

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Optaflu sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino influenzale (antigene di superficie, inattivato, prodotto in colture cellulari)

(stagione 2015/2016)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 – ceppo equivalente (A/Brisbane/10/2010, wild type)	15 microgrammi HA**
A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) – ceppo equivalente (A/South Australia/55/2014, wild type)	15 microgrammi HA**
B/Phuket/3073/2013 – ceppo equivalente (B/Utah/9/2014, wild type)	15 microgrammi HA** per una dose da 0,5 ml

.....
* propagato in cellule di rene canino Madin Darby (MDCK)
** emoagglutinina

Il vaccino è conforme alla raccomandazione OMS (emisfero settentrionale) e alla decisione EU per la stagione 2015/2016.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.
Da limpida a leggermente opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi dell'influenza negli adulti, in particolare in soggetti a maggior rischio di complicazioni associate.

Optaflu deve essere usato in conformità con le linee guida ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti di età pari o superiore a 18 anni:
una dose di 0,5 ml

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Optaflu nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non vi sono dati disponibili. Pertanto Optaflu non è raccomandato per l'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere effettuata tramite iniezione intramuscolare nel muscolo deltoide.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
L'immunizzazione deve essere rinviata in pazienti con malattia febbrile o infezione acuta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come per tutti i vaccini iniettabili, 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.

Non somministrare in nessun caso Optaflu per via endovenosa.

A seguito, o anche prima, di qualsiasi vaccinazione, può verificarsi sincope (svenimento) come risposta psicogena all'iniezione con ago. Questo fenomeno può essere accompagnato da vari disturbi neurologici come disturbi transitori della vista, parestesie e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. E' importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare infortuni causati dallo svenimento.

Nei pazienti con immunosoppressione endogena o iatrogena la risposta anticorpale può essere insufficiente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Optaflu può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini. In tal caso, i vaccini devono essere iniettati in arti differenti. Si deve considerare che le reazioni avverse possono essere potenziate. La risposta immunologica può essere ridotta se il paziente è sottoposto ad un trattamento immunosoppressivo.

Dopo la vaccinazione influenzale, si possono ottenere risultati falsi positivi ai test sierologici condotti con il metodo ELISA per il rilevamento di anticorpi diretti contro i virus di immunodeficienza umana-1 (HIV-1), epatite C e soprattutto HTLV-1. In questi casi la tecnica di Western Blot è negativa. Questi risultati transitori falsi positivi possono essere dovuti alla produzione di IgM in risposta al vaccino.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

La sicurezza di Optaflu durante la gravidanza e l'allattamento non è stata valutata in studi clinici.

Gravidanza

In generale i dati relativi alle vaccinazioni influenzali in donne in gravidanza non indicano esiti avversi a carico del feto e della madre attribuibili al vaccino. Gli studi sugli animali non mostrano una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3 - Dati preclinici di sicurezza). L'uso di Optaflu può essere preso in considerazione a partire dal secondo trimestre di gravidanza. In caso di donne in gravidanza con condizioni mediche che aumentino il rischio di complicanze derivanti dall'influenza, la somministrazione del vaccino è raccomandata, a prescindere dalla fase della gravidanza.

Allattamento

Non sono disponibili dati riguardo l'uso di Optaflu durante l'allattamento. Non si ritiene che Optaflu possa causare effetti su neonati/lattanti. Optaflu può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità umana. I dati sugli animali non hanno mostrato effetti sulla fertilità femminile (vedere paragrafo 5.3). Gli effetti sulla fertilità maschile negli animali non sono stati valutati (vedere paragrafo 5.3).

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

Optaflu altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a) Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Optaflu è stata valutata in sette studi clinici randomizzati, con controllo attivo, eseguiti nell'ambito del programma di sviluppo. Complessivamente sono state somministrate 7253 dosi singole di Optaflu a 6180 adulti di età compresa tra 18 e 60 anni e 1073 anziani (di età pari o superiore a 61 anni). La sicurezza e la reattogenicità sono state valutate in tutti i soggetti durante le prime 3 settimane successive alla vaccinazione, e i dati sugli eventi avversi gravi sono stati raccolti in circa 6700 soggetti vaccinati, durante sei mesi di follow-up.

b) Riassunto delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla frequenza:

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 ($< 1/10.000$)

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

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Sono state osservate le seguenti reazioni avverse:

Tabella 1: Frequenza negli adulti (di età compresa tra 18 60 anni)

Classificazione per sistemi ed organi	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 $< 1/10.000$	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema nervoso	- Cefalea*				- Disturbi neurologici, come sindrome di Guillain Barré, encefalomielite e neurite	- Parestesia

Classificazione per sistemi ed organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Molto raro <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie vascolari					- Vasculite, con possibile coinvolgimento renale transitorio	
Disturbi del sistema immunitario					- Reazioni allergiche, che in casi molto rari provocano shock	- Angioedema
Patologie del sistema emolinfopoietico					- Linfoadenopatia locale	- Trombocitopenia**
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	- Mialgia*	- Artralgia*				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	- Eritema*, - Dolore in sede di iniezione*, - Malessere*, - Affaticamento*	- Gonfiore*, - Ecchimosi*, - Indurimento*, - Febbre superiore a 38,0°C*, - Tremori/brividi*, - Patologie gastrointestinali come dolore addominale, diarrea o dispepsia*			- Febbre superiore a 39,0°C	- Gonfiore esteso dell'arto in cui è stata eseguita l'iniezione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		- Sudorazione*			- Reazioni cutanee generalizzate, ivi inclusi prurito, orticaria o rash non-specifico	

* Queste reazioni scompaiono generalmente entro 1-2 giorni senza trattamento.

