale (N = 6 012) (vedere paragrafo 5.1).

Classificazione per sistemi ed organi	Reazioni Avverse	Frequenza		
		Da 6 a < 36 mesi	Da 3 a < 6 anni	Da 6 a < 18 anni
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Perdita dell'appetito	Molto comune	Comune	N/A
Disturbi psichiatrici	Irritabilità/nervosismo	Molto comune	Molto comune	N/A
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza	Molto comune	Comune	N/A
	Mal di testa	N/A	N/A	Comune
Patologie gastrointestinali	Sintomi gastrointestinali (inclusi nausea, diarrea, vomito e/o dolore addominale)	N/A	N/A	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash ¹		Non comune	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	N/A	N/A	Molto comune
	Artralgia	N/A	N/A	Comune
Patologie generali	Febbre ($\geq 38,0$ °C)	Comune	Comune	Comune

e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	N/A	N/A	Molto comune
	Dolore al sito d'iniezione	Molto comune	Molto comune	Molto comune
	Arrossamento nel sito d'iniezione	Molto comune	Molto comune	Molto comune
	Gonfiore nel sito d'iniezione	Comune	Molto comune	Molto comune
	Brividi	N/A	N/A	Comune
	Prurito nel sito d'iniezione ¹		Non comune	Non comune

N/A = Non sollecitato in questo gruppo di età
¹riportato come reazione avversa non sollecitata

Dati post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate per Fluarix e/o Fluarix Tetra durante la sorveglianza post-marketing¹.

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza	Eventi avversi
Patologie del sistema emolinfopoietico	Rara	Linfoadenopatia transitoria
Disturbi del sistema immunitario	Rara	Reazioni allergiche (incluse reazioni anafilattiche)
Patologie del sistema nervoso	Rara	Neurite, encefalomyelite acuta disseminata, sindrome di Guillain-Barré ²
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rara	Orticaria, prurito, eritema, angioedema
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Rara	Malattia simil-influenzale, malessere

¹Tre dei ceppi dell'influenza contenuti in Fluarix sono inclusi in Fluarix Tetra.

² Sono state ricevute segnalazioni spontanee di sindrome di Guillain-Barré dopo la vaccinazione con Fluarix e Fluarix Tetra; tuttavia non è stato stabilito un nesso causale tra la vaccinazione e la sindrome di Guillain-Barré.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

È improbabile che il sovradosaggio possa comportare effetti indesiderati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino antinfluenzale - Codice ATC: J07BB02

Meccanismo d'azione

Fluarix Tetra fornisce immunizzazione attiva verso 4 ceppi del virus influenzale (due sottotipi A e due lineaggi B) contenuti nel vaccino.

Fluarix Tetra induce gli anticorpi umorali contro le emoagglutinine. Questi anticorpi neutralizzano i virus dell'influenza.

I livelli specifici del titolo anticorpale di inibizione della emoagglutinazione (HI) post-vaccinazione con vaccini di virus influenzale inattivati non sono stati correlati con protezione da malattia influenzale ma i titoli anticorpali HI sono stati utilizzati come una misura dell'attività del vaccino. In alcuni studi di confronto umani il titolo HI anticorpale $\geq 1:40$ è stato associato alla protezione da malattia influenzale nel 50 % dei soggetti.

Effetti farmacodinamici

Efficacia nei bambini dai 6 ai 35 mesi di età:

L'efficacia di Fluarix Tetra è stata valutata nello studio clinico D-QIV-004, uno studio randomizzato, con valutatore in cieco, con un vaccino di controllo non antinfluenzale, condotto durante le stagioni influenzali dal 2011 al 2014. Volontari sani con un'età dai 6 ai 35 mesi sono stati randomizzati (1:1) a ricevere Fluarix Tetra (N = 6 006) oppure un vaccino di controllo non antinfluenzale (N = 6 012). Ad essi è stata somministrata 1 dose (nel caso di storia di vaccinazione antinfluenzale) oppure 2 dosi, approssimativamente a 28 giorni di distanza.

L'efficacia di Fluarix Tetra è stata valutata per la prevenzione della sindrome influenzale A e/o B (da moderata a grave e di qualsiasi gravità), confermata con reazione a catena della polimerasi-trascrittasi inversa (RT-PCR), dovuta ad un qualsiasi ceppo d'influenza stagionale. A partire da 2 settimane dopo la vaccinazione fino alla fine della stagione influenzale (approssimativamente 6 mesi dopo), i tamponi nasali sono stati raccolti, in seguito ad un evento simil-influenzale e testati per l'influenza A e/o B con RT-PCR. Tutti i campioni RT-PCR positivi sono stati testati ulteriormente per la vitalità in colture cellulari e per determinare se i ceppi virali corrispondono a quelli del vaccino.

Il Fluarix Tetra soddisfa i criteri predefiniti per gli obiettivi primari e secondari di efficacia del vaccino presentati in tabella 1.

Tabella 1: Fluarix Tetra - Tasso di attacco e Efficacia del Vaccino nei bambini dai 6 a 35 mesi di età (coorte per efficacia ATP (secondo il protocollo) – tempo all’evento).

	Fluarix Tetra			Comparatore attivo ¹			Efficacia del Vaccino	
	N ²	n ³	Tasso di attacco (n/N) (%)	N ²	n ³	Tasso di attacco (n/N) (%)	%	IC
Influenza di qualsiasi gravità⁶								
Confermata con RT-PCR	5 707	344	6,03	5 697	662	11,62	49,8	41,8; 56,8 ⁴
Confermata con colture cellulari	5 707	303	5,31	5 697	602	10,57	51,2	44,1; 57,6 ⁵
Ceppi che crociano con quelli del vaccino confermati con coltura	5 707	88	1,54	5 697	216	3,79	60,1	49,1; 69,0 ⁵
Influenza da Moderata a Grave⁷								
Confermata con RT-PCR	5 707	90	1,58	5 697	242	4,25	63,2	51,8; 72,3 ⁴
Confermata con colture cellulari	5 707	79	1,38	5 697	216	3,79	63,8	53,4; 72,2 ⁵
Ceppi che crociano con quelli del vaccino confermati con coltura	5 707	20	0,35	5 697	88	1,54	77,6	64,3; 86,6 ⁵
Malattia del tratto respiratorio inferiore confermata con RT-PCR	5 707	28	0,49	5 697	61	1,07	54,0	28,9; 71,0 ⁵
Otite acuta media confermata con RT-PCR	5 707	12	0,21	5 697	28	0,49	56,6	16,7; 78,8 ⁵

IC: Intervallo di Confidenza

¹Bambini che hanno ricevuto un vaccino di controllo non antinfluenzale adatto all’età.

²Numero di soggetti inclusi nella coorte ATP per efficacia - tempo all’evento. Questa coorte include soggetti che soddisfano tutti i criteri di eleggibilità, che sono seguiti per l’efficacia e sono conformi al protocollo di studio fino all’episodio.

³Numero di soggetti che ha riportato almeno un caso nel periodo di riferimento.

⁴Intervallo di confidenza bilaterale al 97,5 %.

⁵Intervallo di confidenza bilaterale al 95 %.

⁶La malattia influenzale di qualsiasi gravità è stata definita come un episodio di malattia simil-influenzale (ILI ovvero febbre ≥ 38 °C con un qualsiasi dei seguenti sintomi: tosse, naso che cola, congestione nasale o difficoltà respiratorie) o come conseguenza di un’infezione da virus influenzale [otite acuta media (AOM) o Malattia del tratto respiratorio inferiore (LRI)].

⁷L’influenza da moderata a grave era un sottogruppo di una qualsiasi sindrome influenzale con uno dei seguenti sintomi: Febbre > 39 °C, AOM diagnosticata da un medico, infezione del tratto respiratorio inferiore diagnosticata da un medico, complicazioni extra polmonari serie diagnosticate da un medico, ospedalizzazioni nel reparto di terapia intensiva oppure necessità di supplementazione di ossigeno per più di 8 ore.

Le analisi esplorative sono state condotte su una Coorte Totale di Vaccinati, che includeva 12 018 soggetti (N = 6 006 per Fluarix Tetra, N = 6 012 per il controllo). Fluarix Tetra era efficace nella prevenzione dell’influenza da moderata a grave, causata da ognuno dei 4 ceppi (Tabella 2), anche quando c’era un mismatch antigenico significativo con 2 dei ceppi di vaccino (A/H3N2 e B/Victoria).

Tabella 2: Fluarix Tetra - Tassi di attacco e Efficacia del Vaccino per malattia da moderata a grave dovuta a sottotipi A dell'Influenza e lineaggi B dell'Influenza confermata da RT-PCR nei bambini dai 6 a 35 mesi di età (Coorte Totale di Vaccinati)

	Fluarix Tetra			Comparatore attivo ¹			Efficacia del Vaccino	
Ceppo	N ²	n ³	Tasso di Attacco (n/N) (%)	N ²	n ³	Tasso di Attacco (n/N) (%)	%	95% IC
A								
H1N1 ⁴	6 006	13	0,22	6 012	46	0,77	72,1	49,9; 85,5
H3N2 ⁵	6 006	53	0,88	6 012	112	1,86	52,7	34,8; 66,1
B								
Victoria ⁶	6 006	3	0,05	6 012	15	0,25	80,1	39,7; 95,4
Yamagata ⁷	6 006	22	0,37	6 012	73	1,21	70,1	52,7; 81,9

IC: Intervallo di Confidenza

¹Neonati che hanno ricevuto un vaccino di controllo non antinfluenzale adatto all'età.

²Numero di soggetti inclusi nella Coorte Totale di Vaccinati.

³Numero di soggetti che ha riportato almeno un caso nel periodo di riferimento.

da ⁴ al ⁷ La proporzione dei ceppi con corrispondenza antigenica era rispettivamente 84,8 %, 2,6 %, 14,3 % e 66,6 % per A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria e B/Yamagata.

In aggiunta per i casi di qualsiasi gravità confermati da RT-PCR, Fluarix Tetra riduceva il rischio di visite da parte dei medici di base del 47 % (Rischio Relativo (RR): 0,53 % [95 % IC: 0,46; 0,61], ovvero 310 visite vs 583) e al pronto soccorso del 79 % (RR: 0,21 [95 % IC: 0,09; 0,47], ovvero 7 visite vs 33). L'uso degli antibiotici è stato ridotto del 50 % (RR: 0,50 [95 % IC: 0,42; 0,60], ovvero 172 soggetti vs 341).

Efficacia negli adulti di età tra 18-64 anni

In uno studio clinico condotto in più di 7 600 soggetti in Repubblica Ceca e Finlandia è stata valutata l'efficacia di Fluarix per prevenire casi di influenza A e/o B confermati con coltura cellulare per ceppi vaccinali concordati antigenicamente.

I soggetti sono stati monitorati per malattia simil-influenzale confermata da coltura (vedere tabella 3 per i risultati). È stata definita sindrome influenzale se causata da almeno un sintomo generale (febbre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ e/o mialgia) e almeno un sintomo respiratorio (tosse e/o mal di gola).

Tabella 3: Tassi di attacco e Efficacia del Vaccino contro la malattia associata con evidenza di infezione da influenza A o B negli adulti da 18 a 64 anni di età (coorte Totale di Vaccinati)

			Tassi di Attacco (n/N) ¹	Efficacia del vaccino (95 % IC ²)		
	N	n	%	%	LL ³	UL
Antigenicamente corrispondenti, influenza confermata con colture cellulari⁵						
Fluarix	5 103	49	1,0	66,9	51,9	77,4
Placebo	2 549	74	2,9	-	-	-
Tutti casi di influenza confermati con coltura cellulare (Corrispondenti, Non corrispondenti, Non tipizzati)⁶						
Fluarix	5 103	63	1,2	61,6	46,0	72,8
Placebo	2 549	82	3,2	-	-	-

¹n/N: numero di casi/totale numero di soggetti

²IC: Intervallo di Confidenza

³LL: Limite inferiore

⁴UL: Limite superiore

⁵Non ci sono stati casi confermati con coltura cellulare corrispondenti al vaccino di ceppi influenzali A/New Caledonia/20/1999 (H1N1) o B/Malaysia/2506/2004 con Fluarix o placebo

⁶Dei 22 casi supplementari, 18 erano non concordanti e 4 non tipizzati, 15 dei 22 casi erano A (H3N2) (11 casi con Fluarix e 4 casi con placebo)

In questo studio è stata valutata anche l'immunogenicità.

Tabella 4: GMT post-vaccinazione e tasso di sieroconversione

Adulti tra 18 e 64 anni di età	Fluarix ¹ N=291
	GMT (95 % IC)
A/H1N1	541,0 (451,0;649,0)
A/H3N2	133,2 (114,6;154,7)
B (Victoria)	242,8 (210,7;279,7)
	Tasso di sieroconversione (95 % IC)
A/H1N1	76,3 % (71,0;81,1)
A/H3N2	73,9 % (68,4;78,8)
B (Victoria)	85,2 % (80,6;89,1)

IC: Intervallo di confidenza

¹contenente A/H1N1, A/H3N2 e B (lineaggio Victoria)

Il tasso di sieroconversione post-vaccinazione è stato del 97,6 % contro A/H1N1, 86,9 % contro A/H3N2 e del 96,2 % contro B (Victoria).

Immunogenicità in bambini e in adulti:

L'immunogenicità di Fluarix Tetra è stata valutata in termini di HI media geometrica del titolo anticorpale (GMT) 28 giorni dopo l'ultima dose (bambini) o al giorno 21 (adulti) e un tasso di sieroconversione HI (un incremento di 4 volte del reciproco del titolo o un cambio da non rilevabile [< 10] ad un reciproco del titolo ≥ 40).

Nello studio D-QIV-004 (bambini dai 6 ai 35 mesi di età), la valutazione è stata condotta in una sotto-coorte di 1 332 bambini (753 nel gruppo di Fluarix Tetra e 579 nel gruppo di controllo). I risultati sono presentati nella Tabella 5.

L'effetto della schedula primaria a due dosi nello studio D-QIV-004 è stato misurato tramite la valutazione della risposta immunitaria dopo la rivaccinazione un anno dopo con 1 dose di Fluarix Tetra nello studio D-QIV-009. Questo studio ha dimostrato che 7 giorni dopo la vaccinazione, la memoria immunitaria nei bambini dai 6 ai 35 mesi di età è stata indotta per tutti i quattro ceppi del vaccino.

La non inferiorità immunogenica di Fluarix Tetra è stata valutata verso Fluarix nei bambini nello studio D-QIV-003 (circa 900 bambini con età dai 3 a < 18 anni in ogni gruppo di trattamento, che hanno ricevuto una o due dosi di ciascun vaccino) e in adulti nello studio D-QIV-008 (approssimativamente 1 800 soggetti di 18 anni di età e oltre che hanno ricevuto 1 dose di Fluarix Tetra e circa 600 soggetti che hanno ricevuto 1 dose di Fluarix). In entrambi gli studi Fluarix Tetra ha indotto una risposta immunitaria contro i tre ceppi comuni, che è stata non-inferiore a Fluarix e una risposta immunitaria superiore contro il ceppo B addizionale incluso in Fluarix Tetra. I risultati sono presentati in Tabella 5.

Tabella 5: Fluarix Tetra - GMT post-vaccinazione e tassi di sieroconversione (SCR) in bambini (dai 6 ai 35 mesi; dai 3 a < 18 anni) e adulti di 18 anni di età e oltre (secondo la coorte di protocollo)

Bambini dai 6 ai 35 mesi (D-QIV-004)				
	Fluarix Tetra		Controllo¹	
	N=750-753	N'=742-746	N=578-579	N'=566-568
	GMT² (95 % IC)	Tasso di Sieroconversione² (95 % IC)	GMT² (95 % IC)	Tasso di Sieroconversione² (95 % IC)
A/H1N1	165,3 (148,6;183,8)	80,2 % (77,2;83,0)	12,6 (11,1;14,3)	3,5 % (2,2;5,4)
A/H3N2	132,1 (119,1;146,5)	68,8 % (65,3;72,1)	14,7 (12,9;16,7)	4,2 % (2,7;6,2)
B (Victoria)	92,6 (82,3;104,1)	69,3 % (65,8;72,6)	9,2 (8,4;10,1)	0,9 % (0,3;2,0)
B (Yamagata)	121,4 (110,1;133,8)	81,2 % (78,2;84,0)	7,6 (7,0;8,3)	2,3 % (1,2;3,9)
Bambini dai 3 ai <18 anni di età (D-QIV-003)				
	Fluarix Tetra		Fluarix³	
	N=791	N'=790	N=818	N'=818
	GMT (95 % IC)	Tasso di Sieroconversione (95 % IC)	GMT (95 % IC)	Tasso di Sieroconversione (95 % IC)
A/H1N1	386,2 (357,3;417,4)	91,4 % (89,2;93,3)	433,2 (401,0;468,0)	89,9 % (87,6;91,8)
A/H3N2	228,8 (215,0;243,4)	72,3 % (69,0;75,4)	227,3 (213,3;242,3)	70,7 % (67,4;73,8)
B (Victoria)	244,2 (227,5;262,1)	70,0 % (66,7;73,2)	245,6 (229,2;263,2)	68,5 % (65,2;71,6)
B (Yamagata)	569,6 (533,6;608,1)	72,5 % (69,3;75,6)	224,7 (207,9;242,9)	37,0 % (33,7;40,5)
Adulti di 18 anni di età e oltre (D-QIV-008)				
	Fluarix Tetra		Fluarix³	
	N=1.809	N'=1.801	N=608	N'=605
	GMT (95% IC)	Tasso di Sieroconversione (95 % IC)	GMT (95 % IC)	Tasso di Sieroconversione (95 % IC)
A/H1N1	201,1 (188,1;215,1)	77,5 % (75,5;79,4)	218,4 (194,2;245,6)	77,2 % (73,6;80,5)

A/H3N2	314,7 (296,8;333,6)	71,5 % (69,3;73,5)	298,2 (268,4;331,3)	65,8 % (61,9;69,6)
B (Victoria)	404,6 (386,6;423,4)	58,1 % (55,8;60,4)	393,8 (362,7;427,6)	55,4 % (51,3;59,4)
B (Yamagata)	601,8 (573,3;631,6)	61,7 % (59,5;64,0)	386,6 (351,5;425,3)	45,6 % (41,6;49,7)

IC: Intervallo di confidenza

N = Numero di soggetti con risultati post-vaccinazione disponibili (per GMT)

N' = Numero di soggetti con risultati sia pre che post-vaccinazione disponibili (per SCR)

¹Vaccino di controllo non antinfluenzale

²Risultati dalla sub-coorte di immunogenicità

³ Il Ceppo B (Yamagata) non è incluso in Fluarix

Somministrazione concomitante con vaccini pneumococcici polisaccaridi:

Nello studio clinico D-QIV-010 che includeva 356 adulti di età ≥ 50 anni, a rischio per complicazioni delle patologie influenzali e pneumococciche, i soggetti hanno ricevuto Fluarix Tetra e il vaccino polisaccaridico pneumococcico 23-valente (PPV23) sia contemporaneamente che separatamente. Per tutti i quattro ceppi di vaccino Fluarix Tetra e i sei sierotipi pneumococcici (1, 3, 4, 7F, 14 e 19A) di PPV23 valutati nelle analisi primarie prestabilite, la risposta immunitaria non è stata inferiore tra i due gruppi di trattamento. In base alle analisi descrittive per sei sierotipi pneumococcici addizionali del vaccino (5, 6B, 9V, 18C, 19F e 23F), la risposta immunitaria è stata paragonabile tra i gruppi, con una percentuale da 91,7 a 100% e da 90,7 a 100 % dei soggetti che hanno ottenuto livelli di anticorpi sieroprotettivi contro questi sierotipi rispettivamente nel gruppo con la somministrazione separata e in quello con la somministrazione concomitante.

Somministrazione concomitante con il vaccino adiuvato contro l'herpes zoster (Shingrix):

Nello studio clinico Zoster-004, 828 adulti di età ≥ 50 anni sono stati randomizzati a ricevere 2 dosi di Shingrix a distanza di 2 mesi, somministrato alla prima dose in concomitanza (N=413) o non in concomitanza (N=415) con una dose di Fluarix Tetra. La risposta anticorpale ad ogni vaccino è stata simile sia quando somministrati in concomitanza che da soli.

Inoltre, la non inferiorità immunologica tra somministrazione concomitante e non concomitante è stata dimostrata per tutti e quattro i ceppi contenuti in Fluarix Tetra in termini di GMT in termini di GMT degli anticorpi HI

Somministrazione concomitante con il vaccino a RNA messaggero (mRNA) anti-COVID-19:

Nello studio clinico Zoster-091, 988 adulti di età ≥ 18 anni hanno ricevuto Fluarix Tetra e il vaccino di richiamo monovalente anti COVID-19 mRNA-1273 (50 microgrammi) (ceppo originale SARS-CoV-2) con somministrazione concomitante (N=498) o con somministrazione non-concomitante a distanza di due settimane (N=490). Le risposte anticorpali a ciascun vaccino sono state simili, indipendentemente dallo schema di somministrazione. La non inferiorità immunologica tra la somministrazione concomitante e non-concomitante è stata dimostrata per tutti e quattro i ceppi inclusi in Fluarix Tetra in termini di GMT degli anticorpi HI e per il vaccino di richiamo per COVID-19 mRNA-1273 in termini di GMC degli anticorpi anti proteina S.

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 acuta, tolleranza locale, tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio
Sodio fosfato dibasico dodecaidrato
Potassio fosfato monobasico
Cloruro di potassio
Cloruro di magnesio esaidrato
 α -tocoferolo succinato acido
Polisorbato 80
Ottoxinolo 10
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

1 anno

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

Conservare nel contenitore originale per proteggere dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione in siringa pre-riempita (vetro di tipo I) con tappo a stantuffo (gomma butilica), e cappuccio in gomma.

Il cappuccio e il tappo a stantuffo della siringa preriempita sono prodotti con gomma sintetica.

Confezioni da 1 e 10 con o senza aghi.

