

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Focetria sospensione iniettabile in siringa preriempita

Vaccino influenzale (H1N1)v (antigene di superficie, inattivato, adiuvato)

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Antigeni di superficie del virus dell'influenza (emoagglutinina e neuraminidasi)\* del ceppo:

A/California/7/2009 (H1N1) - ceppo derivato  
usato NYMC X-181 7,5 microgrammi\*\* per dose da 0,5 ml

\* propagato su uova

\*\* microgrammi di emoagglutinina.

Adiuvante MF59C.1 contenente:

squalene	9,75 milligrammi
polisorbato 80	1,175 milligrammi
sorbitan trioleato	1,175 milligrammi

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Liquido bianco lattiginoso.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi dell'influenza causata dal virus A(H1N1) 2009 (vedere paragrafo 4.4).  
Focetria deve essere utilizzato in conformità alle Linee Guida ufficiali.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le raccomandazioni del dosaggio prendono in considerazione i dati di sicurezza e immunogenicità dagli studi clinici in soggetti sani.

#### Posologia

##### Adulti (18-60 anni):

Una dose di 0,5 ml ad una data prescelta.

I dati sull'immunogenicità ottenuti tre settimane dopo una dose di Focetria (H1N1)v suggeriscono che una singola dose può essere sufficiente.

Se viene somministrata una seconda dose, deve trascorrere un intervallo di almeno tre settimane fra la prima e la seconda dose.

##### Anziani (>60 anni):

Una dose di 0,5 ml ad una data prescelta.

Una seconda dose di vaccino deve essere somministrata dopo un intervallo di almeno tre settimane.

## *Popolazione pediatrica*

### Bambini ed adolescenti di età compresa tra 3 e 17 anni:

Una dose di 0,5 ml ad una data prescelta.

I dati sull'immunogenicità ottenuti tre settimane dopo una dose di Focetria (H1N1)v suggeriscono che una singola dose può essere sufficiente.

Se viene somministrata una seconda dose, deve trascorrere un intervallo di almeno tre settimane fra la prima e la seconda dose.

### Bambini di età compresa tra 6 mesi e 35 mesi:

Una dose di 0,5 ml ad una data prescelta.

C'è un'ulteriore risposta immunitaria a una seconda dose da 0,5 ml somministrata dopo un intervallo di tre settimane.

### Bambini di età inferiore a 6 mesi:

Non sono disponibili dati relativi a bambini di età inferiore ai 6 mesi (vedere paragrafi 4.8 e 5.1)

La vaccinazione di soggetti appartenenti a questa fascia di età non viene attualmente raccomandata.

I pazienti cui viene somministrata una prima dose di Focetria devono completare il ciclo di vaccinazione con Focetria H1N1 (vedere il paragrafo 4.4).

L'uso di una seconda dose deve tener conto delle informazioni fornite nei paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1.

### Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere eseguita tramite iniezione intramuscolare preferibilmente nel muscolo deltoide o nella parte anterolaterale della coscia (a seconda della massa muscolare).

## **4.3 Controindicazioni**

Precedente reazione anafilattica (con pericolo di vita) ad uno qualsiasi dei componenti di questo vaccino o a residui in tracce (proteine di uova e di pollo, ovalbumina, kanamicina e neomicina solfato, formaldeide e cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB)).

Vedere il paragrafo 4.4 riguardo alle avvertenze speciali e precauzioni di impiego.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Il vaccino è in grado di conferire protezione esclusivamente dall'influenza causata da ceppi analoghi al virus (H1N1)v A/California/07/2009.

È necessario prestare attenzione in caso di somministrazione del vaccino a soggetti con ipersensibilità nota (reazioni diverse dall'anafilassi) al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti e a residui (proteine di uova, di pollo, ovalbumina, kanamicina e neomicina solfato, formaldeide e cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB)).

Come per tutti i vaccini iniettabili, devono sempre essere prontamente disponibili i trattamenti e la supervisione medica appropriati nel raro caso di comparsa di reazioni anafilattiche in seguito alla somministrazione del vaccino.

L'immunizzazione deve essere rimandata nei pazienti con grave affezione febbrile o infezione acuta.

Focetria non deve essere somministrato per alcuna ragione per via intravascolare.

Non sono attualmente disponibili dati sull'uso di Focetria per via sottocutanea. È pertanto necessario che gli operatori sanitari valutino i benefici ed i potenziali rischi della somministrazione del vaccino ad individui con trombocitopenia o disturbi ematici che potrebbero controindicare la somministrazione per via intramuscolare, a meno che il potenziale beneficio non sia maggiore del rischio di un'emorragia.

Sono stati riferiti casi di convulsioni con o senza febbre in soggetti vaccinati con Focetria. La maggior parte delle convulsioni febbrili si è verificata in soggetti pediatrici. Alcuni casi sono stati osservati in soggetti con una storia di epilessia. Deve essere prestata particolare attenzione ai soggetti affetti da epilessia e il medico deve informare i soggetti (o i genitori) della possibilità che si verifichino episodi di convulsioni. (Vedere paragrafo 4.8).

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

È possibile che una risposta protettiva non venga prodotta in tutti i vaccinandoli (vedere paragrafo 5.1).

Nel caso in cui venga somministrata una seconda dose, si deve tener presente che non sono disponibili dati sulla sicurezza, l'immunogenicità o l'efficacia a supporto dell'intercambiabilità tra Focetria e altri vaccini (H1N1)v.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Focetria (H1N1) può essere somministrato in concomitanza con un vaccino antinfluenzale stagionale non adiuvato. Dati relativi alla somministrazione concomitante di Focetria (H1N1) con un vaccino antinfluenzale stagionale subunità non adiuvato negli adulti sani di età compresa fra 18 e 60 anni non hanno evidenziato alcuna interferenza nella risposta immunitaria nei confronti di Focetria. La risposta immunitaria agli antigeni stagionali è stata soddisfacente.

La somministrazione concomitante non è stata associata ad una più elevata incidenza di reazioni locali o sistemiche in confronto alla somministrazione di Focetria da solo.

Lo stesso studio ha dimostrato che la precedente somministrazione di vaccini influenzali stagionali adiuvati o non adiuvati in adulti ed anziani non interferisce con la risposta immunitaria di Focetria. Pertanto i dati indicano che Focetria può essere somministrato in concomitanza con vaccini influenzali stagionali non adiuvati (con iniezioni in arti differenti).

Non sono disponibili dati sulla somministrazione di Focetria contemporaneamente ad altri vaccini. Se viene considerata la co-somministrazione con un altro vaccino, l'immunizzazione deve essere eseguita in arti differenti. Va notato che le reazioni avverse possono essere potenziate.

Dopo la vaccinazione anti-influenzale è possibile ottenere risultati falsi positivi in test sierologici con il metodo ELISA per il rilevamento di anticorpi contro il virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1), il virus dell'epatite C e soprattutto HTLV-1. In questi casi, il metodo Western Blot risulta negativo. Questi risultati falsi positivi transitori potrebbero essere dovuti alla risposta IgM indotta dal vaccino.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Sono disponibili dati sulla sicurezza in donne in gravidanza esposte a Focetria in particolare nel secondo e nel terzo trimestre di gravidanza. Le segnalazioni spontanee degli eventi avversi dopo la commercializzazione, uno studio interventistico e ampi studi osservazionali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti sulla gravidanza dovuti all'esposizione a Focetria.

Inoltre, dati ottenuti da vaccinazioni con vaccini trivalenti inattivati interpandemici stagionali in donne in gravidanza non indicano che gli esiti avversi nella madre o nel feto fossero da attribuire al vaccino. Gli operatori sanitari devono valutare i benefici e i rischi potenziali della somministrazione del vaccino Focetria a donne in gravidanza, tenendo conto delle raccomandazioni ufficiali.

##### Allattamento

Focetria può essere somministrato in donne che allattano.

##### Fertilità

Uno studio condotto su animali con il vaccino mock-up H5N1 non ha indicato alcuna tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

Alcuni effetti elencati al paragrafo 4.8. "Effetti indesiderati" possono alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

- Studi clinici

Le reazioni avverse riportate sono elencate secondo la seguente frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ),

Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ),

Non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ),

Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ),

Molto raro ( $< 1/10.000$ ).

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

##### Adulti e anziani

In uno studio clinico sono state somministrate due dosi di Focetria da 7,5  $\mu\text{g}$  a 131 adulti e 123 anziani. Il profilo di sicurezza di Focetria era simile a quello dei vaccini mock-up H5N1. La maggior parte delle reazioni è stata di lieve entità e di breve durata. L'incidenza dei sintomi osservati nei soggetti di età superiore ai 60 anni di età è stata generalmente inferiore all'incidenza riscontrata nella popolazione di età compresa tra i 18 e i 60 anni.

Molto comune: dolore, indurimento ed eritema, mialgia, cefalea, sudorazione, malessere e affaticamento.

In studi clinici condotti con formulazioni differenti (H5N3, H9N2 e H5N1), il vaccino mock-up è stato somministrato a circa 3.400 soggetti.

La maggior parte delle reazioni è stata di entità lieve, di breve durata e qualitativamente simile alle reazioni indotte da vaccini influenzali stagionali convenzionali. Si ritiene comunemente che, in confronto con i vaccini influenzali convenzionali non adiuvati, l'effetto dell'adiuvante, responsabile della maggiore immunogenicità, sia associato ad una frequenza leggermente maggiore di reazioni locali (soprattutto lieve dolore). Dopo la seconda vaccinazione si sono verificate meno reazioni che dopo la prima vaccinazione.

Le reazioni avverse osservate in studi clinici con il vaccino mock-up sono riportate di seguito.

L'incidenza dei sintomi osservati nei soggetti di età superiore ai 60 anni è stata inferiore all'incidenza riscontrata nella popolazione di età compresa tra i 18 e i 60 anni.

##### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Raro: convulsioni

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

Comune: sudorazione

Non comune: orticaria

Raro: gonfiore agli occhi

##### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune: mialgia

Comune: artralgia

### Patologie gastrointestinali

Comune: nausea

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

Molto comune: gonfiore nella sede d'iniezione, dolore della sede d'iniezione, indurimento della sede d'iniezione, arrossamento della sede d'iniezione, affaticamento, malessere e brividi

Comune: ecchimosi nella sede d'iniezione e febbre

Non comune: sindrome simil-influenzale

Raro: anafilassi

Le reazioni comuni scompaiono generalmente entro 1-2 giorni senza trattamento.

### Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 mesi e 17 anni

### Studi Clinici con Focetria (H1N1)

I dati di sicurezza dopo la prima e la seconda dose in bambini ed adolescenti suggeriscono un profilo di sicurezza comparabile a quello riportato per il vaccino mock up contenente H5N1.

Durante la settimana successiva alla vaccinazione 87 bambini di età compresa tra 3 e 8 anni e 95 bambini e adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni a cui è stata somministrata la formulazione da 7,5 µg hanno riportato le seguenti reazioni avverse:

	<b>Iniezione 1</b>	<b>Iniezione 2</b>
<b>Bambini (3 - 8 anni)</b>	<b>N=87</b>	<b>N=85</b>
Altre reazioni avverse	67%	61%
Locale	56%	49%
Sistemica	32%	31%
Eventi febbrili da $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a $38,9^{\circ}\text{C}$	3%	1%
Eventi febbrili da $39^{\circ}\text{C}$ a $39,9^{\circ}\text{C}$	0%	1%
Eventi febbrili $\geq 40^{\circ}\text{C}$	0%	0%
Altri eventi avversi	13%	15%
<b>Adolescenti (9 - 17 anni)</b>	<b>N=95</b>	<b>N=94</b>
Altre reazioni avverse	67%	55%
Locale	60%	49%
Sistemica	38%	26%
Eventi febbrili da $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a $38,9^{\circ}\text{C}$	2%	1%
Eventi febbrili da $39^{\circ}\text{C}$ a $39,9^{\circ}\text{C}$	0%	0%
Eventi febbrili $\geq 40^{\circ}\text{C}$	0%	0%
Altri eventi avversi	11%	9%

I dati in bambini e adolescenti di età compresa tra 3 e 17 anni suggeriscono un lieve decremento nella reattogenicità dopo la seconda dose, senza alcun aumento nelle percentuali di febbre.

Reazioni molto comuni riportate in bambini e adolescenti di età compresa tra 3 e 17 anni: dolore, indurimento ed eritema, malessere, mialgia, cefalea e affaticamento.

Le reazioni avverse nella settimana successiva alla vaccinazione di 80 bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi e di 82 bambini di età compresa tra 12 e 35 mesi ai quali è stata somministrata la formulazione da 7,5 µg sono riportate di seguito:

	<b>Iniezione 1</b>	<b>Iniezione 2</b>
<b>Bambini (da 6 a 11 mesi)</b>	<b>N=80</b>	<b>N=75</b>
Altre reazioni avverse	79%	65%
Locali	44%	29%
Sistemiche	69%	55%
Eventi febbrili da $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a $38,9^{\circ}\text{C}$	9%	6%
Eventi febbrili da $39^{\circ}\text{C}$ a $39,9^{\circ}\text{C}$	2%	4%
Eventi febbrili $\geq 40^{\circ}\text{C}$	0%	0%
Altri eventi avversi	29%	28%
<b>Bambini (da 12 a 35 mesi)</b>	<b>N=82</b>	<b>N=81</b>
Altre reazioni avverse	70%	70%
Locali	50%	48%
Sistemiche	55%	44%
Eventi febbrili da $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a $38,9^{\circ}\text{C}$	10%	11%
Eventi febbrili da $39^{\circ}\text{C}$ a $39,9^{\circ}\text{C}$	4%	1%
Eventi febbrili $\geq 40^{\circ}\text{C}$	1%	0%
Altri eventi avversi	21%	22%

I dati in bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi suggeriscono un lieve decremento della reattogenicità dopo la seconda dose, senza alcun aumento delle percentuali di eventi febbrili.

Reazioni molto comuni riportate in 233 bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi: Dolorabilità, eritema, irritabilità, pianti insoliti, sonnolenza, diarrea e cambiamenti nelle abitudini alimentari. L'indurimento è stato una reazione comune nei neonati, meno comune nei bambini.

- Sorveglianza post-marketing

Focetria (H1N1)v

Oltre alle reazioni avverse riportate negli studi clinici, durante l'esperienza post-marketing con Focetria (H1N1)v sono state segnalate le seguenti reazioni avverse:

Patologie del sistema emolinfopoietico  
Linfoadenopatia.

Patologie cardiache  
Palpitazioni, tachicardia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione  
Astenia.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo  
Debolezza muscolare, dolore alle estremità.

Patologie respiratorie  
Tosse.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo  
Reazioni cutanee generalizzate comprendenti prurito, orticaria o rash non specificato, angioedema.

Patologie gastrointestinali  
Patologie gastrointestinali quali nausea, vomito, dolore addominale e diarrea.

#### Patologie del sistema nervoso

Cefalea, vertigini, sonnolenza, sincope. Patologie neurologiche quali nevralgia, parestesia, convulsioni e neurite.

#### Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche, anafilassi compresa dispnea, broncospasmo, edema laringeo, in rari casi portando a shock.

Inoltre, nell'ambito della sorveglianza post-marketing di vaccini trivalenti stagionali in tutte le fasce di età e di vaccini trivalenti stagionali adiuvati con MF59 e con composizione simile a quella di Focetria (antigene di superficie, inattivato, adiuvato con MF59C.1) autorizzati per la somministrazione in soggetti anziani di età superiore ai 65 anni sono stati osservati i seguenti eventi avversi:

#### Raro:

Trombocitopenia transitoria.

#### Molto raro:

Vasculite con transitorio coinvolgimento renale ed eritema multiforme essudativo.

Disturbi neurologici, come encefalomyelite e sindrome di Guillain Barré.

### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: vaccini. vaccino influenzale, codice ATC: J07BB02

#### Efficacia e sicurezza clinica

Gli studi clinici con Focetria (H1N1) attualmente forniscono:

- I dati sulla sicurezza ed immunogenicità ottenuti dopo la somministrazione di una o due dosi di Focetria (H1N1) in bambini ed adolescenti sani di età compresa tra 6 mesi e 17 anni ed in adulti sani, compresi gli anziani.

Gli studi clinici nei quali è stata somministrata una versione di Focetria contenente emoagglutinina derivante da A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) al giorno 1 e giorno 22 forniscono:

- Dati di sicurezza ed immunogenicità in bambini ed adolescenti sani di età compresa fra 6 mesi e 17 anni, ed in adulti, compresi gli anziani.

#### **Risposta immunitaria a Focetria (H1N1)**

- Studi condotti su adulti e anziani.

I risultati di immunogenicità con due dosi di vaccino Focetria (H1N1) da 7,5 µg ricavati dallo studio clinico in corso su adulti e anziani sono riportati di seguito.

Il tasso di sieroprotezione\*, il tasso di sieroconversione\* e il fattore di sieroconversione\*\* degli anticorpi anti-HA verso il ceppo A/H1N1 in soggetti adulti e anziani, determinati tramite test HI dopo la somministrazione di 7,5 µg di Focetria, sono stati i seguenti:

Anticorpo anti-HA	Adulti (18-60 anni)			
	21 giorni dopo la 1 <sup>a</sup> dose (giorno 22)		21 giorni dopo la 2 <sup>a</sup> dose (giorno 43)	
	totale N=120	sieronegativi al basale N=46	totale N=120	sieronegativi al basale N=46
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)	96% (91-99)	98% (88-100)	100% (97-100)	100% (92-100)
GMR (IC 95%)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Sieroconversione o Aumento significativo (IC 95%)	88% (81-93)	98% (88-100)	95% (89-98)	100% (92-100)

\* determinato tramite test HI

\*\* rapporti delle medie geometriche di HI

Anticorpo anti-HA	Anziani (>60 anni)			
	21 giorni dopo la 1 <sup>a</sup> dose (giorno 22)		21 giorni dopo la 2 <sup>a</sup> dose (giorno 43)	
	totale N=117	sieronegativi al basale N=25	totale N=117	sieronegativi al basale N=25
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)	73% (64-80)	60% (39-79)	88% (81-93)	84% (64-95)
GMR (IC 95%)	4,02 (3,1-5,2)	5,48 (2,82-11)	6,85 (5,36-8,75)	18 (8,9-35)
Sieroconversione o Aumento significativo (IC 95%)	43% (34-52)	60% (39-79)	62% (53-71)	84% (64-95)

- Popolazione pediatrica

Il tasso di sieroprotezione\*, il tasso di sieroconversione\* e il fattore di sieroconversione\*\* degli anticorpi anti-HA verso il ceppo H1N1 nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni, determinati dal test HI dopo la somministrazione di 7,5 µg di Focetria, sono stati i seguenti:

Anticorpi anti-HA	Bambini e adolescenti (9-17 anni)			
	21 giorni dopo la 1 <sup>a</sup> dose (giorno 22)		21 giorni dopo la 2 <sup>a</sup> dose (giorno 43)	
	totale N=88	sieronegativi al basale N=51	totale N=88	sieronegativi al basale N=51
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)	97% (90-99)	94% (84-99)	99% (94-100)	98% (90-100)
GMR (IC 95%)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Sieroconversione o Aumento significativo (IC 95%)	94% (87-98)	94% (84-99)	94% (87-98)	98% (90-100)

\* determinato tramite test HI

\*\* rapporti delle medie geometriche di HI

I dati sulle risposte a una seconda dose somministrata dopo un intervallo di tre settimane hanno evidenziato un aumento del GMT complessivo da 793 a 1065 (N=88) e un aumento del GMT da 522 a 870 in bambini sieronegativi al basale (N=51).