** Trombocitopenia (alcuni rarissimi casi erano gravi con conte piastriniche inferiori a 5000 per mm³)

Negli anziani sono state osservate frequenze simili, con l'eccezione di mialgia, cefalea e dolore in sede di iniezione che sono stati classificati come "comuni". I tassi di incidenza relativi a dolore moderato o intenso dopo vaccinazione con Optaflu sono simili a quelli di altri vaccini influenzali derivati dalle uova; tuttavia con Optaflu è stato osservato nel sottogruppo di soggetti anziani vaccinati, un leggero aumento di rischio relativo a dolore lieve e di breve durata nel sito di iniezione (8% in confronto al 6% dei vaccini derivati dalle uova).

Sorveglianza post-marketing:

Fino a oggi l'esperienza post-marketing relativa a Optaflu è limitata.

Le seguenti reazioni avverse aggiuntive sono state segnalate nella sorveglianza post-marketing con vaccini trivalenti stagionali a base di uova.

Disturbi del sistema nervoso:

Nevralgia, convulsioni, convulsioni febbrili.

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 stati segnalati casi di sovradosaggio di Optaflu.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino influenzale. Codice ATC: J07BB02

Efficacia nei confronti dell'influenza confermata da coltura

Per valutare l'efficacia e la sicurezza cliniche di Optaflu nella stagione influenzale 2007-2008 è stato condotto, in pazienti adulti di età compresa tra 18 e 49 anni, uno studio internazionale (Stati Uniti, Finlandia e Polonia), randomizzato, in cieco per l'osservatore, controllato con placebo. Sono stati arruolati complessivamente 11.404 soggetti per ricevere Optaflu (N=3828), Agrippal (N=3676) o placebo (N=3900) in rapporto 1:1:1. Nell'ambito della popolazione generale arruolata per lo studio, l'età media era di 33 anni, il 55% dei soggetti era costituito da donne, l'84% da caucasici, il 7% da neri, il 7% da ispanici e il 2% da altre origini etniche.

L'efficacia clinica di Optaflu è stata definita come la capacità di prevenire la malattia influenzale sintomatica confermata da coltura in laboratorio, causata da virus antigenicamente corrispondenti a quelli inclusi nel vaccino, confrontata con il placebo. I casi di influenza sono stati identificati con la sorveglianza attiva e passiva della malattia simil-influenzale (ILI). L'ILI viene definita, sulla base dei criteri indicati dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC), come febbre (temperatura orale $\geq 38^{\circ}\text{C}$) e tosse o dolore alla gola. Dopo un episodio di ILI venivano prelevati tamponi naso-faringei da analizzare. È stata valutata l'efficacia del vaccino nei confronti dei ceppi virali influenzali inclusi nel vaccino, nei confronti di tutti i ceppi virali influenzali e nei confronti dei singoli sottotipi virali influenzali (Tabelle 2 e 3).

Tabella 2: Efficacia del vaccino nei confronti dell'influenza confermata da coltura

	Numero di soggetti per protocollo	Numero di soggetti con influenza	Tasso di attacco (%)	Efficacia del vaccino*	
				%	Limite inferiore dell'IC al 97,5% a una coda
Ceppi antigenicamente corrispondenti					
Optaflu	3.776	7	0,19	83,8	61,0
Placebo	3.843	44	1,14	--	--
Tutti i casi di influenza confermata da coltura					
Optaflu	3.776	42	1,11	69,5	55,0
Placebo	3.843	140	3,64	--	--

* Intervalli di confidenza (IC) simultanei al 97,5% a una coda per l'efficacia di ciascun vaccino anti-influenzale rispetto al placebo in base al valore degli intervalli di confidenza aggiustato per Sidak per i due rischi relativi. Efficacia del vaccino = (1 - rischio relativo) x 100%

Tabella 3: Efficacia comparativa di Optaflu rispetto al placebo nei confronti dell'influenza confermata da coltura in funzione del sottotipo virale influenzale

	Optaflu (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 al 97,5% a una coda
Ceppi antigenicamente corrispondenti						
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 da coltura						
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 (IC) simultanei al 97,5% a una coda per l'efficacia di ciascun vaccino anti-influenzale rispetto al placebo in base al valore degli intervalli di confidenza aggiustato per Sidak per i due rischi relativi. Efficacia del vaccino = (1 - rischio relativo) x 100%;

** Si è verificato un numero eccessivamente basso di casi di influenza dovuti al ceppo incluso nel vaccino A/H3N2 o B per poter valutare adeguatamente l'efficacia del vaccino.

Immunogenicità

La sieroprotezione viene generalmente ottenuta entro 3 settimane, come mostrato dallo studio clinico registrativo di fase III V58P4 per la popolazione di pazienti adulti e anziani.

In questo studio comparativo verso un vaccino influenzale derivato da uova, il tasso di sieroprotezione*, il tasso di sieroconversione o di aumento significativo** e il rapporto della media geometrica (GMR) per l'anticorpo anti-HA (misurati mediante inibizione dell'emoagglutinazione, HI), sono stati valutati secondo criteri predefiniti.

I dati relativi ai pazienti adulti sono stati i seguenti (i valori tra parentesi mostrano gli intervalli di confidenza del 95%):

Tabella 4: Immunogenicità nei pazienti adulti

Ceppo specifico dell'anticorpo anti-HA	A/H1N1 N=650	A/H3N2 N=650	B N=650
Tasso di sieroprotezione	86% (83; 88)	98% (97; 99)	83% (80; 86)
Tasso di sieroconversione / di aumento significativo	63% (59; 67)	58% (54; 62)	78% (75; 81)
GMR	7,62 (6,86; 8,46)	4,86 (4,43; 5,33)	9,97 (9,12; 11)

* Sieroprotezione = titolo di HI \geq 40

** Sieroconversione = titolo di HI pre-vaccinazione negativo e titolo di HI post-vaccinazione \geq 40; aumento significativo = titolo di HI pre-vaccinazione positivo e aumento di almeno 4 volte del titolo HI post-vaccinazione.

I dati relativi ai pazienti anziani sono stati i seguenti (i valori tra parentesi mostrano gli intervalli di confidenza del 95%):

Tabella 5: Immunogenicità nei pazienti anziani

Ceppo specifico dell'anticorpo anti-HA	A/H1N1 N=672	A/H3N2 N=672	B N=672
Tasso di sieroprotezione	76% (72; 79)	97% (96; 98)	84% (81; 87)
Tasso di sieroconversione / di aumento significativo	48% (44; 52)	65% (61; 68)	76% (72; 79)
GMR	4,62 (4,2; 5,08)	5,91 (5,35; 6,53)	9,63 (8,77; 11)

* Sieroprotezione = titolo di HI \geq 40

** Sieroconversione = titolo di HI pre-vaccinazione negativo e titolo di HI post-vaccinazione \geq 40; aumento significativo = titolo di HI pre-vaccinazione positivo e aumento di almeno 4 volte del titolo HI post-vaccinazione.

Non è stata osservata alcuna differenza tra la coltura cellulare e il vaccino di confronto derivato da uova. Per tutti i tre ceppi influenzali, per quanto riguarda il vaccino derivato da uova, i tassi di sieroprotezione sono risultati compresi tra 85% e 98%, i tassi di sieroconversione o aumento significativo sono risultati compresi tra 62% e 73% e i GMR sono risultati tra 5,52 e 8,76 volte superiori ai titoli di HI al basale.

La persistenza degli anticorpi post-vaccinazione verso ceppi inclusi nel vaccino è solitamente di 6-12 mesi, come mostrato dagli studi eseguiti durante lo sviluppo clinico di questo vaccino.

Popolazione pediatrica

Optaflu non è stato studiato nella popolazione pediatrica, pertanto non sono disponibili dati sulla risposta immunitaria per questo gruppo d'età.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha esonerato dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Optaflu in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione dell'influenza (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

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 di tossicità a dosi ripetute. Optaflu si è dimostrato ben tollerato e immunogenico nel topo e nel furetto. In uno studio di tossicità a dosi ripetute nel coniglio non è stata riscontrata tossicità sistemica e il vaccino era localmente ben tollerato.

Non è stata riscontrata tossicità della riproduzione o dello sviluppo in uno studio in cui una dose di Optaflu per l'uomo è stata somministrata prima e durante la gestazione a conigli femmina.

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 nella confezione esterna 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).
Confezioni da 1, 10 o confezioni multiple contenenti 20 (2 confezioni da 10) siringhe preriempite, ciascuna con o senza ago.

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.

Ispezionare visivamente il contenuto di ogni siringa di Optiflu per la eventuale presenza di particolato e/o cambiamento di colore prima della somministrazione. Se si presenta una di queste condizioni, non somministrare il vaccino.

Il vaccino 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 GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Germania

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

EU/1/07/394/001 – EU/1/07/394/011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 1 Giugno 2007
Data dell'ultimo rinnovo: 1 giugno 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO
E PRODUTTORE RESPONSABILE 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 del principio attivo biologico

Novartis Influenza Vaccines Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Germania

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Influenza Vaccines Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Germania

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/EC, 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)**

La ciclicità degli PSUR del medicinale é semestrale sino a quando non verrà diversamente concordato con il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP).

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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

Quando le date per la presentazione di uno PSUR e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco