

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1.1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**AFLURIA** Sospensione iniettabile, in siringa pre-riempita.  
Vaccino influenzale (virus split (frammentato), inattivato)

### 1.2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Virus dell'influenza\* (inattivato con  $\beta$ -propiolattone, split) dei seguenti ceppi:

A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 – ceppo equivalente (A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180A)	15 microgrammi HA**
A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) - ceppo equivalente (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, IVR-186)	15 microgrammi HA**
B/Colorado/06/2017 – ceppo equivalente (B/Maryland/15/2016, wild type) per dose da 0,5 ml.	15 microgrammi HA**

\* propagato in uova fecondate di gallina provenienti da polli sani

\*\* emoagglutinina

Questo vaccino è conforme alle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (Emisfero Nord) e alla delibera dell'UE per la stagione 2018/2019.

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

AFLURIA può contenere tracce di uova, come ovalbumina, e residui di neomicina e polimixina, utilizzate durante il processo produttivo (vedere paragrafo 4.3).

### 1.3 FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in una siringa pre-riempita.  
Liquido da trasparente a leggermente opaco con qualche sedimento che viene risospeso dopo agitazione.

### 1.4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 1.5 Indicazioni terapeutiche

Profilassi dell'influenza, specialmente nei soggetti che presentano un maggior rischio di complicanze associate.

AFLURIA è indicato negli adulti e nei bambini a partire dai 5 anni di età.

L'uso di AFLURIA deve essere basato su raccomandazioni ufficiali.

#### 1.6 Posologia e modo di somministrazione

##### *Posologia*

Adulti: 0,5 ml

##### *Popolazione pediatrica*

Bambini a partire dai 5 anni di età: 0,5 ml

Ai bambini di età inferiore ai 9 anni, non precedentemente vaccinati, deve essere somministrata una seconda dose, dopo un intervallo di almeno 4 settimane.

#### *Modo di somministrazione*

L'immunizzazione deve essere effettuata mediante iniezione intramuscolare o sottocutanea profonda. Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **1.7 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a qualsiasi componente che potrebbe essere presente in tracce come uova (ovalbumina, proteine di pollo), neomicina, polimixina.

L'immunizzazione deve essere rimandata nei pazienti con malattie febbrili o infezioni acute.

### **1.8 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### *Popolazione pediatrica*

Durante la stagione influenzale del 2010 nell'emisfero meridionale, si è avuto un aumento inaspettato delle segnalazioni di febbre e convulsioni febbrili in bambini di età inferiore a 5 anni in seguito a vaccinazione influenzale con questo prodotto. Convulsioni febbrili sono state riportate manifestarsi non comunemente (ovvero con una frequenza stimata nell'intervallo  $\geq 1/1.000$  -  $< 1/100$ )\*.

È stato riportato un numero maggiore di segnalazioni di febbre anche nella fascia di età da 5 fino a 9 anni non compiuti. Pertanto, in questa fascia di età, la decisione di vaccinare con AFLURIA deve essere basata sulla considerazione attenta dei possibili benefici e rischi per il soggetto.

Sulla base del maggior rischio di convulsioni febbrili nei bambini di età inferiore ai 5 anni, l'indicazione d'uso del vaccino è stata limitata agli adulti e ai bambini a partire dai 5 anni di età.

(\*stima in base a indagini epidemiologiche)

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.

In nessun caso AFLURIA deve essere somministrato per via endovascolare.

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

#### *Interferenza con test sierologici*

(vedere paragrafo 4.5)

### **1.9 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

AFLURIA può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini. L'immunizzazione deve essere effettuata in arti diversi. Da notare che le reazioni avverse possono risultare intensificate.

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

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

## 1.10 Fertilità, gravidanza e allattamento

### *Gravidanza*

I vaccini influenzali inattivati possono essere utilizzati in tutte le fasi della gravidanza. Un numero maggiore di dati sulla sicurezza di impiego è disponibile per il secondo e il terzo trimestre di gravidanza rispetto al primo trimestre; tuttavia, i dati derivanti dall'uso a livello mondiale di vaccini influenzali inattivati non indicano alcun esito avverso per il feto e per la madre attribuibile al vaccino. Uno studio sugli animali condotto con AFLURIA non ha mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

### *Allattamento*

AFLURIA può essere usato durante l'allattamento.

### *Fertilità*

Uno studio sugli animali condotto con AFLURIA non ha evidenziato effetti avversi sulla fertilità femminile (vedere paragrafo 5.3).

## 1.11 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

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

## 1.12 Effetti indesiderati

### *Reazioni avverse osservate negli studi clinici*

#### *Popolazione Adulta e Anziana*

##### *Riassunto del profilo di sicurezza*

Negli studi clinici, al fine di raccogliere informazioni sulla sicurezza, è stata somministrata una singola dose di AFLURIA a 11.104 adulti dai 18 anni di età fino a meno di 65 anni ed a 630 anziani di età pari o superiore ai 65 anni. I dati clinici presentati derivano da 3 studi clinici; due studi controllati con placebo negli adulti (CSLCT-FLU-05-09 e CSLCT-USF-06-28) e uno studio controllato con un vaccino di confronto negli anziani (CSLCT-USF-07-41).

La valutazione della sicurezza è stata simile per i tre studi. Reazioni avverse locali (in sede di iniezione) e eventi avversi sistemici sollecitati sono stati raccolti per 5 giorni dopo la vaccinazione. Eventi avversi non sollecitati sono stati raccolti per 21 giorni dopo la vaccinazione.

Le frequenze delle reazioni avverse locali, degli eventi avversi sistemici sollecitati, e degli eventi avversi correlati non sollecitati, sono presentate in accordo al Dizionario Medico per le Attività Regolatorie (MedDRA) Classificazione per Sistemi e Organi e frequenza per adulti dai 18 anni di età. (Tabella 1). Tra gli studi, non sono stati rilevati decessi collegati al vaccino o gravi eventi avversi riportati collegati al vaccino.

Per gli adulti e gli anziani, gli eventi avversi correlati non sollecitati riportati più frequentemente nei tre studi clinici sono stati un evento di reattogenicità (3,0%), cefalea (1,1%) e artralgia (1,1%).

#### *Tabella delle reazioni avverse*

Tabella 1: Reazioni avverse locali sollecitate, eventi avversi sistemici sollecitati ed eventi avversi correlati non sollecitati secondo la Classificazione per Sistemi e Organi e categoria di frequenza MedDRA negli adulti di età pari o superiore ai 18 anni.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune ≥ 1/10</b>	<b>Comune ≥ 1/100 , &lt;1/10</b>	<b>Non comune ≥ 1/1.000 , &lt;1/100</b>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea <sup>a</sup>	Cefalea <sup>b,c</sup>	

<b>Patologie gastrointestinali</b>		Nausea <sup>a,b</sup>	Vomito <sup>a,b</sup>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Mialgia/ dolore muscolare generale <sup>a</sup>	Mialgia/ dolore muscolare generale <sup>b</sup> Artralgia <sup>c</sup>	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Indolenzimento in sede di iniezione <sup>a,b</sup> Dolore in sede di iniezione <sup>a,b</sup> Malessere <sup>a</sup>	Eritema in sede di iniezione/ arrossamento <sup>a,b</sup> Tumefazione in sede di iniezione/indurimento <sup>a,b</sup>  Brividi/ tremore <sup>a,b</sup> Piressia/febbre <sup>a</sup> Ecchimosi in sede di iniezione/ contusione <sup>a</sup> Malessere <sup>b</sup> Evento di reattogenicità <sup>c</sup>	Piressia/febbre <sup>b</sup> Ecchimosi in sede di iniezione/ contusione <sup>b</sup>

Nessuna reazione avversa locale o evento avverso sistemico sollecitato è stato classificato come Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), o Molto raro ( $< 1/10.000$ ).

<sup>a</sup> Reazione avversa locale o evento avverso sistemico sollecitato negli adulti dai 18 anni ai 65 anni ( $<$  di 65 anni).

<sup>b</sup> Reazione avversa locale o evento avverso sistemico sollecitato negli anziani di età  $\geq$  di 65 anni.

<sup>c</sup> Evento avverso correlato non sollecitato.

### **Popolazione pediatrica**

#### *Riassunto del profilo di sicurezza*

Negli studi clinici, al fine di raccogliere informazioni sulla sicurezza, AFLURIA è stato somministrato a 3.009 bambini dai 6 mesi di età fino a meno di 18 anni. L'esposizione include 1.601 bambini dai 6 mesi di età fino a meno di 5 anni, 756 bambini dai 5 anni di età fino a meno di 9 anni e 652 bambini dai 9 anni di età fino a meno di 18 anni. I dati di sicurezza clinica per AFLURIA nei bambini sono stati valutati in 3 studi clinici; uno studio controllato con un farmaco di confronto (CSLCT-USF-07-36) e due studi non controllati, in aperto (CSLCT-USF-06-29 e CSLCT-FLU-04-05). Bambini dai 6 mesi di età fino a meno di 9 anni hanno ricevuto una o due vaccinazioni secondo quanto determinato dallo storico delle precedenti vaccinazioni.

La valutazione della sicurezza è stata simile per i tre studi pediatrici. Eventi avversi locali (in sede di iniezione) e sistemici sollecitati sono stati raccolti per 7 giorni dopo la vaccinazione. Eventi avversi non sollecitati sono stati raccolti per 30 giorni dopo la vaccinazione.

Nei bambini dai 5 anni di età fino a meno di 9 anni che hanno ricevuto AFLURIA nello studio controllato con un farmaco di confronto, il tasso di malessere dopo la dose 1 è stato del 24% rispetto al 13% di quelli che hanno ricevuto il farmaco di confronto, e il tasso di diarrea dopo la dose 2 è stato del 13% rispetto al 6% di quelli che hanno ricevuto il farmaco di confronto. Nello stesso studio, il tasso della febbre dopo la prima dose di AFLURIA nei bambini dai 5 anni di età fino a meno di 9 anni è stato del 16% rispetto all'8% dei bambini che hanno ricevuto il farmaco di confronto. Il tasso della febbre nei bambini dai 9 anni di età fino a meno di 18 anni a seguito di una singola dose di AFLURIA è stato del 6% rispetto al 4% dei bambini che hanno ricevuto il farmaco di confronto.

Negli studi clinici pediatrici, l'eritema è stato riportato più frequentemente nei bambini dai 5 anni di età fino a meno di 9 anni rispetto ai bambini dai 9 anni di età fino a meno di 18 anni di età dopo una singola dose (23% vs 17% nello studio controllato con un farmaco di confronto; 24% vs 17% negli studi in aperto). Al contrario, la cefalea è stata riportata meno frequentemente nei bambini dai 5 anni di età fino a meno di 9 anni rispetto ai bambini dai 9 anni di età fino a meno di 18 anni di età dopo una singola dose (21% vs 27% nello studio controllato con un farmaco di confronto; 16% vs 27% negli studi in aperto). Nei bambini dai 5 anni di età fino a meno di 9 anni, eventi avversi sistemici sono stati

riportati meno frequentemente dopo la dose 2 rispetto alla dose 1. Negli studi pediatrici, non sono stati riportati decessi collegati al vaccino o gravi eventi avversi collegati al vaccino in questa coorte di età.

Le frequenze delle reazioni avverse locali, degli eventi avversi sistemici sollecitati, e degli eventi avversi correlati non sollecitati, sono presentate in accordo alla Classificazione per Sistemi e Organi e frequenza MedDRA (Tabella 2) per bambini di età pari o superiore ai 5 anni, coerentemente con l'attuale indicazione di età per AFLURIA.

Per i bambini dai 5 anni di età fino a meno di 9 anni, gli eventi avversi correlati non sollecitati riportati più frequentemente tra i tre studi clinici sono stati tosse (3,5%), infezione delle vie respiratorie superiori (2,9%), rinite (2,2%) e rinorrea (2,2%). Per bambini dai 9 anni di età fino a meno di 18 anni gli eventi avversi correlati non sollecitati riportati più frequentemente tra i tre studi clinici sono stati tosse (2,8%), dolore orofaringeo (2,4%) e congestione nasale (2,4%).

#### Tabella delle reazioni avverse

Tabella 2: Reazioni avverse locali sollecitate, eventi avversi sistemici sollecitati ed eventi avversi correlati non sollecitati, secondo la Classificazione per Sistemi e Organi e categoria di frequenza MedDRA nei bambini dai 5 anni di età fino a meno di 18 anni.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, <1/10
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		Infezioni delle vie respiratorie superiori <sup>c</sup> Rinite <sup>c</sup> Nasofaringite <sup>c</sup>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea	Cefalea <sup>c</sup>
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Tosse <sup>c,d</sup> Dolore orofaringeo <sup>c,d</sup> Congestione nasale <sup>c</sup> Rinorrea <sup>c</sup> Dolore faringolaringeo <sup>c</sup>
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Nausea/ vomito <sup>a</sup> Diarrea <sup>a</sup> Perdita dell'appetito <sup>b</sup> Vomito/diarrea <sup>b</sup> Dolore addominale <sup>c</sup> Dolore addominale alto <sup>c</sup>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Mialgia/ dolore muscolare generale	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Dolore in sede di iniezione Eritema in sede di iniezione/arrossamento Malessere <sup>a</sup> Irritabilità <sup>b</sup> Tumefazione/indurimento in sede di iniezione Piressia/febbre	Prurito in sede di iniezione <sup>c</sup> Piressia <sup>c</sup> Malattia simil-influenzale <sup>c</sup> Irritabilità <sup>c</sup>

Nessuna reazione avversa locale o evento avverso sistemico sollecitato è stato classificato come Non comune (≥1/1.000, <1/100), Raro (≥1/10.000, <1/1.000), o Molto raro (<1/10.000).

<sup>a</sup> Eventi avversi sistemici sollecitati raccolti negli studi CSLCT-USF-07-36 e CSLCT-USF-06-29.

<sup>b</sup> Eventi avversi sistemici sollecitati raccolti nello studio CSLCT-FLU-04-05.

<sup>c</sup> Evento avverso correlato non sollecitato nei bambini dai 5 ai 9 anni di età (<9 anni).

<sup>d</sup> Evento avverso correlato non sollecitato nei bambini dai 9 ai 18 anni di età (<18 anni).

### **Reazioni avverse segnalate durante la sorveglianza post-marketing**

I seguenti eventi avversi sono stati riportati spontaneamente durante l'uso post-marketing di AFLURIA e sono in aggiunta agli eventi osservati durante gli studi clinici. Gli eventi avversi riportati sono presentati di seguito in accordo alla Classificazione per Sistemi e Organi:

#### *Patologie del sistema emolinfopoietico:*

Trombocitopenia, linfadenopatia transitoria

#### *Disturbi del sistema immunitario:*

Reazioni allergiche o di ipersensibilità immediata, inclusi shock anafilattico

#### *Patologie del sistema nervoso:*

Nevralgia, parestesia, convulsioni (incluse convulsioni febbrili), encefalomielite, neurite o neuropatia e sindrome di Guillain Barré

#### *Patologie vascolari:*

Vasculite che può essere associata a coinvolgimento renale transitorio

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

Prurito, orticaria e rash

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:*

Cellulite ed estesa tumefazione in sede di iniezione, malattia simil-influenzale

#### 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

### **1.13 Sovradosaggio**

È improbabile che il sovradosaggio possa causare effetti indesiderati.

### **1.14 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **1.15 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: vaccino influenzale, codice ATC: J07B B02

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

#### **1.16 Proprietà farmacocinetiche**

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

#### **1.17 Dati preclinici di sicurezza**

In uno studio sulla tossicità riproduttiva e dello sviluppo, è stato valutato l'effetto di AFLURIA sullo sviluppo embrio-fetale e sullo sviluppo pre-svezzamento in ratti gravidi. Non sono stati osservati effetti avversi su accoppiamento, fertilità femminile, gravidanza, parto, parametri dell'allattamento e

sviluppo embrio-fetale o pre-svezzamento. Non sono state altresì evidenziate malformazioni fetali o altre evidenze di teratogenesi correlate al vaccino.

## **1.18 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **1.19 Elenco degli eccipienti**

Cloruro di sodio  
Fosfato disodico anidro  
Diidrogeno fosfato di sodio diidrato  
Cloruro di potassio  
Diidrogeno fosfato di potassio  
Cloruro di calcio  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **1.20 Incompatibilità**

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

### **1.21 Periodo di validità:**

15 mesi.

### **1.22 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.

### **1.23 Natura e contenuto del contenitore**

0,5 ml di sospensione in siringa pre-riempita (vetro di Tipo I) con tappo a stantuffo (gomma clorobutilica), con o senza ago inserito, in confezioni da 1 o 10 pezzi. La siringa con ago inserito può essere fornita con o senza il dispositivo di sicurezza dell'ago (*needle-trap*). \*\*\*  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

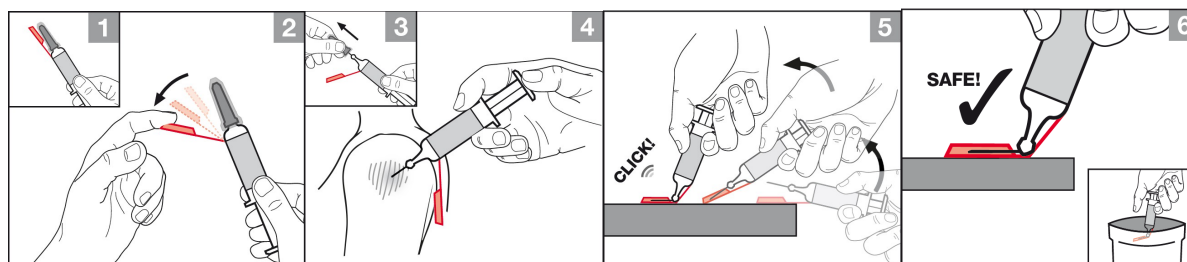
\*\*\* Vedere il paragrafo 6.6 per le istruzioni per l'uso.

### **1.24 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Portare il vaccino a temperatura ambiente prima della somministrazione. Agitare prima dell'uso. Dopo l'agitazione, il vaccino deve apparire come una sospensione omogenea. Il vaccino deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione e non deve essere utilizzato in caso di variazione dell'aspetto fisico (vedere paragrafo 3).

AFLURIA è presentato come siringa monouso; il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Per la somministrazione tramite la siringa con ago inserito e dispositivo di sicurezza dell'ago (*needle-trap*), fare riferimento alle illustrazioni di seguito riportate.



- 1-2: Piegare il dispositivo di sicurezza *needle-trap* di plastica, arancione verso l'esterno.  
 3-4: Rimuovere la copertura di plastica traslucida di protezione dell'ago e la protezione grigia dell'ago ed effettuare l'iniezione. La somministrazione intramuscolare del vaccino antinfluenzale deve essere effettuata tramite iniezione nel muscolo deltoide del braccio.  
 5: Posizionare il dispositivo di sicurezza *needle-trap* arancione su una superficie rigida e stabile e poi premere verso il basso piegando la siringa. Continuare tale movimento fino a quando l'ago è piegato di circa 90 gradi e scatta in modo udibile ("click") nel dispositivo.  
 6: L'ago è ora messo in sicurezza per lo smaltimento sicuro in accordo ai requisiti locali.

## 1.25 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Seqirus GmbH  
 Emil-von-Behring-Straße 76  
 35041 Marburgo  
 Germania

## 1.26 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- 043216011 - "Sospensione iniettabile in siringa pre-riempita" 1 siringa da 0,5 ml con ago inserito  
 043216023 - "Sospensione iniettabile in siringa pre-riempita" 10 siringhe da 0,5 ml con ago inserito  
 043216050 - "Sospensione iniettabile in siringa pre-riempita" 1 siringa da 0,5 ml con ago inserito e dispositivo di sicurezza dell'ago (*needle-trap*)  
 043216062 - "Sospensione iniettabile in siringa pre-riempita" 10 siringhe da 0,5 ml con ago inserito e dispositivo di sicurezza dell'ago (*needle-trap*)  
 043216035 - "Sospensione iniettabile in siringa pre-riempita" 1 siringa da 0,5 ml senza ago inserito  
 043216047 - "Sospensione iniettabile in siringa pre-riempita" 10 siringhe da 0,5ml senza ago inserito

## 1.27 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

02 Ottobre 2014

## 1.28 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

AFLURIA è un marchio registrato di Seqirus UK o dei suoi affiliati.