

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

A/ Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 – ceppo equivalente (A/ Victoria/2570/2019, IVR-215)
HA**15 microgrammi

A/ Cambodia/e0826360/2020 (H3N2) – ceppo equivalente (A/ Tasmania/503/2020, IVR-221)
HA**15 microgrammi

B/Washington/02/2019 – ceppo equivalente (B/Washington/02/2019, 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 2021/2022.

Eccipienti con effetti noti

Questo prodotto contiene approssimativamente 3,75 mg di cloruro di sodio e approssimativamente 1,3 mg di sodio fosfato dibasico dodecaidrato per dose (vedere paragrafo 4.4.).

Questo prodotto contiene approssimativamente 0,2 mg di potassio fosfato monobasico e approssimativamente 0,1 mg di cloruro di potassio per dose (vedere paragrafo 4.4.).

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).

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: 0,5 ml

Popolazione pediatrica

Bambini a partire da 6 mesi in poi: 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 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.

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

Questo medicinale contiene meno di 1mmol (39mg) 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) (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 influenzale 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 e brividi riportata in soggetti vaccinati allo stesso momento con Fluarix Tetra e Shingrix è simile a quella osservata con Shingrix somministrato da solo, e più elevata di quella osservata con Fluarix Tetra somministrato da solo.

In seguito alla vaccinazione influenzale 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 influenzali 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 influenzali 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 influenzale 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 condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Dolore al sito d'iniezione, affaticamento
	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 anti-influenzale (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	N/R	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 e condizioni relative alla sede di somministrazione	Febbre ($\geq 38,0$ °C)	Comune	Comune	Comune
	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	N/R	Non comune	Non comune
	Indurimento del sito d'iniezione ²	N/A	Comune	Comune

N/A = Non sollecitato in questo gruppo di età

N/R = Non riportato

¹riportato come reazione avversa non sollecitata

²riportato nei precedenti studi clinici di Fluarix

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, encefalomielite 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 influenzale - 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 anti-influenzale, 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 anti-influenzale (N = 6.012). Ad essi è stata somministrata 1 dose (nel caso di storia di vaccinazione influenzale) 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	34 4	6,03	5.697	662	11,62	49,8	41,8; 56,8 ⁴
Confermata con colture cellulari	5.707	30 3	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 anti-influenzale 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%.

La malattia influenzale di qualsiasi gravità è stata definita come un episodio di malattia simil-influenzale (ILI ovvero febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 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 $>39^{\circ}\text{C}$, 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)

Ceppo	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) (%)	%	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

¹Neonati che hanno ricevuto un vaccino di controllo non anti-influenzale 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 ⁷La 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 7600 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 cellulari⁴						
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)⁵						
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

⁴Non 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

⁵Dei 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)

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 aggiuntivo 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 di età (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)
---------------------	------------------------	-------------------	------------------------	-------------------

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 anti-influenzale

²Risultati dalla sub-coorte di immunogenicità

³Il 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 e di titoli anticorpali HI.

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
Ottoxino 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 preriempita (vetro tipo I) con tappo a stantuffo (gomma butilica grigia) e un cappuccio di protezione (gomma di tipo I di bromobutile e polisoprene sintetico) con o senza aghi nelle seguenti confezioni:

- con 1 ago: confezioni da 1 o 10
- con 2 aghi: confezioni da 1
- senza aghi: confezioni da 1 o 10

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.

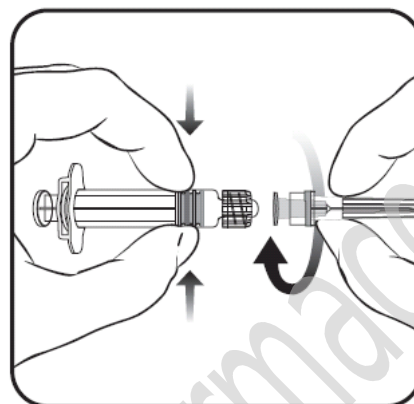
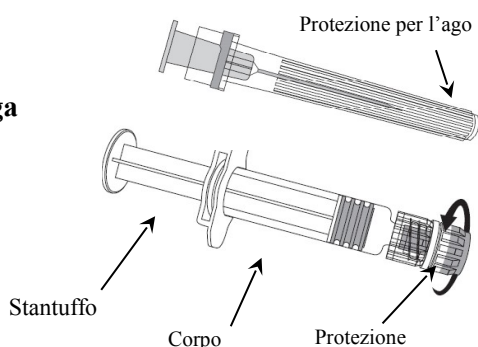
Agitare prima dell'uso. Ispezionare visivamente prima della somministrazione.

Istruzioni per la somministrazione del vaccino in siringa preriempita

Per attaccare l'ago alla siringa, fare riferimento al disegno riportato di seguito.

Ago

Siringa



1. Tenendo il corpo della siringa in una mano (evitare di tenere lo stantuffo della siringa), svitare il tappo della siringa ruotandolo in senso antiorario.
2. Per connettere l'ago alla siringa, ruotare in senso orario l'ago nella siringa fino a quando si blocca (vedere la figura).
3. Rimuovere la protezione dell'ago, operazione che in qualche occasione può risultare un po' difficoltosa.
4. 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

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 senza ago

A.I.C. n.: 043132036

"0,5 ml/dose sospensione iniettabile in siringa preriempita" 10 siringhe preriempite senza ago

A.I.C. n.: 043132048

"0,5 ml/dose sospensione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa preriempita con 1 ago

A.I.C. n.: 043132051

"0,5 ml/dose sospensione iniettabile in siringa preriempita" 10 siringhe preriempite con 10 aghi

A.I.C. n.: 043132063

"0,5 ml/dose sospensione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa preriempita 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

Agenzia Italiana del Farmaco