Il tasso di sieroprotezione\*, il tasso di sieroconversione\* e il fattore di sieroconversione\*\* degli anticorpi anti-HA verso il ceppo H1N1 nei bambini di età compresa tra 3 e 8 anni determinati dal test HI dopo la somministrazione di 7,5 µg di Focetria, sono stati i seguenti:

Anticorpi anti-HA	Bambini (3-8 anni)			
	21 giorni dopo la 1 <sup>a</sup> dose (giorno 22)		21 giorni dopo la 2 <sup>a</sup> dose (giorno 43)	
	totale N=70	sieronegativi al basale N=48	totale N=70	sieronegativi al basale N=48
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)	100% (95-100)	100% (93-100)	100% (95-100)	100% (93-100)
GMR (IC 95%)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Sieroconversione o Aumento significativo (IC 95%)	99% (92-100)	100% (93-100)	99% (92-100)	100% (93-100)

\* determinato tramite test HI

\*\* rapporti delle medie geometriche di HI

I dati sulle risposte a una seconda dose somministrata dopo un intervallo di tre settimane hanno evidenziato un aumento nel GMT complessivo da 319 a 702 (N=70) e un aumento del GMT da 247 a 726 nei bambini sieronegativi al basale (N=48).

Il tasso di sieroprotezione\*, il tasso di sieroconversione\* e il fattore di sieroconversione\*\* degli anticorpi anti-HA verso il ceppo H1N1 nei bambini di età compresa tra 12 e 35 mesi determinati dal test HI dopo la somministrazione di 7,5 µg di Focetria, sono stati i seguenti:

Anticorpi anti-HA	Bambini di età compresa tra 12 e 35 mesi			
	21 giorni dopo la 1 <sup>a</sup> dose (giorno 22)		21 giorni dopo la 2 <sup>a</sup> dose (giorno 43)	
	totale N=66	sieronegativi al basale N=45	totale N=66	sieronegativi al basale N=45
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)	100% (95-100)	100% (92-100)	100% (95-100)	100% (92-100)
GMR (IC 95%)	33 (21-51)	48 (29-79)	93 (54-159)	145 (88-238)
Sieroconversione o Aumento significativo (IC 95%)	100% (95-100)	100% (92-100)	100% (95-100)	100% (92-100)

\* determinato tramite test HI

\*\* rapporti delle medie geometriche di HI

I dati sulle risposte a una seconda dose somministrata dopo un intervallo di tre settimane hanno evidenziato un aumento nel GMT complessivo da 307 a 873 (N=66) e un aumento del GMT da 243 a 733 nei bambini sieronegativi al basale (N=45).

Il tasso di sieroprotezione\*, il tasso di sieroconversione\* e il fattore di sieroconversione\*\* degli anticorpi anti-HA rivolti al ceppo H1N1 in bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi determinati dal test HI dopo somministrazione di 7,5 µg di Focetria sono stati i seguenti:

Bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi				
Anticorpi anti-HA	21 giorni dopo la 1 <sup>a</sup> dose (giorno 22)		21 giorni dopo la 2 <sup>a</sup> dose (giorno 43)	
	totale N=57	sieronegativi al basale N=37	totale N=57	sieronegativi al basale N=37
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)	100% (94-100)	100% (91-100)	100% (94-100)	100% (91-100)
GMR (IC 95%)	21 (14-30)	32 (18-55)	128 (74-221)	274 (196-383)
Sieroconversione o Aumento significativo (IC 95%)	96% (88-100)	100% (91-100)	98% (91-100)	100% (91-100)

\* determinato tramite test HI

\*\* rapporti delle medie geometriche di HI

I dati sulle risposte a una seconda dose somministrata dopo un intervallo di tre settimane hanno evidenziato un aumento del GMT complessivo da 274 a 1700 (N=57) e un aumento del GMT da 162 a 1399 nei bambini che erano sieronegativi al basale (N=37).

Sono disponibili altre informazioni ricavate da studi condotti con un vaccino dalla composizione simile a quella di Focetria, ma contenente antigene derivato dai virus H5N1. Si prega di consultare le Informazioni sul Prodotto del: vaccino influenzale pandemico (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici ottenuti con il vaccino mock-up (vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1) e con vaccino stagionale contenente l'adiuvante MF59C.1 non hanno evidenziato rischi particolari per l'uomo in base a studi normalmente condotti sull'efficacia, sulla tossicità a dose ripetuta, sulla tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro,  
Potassio cloruro,  
Potassio fosfato monobasico,  
Sodio fosfato dibasico diidrato,  
Magnesio cloruro esaidrato,  
Calcio cloruro diidrato,  
Sodio citrato,  
Acido citrico,  
Acqua per preparazioni iniettabili.

Per informazioni sull'adiuvante, vedere paragrafo 2.

## **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di incompatibilità, 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 nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

0,5 ml in siringa preriempita (vetro tipo I) con tappo dello stantuffo (gomma bromobutile).  
Confezioni da 1 e 10 unità.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Attendere che il vaccino abbia raggiunto la temperatura ambiente prima dell'uso. Agitare delicatamente prima dell'uso.

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 – Siena, Italia.

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

EU/1/07/385/001

EU/1/07/385/002

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

12 agosto 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Focetria sospensione iniettabile in contenitore multidose

Vaccino influenzale (H1N1)v (antigene di superficie, inattivato, adiuvato)

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Antigeni di superficie del virus dell'influenza (emoagglutinina e neuraminidasi)\* del ceppo:

A/California/7/2009 (H1N1) – ceppo derivato  
usato NYMC X-181 7,5 microgrammi\*\* per dose da 0,5 ml

\* propagato su uova

\*\* microgrammi di emoagglutinina.

Adiuvante MF59C.1 contenente:

squalene	9,75 milligrammi
polisorbato 80	1,175 milligrammi
sorbitan trioleato	1,175 milligrammi

Eccipienti:

thiomersal	0,05 milligrammi
------------	------------------

Contenitore multidose.

Vedere il paragrafo 6.5 riguardo al numero di dosi per flacone.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Liquido bianco lattiginoso.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi dell'influenza causata dal virus A(H1N1) 2009 (vedere paragrafo 4.4).

Focetria deve essere utilizzato in conformità alle Linee Guida ufficiali.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le raccomandazioni del dosaggio prendono in considerazione i dati di sicurezza e immunogenicità dagli studi clinici in soggetti sani.

## Posologia

Adulti (18-60 anni):

Una dose di 0,5 ml ad una data prescelta.

I dati sull'immunogenicità ottenuti tre settimane dopo una dose di Focetria (H1N1)v suggeriscono che una singola dose può essere sufficiente.

Se viene somministrata una seconda dose, deve trascorrere un intervallo di almeno tre settimane fra la prima e la seconda dose.

Anziani (>60 anni):

Una dose di 0,5 ml ad una data prescelta.

Una seconda dose di vaccino deve essere somministrata dopo un intervallo di almeno tre settimane.

### *Popolazione pediatrica*

#### Bambini ed adolescenti di età compresa tra 3 e 17 anni:

Una dose di 0,5 ml ad una data prescelta.

