

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09-ceppo equivalente (A/Delaware/55/2019 CVR-45)
15 microgrammi HA**
A/Darwin/6/2021 (H3N2)-ceppo equivalente (A/Darwin/11/2021, wild type) 15 microgrammi HA**
B/Austria/1359417/2021-ceppo equivalente (B/Singapore/WUH4618/2021, wild type)
15 microgrammi HA**
B/Phuket/3073/2013-ceppo equivalente (B/Singapore/INFTT-16-0610/2016, wild type)
15 microgrammi HA**

per una dose da 0,5 ml

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

Il vaccino è conforme alla raccomandazione dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) (emisfero settentrionale) e alla decisione EU per la STAGIONE 2022/2023.

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi dell'influenza negli adulti e nei bambini a partire dall'età di 2 anni.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e bambini da 2 anni d'età:

<u>Gruppo di età</u>	<u>Dose</u>	<u>Schema</u>
Da 2 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.

La sicurezza e l'efficacia di Flucelvax Tetra nei bambini dalla nascita a un'età inferiore a 2 anni non sono state stabilite.

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.

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

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

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

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I vaccini antinfluenzali inattivati, come Flucelvax Tetra, 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 Flucelvax Tetra 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.

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

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

Elenco delle reazioni avverse in forma tabellare

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

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Non nota³
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni allergiche o da ipersensibilità immediata, incluso lo shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Perdita dell'appetito		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ¹			Parestesia
Patologie gastrointestinali		Nausea, Diarrea, Vomito ²		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Reazioni cutanee generalizzate 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 ¹ , 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 2 e meno di 18 anni)

La sicurezza di Flucelvax Tetra nei bambini di età compresa tra 2 e meno di 18 anni è stata valutata in due studi clinici, V130_03 e V130_12. Nello studio randomizzato e controllato V130_03, 1.159 soggetti pediatrici hanno ricevuto Flucelvax Tetra (584 soggetti di età compresa tra 9 e < 18 anni; 575 soggetti di età compresa tra 4 e < 9 anni). I bambini di età compresa tra 9 e meno di 18 anni hanno ricevuto una dose singola di Flucelvax Tetra. I bambini di età compresa tra 4 e meno di

9 anni hanno ricevuto una o due dosi (a distanza di 4 settimane) di Flucelvax Tetra in base all'anamnesi relativa alle precedenti vaccinazioni antinfluenzali del soggetto. In questo gruppo d'età, 235 soggetti pediatrici hanno ricevuto una dose e 340 soggetti hanno ricevuto due dosi. In questo studio clinico, nei soggetti che hanno ricevuto Flucelvax Tetra e in quelli che hanno ricevuto il comparatore, il vaccino antinfluenzale trivalente prodotto in cellule di mammifero, sono state segnalate percentuali simili di reazioni avverse sollecitate locali e sistemiche.

Nello studio multinazionale, randomizzato, con osservatore cieco V130_12, la popolazione valutabile ai fini della sicurezza includeva un totale di 2255 bambini di età compresa tra 2 e meno di 18 anni che hanno ricevuto Flucelvax Tetra (580 soggetti di età compresa tra 2 e < 6 anni; 564 soggetti di età compresa tra 6 e < 9 anni; 1111 soggetti di età compresa tra 9 e < 18 anni). I bambini di età compresa tra 9 e meno di 18 anni hanno ricevuto una dose singola di Flucelvax Tetra. I bambini di età compresa tra 2 e meno di 9 anni hanno ricevuto una o due dosi (a distanza di 28 giorni) di Flucelvax Tetra in base all'anamnesi relativa alle precedenti vaccinazioni antinfluenzali del soggetto.

Le reazioni avverse locali e sistemiche più comuni segnalate in entrambi gli studi sono descritte in basso per ogni sottogruppo pediatrico.

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

Le reazioni avverse locali e sistemiche più comuni ($\geq 10\%$) dopo qualsiasi vaccinazione nei bambini di età compresa tra 6 e meno di 9 anni sono state dolore nella sede d'iniezione (61%), eritema nella sede d'iniezione (25%), indurimento nella sede d'iniezione (19%), affaticamento (16%), cefalea (16%) ed ecchimosi nella sede d'iniezione (11%).

Le reazioni avverse locali e sistemiche più comuni ($\geq 10\%$) dopo qualsiasi vaccinazione nei bambini di età compresa tra 2 e meno di 6 anni sono state sensibilità eccessiva nella sede d'iniezione (54%), eritema nella sede d'iniezione (23%), sonnolenza (21%), irritabilità (19%), indurimento nella sede d'iniezione (15%), cambiamenti delle abitudini alimentari (14%) ed ecchimosi nella sede d'iniezione (11%).

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 Flucelvax Tetra, 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 delle reazioni avverse nei bambini di età compresa tra 2 e meno di 18 anni in questi studi clinici è descritta nella tabella 2 in basso.

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza		
		Da 2 a < 9 anni		Da 9 a < 18 anni
		Da 2 a < 6 ¹	Da 6 a < 9	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Perdita dell'appetito	N/A	Molto comune	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	N/A	Molto comune	Molto comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune	Comune	Comune
	Nausea	N/A	Comune	Comune
	Vomito	Comune	Comune	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia ²	N/A	Molto comune	Molto comune
	Artralgia	N/A	Comune	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolorabilità in sede di iniezione	Molto comune	N/A	N/A
	Dolore in sede di iniezione	N/A	Molto comune	Molto comune
	Eritema in sede di iniezione	Molto comune	Molto comune	Molto comune
	Indurimento in sede di iniezione	Molto comune	Molto comune	Molto comune
	Ecchimosi in sede di iniezione	Molto comune	Molto comune	Comune
	Sonnolenza	Molto comune	N/A	N/A
	Irritabilità	Molto comune	N/A	N/A
	Stanchezza	N/A	Molto comune	Molto comune
	Cambiamento delle abitudini alimentari	Molto comune	N/A	N/A
	Brividi/Tremori	Comune	Comune	Comune
	Febbre ($\geq 38^{\circ}$ C)	Comune	Comune	Comune

¹ La fascia d'età più bassa nello studio V130_03 era quella compresa tra 4 e < 6 anni

² Mialgia segnalata con frequenza comune (3% e 6%) nei bambini di età compresa tra 6 e < 9 e tra 9 e < 18 anni, rispettivamente, nello studio V130_12

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sul sovradosaggio di Flucelvax Tetra.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino antinfluenzale. Codice ATC: J07BB02

Meccanismo d'azione

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

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

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

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

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

Effetti farmacodinamici

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

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

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

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

Le analisi per sottogruppi di età nei soggetti di età compresa tra 18 e meno di 65 anni e nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni hanno confermato che le risposte anticorpali HI (GMT e differenze nelle percentuali di sier conversione nel gruppo del vaccino) soddisfacevano i criteri di non inferiorità

immunogenica 3 settimane dopo la vaccinazione per tutti e 4 i ceppi influenzali in entrambi i gruppi d'età.

I dati di non inferiorità sono riassunti nella tabella 3.

Tabella 3: Non inferiorità di Flucelvax Tetra in confronto a TIVc negli adulti di età pari o superiore a 18 anni – Set di analisi per protocollo (V130_01)

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

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

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

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

Grassetto = criterio di non inferiorità soddisfatto.

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

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

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

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

confronti di ceppi influenzali corrispondenti a quelli del vaccino, nei confronti di tutti i ceppi di virus influenzali e nei confronti di singoli sottotipi di virus influenzali (tabella 4).

Tabella 4: Efficacia comparativa del vaccino TIVc vs. placebo nei confronti dell'influenza confermata tramite coltura per sottotipo di virus influenzale (V58P13)

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

* Intervalli di confidenza unilaterali simultanei al 97,5% per l'efficacia di ciascun vaccino antinfluenzale in confronto al placebo in base agli intervalli di confidenza corretti secondo Sidak per i due rischi relativi.

Efficacia del vaccino = (1 – rischio relativo) x 100%;

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

Popolazione pediatrica

Immunogenicità di Flucelvax Tetra nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 4 e meno di 18 anni

L'immunogenicità di Flucelvax Tetra 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 Flucelvax Tetra (N = 1.159) o una delle due formulazioni del comparatore, un vaccino antinfluenzale trivalente prodotto in cellule di mammifero (TIVc) [TIV1c (N = 593) o TIV2c (N = 580)]. La risposta immunitaria a ciascuno degli antigeni del vaccino è stata determinata 21 giorni dopo la vaccinazione.

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

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

evidenza di interferenza immunologica nei confronti di altri ceppi inclusi nel vaccino a seguito dell'aggiunta del secondo ceppo di influenza B.

I dati di immunogenicità nei soggetti di età compresa tra 4 e meno di 18 anni sono riassunti nella tabella 5.

Tabella 5: GMT e percentuali di sieroconversione (con IC 95%) in soggetti di età compresa tra 4 e < 18 anni, 3 settimane dopo la vaccinazione con Flucelvax Tetra o TIV1c/TIV2c – Set per protocollo (V130_03)

		Flucelvax Tetra	TIV1c/TIV2c^a
A/H1N1		N = 1014	N = 510
	GMT (IC 95%)	1090 (1027-1157)	1125 (1034-1224)
	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 = 1013	N = 510
	GMT (IC 95%)	155 (146-165)	154 (141-168)
	Percentuale di sieroconversione^b	66% (63-69)	66% (62-70)
B2		N = 1009	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 ≥ 1:40, oppure con titolo HI prevaccinazione ≥ 1:10 e aumento di almeno 4 volte del titolo anticorpale HI post-vaccinazione.

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

Efficacia clinica di Flucelvax Tetra nella popolazione pediatrica di età compresa tra 2 e meno di 18 anni

L'efficacia assoluta di Flucelvax Tetra è stata valutata in bambini di età compresa tra 2 e meno di 18 anni nello studio V130_12. Si trattava di 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 4514 soggetti per ricevere 0,5 ml di Flucelvax Tetra o un comparatore non antinfluenzale 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 di Flucelvax Tetra 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 6).

Tabella 6: 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 1	Numero di casi di influenza	Tasso di attacco (%)	Efficacia del vaccino (EV)	
				%	IC 95% della EV
Influenza confermata tramite RT-PCR o coltura					
Flucelvax Tetra	2257	175	7,8	54,63	45,67; 62,12
Comparatore non antinfluenzale	2252	364	16,2	-	-
Influenza confermata tramite coltura					
Flucelvax Tetra	2257	115	5,1	60,81	51,30; 68,46
Comparatore non antinfluenzale	2252	279	12,4	-	-
Influenza confermata tramite coltura dovuta a virus antigenicamente corrispondenti					
Flucelvax Tetra	2257	90	4,0	63,64	53,64; 71,48
Comparatore non antinfluenzale	2252	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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Potassio cloruro
Magnesio cloruro esaidrato
Sodio fosfato dibasico diidrato
Potassio fosfato monobasico
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

12 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Confezione da 1 siringa preriempita, con o senza ago.

Confezione da 10 siringhe preriempite, con o senza aghi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/18/1326/001
EU/1/18/1326/002
EU/1/18/1326/003
EU/1/18/1326/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 dicembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

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

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

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

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

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

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105BJ 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 dei medicinali.

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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