

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INTANZA 15 microgrammi/ceppo sospensione iniettabile
Vaccino influenzale (virione split, inattivato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Virus dell'influenza (split, inattivati) dei seguenti ceppi*:

A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 - ceppo equivalente (A/Michigan/45/2015, NYMC X-275).....15 microgrammi HA**

A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) - ceppo equivalente (A/Hong Kong/4801/2014, NYMC X-263B).....15 microgrammi HA**

B/Brisbane/60/2008 – ceppo equivalente (B/Brisbane/60/2008, tipo selvaggio).....15 microgrammi HA**

Per una dose da 0,1 ml

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

** emoagglutinina

Questo vaccino è conforme alle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (Emisfero Nord) ed alle decisioni dell'Unione Europea per la stagione 2017/2018.

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

INTANZA può contenere residui di uova quali l'ovalbumina, e residui di neomicina, formaldeide e 9-ottotoinolo, che vengono impiegati durante il processo di produzione (vedere paragrafo 4.3).

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.
Sospensione incolore e opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi dell'influenza nei soggetti di età pari o superiore a 60 anni, specialmente nei soggetti che corrono un maggiore rischio di complicazioni associate.

L'impiego di INTANZA deve basarsi sulle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti di età pari o superiore a 60 anni: 0,1 ml.

Popolazione pediatrica

INTANZA non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età a causa degli insufficienti dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Metodo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere effettuata mediante iniezione intradermica.

Il sito di somministrazione raccomandato è la regione del deltoide.

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

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o a sostanze residue quali uova (ovalbumina, proteine del pollo), neomicina, formaldeide e 9-ototossinolo.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come per tutti i vaccini iniettabili, appropriati trattamenti e supervisione medica devono essere sempre prontamente disponibili nel caso di una reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino (vedere paragrafo 4.8).

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

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

I dati disponibili per INTANZA nei soggetti immunocompromessi sono molto limitati.

Non è necessaria una ri-vaccinazione nel caso in cui si osservi la presenza di liquido al sito di iniezione dopo la somministrazione del vaccino.

Interferenza con i test sierologici: vedere paragrafo 4.5.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

INTANZA può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini. L'immunizzazione deve essere effettuata in arti differenti. Si consideri che la somministrazione contemporanea può intensificare le reazioni avverse.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Questo vaccino è destinato a individui di età pari o superiore a 60 anni. Pertanto, questa informazione non è applicabile.

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

INTANZA non ha alcuna influenza o ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Sommario del profilo di sicurezza

La sicurezza di INTANZA è stata valutata in 3 studi clinici in aperto, randomizzati, nel corso dei quali 3.372 soggetti hanno ricevuto il vaccino INTANZA.

La valutazione della sicurezza è stata effettuata per tutti i soggetti durante le prime 3 settimane successive alla vaccinazione e gli eventi avversi gravi sono stati raccolti durante sei mesi di follow-up su 2.974 soggetti (popolazione corrispondente a due studi clinici sui tre condotti).

Le reazioni più comuni che si sono manifestate dopo la somministrazione del vaccino sono state reazioni locali al sito di iniezione.

Reazioni locali apparenti in seguito a somministrazione intradermica sono state più frequenti rispetto a quelle osservate dopo la somministrazione per via intramuscolare di un vaccino di confronto adiuvato o non adiuvato.

La maggior parte di queste reazioni è scomparsa spontaneamente entro 1-3 giorni dall'insorgenza.

Il profilo di sicurezza sistemica di INTANZA è simile a quello del vaccino di confronto adiuvato o non adiuvato somministrato per via intramuscolare.

Dopo iniezioni ripetute annualmente, il profilo di sicurezza di INTANZA è simile a quello osservato nelle iniezioni precedenti.

b. Sommario delle reazioni avverse in forma di tabella

I dati di seguito riportati riassumono la frequenza delle reazioni avverse che sono state registrate in seguito alla vaccinazione durante gli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing nel mondo, sulla base della seguente convenzione: 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).

Classificazione per organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario						Reazioni allergiche che includono reazioni generalizzate della pelle quali orticaria, reazioni anafilattiche, angioedema, shock
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			Parestesia, nevriti		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Sudorazione	Prurito, rash		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia		Artralgia			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni locali: arrossamento*, indurimento, gonfiore, prurito, dolore	Malessere Brividi, febbre Reazioni locali: ecchimosi	Astenia			

* In alcuni casi gli arrossamenti locali duravano fino a 7 giorni.

c. Potenziali eventi avversi

Sulla base dell'esperienza ottenuta con vaccini influenzali trivalenti inattivati somministrati per via intramuscolare o per iniezione sottocutanea profonda, i seguenti eventi possono essere riportati:

Patologie del sistema emolinfopoietico

Trombocitopenia transitoria, linfadenopatia transitoria

Patologie del sistema nervoso

Nevralgia, convulsioni febbrili, disturbi neurologici, quali encefalomyelite e sindrome di Guillain Barré

Patologie vascolari

Vasculiti associate in casi molto rari ad un interessamento renale transitorio

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

E' improbabile che il sovradosaggio possa avere alcun effetto indesiderato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino anti-influenzale, codice ATC: J07BB02.

Immunogenicità

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

In un pivotale comparativo di fase III randomizzato, 2.606 soggetti di età superiore a 60 anni avevano ricevuto 0,1 ml di INTANZA attraverso somministrazione intradermica e 1.089 soggetti di età superiore a 60 anni avevano ricevuto 0,5 ml di un vaccino influenzale trivalente inattivato somministrato per via intramuscolare.

In questo studio clinico comparativo, la media geometrica dei titoli (GMTs), il tasso di sieroprotezione*, il tasso di sieroconversione o di aumento significativo** ed il rapporto della media geometrica del titolo anticorpale (GMTR) per l'anticorpo anti-HA (misurati mediante test di inibizione dell'emoagglutinazione, HI), sono stati valutati secondo criteri predefiniti.

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

	Somministrazione Intradermica, 15µg		
	A/H1N1	A/H3N2	B
	A/New Caledonia/ 20/99	A/Wisconsin/ 67/2005	B/Malaysia/ 2506/2004
	N = 2.585	N = 2.586	N = 2.582
Media geometrica del titolo (1/dil)	81,7 (78,0 - 85,6)	298,0 (282 - 315)	39,9 (38,3 - 41,6)
Tasso di sieroprotezione (%) *	77,0 (75,3 - 78,6)	93,3 (92,3 - 94,3)	55,7 (53,8 - 57,6)
Tasso di sieroconversione o aumento significativo (%) **	38,7 (36,8 - 40,6)	61,3 (59,3 - 63,1)	36,4 (34,5 - 38,3)
Rapporto della media geometrica del titolo anticorpale (GMTR)	3,97 (3,77 - 4,18)	8,19 (7,68 - 8,74)	3,61 (3,47 - 3,76)

* 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 positiva e aumento di almeno 4 volte del titolo HI post-vaccinazione.

GMTR: rapporto medio geometrico di titolazione individuale (titoli post-/pre-vaccinazione).

INTANZA conferisce un'immunogenicità perlomeno equivalente a quella del vaccino trivalente dell'influenza inattivato usato come confronto, somministrato per via intramuscolare per ciascuno dei tre ceppi dell'influenza in soggetti di età pari o superiore a 60 anni.

Per tutti e tre i ceppi influenzali, per quanto riguarda il vaccino di confronto intramuscolare, i GMT erano compresi tra 34,8 (1/dil) e 181,0 (1/dil), i tassi di sieroprotezione erano compresi tra il 48,9%

e l'87,9%, i tassi di sieroconversione o aumento significativo tra il 30,0% ed il 46,9% ed i GMTR tra 3,04 e 5,35 volte superiori ai titoli di HI al basale.

In uno studio comparativo di fase III randomizzato, 398 soggetti sopra i 65 anni di età hanno ricevuto 0,1 ml di INTANZA per via intradermica e 397 soggetti sopra i 65 anni di età hanno ricevuto 0,5 ml di un vaccino influenzale trivalente inattivato adiuvato (contenente MF-59) allo stesso dosaggio somministrato per via intramuscolare.

INTANZA è tanto immunogenico quanto il vaccino di confronto trivalente adiuvato (contenente MF-59) in termini di GMT per ciascuno dei 3 ceppi influenzali con il metodo SRH e per 2 ceppi con il metodo HI.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi effettuati su animali. Il vaccino si è dimostrato immunogenico nel topo e nel coniglio. In uno studio di tossicità a dosi ripetute nel coniglio, non è stata riscontrata tossicità sistemica significativa. Somministrazioni singole e ripetute portano tuttavia a eritema locale transitorio e edema. Genotossicità e potenziale cancerogeno non sono stati determinati, in quanto tali studi non sono indicati per un vaccino. Studi sulla fertilità e sulla tossicità per la riproduzione nelle femmine non hanno individuato alcun rischio potenziale specifico per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Potassio cloruro
Fosfato disodico diidrato
Potassio diidrogeno fosfato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

1 anno

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,1 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro), con un Sistema di Microiniezione, con microago presaldato, munito di stantuffo in elastomero (clorobutile), cappuccio di protezione (elastomero termoplastico e polipropilene) e un sistema di protezione dell'ago. Confezioni da 1 o 10 o 20.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