I dati sull'immunogenicità ottenuti tre settimane dopo una dose di Focetria (H1N1)v suggeriscono che una singola dose può essere sufficiente.

Se viene somministrata una seconda dose, deve trascorrere un intervallo di almeno tre settimane fra la prima e la seconda dose.

#### Bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi:

Una dose di 0,5 ml ad una data prescelta.

C'è un'ulteriore risposta immunitaria a una seconda dose da 0,5 ml somministrata dopo un intervallo di tre settimane.

#### Bambini di età inferiore a 6 mesi:

Non sono disponibili dati relativi a bambini di età inferiore ai 6 mesi (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

La vaccinazione di soggetti appartenenti a questa fascia di età non viene attualmente raccomandata.

I pazienti cui viene somministrata una prima dose di Focetria devono completare il ciclo di vaccinazione con Focetria H1N1 (vedere il paragrafo 4.4).

L'uso di una seconda dose deve tener conto delle informazioni fornite nei paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1.

### Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere eseguita tramite iniezione intramuscolare preferibilmente nel muscolo deltoide o nella parte anterolaterale della coscia (a seconda della massa muscolare).

## **4.3 Controindicazioni**

Precedente reazione anafilattica (con pericolo di vita) ad uno qualsiasi dei componenti di questo vaccino o a residui in tracce (proteine di uova e di pollo, ovalbumina, kanamicina e neomicina solfato, formaldeide e cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB)).

Vedere il paragrafo 4.4. riguardo alle avvertenze speciali e precauzioni di impiego.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Il vaccino è in grado di conferire protezione esclusivamente dall'influenza causata da ceppi analoghi al virus (H1N1)v A/California/07/2009.

È necessario prestare attenzione in caso di somministrazione del vaccino a soggetti con ipersensibilità nota (reazioni diverse dall'anafilassi) al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti, al thiomersal e a residui in tracce (proteine di uova, di pollo, ovalbumina, kanamicina e neomicina solfato, formaldeide e cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB)).

Come per tutti i vaccini iniettabili, devono sempre essere prontamente disponibili i trattamenti e la supervisione medica appropriati nel raro caso di comparsa di reazioni anafilattiche in seguito alla somministrazione del vaccino.

L'immunizzazione deve essere rimandata nei pazienti con grave affezione febbrile o infezione acuta.

Focetria non deve essere somministrato per alcuna ragione per via intravascolare.

Non sono attualmente disponibili dati sull'uso di Focetria per via sottocutanea. È pertanto necessario che gli operatori sanitari valutino i benefici ed i potenziali rischi della somministrazione del vaccino ad individui con trombocitopenia o disturbi ematici che potrebbero controindicare la somministrazione per via intramuscolare, a meno che il potenziale beneficio non sia maggiore del rischio di un'emorragia.

Sono stati riferiti casi di convulsioni con o senza febbre in soggetti vaccinati con Focetria. La maggior parte delle convulsioni febbrili si è verificata in soggetti pediatrici. Alcuni casi sono stati osservati in soggetti con una storia di epilessia. Una attenzione particolare deve essere dedicata ai soggetti affetti da epilessia e il medico deve informare questi soggetti (o i genitori) sulla possibilità di episodi di convulsioni. (Vedere paragrafo 4.8).

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

È possibile che una risposta protettiva non venga prodotta in tutti i vaccinandati (vedere paragrafo 5.1).

Nel caso in cui venga somministrata una seconda dose, si deve tener presente che non sono disponibili dati sulla sicurezza, l'immunogenicità o l'efficacia a supporto dell'intercambiabilità tra Focetria e altri vaccini (H1N1)v.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Focetria (H1N1) può essere somministrato in concomitanza con un vaccino antinfluenzale stagionale non adiuvato. Dati relativi alla somministrazione concomitante di Focetria (H1N1) con un vaccino antinfluenzale stagionale subunità non adiuvato negli adulti sani di età compresa fra 18 e 60 anni non hanno evidenziato alcuna interferenza nella risposta immunitaria nei confronti di Focetria. La risposta immunitaria agli antigeni stagionali è stata soddisfacente.

La somministrazione concomitante non è stata associata ad una più elevata incidenza di reazioni locali o sistemiche in confronto alla somministrazione di Focetria da solo.

Lo stesso studio ha dimostrato che la precedente somministrazione di vaccini influenzali stagionali adiuvati o non adiuvati in adulti ed anziani non interferisce con la risposta immunitaria di Focetria. Pertanto i dati indicano che Focetria può essere somministrato in concomitanza con vaccini influenzali stagionali non adiuvati (con iniezioni in arti differenti).

Non sono disponibili dati sulla somministrazione di Focetria contemporaneamente ad altri vaccini. Se viene considerata la co-somministrazione con un altro vaccino, l'immunizzazione deve essere eseguita in arti differenti. Va notato che le reazioni avverse possono essere potenziate.

Dopo la vaccinazione anti-influenzale è possibile ottenere risultati falsi positivi in test sierologici con il metodo ELISA per il rilevamento di anticorpi contro il virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1), il virus dell'epatite C e soprattutto HTLV-1. In questi casi, il metodo Western Blot risulta negativo. Questi risultati falsi positivi transitori potrebbero essere dovuti alla risposta IgM indotta dal vaccino.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Sono disponibili dati sulla sicurezza in donne in gravidanza esposte a Focetria in particolare nel secondo e nel terzo trimestre di gravidanza. Le segnalazioni spontanee degli eventi avversi dopo la commercializzazione, uno studio interventistico e ampi studi osservazionali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti sulla gravidanza dovuti all'esposizione a Focetria.

Inoltre, dati ottenuti da vaccinazioni con vaccini trivalenti inattivati interpandemici stagionali in donne in gravidanza non indicano che gli esiti avversi nella madre o nel feto fossero da attribuire al vaccino. Gli operatori sanitari devono valutare i benefici e i rischi potenziali della somministrazione del vaccino Focetria a donne in gravidanza, tenendo conto delle raccomandazioni ufficiali.

##### Allattamento

Focetria può essere somministrato in donne che allattano.

##### Fertilità

Uno studio condotto su animali con vaccino mock-up H5N1 non ha indicato alcuna tossicità riproduttiva (vedere il paragrafo 5.3).

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

Alcuni effetti menzionati al paragrafo 4.8. "Effetti indesiderati" potrebbero influenzare la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

- Studi clinici

Le reazioni avverse riportate vengono elencate secondo la seguente frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ),

Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ),

Non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ),

Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ),

Molto raro ( $< 1/10.000$ ).

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

##### Adulti e anziani

In uno studio clinico sono state somministrate due dosi di Focetria da 7,5 µg a 131 adulti e 123 anziani. Il profilo di sicurezza di Focetria era simile a quello dei vaccini mock-up H5N1. La maggior parte delle reazioni è stata di lieve entità e di breve durata. L'incidenza dei sintomi osservati nei soggetti di età superiore ai 60 anni di età è stata generalmente inferiore all'incidenza riscontrata nella popolazione di età compresa tra i 18 e i 60 anni.

Molto comune: dolore, indurimento ed eritema, mialgia, cefalea, sudorazione, malessere e affaticamento.

In studi clinici condotti con formulazioni differenti (H5N3, H9N2 e H5N1), il vaccino sperimentale è stato somministrato a circa 3.400 soggetti.

La maggior parte delle reazioni è stata di entità lieve, di breve durata e qualitativamente simile alle reazioni indotte da vaccini influenzali stagionali convenzionali. Si ritiene comunemente che, in confronto con i vaccini influenzali convenzionali non adiuvati, l'effetto dell'adiuvante, responsabile della maggiore immunogenicità, sia associato ad una frequenza leggermente maggiore di reazioni locali (soprattutto lieve dolore). Dopo la seconda vaccinazione si sono verificate meno reazioni che dopo la prima vaccinazione.

Le reazioni avverse osservate in studi clinici con il vaccino mock-up sono riportate di seguito.

L'incidenza dei sintomi osservati nei soggetti di età superiore ai 60 anni è stata inferiore all'incidenza riscontrata nella popolazione di età compresa tra i 18 e i 60 anni.

#### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Raro: convulsioni

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: sudorazione

Non comune: orticaria

Raro: gonfiore agli occhi

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune: mialgia

Comune: artralgia

#### Patologie gastrointestinali

Comune: nausea

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

Molto comune: gonfiore nella sede d'iniezione, dolore della sede d'iniezione, indurimento della sede d'iniezione, arrossamento della sede d'iniezione, affaticamento, malessere e brividi

Comune: ecchimosi nella sede d'iniezione e febbre

Non comune: sindrome simil-influenzale

Raro: anafilassi

Le reazioni comuni scompaiono generalmente entro 1-2 giorni senza trattamento.

#### Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 mesi e 17 anni

### Studi Clinici con Focetria (H1N1)

I dati di sicurezza dopo la prima e la seconda dose in bambini ed adolescenti suggeriscono un profilo di sicurezza comparabile a quello riportato per il vaccino mock up contenente H5N1.

Durante la settimana successiva alla vaccinazione 87 bambini di età compresa tra 3 e 8 anni e 95 bambini e adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni a cui è stata somministrata la formulazione da 7,5 µg hanno riportato le seguenti reazioni avverse:

	<b>Iniezione 1</b>	<b>Iniezione 2</b>
<b>Bambini (3 - 8 anni)</b>	<b>N=87</b>	<b>N=85</b>
Altre reazioni avverse	67%	61%
Locale	56%	49%
Sistemica	32%	31%
Eventi febbrili da $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a $38,9^{\circ}\text{C}$	3%	1%
Eventi febbrili da $39^{\circ}\text{C}$ a $39,9^{\circ}\text{C}$	0%	1%
Eventi febbrili $\geq 40^{\circ}\text{C}$	0%	0%
Altri eventi avversi	13%	15%
<b>Adolescenti (9 - 17 anni)</b>	<b>N=95</b>	<b>N=94</b>
Altre reazioni avverse	67%	55%
Locale	60%	49%
Sistemica	38%	26%
Eventi febbrili da $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a $38,9^{\circ}\text{C}$	2%	1%
Eventi febbrili da $39^{\circ}\text{C}$ a $39,9^{\circ}\text{C}$	0%	0%
Eventi febbrili $\geq 40^{\circ}\text{C}$	0%	0%
Altri eventi avversi	11%	9%

I dati in bambini e adolescenti di età compresa tra 3 e 17 anni suggeriscono un lieve decremento nella reattogenicità dopo la seconda dose, senza alcun aumento nelle percentuali di febbre.

Reazioni molto comuni riportate in bambini e adolescenti di età compresa tra 3 e 17 anni:  
Dolore, indurimento ed eritema, malessere, mialgia, cefalea e affaticamento.

Le reazioni avverse nella settimana successiva alla vaccinazione di 80 bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi e 82 bambini di età compresa tra 12 e 35 mesi ai quali è stata somministrata la formulazione da 7,5 µg sono riportate di seguito:

	<b>Iniezione 1</b>	<b>Iniezione 2</b>
<b>Bambini (da 6 a 11 mesi)</b>	<b>N=80</b>	<b>N=75</b>
Altre reazioni avverse	79%	65%
Locali	44%	29%
Sistemiche	69%	55%
Eventi febbrili da $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a $38,9^{\circ}\text{C}$	9%	6%
Eventi febbrili da $39^{\circ}\text{C}$ a $39,9^{\circ}\text{C}$	2%	4%
Eventi febbrili $\geq 40^{\circ}\text{C}$	0%	0%
Altri eventi avversi	29%	28%
<b>Bambini (da 12 a 35 mesi)</b>	<b>N=82</b>	<b>N=81</b>
Altre reazioni avverse	70%	70%
Locali	50%	48%
Sistemiche	55%	44%
Eventi febbrili da $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a $38,9^{\circ}\text{C}$	10%	11%
Eventi febbrili da $39^{\circ}\text{C}$ a $39,9^{\circ}\text{C}$	4%	1%
Eventi febbrili $\geq 40^{\circ}\text{C}$	1%	0%
Altri eventi avversi	21%	22%

I dati in bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi suggeriscono un lieve decremento della reattogenicità dopo la seconda dose, senza alcun aumento delle percentuali di eventi febbrili.

Reazioni molto comuni riportate in 233 bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi:  
Dolorabilità, eritema, irritabilità, pianti insoliti, sonnolenza, diarrea e cambiamenti nelle abitudini alimentari. L'indurimento è stato una reazione comune nei neonati, meno comune nei bambini.

- Sorveglianza post-marketing

Focetria (H1N1)v

Oltre alle reazioni avverse riportate negli studi clinici, durante l'esperienza post-marketing con Focetria (H1N1)v sono state segnalate le seguenti reazioni avverse:

Patologie del sistema emolinfopoietico

Linfoadenopatia.

Patologie cardiache

Palpitazioni, tachicardia.

Patologie generali e condizioni del sito di somministrazione

Astenia.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Debolezza muscolare, dolore alle estremità.

Patologie respiratorie

Tosse.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni cutanee generalizzate comprendenti prurito, orticaria o rash non specificato, angioedema.

Patologie gastrointestinali

Patologie gastrointestinali quali nausea, vomito, dolore addominale e diarrea.

Patologie del sistema nervoso

Cefalea, vertigini, sonnolenza, sincope. Patologie neurologiche quali nevralgia, parestesia, convulsioni e neurite.

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche, anafilassi compresa dispnea, broncospasmo, edema laringeo, in rari casi portando a shock.

Inoltre, nell'ambito della sorveglianza post-marketing di vaccini trivalenti stagionali in tutte le fasce di età e di vaccini trivalenti stagionali adiuvati con MF59 dalla composizione simile a quella di Focetria (antigene di superficie, inattivato, adiuvato con MF59C.1) autorizzato per la somministrazione in soggetti anziani di età superiore ai 65 anni sono stati osservati i seguenti eventi avversi:

Raro:

Trombocitopenia transitoria.

Molto raro:

Vasculite con transitorio coinvolgimento renale ed eritema multiforme essudativo.

Disturbi neurologici, come encefalomielite e sindrome di Guillain Barré.

Thiomersal:

Questo medicinale contiene thiomersal (un composto organico a base di mercurio) come conservante; pertanto, è possibile che si verifichino reazioni di sensibilizzazione (vedere paragrafo 4.4).

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini. Vaccino influenzale, codice ATC: J07BB02

Efficacia e sicurezza clinica

Gli studi clinici con Focetria (H1N1) attualmente forniscono:

- I dati sulla sicurezza ed immunogenicità ottenuti dopo la somministrazione di una o due dosi di Focetria (H1N1) in bambini ed adolescenti sani di età compresa tra 6 mesi e 17 anni ed in adulti sani, compresi gli anziani.

Gli studi clinici nei quali è stata somministrata una versione di Focetria contenente emoagglutinina derivante da A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) al giorno 1 e giorno 22 forniscono:

- Dati di sicurezza ed immunogenicità in bambini ed adolescenti sani di età compresa fra 6 mesi e 17 anni, ed in adulti, compresi gli anziani.

#### Risposta immunitaria a Focetria (H1N1)

- Studi condotti su adulti e anziani.

I risultati di immunogenicità con due dosi di vaccino Focetria (H1N1) da 7,5 µg ricavati dallo studio clinico in corso su adulti e anziani sono riportati di seguito.

Il tasso di sieroprotezione\*, il tasso di sieroconversione\* e il fattore di sieroconversione\*\* degli anticorpi anti-HA verso il ceppo A/H1N1 in soggetti adulti e anziani, determinati tramite test HI dopo la somministrazione di 7,5 µg di Focetria, sono stati i seguenti:

Anticorpo anti-HA	Adulti (18-60 anni)			
	21 giorni dopo la 1 <sup>a</sup> dose (giorno 22)		21 giorni dopo la 2 <sup>a</sup> dose (giorno 43)	
	totale N=120	sieronegativi al basale N=46	totale N=120	sieronegativi al basale N=46
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)	96% (91-99)	98% (88-100)	100% (97-100)	100% (92-100)
GMR (IC 95%)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Sieroconversione o Aumento significativo (IC 95%)	88% (81-93)	98% (88-100)	95% (89-98)	100% (92-100)

\* determinato tramite test HI

\*\* rapporti delle medie geometriche di HI

	Anziani (>60 anni)			
Anticorpo anti-HA	21 giorni dopo la 1 <sup>a</sup> dose (giorno 22)		21 giorni dopo la 2 <sup>a</sup> dose (giorno 43)	
	totale N=117	sieronegativi al basale N=25	totale N=117	sieronegativi al basale N=25
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)	73% (64-80)	60% (39-79)	88% (81-93)	84% (64-95)
GMR (IC 95%)	4,02 (3,1-5,2)	5,48 (2,82-11)	6,85 (5,36-8,75)	18 (8,9-35)
Sieroconversione o Aumento significativo (IC 95%)	43% (34-52)	60% (39-79)	62% (53-71)	84% (64-95)

- Popolazione pediatrica

Il tasso di sieroprotezione\*, il tasso di sieroconversione\* e il fattore di sieroconversione\*\* degli anticorpi anti-HA verso il ceppo H1N1 nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni, determinati dal test HI dopo la somministrazione di 7,5 µg di Focetria, sono stati i seguenti:

	Bambini e adolescenti (9-17 anni)			
Anticorpi anti-HA	21 giorni dopo la 1 <sup>a</sup> dose (giorno 22)		21 giorni dopo la 2 <sup>a</sup> dose (giorno 43)	
	totale N=88	sieronegativi al basale N=51	totale N=88	sieronegativi al basale N=51
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)	97% (90-99)	94% (84-99)	99% (94-100)	98% (90-100)
GMR (IC 95%)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Sieroconversione o Aumento significativo (IC 95%)	94% (87-98)	94% (84-99)	94% (87-98)	98% (90-100)

\* determinato tramite test HI

\*\* rapporti delle medie geometriche di HI

I dati sulle risposte a una seconda dose somministrata dopo un intervallo di tre settimane hanno evidenziato un aumento del GMT complessivo da 793 a 1065 (N=88) e un aumento del GMT da 522 a 870 in bambini sieronegativi al basale (N=51).

Il tasso di sieroprotezione\*, il tasso di sieroconversione\* e il fattore di sieroconversione\*\* degli anticorpi anti-HA verso il ceppo H1N1 nei bambini di età compresa tra 3 e 8 anni determinati dal test HI dopo la somministrazione di 7,5 µg di Focetria, sono stati i seguenti:

Anticorpi anti-HA	Bambini (3-8 anni)			
	21 giorni dopo la 1 <sup>a</sup> dose (giorno 22)		21 giorni dopo la 2 <sup>a</sup> dose (giorno 43)	
	totale N=70	sieronegativi al basale N=48	totale N=70	sieronegativi al basale N=48
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)	100% (95-100)	100% (93-100)	100% (95-100)	100% (93-100)
GMR (IC 95%)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Sieroconversione o Aumento significativo (IC 95%)	99% (92-100)	100% (93-100)	99% (92-100)	100% (93-100)

\* determinato tramite test HI

\*\* rapporti delle medie geometriche di HI

I dati sulle risposte a una seconda dose somministrata dopo un intervallo di tre settimane hanno evidenziato un aumento nel GMT complessivo da 319 a 702 (N=70) e un aumento del GMT da 247 a 726 nei bambini sieronegativi al basale (N=48).

Il tasso di sieroprotezione\*, il tasso di sieroconversione\* e il fattore di sieroconversione\*\* degli anticorpi anti-HA verso il ceppo H1N1 nei bambini di età compresa tra 12 e 35 mesi determinati dal test HI dopo la somministrazione di 7,5 µg di Focetria, sono stati i seguenti:

Anticorpi anti-HA	Bambini di età compresa tra 12 e 35 mesi			
	21 giorni dopo la 1 <sup>a</sup> dose (giorno 22)		21 giorni dopo la 2 <sup>a</sup> dose (giorno 43)	
	totale N=66	sieronegativi al basale N=45	totale N=66	sieronegativi al basale N=45
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)	100% (95-100)	100% (92-100)	100% (95-100)	100% (92-100)
GMR (IC 95%)	33 (21-51)	48 (29-79)	93 (54-159)	145 (88-238)
Sieroconversione o Aumento significativo (IC 95%)	100% (95-100)	100% (92-100)	100% (95-100)	100% (92-100)

\* determinato tramite test HI

\*\* rapporti delle medie geometriche di HI

I dati sulle risposte a una seconda dose somministrata dopo un intervallo di tre settimane hanno evidenziato un aumento del GMT complessivo da 307 a 873 (N=66) e un aumento del GMT da 243 a 733 nei bambini sieronegativi al basale (N=45).

Il tasso di sieroprotezione\*, il tasso di sieroconversione\* e il fattore di sieroconversione\*\* degli anticorpi anti-HA rivolti al ceppo H1N1 in bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi determinati dal test HI dopo somministrazione di 7,5 µg di Focetria sono stati i seguenti:

Bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi				
Anticorpi anti-HA	21 giorni dopo la 1 <sup>a</sup> dose (giorno 22)		21 giorni dopo la 2 <sup>a</sup> dose (giorno 43)	
	totale N=57	sieronegativi al basale N=37	totale N=57	sieronegativi al basale N=37
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)	100% (94-100)	100% (91-100)	100% (94-100)	100% (91-100)
GMR (IC 95%)	21 (14-30)	32 (18-55)	128 (74-221)	274 (196-383)
Sieroconversione o Aumento significativo (IC 95%)	96% (88-100)	100% (91-100)	98% (91-100)	100% (91-100)

\* determinato tramite test HI

\*\* rapporti delle medie geometriche di HI

I dati sulle risposte a una seconda dose somministrata dopo un intervallo di tre settimane hanno evidenziato un aumento del GMT complessivo da 274 a 1700 (N=57) e un aumento del GMT da 162 a 1399 nei bambini che erano sieronegativi al basale (N=37).

Sono disponibili altre informazioni ricavate da studi condotti con un vaccino dalla composizione simile a quella di Focetria, ma contenente antigene derivato dai virus H5N1. Si prega di consultare le Informazioni sul Prodotto del: vaccino influenzale pandemico (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici ottenuti con il vaccino mock-up (vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1) e con il vaccino stagionale contenente l'adiuvante MF59C.1 non hanno evidenziato rischi particolari per l'uomo in base a studi normalmente condotti sull'efficacia, sulla tossicità a dose ripetuta, sulla tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro,  
Potassio cloruro,  
Potassio fosfato monobasico,  
Sodio fosfato dibasico diidrato,  
Magnesio cloruro esaidrato,  
Calcio cloruro diidrato,  
Sodio citrato,  
Acido citrico,  
Thiomersal,  
Acqua per preparazioni iniettabili.

Per informazioni sull'adiuvante, vedere paragrafo 2.

## **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

## **6.3 Periodo di validità**

1 anno.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

5,0 ml in flaconcino da 10 dosi (vetro tipo I) con tappo (gomma alobutile). Confezioni da 10 unità.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Agitare delicatamente il flacone multidose ogni volta prima di prelevare una dose (0,5 ml) del vaccino con la siringa. Attendere che il vaccino prelevato abbia raggiunto la temperatura ambiente prima della somministrazione.

Sebbene Focetria nella presentazione del flacone multidose contenga un conservante che inibisce la crescita microbica, è responsabilità dell'utilizzatore minimizzare il rischio di contaminazione del flacone multi dose durante il prelievo di ogni dose.

Registrare sull'etichetta del flacone la data e l'ora in cui viene prelevata la prima dose.

Tra un uso e l'altro, tenere il flacone multiuso nelle condizioni di conservazione raccomandate tra 2° and 8° C (36° e 46° F). Il flacone multiuso deve essere utilizzato preferibilmente entro 24 ore dal primo prelievo.

Sono disponibili dati che suggeriscono che i flaconi multidose potrebbero essere utilizzati fino a un massimo di 72 ore dopo il primo prelievo, anche se periodi di conservazione così prolungati non devono essere l'opzione preferita.

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 – Siena, Italia.

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

EU/1/07/385/004

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

12 agosto 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO  
E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA  
PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO  
DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

(Produttore responsabile dei monovalent pooled harvest prima della filtrazione finale):

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.

Via Fiorentina, 1 – 53100 Siena

Italia

(Produttore responsabile della filtrazione finale del monovalent pooled harvest):

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.

Loc. Bellaria – 53018 Rosia – Sovicille (SI)

Italia

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

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.

Loc. Bellaria – 53018 Rosia – Sovicille (SI)

Italia

**B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**• CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorderà con gli Stati membri le misure da predisporre per facilitare l'identificazione e tracciabilità del vaccino A/H1N1 somministrato ad ogni paziente al fine di minimizzare la possibilità di commettere errori relativamente al medicinale nonché aiutare pazienti ed operatori sanitari a segnalare eventuali reazioni avverse. Tali misure potrebbero includere la fornitura da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di adesivi riportanti il nome di fantasia e il numero di lotto in ogni confezione del vaccino.
- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorderà con gli Stati membri meccanismi che consentano ai pazienti e agli operatori sanitari di poter accedere continuamente ad informazioni aggiornate su Focetria.
- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorderà con gli Stati membri comunicazioni mirate rivolte agli operatori sanitari che dovranno fornire informazioni sui seguenti aspetti:
  - corretta modalità di preparazione del vaccino prima della somministrazione;
  - eventi avversi da prioritizzarsi ai fini della preparazione del rapporto, cioè reazioni avverse letali e con pericolo di vita, reazioni avverse gravi non previste ed eventi avversi di particolare interesse);
  - dati essenziali da trasmettersi per la stesura di rapporti sulla sicurezza relativi a casi individuali per facilitare la valutazione ed identificazione del vaccino somministrato ad ogni singolo soggetto, compresi il nome di fantasia, il produttore del vaccino ed il numero di lotto;

- modalità di segnalazione delle reazioni avverse in caso sia stato adottato un particolare sistema di notifica.

- Rilascio ufficiale dei lotti:

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/EC e successive modifiche, 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**

### *Sistema di farmacovigilanza*

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza presentato nel Modulo 1.8.1 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

### *Piano di Gestione del Rischio (Risk Management Plan, RMP)*

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività descritte nel piano di farmacovigilanza, come concordato nel RMP presentato nel modulo 1.8.2. dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di Gestione del Rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato insieme al successivo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre l'RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possono avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali

### *PSURs*

La presentazione dello PSUR per il medicinale deve seguire un ciclo annuale fino a diversa approvazione da parte del CHMP.

## **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Agenzia Italiana del Farmaco