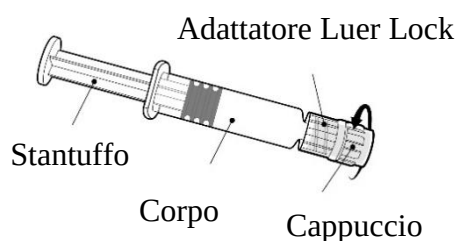
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima dell'uso si deve aspettare che il vaccino raggiunga la temperatura ambiente.

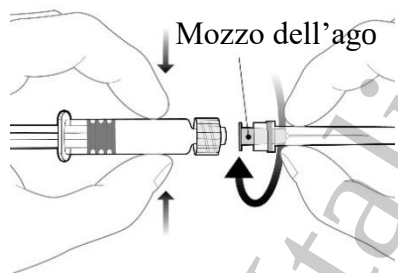
Agitare prima dell'uso. Ispezionare visivamente prima della somministrazione.

Istruzioni per la siringa pre-riempita



Tenere la siringa per il corpo, non per lo stantuffo.

Svitare il cappuccio della siringa ruotando in senso antiorario.



Per attaccare l'ago alla siringa, collegare delicatamente il mozzo dell'ago all'Adattatore Luer Lock e ruotare un quarto di giro in senso orario fino a quando se ne avverte il blocco.

Non estrarre lo stantuffo della siringa dal corpo. Se ciò accade, non somministrare il vaccino.

Smaltimento

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Rue de l'Institut, 89 B-1330 Rixensart – Belgio

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

"0,5 ml/dose sospensione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa preriempita con sistema

Luer Lock senza ago

A.I.C. n.: 043132036

"0,5 ml/dose sospensione iniettabile in siringa preriempita" 10 siringhe preriempite con sistema

Luer Lock senza ago

A.I.C. n.: 043132048

"0,5 ml/dose sospensione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa preriempita con sistema

Luer Lock con 1 ago

A.I.C. n.: 043132051

"0,5 ml/dose sospensione iniettabile in siringa preriempita" 10 siringhe preriempite con sistema

Luer Lock con 10 aghi

A.I.C. n.: 043132063

"0,5 ml/dose sospensione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa preriempita con sistema

Luer Lock con 2 aghi

A.I.C. n.: 043132075

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10 giugno 2014/06 giugno 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLUARIX sospensione iniettabile in siringa preriempita.
Vaccino antinfluenzale trivalente (virus split frammentato, inattivato).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Virus influenzali (frammentati, inattivati), dei seguenti ceppi*:

A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09 – ceppo equivalente (A/Victoria/4897/2022, IVR-238)
HA**15 microgrammi

A/Thailand/8/2022 (H3N2) – ceppo equivalente (A/Thailand/8/2022, IVR-237)
HA**15 microgrammi

B/Austria/1359417/2021– ceppo equivalente (B/Austria/1359417/2021, BVR-26)
HA**15 microgrammi

Per una dose da 0,5 ml

- * propagati in uova fertilizzate di galline provenienti da allevamenti sani
- ** emoagglutinina

Questo vaccino è conforme alle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (emisfero nord) e alle raccomandazioni dell'Unione Europea per la stagione influenzale 2024/2025.

Fluarix può contenere tracce di ovalbumina, idrocortisone, gentamicina solfato, formaldeide e sodio desossicolato, utilizzati durante il processo di produzione (vedere paragrafo 4.3).

Eccipiente(i) con effetti noti

Questo vaccino contiene non più di 0,415 mg di polisorbato 80 per dose (vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.
La sospensione si presenta incolore e lievemente opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Fluarix è indicato per l'immunizzazione attiva di adulti e bambini a partire dai 6 mesi di età per la prevenzione della malattia influenzale causata dai due sottotipi del virus dell'influenza A e da un lignaggio del virus dell'influenza B contenuti nel vaccino (vedere paragrafo 5.1).

L'uso di Fluarix deve essere basato sulle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Una dose da 0,5 ml.

Popolazione pediatrica

Bambini dai 6 mesi ai 17 anni di età: una dose da 0,5 ml.

Bambini dai 6 mesi a meno di 9 anni che non sono stati precedentemente vaccinati devono ricevere una seconda dose da 0,5 ml dopo un intervallo di almeno 4 settimane.

La sicurezza e l'efficacia di Fluarix in bambini di età inferiore ai 6 mesi non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

La somministrazione di Fluarix deve essere effettuata mediante iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide o nella parte anterolaterale della coscia (a seconda della massa muscolare).

Devono essere prese precauzioni prima della manipolazione o somministrazione del medicinale.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a qualsiasi componente che possa essere presente in tracce come ovoalbumina, idrocorticone, gentamicina solfato, formaldeide e sodio desossicolato.

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.

Prima dell'immunizzazione

È buona pratica clinica far precedere la vaccinazione da una revisione dell'anamnesi (soprattutto per quanto riguarda le precedenti vaccinazioni e l'eventuale insorgenza di eventi indesiderati) e da un esame clinico.

Come per tutti i vaccini iniettabili, un trattamento medico e una supervisione appropriati devono essere sempre prontamente disponibili in caso di un evento anafilattico dopo la somministrazione del vaccino.

La sincope (svenimento) può verificarsi in seguito, o anche prima, di qualsiasi vaccinazione, soprattutto negli adolescenti come risposta psicogena all'iniezione con ago. Questo può essere accompagnato da diversi segni neurologici come disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante il recupero. È importante che siano in atto procedure per evitare lesioni da svenimenti.

Come con altri vaccini, la vaccinazione con Fluarix deve essere posticipata nei soggetti affetti da malattia febbrile acuta grave. La presenza di un'infezione minore, come un raffreddore, non deve comportare il rinvio della vaccinazione.

Fluarix ha lo scopo di fornire protezione contro i ceppi virali con i quali è preparato il vaccino e contro i ceppi strettamente correlati. Fluarix può non essere efficace contro tutti i possibili ceppi di virus influenzale.

Come con qualsiasi vaccino, una risposta immunitaria protettiva può non essere ottenuta in tutti i soggetti vaccinati.

Precauzioni per l'uso

Fluarix non deve essere somministrato per via intravascolare.

Come con altri vaccini somministrati per via intramuscolare, Fluarix deve essere somministrato con cautela ai soggetti con trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione, poiché a seguito di una somministrazione intramuscolare a questi soggetti può verificarsi sanguinamento.

Farmaci immunosoppressori sistemici e immunodeficienza

Ci si può aspettare che nei pazienti sottoposti a trattamento immunosoppressivo o nelle persone con immunodeficienza, possa non essere indotta una risposta immunitaria adeguata.

Interferenza con i test sierologici

Dopo la vaccinazione antinfluenzale possono verificarsi test sierologici ELISA falsi positivi per l'HIV-1, l'epatite C e soprattutto l'HTLV-1. Questi risultati transitori falsi positivi possono essere dovuti a IgM cross-reattive suscitate dal vaccino. Per questo motivo, una diagnosi definitiva di infezione da HIV-1, epatite C o HTLV-1 richiede un risultato positivo da un test di conferma specifico per il virus (ad es. Western Blot o immunoblot o PCR).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (39 mg) di potassio per dose, cioè è praticamente 'senza potassio'.

Questo medicinale contiene non più di 0,415 mg di polisorbato 80 per dose. I polisorbati possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La somministrazione concomitante di vaccini è stata valutata in studi condotti con Fluarix Tetra (vaccino antinfluenzale quadrivalente).

Se Fluarix deve essere somministrato contemporaneamente a un altro vaccino iniettabile, i vaccini devono essere sempre somministrati in siti di iniezione diversi.

I dati che dimostrano che Fluarix può essere somministrato in concomitanza con altri vaccini sono disponibili per i seguenti vaccini: vaccino polisaccaridico pneumococcico (in soggetti di età pari o superiore a 50 anni), vaccino adiuvato contro l'herpes zoster (Shingrix) o vaccini contro l'acido ribonucleico messaggero (mRNA) per la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) (vedere paragrafo 5.1).

La frequenza del dolore al sito di iniezione riportata nei soggetti vaccinati in concomitanza con Fluarix Tetra e il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPV23) è simile a quella osservata con PPV23 da solo e più alta rispetto a Fluarix Tetra da solo.

L'incidenza di stanchezza, cefalea, mialgia, artralgia, sintomi gastrointestinali (inclusi nausea, vomito, diarrea e/o dolore addominale) e brividi riportati nei soggetti vaccinati in concomitanza con Fluarix Tetra e Shingrix è più alta rispetto a Fluarix Tetra da solo.

L'incidenza degli eventi avversi sollecitati riportati in soggetti vaccinati in concomitanza con Fluarix Tetra e con vaccino COVID-19 a mRNA è simile a quella osservata con il solo vaccino COVID-19 a mRNA e più alta rispetto al solo Fluarix Tetra.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I vaccini antinfluenzali inattivati, come Fluarix, possono essere somministrati in qualsiasi fase della gravidanza. Sono disponibili set di dati di sicurezza più ampi sull'uso del vaccino durante il secondo o il terzo trimestre, rispetto al primo trimestre.

La sicurezza di Fluarix quando somministrato a donne in gravidanza non è stata valutata in studi clinici.

I dati post-commercializzazione disponibili su Fluarix non indicano un aumento del rischio di esiti avversi della gravidanza.

Gli studi sugli animali con Fluarix non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva e dello sviluppo (vedere paragrafo 5.3).

I dati sulla sicurezza derivanti dall'uso a livello mondiale e dalla revisione sistematica della letteratura sui vaccini antinfluenzali stagionali inattivati somministrati durante la gravidanza non indicano un aumento del rischio di eventi avversi sul feto e sulla madre attribuibili al vaccino.

Allattamento

Non è noto se Fluarix sia escreto nel latte umano.

Non sono previsti effetti negativi sui neonati/bambini allattati al seno. Fluarix può essere somministrato durante l'allattamento.

Fertilità

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la fertilità nelle femmine.

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

Non sono stati condotti studi con Fluarix sugli effetti della capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Alcuni degli effetti menzionati nella sezione Effetti indesiderati (ad es. stanchezza o capogiro) possono temporaneamente alterare in modo lieve la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza per il Fluarix attualmente autorizzato è stato dedotto dal Fluarix precedentemente autorizzato.

Riassunto del profilo di sicurezza

Per gli adulti, la maggior parte delle reazioni sollecitate si è verificata solitamente entro i primi 2 giorni successivi alla vaccinazione, è durata 3 giorni ed è stata per lo più segnalata come di intensità da lieve a moderata.

Per i bambini di età compresa tra 6 mesi e 17 anni, la maggior parte delle reazioni sollecitate si è verificata solitamente il giorno della vaccinazione, è durata 2 giorni ed è stata per lo più segnalata come di intensità da lieve a moderata.

In tutte le fasce d'età, la reazione avversa locale più frequentemente riportata dopo la vaccinazione è stata il dolore al sito di iniezione (dal 21,5% al 52,7%).

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, le reazioni avverse generali riportate più frequentemente dopo la vaccinazione sono state stanchezza (dal 12,2% al 31,4%), cefalea (dal 9,0% al 21,9%) e mialgia (dal 12,2% al 14,3%).

Nei soggetti di età compresa tra 6 e meno di 18 anni, le reazioni avverse generali riportate più frequentemente dopo la vaccinazione sono state stanchezza (dal 10,5% al 16,7%), mialgia (dal 10,7% al 24,6%) e cefalea (dal 9,3% al 14,4%).

Nei soggetti di età compresa tra 3 e meno di 6 anni, le reazioni avverse generali riportate più frequentemente dopo la vaccinazione sono state sonnolenza (dal 7,3% al 14,8%), perdita di appetito (dal 5,5% all'8,7%) e irritabilità/capricciosità (dall'8,1% al 15,4%).

Nei soggetti di età compresa tra 6 e meno di 36 mesi, le reazioni avverse generali riportate più frequentemente dopo la vaccinazione sono state irritabilità/capricciosità (dal 19% al 30,1%), sonnolenza (dal 13,5% al 19,8%) e perdita di appetito (dal 7,5% al 18%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate sono elencate in base alle seguenti categorie di frequenza:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comune (da $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)

Raro (da $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)

Molto raro ($< 1/10\ 000$)

Dati degli studi clinici

In studi clinici controllati, Fluarix è stato somministrato a più di 24 500 soggetti di età pari o superiore a 18 anni e a più di 8 600 soggetti di età compresa tra 6 mesi e meno di 18 anni.

Sono state riportate le seguenti reazioni avverse per dose:

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza			
		Da 6 a < 36 (mesi)	da 3 a < 6 (anni)	da 6 a < 18 (anni)	≥ 18 (anni)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Perdita di appetito	Molto comune	Molto comune	N/A	N/R
Disturbi psichiatrici	Irritabilità	Molto comune	Molto comune	N/A	N/R
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	N/A	N/A	Molto comune	Molto comune

	Sonnolenza	Molto comune	Molto comune	N/A	N/R
	Capogiro	N/R	N/R	N/R	Non comune
Patologie gastrointestinali	Sintomi gastrointestinali (inclusi nausea, vomito, diarrea e/o dolore addominale)	Comune	Comune	Comune	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sudorazione	N/R	N/R	N/R	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	N/A	N/A	Molto comune	Molto comune
	Artralgia	N/A	N/A	Comune	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	N/A	N/A	Molto comune	Molto comune
	Brividi	N/A	N/A	Comune	Comune
	Febbre	Comune	Comune	Comune	Non comune
	Dolore nel sito di iniezione	Molto comune	Molto comune	Molto comune	Molto comune
	Arrossamento nel sito di iniezione	Molto comune	Molto comune	Molto comune	Comune
	Gonfiore nel sito di iniezione	Molto comune	Molto comune	Molto comune	Comune
	Indurimento nel sito di iniezione	N/R	N/R	N/R	Comune

N/A=Non richiesto in questa fascia d'età

N/R=Non segnalato

Dati post-commercializzazione

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Linfoadenopatia transitoria
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni allergiche (comprese reazioni anafilattiche)
Patologie del sistema nervoso	Raro	Neurite, encefalomielite acuta disseminata, sindrome di Guillain-Barré*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Orticaria, prurito, eritema, eruzione cutanea, angioedema
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro	Malattia simil-influenzale, malessere

*Sono state ricevute segnalazioni spontanee di sindrome di Guillain-Barré a seguito della vaccinazione con Fluarix; tuttavia, non è stata stabilita un'associazione causale tra la vaccinazione e la sindrome di Guillain-Barré.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il

sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

I dati disponibili sono insufficienti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino antinfluenzale, Codice ATC: J07BB02

Meccanismo d'azione

Fluarix fornisce un'immunizzazione attiva contro tre ceppi di virus influenzali contenuti nel vaccino.

Fluarix induce anticorpi umorali contro le emoagglutinine. Questi anticorpi neutralizzano i virus dell'influenza.

Livelli specifici di titolo degli anticorpi inibenti l'emoagglutinazione (HI) dopo la vaccinazione con vaccini a virus influenzali inattivati non sono stati correlati con la protezione dalla malattia influenzale, ma i titoli anticorpali HI sono stati utilizzati come misura dell'attività vaccinale. In alcuni studi di infezione umana controllata, titoli anticorpali HI di 1:40 sono stati associati alla protezione dalla malattia influenzale fino al 50% dei soggetti.

Si consiglia una rivaccinazione annuale perché l'immunità diminuisce durante l'anno successivo alla vaccinazione e perché i ceppi circolanti del virus dell'influenza possono cambiare di anno in anno.

Effetti farmacodinamici

I dati immunologici e le stime dell'efficacia di Fluarix sono stati valutati in studi condotti con Fluarix o con Fluarix Tetra.

Efficacia del vaccino

Efficacia nei bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi

L'efficacia di Fluarix Tetra è stata valutata nello studio clinico D-QIV-004, uno studio randomizzato, in cieco per gli osservatori, con un vaccino di controllo non antinfluenzale, condotto durante le stagioni influenzali dal 2011 al 2014. Soggetti sani di età compresa tra 6 e 35 mesi sono stati randomizzati (1:1) a ricevere Fluarix Tetra (N=6 006) o un vaccino di controllo non antinfluenzale (N=6 012). Ad essi sono state somministrate 1 dose (in caso di anamnesi di vaccinazione antinfluenzale) o 2 dosi, a distanza di circa 28 giorni l'una dall'altra.

L'efficacia di Fluarix Tetra è stata valutata per la prevenzione della sindrome influenzale A e/o B (da moderata a grave e di qualsiasi gravità), confermata con reazione a catena della polimerasi-trascrittasi inversa (RT-PCR), dovuta ad un qualsiasi ceppo d'influenza stagionale. A partire da 2 settimane dopo la vaccinazione fino alla fine della stagione influenzale (circa 6 mesi dopo), i tamponi nasali sono stati raccolti a seguito di un evento simil-influenzale e testati per l'influenza A e/o B mediante RT-PCR. Tutti i campioni positivi alla RT-PCR sono stati ulteriormente testati per verificarne la vitalità in coltura cellulare e per determinare se i ceppi virali corrispondevano a quelli del vaccino.

Fluarix Tetra ha soddisfatto i criteri predefiniti per gli obiettivi primari e secondari di efficacia del vaccino presentati nella Tabella 1.

Tabella 1: Fluarix Tetra: tassi di attacco ed efficacia del vaccino nei bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi (coorte ATP (secondo protocollo) per efficacia-tempo all'evento)

	Fluarix Tetra		Comparatore attivo ¹		Efficacia del vaccino	
	N ² =5 707		N ² =5 697			
	n ³	Tasso d'attacco (n/N) (%)	n ³	Velocità d'attacco (n/N) (%)	%	IC
Influenza di qualsiasi gravità ⁶						
Confermata con RT-PCR	344	6,03	662	11,62	49,8	41,8; 56,8 ⁴
Confermata con colture cellulari	303	5,31	602	10,57	51,2	44,1; 57,6 ⁵
Ceppi che crociano con quelli del vaccino confermati con coltura	88	1,54	216	3,79	60,1	49,1; 69,0 ⁵
Influenza ⁷ da moderata a grave						
Confermata con RT-PCR	90	1,58	242	4,25	63,2	51,8; 72,3 ⁴
Confermata con colture cellulari	79	1,38	216	3,79	63,8	53,4; 72,2 ⁵
Ceppi che crociano con quelli del vaccino confermati con coltura	20	0,35	88	1,54	77,6	64,3; 86,6 ⁵
Malattia del tratto respiratorio inferiore confermata con RT-PCR	28	0,49	61	1,07	54,0	28,9; 71,0 ⁵
Otite media acuta confermata con RT-PCR	12	0,21	28	0,49	56,6	16,7; 78,8 ⁵

IC: intervallo di confidenza

¹I bambini hanno ricevuto un vaccino non antinfluenzale di controllo adeguato all'età

²Numero di soggetti inclusi nella coorte ATP per efficacia-tempo all'evento. Questa coorte comprendeva soggetti che soddisfacevano tutti i criteri di ammissibilità, che sono stati seguiti per l'efficacia e hanno rispettato il protocollo di studio fino all'episodio.

³Numero di soggetti che hanno segnalato almeno un caso nel periodo di riferimento

⁴Intervallo di confidenza bilaterale al 97,5%

⁵Intervallo di confidenza bilaterale al 95%

⁶La malattia influenzale di qualsiasi gravità è stata definita come un episodio di malattia simil-influenzale (ILI, cioè febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ con uno dei seguenti sintomi: tosse, naso che cola, congestione nasale o respirazione difficoltosa) o come conseguenza di un' infezione da virus influenzale [otite media acuta (AOM) o malattia delle vie respiratorie inferiori (LRI)].

⁷L'influenza da moderata a grave era un sottogruppo di una qualsiasi sindrome influenzale, con uno dei seguenti sintomi: febbre $> 39^{\circ}\text{C}$, AOM diagnosticata dal medico, infezione del tratto respiratorio inferiore diagnosticata dal medico, gravi complicanze extrapolmonari diagnosticate dal medico, ricovero in unità di terapia intensiva o necessità di supplementazione di ossigeno per più di 8 ore.

Le analisi esplorative sono state condotte sulla coorte totale vaccinata, comprendente 12 018 soggetti (N=6 006 per Fluarix Tetra, N=6 012 per il controllo). Fluarix Tetra si è dimostrato efficace nella prevenzione dell'influenza da moderata a grave causata da ciascuno dei 4 ceppi (Tabella 2), anche quando c'era un mismatch antigenico significativo con 2 dei ceppi vaccinali (A/H3N2 e B/Victoria).

Tabella 2: Fluarix Tetra: tassi di attacco ed efficacia del vaccino per la malattia da moderata a grave dovuta ai sottotipi A dell'influenza e ai lignaggi B dell'influenza confermata da RT-PCR nei bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi (coorte totale vaccinata)

	Fluarix Tetra		Comparatore attivo ¹		Efficacia del vaccino	
	N ² =6 006		N ² =6 012			
Ceppo	n ³	Tasso d'attacco (n/N) (%)	n ³	Tasso d'attacco (n/N) (%)	%	IC 95%

A						
H1N1⁴	13	0,22	46	0,77	72,1	49,9; 85,5
H3N2⁵	53	0,88	112	1,86	52,7	34,8; 66,1
B						
Vittoria⁶	3	0,05	15	0,25	80,1	39,7; 95,4
Yamagata⁷	22	0,37	73	1,21	70,1	52,7; 81,9

IC: intervallo di confidenza

¹I neonati hanno ricevuto un vaccino non antinfluenzale di controllo adeguato all'età

²Numero di soggetti inclusi nella coorte totale vaccinata

³Numero di soggetti che hanno riportato almeno un caso nel periodo di riferimento

Da ⁴ a ⁷ Percentuale di ceppi antigenici corrispondenti del 84,8%, 2,6%, 14,3% e 66,6%, rispettivamente per A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria e B/Yamagata.

Inoltre, per i casi confermati da RT-PCR di qualsiasi gravità, Fluarix Tetra ha ridotto il rischio di visite dal medico di base del 47% (Rischio relativo (RR): 0,53 [IC 95%: 0,46; 0,61], ovvero 310 contro 583 visite) e al pronto soccorso del 79% (RR: 0,21 [IC 95%: 0,09; 0,47], cioè 7 contro 33 visite). L'uso di antibiotici è stato ridotto del 50% (RR: 0,50 [IC 95%: 0,42; 0,60], cioè 172 contro 341 soggetti).

Efficacia negli adulti di età pari o superiore a 18 anni

L'efficacia di Fluarix è stata valutata nello studio clinico Fluarix-US-006, uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. Lo studio ha valutato l'efficacia in 7 652 soggetti (N=5 103 per Fluarix e N=2 549 per Placebo) per prevenire i casi di influenza A e/o B confermati con coltura cellulare per i ceppi antigenicamente corrispondenti del vaccino.

I soggetti sono stati monitorati per malattie simil-influenzali successivamente confermate da coltura positiva per influenza (Tabella 3). La malattia simil-influenzale è stata definita come almeno un sintomo generale (febbre $\geq 37,8$ °C e/o mialgia) e almeno un sintomo respiratorio (tosse e/o mal di gola).

Tabella 3: Tassi di attacco ed efficacia del vaccino contro la malattia associata con evidenza di infezione da influenza A o B negli adulti di età compresa tra 18 e 64 anni (coorte totale vaccinata)

	Fluarix		Placebo		Efficacia del vaccino	
	N ¹ =5 103		N ¹ =2 549			
	n ²	Velocità d'attacco (n/N) (%)	n ²	Velocità d'attacco (n/N) (%)	%	IC 95%
Casi di influenza antigenicamente corrispondenti, confermati con coltura³	49	1,0	74	2,9	66,9	51,9; 77,4
Tutti i casi di influenza confermati con coltura (corrispondenti, non corrispondenti e non tipizzati)⁴	63	1,2	82	3,2	61,6	46,0; 72,8

IC: intervallo di confidenza

¹Numero totale di soggetti

²Numero di casi

³Non ci sono stati casi confermati con coltura corrispondenti con il vaccino di ceppi influenzali A/New Caledonia/20/1999 (H1N1) o B/Malaysia/2506/2004 con Fluarix o placebo

⁴Dei 22 casi aggiuntivi, 18 non corrispondevano e 4 non erano tipizzati; 15 dei 22 casi erano A (H3N2) (11 casi con Fluarix e 4 casi con placebo)

Dati di immunogenicità

L'immunogenicità di Fluarix Tetra è stata valutata in termini di titolo anticorpale medio geometrico HI (GMT) e tasso di sieroconversione HI (aumento di 4 volte del titolo reciproco o passaggio da non rilevabile [< 10] a un titolo reciproco di ≥ 40) al giorno 28 (bambini) o al giorno 21 (adulti) dopo l'ultima dose.

Immunogenicità nei bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi

Nello studio D-QIV-004, la valutazione è stata eseguita in una sottocoorte di 1 332 bambini (753 nel gruppo Fluarix Tetra e 579 nel gruppo di controllo). I risultati sono presentati nella Tabella 4.

Tabella 4: GMT post-vaccinazione e tassi di sieroconversione nei bambini (6-35 mesi) (secondo la coorte del protocollo)

	Fluarix Tetra		Controllo ³	
	N ¹ =750-753	N ² =742-746	N ¹ =578-579	N ² =566-568
	GMT ⁴ (IC 95%)	Tasso di sieroconversione ² (IC 95%)	GMT ⁴ (IC 95%)	Tasso di sieroconversione ⁴ (IC 95%)
A/H1N1	165,3 (148,6; 183,8)	80,2 % (77,2; 83,0)	12,6 (11,1; 14,3)	3,5 % (2,2; 5,4)
A/H3N2	132,1 (119,1; 146,5)	68,8 % (65,3; 72,1)	14,7 (12,9; 16,7)	4,2 % (2,7; 6,2)
B (Victoria)	92,6 (82,3; 104,1)	69,3 % (65,8; 72,6)	9,2 (8,4; 10,1)	0,9 % (0,3; 2,0)
B (Yamagata)	121,4 (110,1; 133,8)	81,2 % (78,2; 84,0)	7,6 (7,0; 8,3)	2,3 % (1,2; 3,9)

IC: intervallo di confidenza

¹Numero di soggetti con risultati post-vaccinazione disponibili (per GMT)

²Numero di soggetti con risultati sia pre che post-vaccinazione disponibili (per SCR)

³ Vaccino di controllo non anti-influenzale

⁴Risultati della sottocoorte di immunogenicità

L'effetto della schedula primaria a 2 dosi nello studio D-QIV-004 è stato misurato valutando la risposta immunitaria dopo la rivaccinazione un anno dopo con 1 dose di Fluarix Tetra nello studio D-QIV-009. Questo studio ha dimostrato che 7 giorni dopo la vaccinazione, la memoria immunitaria nei bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi era stata suscitata per tutti e quattro i ceppi vaccinali.

Immunogenicità nei bambini di età compresa tra 3 anni e meno di 18 anni

In uno studio di fase III, in doppio cieco (D-QIV-003), i bambini sono stati randomizzati a ricevere 1 o 2 dosi (a seconda dell'anamnesi della vaccinazione antinfluenzale) di Fluarix (N=818) o Fluarix Tetra (N=791). Le risposte immunitarie suscitate da Fluarix e Fluarix Tetra sono presentate nella Tabella 5.

Tabella 5: GMT post-vaccinazione e tassi di sieroconversione nei bambini (da 3 a < 18 anni) (secondo la coorte del protocollo)

	Fluarix ³		Fluarix Tetra	
	N ¹ =818	N ² =818	N ¹ =791	N ² =790
	GMT (IC 95%)	Tasso di sieroconversione (IC 95%)	GMT (IC 95%)	Tasso di sieroconversione (IC 95%)
A/H1N1	433,2 (401,0; 468,0)	89,9 % (87,6; 91,8)	386,2 (357,3; 417,4)	91,4 % (89,2; 93,3)
A/H3N2	227,3 (213,3; 242,3)	70,7 % (67,4; 73,8)	228,8 (215,0; 243,4)	72,3 % (69,0; 75,4)

B (Victoria)	245,6 (229,2; 263,2)	68,5 % (65,2; 71,6)	244,2 (227,5; 262,1)	70,0 % (66,7; 73,2)
B (Yamagata)	224,7 (207,9; 242,9)	37,0 % (33,7; 40,5)	569,6 (533,6; 608,1)	72,5 % (69,3; 75,6)

IC: Intervallo di confidenza

¹Numero di soggetti con risultati post-vaccinazione disponibili (per GMT)

²Numero di soggetti con risultati sia pre che post-vaccinazione disponibili (per SCR)

³Il ceppo B (Yamagata) non è stato incluso in Fluarix

Immunogenicità negli adulti di età pari o superiore a 18 anni

In uno studio di fase III, randomizzato, parzialmente in cieco (D-QIV-008), circa 600 soggetti hanno ricevuto 1 dose di Fluarix e circa 1 800 soggetti hanno ricevuto 1 dose di Fluarix Tetra. Le risposte immunitarie suscitate da Fluarix e Fluarix Tetra sono presentate nella Tabella 6.

Tabella 6: GMT post-vaccinazione e tassi di sieroconversione negli adulti di età pari o superiore a 18 anni (secondo la coorte del protocollo)

	Fluarix ³		Fluarix Tetra	
	N ¹ =608	N ² =605	N ¹ =1 809	N ² =1 801
	GMT (IC 95%)	Tasso di sierconversione (IC 95%)	GMT (IC 95%)	Tasso di sierconversione (IC 95%)
A/H1N1	218,4 (194,2; 245,6)	77,2 % (73,6; 80,5)	201,1 (188,1; 215,1)	77,5 % (75,5; 79,4)
A/H3N2	298,2 (268,4; 331,3)	65,8 % (61,9; 69,6)	314,7 (296,8; 333,6)	71,5 % (69,3; 73,5)
B (Victoria)	393,8 (362,7; 427,6)	55,4 % (51,3; 59,4)	404,6 (386,6; 423,4)	58,1 % (55,8; 60,4)
B (Yamagata)	386,6 (351,5; 425,3)	45,6 % (41,6; 49,7)	601,8 (573,3; 631,6)	61,7 % (59,5; 64,0)

IC: Intervallo di Confidenza

¹Numero di soggetti con risultati post-vaccinazione disponibili (per GMT)

²Numero di soggetti con risultati sia pre che post-vaccinazione disponibili (per SCR)

³Il ceppo B (Yamagata) non è stato incluso in Fluarix

Somministrazione concomitante

Somministrazione concomitante con vaccini antipneumococcici

Nello studio clinico D-QIV-010 che ha coinvolto 356 adulti di età ≥ 50 anni a rischio di complicanze delle malattie influenzali e pneumococciche, i soggetti hanno ricevuto Fluarix Tetra e il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPV23) in concomitanza o non in concomitanza. Per tutti e quattro i ceppi di vaccino Fluarix Tetra e i sei sierotipi pneumococcici (1, 3, 4, 7F, 14 e 19A) in PPV23 valutati nell'analisi primaria pre-specificata, la risposta immunitaria non è stata inferiore tra i due gruppi di trattamento.

La non inferiorità immunologica è stata dimostrata sulla base dei dati pubblicati per tutti e 3 i ceppi di Fluarix e per tutti i sierotipi del vaccino pneumococcico coniugato 13-valente (PCV13) negli adulti di età compresa tra 50 e 59 anni, nonché per 2 dei 3 ceppi di Fluarix e 12 dei 13 sierotipi di PCV13 negli adulti di età > 65 anni. Una risposta immunitaria inferiore ad alcuni sierotipi pneumococcici è stata osservata quando PCV13 è stato somministrato in concomitanza con Fluarix rispetto alla somministrazione non concomitante, tuttavia la rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Somministrazione concomitante con vaccino adiuvato contro l'herpes zoster (Shingrix)

Nello studio clinico Zoster-004, 828 adulti di età ≥ 50 anni sono stati randomizzati a ricevere 2 dosi di Shingrix a distanza di 2 mesi, somministrate in concomitanza alla prima dose (N=413) o in modo non concomitante (N=415) con una dose di Fluarix Tetra. La non inferiorità immunologica tra somministrazione concomitante e non concomitante è stata dimostrata per tutti e quattro i ceppi inclusi in Fluarix Tetra in termini di GMT di anticorpi HI.

Somministrazione concomitante con il vaccino mRNA COVID-19

Nello studio clinico Zoster-091, 988 adulti di età ≥ 18 anni hanno ricevuto Fluarix Tetra e il vaccino monovalente COVID-19 mRNA-1273 booster (50 microgrammi) (ceppo originale di SARS-CoV-2) in concomitanza (N=498) o non in modo non concomitante, somministrato a due settimane di distanza (N=490). La non inferiorità immunologica tra somministrazione concomitante e non concomitante è stata dimostrata per tutti e quattro i ceppi inclusi in Fluarix Tetra in termini di GMT di anticorpi HI e per il vaccino di richiamo COVID-19 mRNA-1273 in termini di GMC di anticorpi anti-proteina S.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali sulla sicurezza.

Lo studio sulla riproduzione e lo sviluppo con Fluarix non ha rivelato effetti correlati al vaccino sulla fertilità femminile, sulla gravidanza o sullo sviluppo embrio-fetale o della prole.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio
Sodio fosfato dibasico dodecaidrato
Potassio fosfato monobasico
Cloruro di potassio
Cloruro di magnesio esaidrato
 α -tocoferolo succinato acido
Polisorbato 80
Ottoxinolo 10
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

1 anno

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

I dati di stabilità indicano che Fluarix rimane stabile a temperature fino a 25 °C per 72 ore. Se non viene utilizzato alla fine di questo periodo, il vaccino deve essere eliminato. Questi dati hanno lo scopo di guidare gli operatori sanitari solo in caso di escursione temporanea della temperatura.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione in una siringa preriempita (vetro di tipo I) con tappo a stantuffo (gomma butilica) e con cappuccio protettivo in gomma.

Il cappuccio protettivo e il tappo a stantuffo in gomma della siringa preriempita sono prodotti con gomma sintetica.

Confezioni da 1 e 10 pezzi, con o senza aghi.

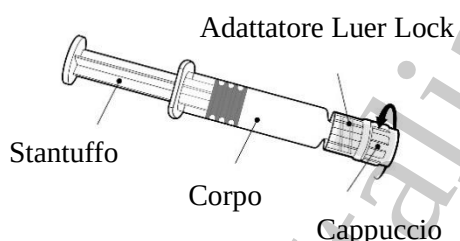
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione, i vaccini devono essere ispezionati visivamente per verificare la presenza di particelle estranee e/o variazioni di aspetti fisici. Prima dell'uso, il vaccino deve essere ben agitato per ottenere un liquido incolore e leggermente opalescente. Scartare se il contenuto appare diverso.

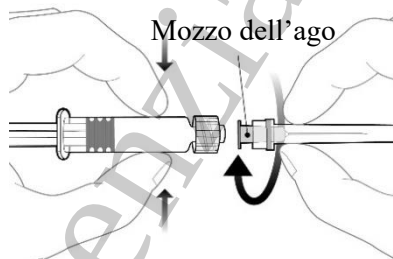
L'intero contenuto della siringa deve essere iniettato.

Istruzioni per la siringa pre-riempita



Tenere la siringa per il corpo, non per lo stantuffo.

Svitare il cappuccio della siringa ruotando in senso antiorario.



Per attaccare l'ago alla siringa, collegare il mozzo dell'ago all'Adattatore Luer Lock e ruotare di un quarto di giro in senso orario fino a quando se ne avverte il blocco.

Non estrarre lo stantuffo della siringa dal corpo. Se ciò accade, non somministrare il vaccino.

Smaltimento

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

GlaxoSmithKline S.p.A. – Viale dell'Agricoltura, 7 - 37135 Verona, Italia.

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

051402016 - "SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 1 SIRINGA PRERIEMPITA IN VETRO DA 0,5 ML CON AGO
051402028 - "SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 10 SIRINGHE PRERIEMPITE IN VETRO DA 0,5 ML CON AGO
051402030 - "SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 1 SIRINGA PRERIEMPITA IN VETRO DA 0,5 ML CON 2 AGHI
051402042 - "SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 1 SIRINGA PRERIEMPITA IN VETRO DA 0,5 ML SENZA AGO
051402055 - "SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 10 SIRINGHE PRERIEMPITE IN VETRO DA 0,5 ML SENZA AGO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}>
<Data del rinnovo più recente: {GG mese AAAA}>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{GG mese AAAA}>

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Italiana del Farmaco