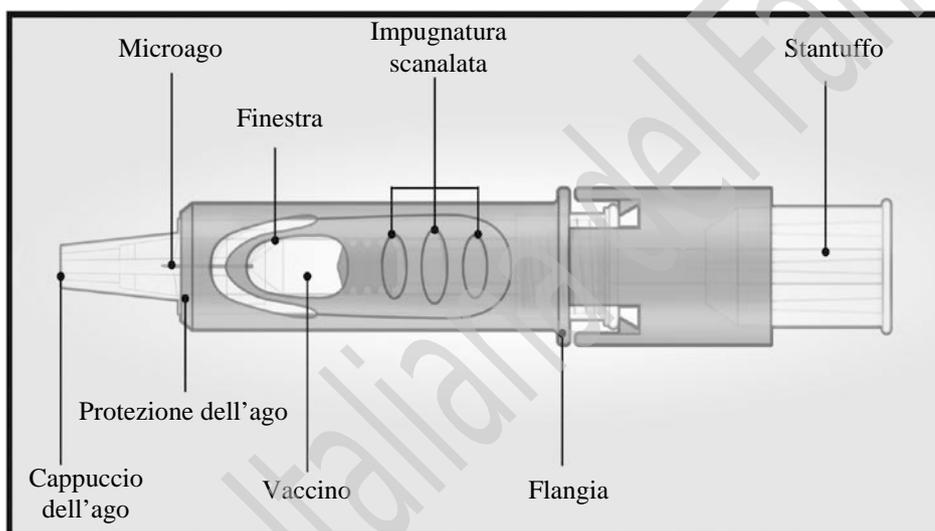
Il vaccino non deve essere utilizzato se sono presenti in sospensione particelle estranee.

Non è necessario agitare il vaccino prima dell'uso.

Il Sistema di Microiniezione per iniezione intradermica consiste in una siringa preriempita con un microago (1,5 mm) e un sistema di protezione dell'ago.

Il sistema di protezione dell'ago è progettato per coprire il microago dopo l'uso.

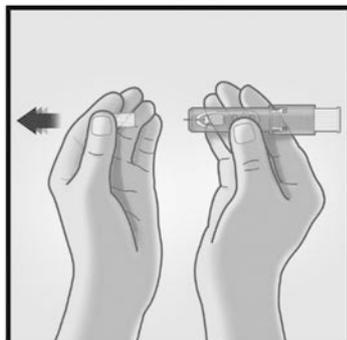
Sistema di Microiniezione



ISTRUZIONI PER L'USO

Leggere le istruzioni prima dell'uso

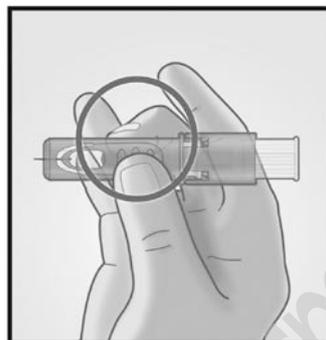
1/ RIMUOVERE IL CAPPuccio DELL'AGO



Rimuovere il cappuccio dell'ago dal Sistema di Microiniezione.

Non fare entrare aria attraverso l'ago.

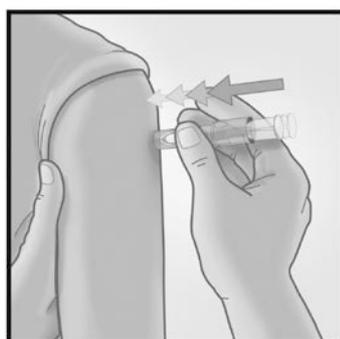
2/ IMPUGNARE IL SISTEMA DI MICROINIEZIONE TRA IL POLLICE E DITO MEDIO



Impugnare il sistema ponendo soltanto il pollice e il dito medio sull'impugnatura scanalata; il dito indice rimane libero.

Non posizionare le dita sopra la finestra.

3/ INSERIRE L'AGO RAPIDAMENTE PERPENDICOLARMENTE ALLA CUTE



Inserire l'ago perpendicolarmente alla pelle nella regione deltoidea, con un movimento breve e rapido.

4/ INIETTARE UTILIZZANDO IL DITO INDICE



Una volta inserito il microago, mantenere una leggera pressione sulla superficie della pelle e iniettare il contenuto utilizzando il dito indice per premere il pistone. Non è necessario effettuare il test della vena.

5/ ATTIVARE IL DISPOSITIVO DI PROTEZIONE DELL'AGO PREMENDO SALDAMENTE SUL PISTONE



Rimuovere l'ago dalla cute.

Allontanare l'ago da se stessi e da altri.

Con la stessa mano, premere con fermezza sul pistone con il pollice per attivare il dispositivo di protezione dell'ago.

Sentirà uno "scatto" e un dispositivo di protezione comparirà per coprire l'ago.

Smaltire immediatamente il sistema nel più vicino contenitore per rifiuti taglienti.

Una buona riuscita dell'iniezione si ottiene indipendentemente dalla formazione o meno di un livido al sito di iniezione.

Nel caso in cui si osservi la presenza di liquido al sito di iniezione, in seguito alla somministrazione del vaccino, non è necessaria una ri-vaccinazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Pasteur Europe, 2 Avenue Pont Pasteur, 69007 Lione, Francia.

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

EU/1/08/505/004

EU/1/08/505/005

EU/1/08/505/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 24 Febbraio 2009

Data di ultimo rinnovo: 24 Febbraio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

08/2017

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

ALLEGATO II

- A. **PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI 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)

Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val-de-Reuil
Francia

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

Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val-de-Reuil
Francia

Sanofi Pasteur,
Campus Mérieux
1541, avenue Marcel Mérieux
69280 Marcy l'Etoile
Francia

Il foglio illustrativo 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/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 per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco