



Vaccino influenzale quadrivalente preparato con virus frammentati "split", inattivati

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vaxigrip Tetra, sospensione iniettabile in siringa preriempita

Vaccino influenzale quadrivalente preparato con virus frammentati "split", inattivati

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/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, NYMC BX-69A) 15 microgrammi HA**
- B/Phuket/3073/2013 - ceppo equivalente (B/Phuket/3073/2013, tipo selvaggio) 15 microgrammi HA**

Per una dose da 0,5 ml

* coltivati in uova fertilizzate di galline provenienti da allevamenti di polli sani

** emoagglutinina

Questo vaccino ottempera alle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (per l'emisfero nord) ed alle decisioni dell'Unione Europea per la stagione 2018/2019.

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

Vaxigrip Tetra può contenere tracce di uova, come ovalbumina, e di neomicina, formaldeide e 9-ottossinol, che sono componenti utilizzati durante il processo di produzione (vedere Paragrafo 4.3).

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Il vaccino, dopo essere stato delicatamente agitato, si presenta come un liquido opalescente incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Vaxigrip Tetra è indicato per l'immunizzazione attiva di adulti e bambini a partire dai 6 mesi di età per la prevenzione della malattia influenzale causata da due sottotipi di virus influenzali di tipo A e due tipi di virus influenzali di tipo B contenuti nel vaccino.

Vaxigrip Tetra deve essere impiegato in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Sulla base dell'esperienza clinica con il vaccino influenzale trivalente, data la durata dell'immunità fornita dal vaccino e poiché i ceppi di virus influenzali circolanti possono cambiare di anno in anno, è raccomandata la rivaccinazione annuale con il vaccino influenzale.

Adulti: una dose da 0,5 ml.

Popolazione pediatrica

- Bambini dai 6 mesi ai 17 anni di età: una dose da 0,5 ml.

Ai bambini di età inferiore ai 9 anni che non sono stati precedentemente vaccinati, deve essere somministrata una seconda dose da 0,5 ml dopo un intervallo di almeno 4 settimane.

- Bambini con meno di 6 mesi di età: la sicurezza e l'efficacia di Vaxigrip Tetra non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere somministrato mediante iniezione intramuscolare o sottocutanea.

I siti preferiti per l'iniezione intramuscolare sono l'area anterolaterale della coscia (o del muscolo deltoide se la massa muscolare è adeguata) nei bambini di età compresa tra i 6 e i 35 mesi di età, o nel muscolo deltoide nei bambini dai 36 mesi di età e negli adulti.

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, ad uno qualunque degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a qualunque componente che può essere presente in tracce come uova (ovalbumina, proteine del pollo), neomicina, formaldeide e 9-ottossinol.

La vaccinazione deve essere rimandata in caso di malattia febbrile moderata o grave o di malattia acuta.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come per tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento e controllo medico devono essere sempre prontamente disponibili nel caso di una reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino.

Vaxigrip Tetra non deve in nessuna circostanza essere somministrato per via intravascolare.

Come per gli altri vaccini somministrati per via intramuscolare, il vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti affetti da trombocitopenia o da un disturbo della coagulazione poiché in questi soggetti può manifestarsi sanguinamento a seguito della somministrazione intramuscolare.

Può manifestarsi sincope (svenimento) in seguito, o anche prima, di qualsiasi vaccinazione come risposta psicogena all'iniezione mediante ago. Devono essere impiegate procedure per evitare lesioni da svenimento e per gestire le reazioni sincopali.

Vaxigrip Tetra ha lo scopo di fornire protezione contro i ceppi di virus influenzale dai quali è ottenuto il vaccino.

Come per qualsiasi altro vaccino, la vaccinazione con Vaxigrip Tetra può non proteggere tutti i soggetti vaccinati.

La risposta anticorpale può risultare insufficiente in pazienti con immunodepressione endogena o iatrogena.

Interferenza con test sierologici, Vedere paragrafo 4.5.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione con Vaxigrip Tetra.

Sulla base dell'esperienza clinica con Vaxigrip, Vaxigrip Tetra può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini. Siti di iniezione separati

e siringhe diverse devono essere utilizzati in caso di somministrazione concomitante.
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 anticorpi verso HIV1, l'Epatite C e, soprattutto, verso HTLV1, quando condotti con il metodo ELISA. La tecnica del Western Blot consente di confutare i risultati falsi positivi del test ELISA. Queste reazioni false positive transitorie possono essere dovute alla risposta IgM al vaccino.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I vaccini influenzali inattivati possono essere impiegati in tutte le fasi della gravidanza. Set di dati più estesi sulla sicurezza sono disponibili per il secondo e terzo trimestre, rispetto al primo; comunque, i dati derivanti dall'impiego su scala mondiale dei vaccini dell'influenza inattivati non indicano alcun evento avverso fetale e materno attribuibile al vaccino.
Non sono disponibili dati sull'uso di Vaxigrip Tetra in donne in gravidanza.
Uno studio condotto sugli animali con Vaxigrip Tetra non ha mostrato effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrio-fetale o all'inizio dello sviluppo post-natale.

Allattamento

Vaxigrip Tetra può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità negli esseri umani. Uno studio condotto sugli animali con Vaxigrip Tetra non ha mostrato effetti dannosi sulla fertilità femminile.

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

Vaxigrip Tetra non altera oppure altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Vaxigrip Tetra è stata valutata in sei studi clinici in cui 3.040 adulti dai 18 ai 60 anni di età, 1.392 anziani oltre 60 anni di età e 429 bambini dai 9 ai 17 anni di età, hanno ricevuto una dose di Vaxigrip Tetra e 884 bambini dai 3 agli 8 anni di età hanno ricevuto una o due dosi di Vaxigrip Tetra a seconda della loro storia di vaccinazione antinfluenzale e 1.614 bambini dai 6 ai 35 mesi di età hanno ricevuto due dosi (0,5 ml) di Vaxigrip Tetra. Di norma la maggior parte delle reazioni verificatesi entro i primi 3 giorni dalla somministrazione del vaccino, si sono risolte spontaneamente entro 1-3 giorni dall'insorgenza. L'intensità di queste reazioni è stata lieve.
La reazione avversa più frequentemente riportata dopo la vaccinazione, in tutte le popolazioni, compreso l'intero gruppo di bambini dai 6 ai 35 mesi di età, è stata il dolore al sito di iniezione (tra il 52,8% e il 56,5% nei bambini dai 3 ai 17 anni di età e negli adulti, 26,8% in bambini dai 6 ai 35 mesi di età e 25,8% nei pazienti anziani). Nella sottopopolazione di bambini di età inferiore ai 24 mesi, l'irritabilità (32,3%) è stata la reazione avversa più frequentemente riportata. Nella sottopopolazione dei bambini dai 24 ai 35 mesi di età, il malessere (26,8%) è la reazione avversa più frequentemente riportata.
Le altre reazioni avverse più frequentemente riportate dopo la vaccinazione sono state:
• Negli adulti: mal di testa (27,8%), mialgia (23%) e malessere (19,2%), • Nei pazienti anziani: mal di testa (15,6%) e mialgia (13,9%), • Nei bambini dai 9 ai 17 anni di età: mialgia (29,1%), mal di testa (24,7%), malessere (20,3%) e gonfiore al sito di iniezione (10,7%), • Nei bambini dai 3 agli 8 anni di età: malessere (30,7%), mialgia (28,5%), mal di testa (25,7%), gonfiore al sito di iniezione (20,5%), eritema al sito di iniezione (20,4%), indurimento al sito di iniezione (16,4%), brividi (11,2%), • In tutti i bambini dai 6 ai 35 mesi: febbre (20,4%) ed eritema al sito di iniezione (17,2%), • Nei bambini meno di 24 mesi: perdita di appetito (28,9%), pianto inconsolabile (27,1%), vomito (16,1%) e sonnolenza (13,9%), • Nei bambini dai 24 ai 35 mesi: mal di testa (11,9%) e mialgia (11,6%). Complessivamente, le reazioni avverse sono state generalmente meno frequenti negli anziani rispetto agli adulti e ai bambini.

b. Tabella delle reazioni avverse

I dati riportati di seguito riassumono le frequenze delle reazioni avverse registrate a seguito della vaccinazione con Vaxigrip Tetra durante gli studi clinici. Gli eventi avversi sono classificati in base alla frequenza utilizzando la seguente convenzione: Molto comune (≥1/10); Comune (≥1/100, <1/10); Non comune (≥1/1.000, <1/100); Rara (≥1/10.000, <1/1.000); Molto rara (<1/10.000).

Adulti e pazienti anziani

Il profilo di sicurezza di seguito riportato si basa su dati provenienti da 3.040 adulti dai 18 ai 60 anni di età e 1.392 pazienti anziani di età superiore ai 60 anni.

REAZIONI AVVERSE	FREQUENZA
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Linfoadenopatia ⁽¹⁾	Non comune
<i>Patologie del sistema immunitario</i>	
Ipersensibilità ⁽¹⁾ , reazioni allergiche come eritema, orticaria ⁽¹⁾ , prurito ⁽²⁾ , prurito generalizzato ⁽¹⁾ , dermatite allergica ⁽¹⁾ , angioedema ⁽¹⁾	Rara
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Mal di testa	Molto comune
Vertigini ⁽³⁾	Non comune
Sonnolenza, parestesia	Rara
<i>Patologie vascolari</i>	
Vampate di calore ⁽⁴⁾	Non comune
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Dispnea ⁽¹⁾	Rara
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Diarrea, nausea ⁽⁵⁾	Non comune
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Iperidrosi	Rara
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Mialgia	Molto comune
Artralgia ⁽¹⁾	Rara
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Malessere ⁽⁶⁾ , Dolore al sito di iniezione	Molto comune
Brividi, febbre ⁽²⁾ , Eritema al sito di iniezione, gonfiore al sito di iniezione, indurimento al sito di iniezione	Comune
Affaticamento, Ecchimosi al sito di iniezione, prurito al sito di iniezione, calore al sito di iniezione	Non comune
Astenia, sindrome simil-influenzale, Fastidio al sito di iniezione ⁽¹⁾	Rara

(1) Negli adulti (2) Non comune nei pazienti anziani (3) Rara negli adulti (4) Nei pazienti anziani (5) Rara nei pazienti anziani (6) Comune nei pazienti anziani

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza di seguito riportato si basa su dati ottenuti da 429 bambini dai 9 ai 17 anni di età che hanno ricevuto una dose di Vaxigrip Tetra e da 884 bambini dai 3 agli 8 anni di età che hanno ricevuto una o due dosi di Vaxigrip Tetra a seconda della loro storia di vaccinazione influenzale.

REAZIONI AVVERSE	FREQUENZA
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Trombocitopenia ⁽¹⁾	Non comune
<i>Patologie psichiatriche</i>	
Pianto insolito ⁽²⁾ , irritabilità ⁽²⁾	Non comune
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Mal di testa	Molto comune
Vertigini ⁽²⁾	Non comune
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Diarrea, vomito ⁽²⁾ , dolore addominale superiore ⁽²⁾	Non comune
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Mialgia	Molto comune
Artralgia ⁽²⁾	Non comune
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Malessere, brividi ⁽³⁾ , dolore al sito di iniezione, gonfiore al sito di iniezione, eritema al sito di iniezione ⁽³⁾ , indurimento al sito di iniezione ⁽³⁾	Molto comune
Febbre, ecchimosi al sito di iniezione	Comune
Affaticamento ⁽²⁾ , calore al sito di iniezione ⁽²⁾ , prurito al sito di iniezione ⁽⁴⁾	Non comune

(1) Riportate in un bambino di 3 anni di età (2) Riportate in bambini dai 3 agli 8 anni di età (3) Comune nei bambini dai 9 ai 17 anni di età (4) Riportate nei bambini dai 9 ai 17 anni di età

Il profilo di sicurezza di seguito riportato è basato su dati ottenuti da 1.614 bambini dai 6 ai 35 mesi che hanno ricevuto due dosi di Vaxigrip Tetra.

REAZIONI AVVERSE	FREQUENZA
<i>Patologie del sistema immunitario</i>	
Ipersensibilità	Non comune
Reazioni allergiche come prurito generalizzato, eruzione papulare	Rara
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Mal di testa ⁽¹⁾	Molto comune
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Vomito ⁽²⁾	Molto comune
Diarrea	Non comune
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Mialgia ⁽³⁾	Molto comune
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Irritabilità ⁽⁴⁾ , perdita di appetito ⁽⁴⁾ , pianto inconsolabile ⁽⁵⁾ , malessere ⁽³⁾ , febbre, sonnolenza ⁽⁵⁾ , dolore/sensibilità al sito di iniezione, eritema al sito di iniezione	Molto comune
Brividi ⁽¹⁾ , Indurimento al sito di iniezione, gonfiore al sito di iniezione, ecchimosi al sito di iniezione	Comune
Eruzione al sito di iniezione, prurito al sito di iniezione, malattia simil influenzale	Rara

(1) Riportato nei bambini ≥24 mesi di età (2) Non comune nei bambini ≥24 mesi di età (3) Rara nei bambini <24 mesi di età (4) Rara nei bambini ≥24 mesi di età (5) Riportato nei bambini <24 mesi di età

Nei bambini dai 6 mesi agli 8 anni di età, il profilo di sicurezza di Vaxigrip Tetra è stato simile a seguito della prima e della seconda iniezione con una minore incidenza di reazioni avverse dopo la seconda iniezione rispetto alla prima in bambini dai 6 ai 35 mesi.

c. Potenziali eventi avversi

Non vi sono dati di sicurezza provenienti dall’esperienza post-marketing con Vaxigrip Tetra.

Tuttavia, le seguenti reazioni avverse sono state riportate con Vaxigrip durante gli studi clinici o nell’esperienza post-marketing e possono verificarsi in persone che ricevono Vaxigrip Tetra.

• **Disturbi del sistema immunitario**

Gravi reazioni allergiche: shock
Reazioni allergiche: rash, eritema generalizzato

• **Patologie del sistema nervoso**

Sindrome di Guillain-Barré (GBS), neuriti, nevralgie, convulsioni, encefalomielite

• **Patologie vascolari**

Vasculite, come porpora di Henoch-Schönlein, con coinvolgimento renale transitorio in alcuni casi

d. Altre popolazioni speciali

Il profilo di sicurezza del Vaxigrip Tetra osservato in un numero limitato di soggetti con co-morbidità arruolati negli studi clinici non differisce da quello osservato nella popolazione generale. Inoltre, gli studi condotti con Vaxigrip nei pazienti sottoposti a trapianto renale, ed in pazienti asmatici non hanno mostrato grandi differenze in termini di profilo di sicurezza di Vaxigrip in queste popolazioni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all’indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9. Sovradosaggio

Non documentato per Vaxigrip Tetra. Sono stati riportati casi di somministrazione superiore alla dose raccomandata (sovradosaggio) con Vaxigrip. Quando sono state segnalate le reazioni avverse, l’informazione è stata coerente con il profilo di sicurezza noto di Vaxigrip.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino influenzale, Codice ATC: J07BB02.

Meccanismo d'azione

Vaxigrip Tetra fornisce immunizzazione attiva contro quattro ceppi di virus influenzali (due sottotipi di tipo A e due di tipo B) contenuti nel vaccino. Vaxigrip Tetra induce anticorpi umorali contro le emoagglutinine entro 2 o 3 settimane. Questi anticorpi neutralizzano i virus influenzali.

Livelli specifici del titolo anticorpale di emoagglutinazione-inibizione (HAI) post-vaccinazione con vaccini a virus influenzale inattivato non sono stati correlati con la protezione dalla malattia influenzale ma i titoli anticorpali HAI sono stati utilizzati come misura di attività del vaccino. In alcuni studi di stimolazione umana, i titoli anticorpali HAI ≥1: 40 sono stati associati con protezione dalla malattia influenzale fino al 50% dei soggetti.

Poiché i virus influenzali evolvono costantemente, i ceppi di virus selezionati nel vaccino sono rivisti annualmente dalla WHO.

La rivaccinazione annuale con Vaxigrip Tetra non è stata studiata. Comunque, sulla base dell'esperienza clinica con il vaccino influenzale trivalente, data la durata dell'immunità fornita dal vaccino e poiché i ceppi di virus influenzali circolanti cambiano di anno in anno, è raccomandata la rivaccinazione annuale con il vaccino influenzale.

Efficacia di Vaxigrip Tetra

Popolazione pediatrica

- Bambini dai 6 ai 35 mesi di età:

Uno studio randomizzato controllato con placebo è stato condotto in 4 continenti (Africa, Asia, America Latina e Europa) su 4 stagioni influenzali, in più di 5.400 bambini dai 6 ai 35 mesi di età che hanno ricevuto due dosi (0,5 ml) di Vaxigrip Tetra (N = 2.722), o placebo (N = 2.717) a distanza di 28 giorni, per valutare l'efficacia di Vaxigrip Tetra per la prevenzione della malattia influenzale confermata da test di laboratorio, causata da qualsiasi ceppo A e/o B e da ceppi vaccino-simili (determinati mediante sequenziamento).

La malattia influenzale, confermata da test di laboratorio è stata definita come malattia simil-influenzale (ILI) [caratterizzata dall'insorgenza di febbre ≥ 38 ° C (che dura almeno 24 ore) contemporaneamente ad almeno uno dei seguenti sintomi: tosse, congestione nasale, rinorrea, faringite, otite, vomito o diarrea], confermato da laboratorio mediante reazione a catena della polimerasi - trascrittasi inversa (RT-PCR) e/o colture virali.

Tabella 1: Tassi di Attacchi di Influenza ed efficacia di Vaxigrip Tetra rispetto alla malattia influenzale confermata da test di laboratorio nei bambini dai 6 ai 35 mesi di età

	Vaxigrip Tetra (N=2.584)		Placebo (N=2.591)		Efficacia
	n	Tassi di attacchi di influenza (%)	n	Tassi di attacchi di influenza (%)	% (CI bilaterale al 95%)
Malattia influenzale confermata da test di laboratorio causata da:					
- Qualsiasi influenza di tipo A o B	122	4.72	255	9.84	52.03 (40.24; 61.66)
- Ceppi virali simili a quelli contenuti nel vaccino	26	1.01	85	3.28	69.33 (51.93; 81.03)

N: Numero di bambini analizzati (set completo)
n: numero di soggetti che soddisfano i punti elencati
CI: Intervallo di Confidenza

Inoltre, un'analisi complementare predefinita ha dimostrato che Vaxigrip Tetra preveniva il 56,6% (95% CI: 37.0; 70.5) delle malattie influenzali severe confermate da test di laboratorio causate da qualsiasi ceppo, e 71,7% (95% CI: 43.7; 86.9) delle malattie influenzali severe confermate da test di laboratorio causate da ceppi vaccino-simili. Inoltre, i soggetti che avevano ricevuto Vaxigrip Tetra avevano meno del 59,2% (95% CI: 44.4; 70.4) di probabilità di avere una malattia influenzale che necessitava di cure mediche rispetto ai soggetti che avevano ricevuto placebo.

Le malattie influenzali severe confermate da test di laboratorio mediante RT-PCR e/o coltura virale sono definite come ILI con almeno uno dei seguenti elementi:

- febbre > 39,5°C per soggetti di età inferiore a 24 mesi o ≥ 39.0°C per soggetti con età ≥ 24 mesi,
- e/o almeno un sintomo di ILI significativo che impedisce l'attività quotidiana (tosse, congestione nasale, rinorrea, faringite, otite, vomito, diarrea),
- e/o uno dei seguenti eventi: otite media acuta, infezione acuta delle vie respiratorie inferiori (polmoniti, bronchioliti, bronchiti, laringotracheobronchite), in pazienti ricoverati.
- Bambini dai 3 agli 8 anni di età:

Sulla base delle risposte immunitarie osservate nei bambini dai 3 agli 8 anni di età, l'efficacia di Vaxigrip Tetra in questa popolazione è attesa essere almeno simile all'efficacia osservata nei bambini dai 6 ai 35 mesi di età (vedi sopra "Bambini dai 6 ai 35 mesi di età" e di seguito "Immunogenicità di Vaxigrip Tetra").

Immunogenicità di Vaxigrip Tetra

Studi clinici condotti negli adulti dai 18 ai 60 anni di età, negli anziani di oltre 60 anni di età, nei bambini dai 3 agli 8 anni di età ed in quelli dai 6 ai 35 mesi di età, hanno valutato la risposta immunitaria di Vaxigrip Tetra relativamente alla media geometrica del titolo anticorpale HAI (GMT) al giorno 21 (per gli adulti) e al giorno 28 (per i bambini), all'indice di sieroconversione HAI (aumento di 4 volte del titolo reciproco o passaggio da non rilevabile <10] a un titolo reciproco ≥ 40), e al HAI GMTR (titoli post-/pre-vaccinazione).

Uno studio clinico condotto in adulti dai 18 ai 60 anni di età e nei bambini dai 9 ai 17 anni di età ha descritto la risposta immunitaria di Vaxigrip Tetra per HAI GMT al giorno 21. Un altro studio clinico condotto in bambini dai 9 ai 17 anni di età ha descritto la risposta immunitaria di Vaxigrip Tetra.

Vaxigrip Tetra ha indotto una risposta immunitaria significativa ai 4 ceppi influenzali contenuti nel vaccino.

Adulti e pazienti anziani

La risposta immunitaria è stata valutata dopo una dose di Vaxigrip Tetra in un totale di 832 adulti dai 18 ai 60 anni di età e di 831 in anziani oltre i 60 anni di età.

I risultati di immunogenicità sono riportati nella seguente tabella:

Tabella 2: Risultati di immunogenicità in adulti dai 18 ai 60 anni di età e in anziani oltre i 60 anni età

Ceppo dell'antigene	Dai 18 ai 60 anni di età N=832	Oltre i 60 anni di età N=831
GMT (95% CI)		
A (H1N1) ^{(a)(b)}	608 (563; 657)	219 (199; 241)
A (H3N2)	498 (459; 541)	359 (329; 391)
B (Victoria)	708 (661; 760)	287 (265; 311)
B (Yamagata)	1.715 (1.607; 1.830)	655 (611; 701)
SC % (95% CI) ^(c)		
A (H1N1) ^{(a)(b)}	64,1 (60,7; 67,4)	45,6 (42,1; 49,0)
A (H3N2)	66,2 (62,9; 69,4)	47,5 (44,1; 51,0)
B (Victoria)	70,9 (67,7; 74,0)	45,2 (41,8; 48,7)
B (Yamagata)	63,7 (60,3; 67,0)	42,7 (39,3; 46,2)
GMTR (95% CI) ^(d)		
A (H1N1) ^{(a)(b)}	9,77 (8,69; 11,0)	4,94 (4,46; 5,47)
A (H3N2)	10,3 (9,15; 11,5)	5,60 (5,02; 6,24)
B (Victoria)	11,6 (10,4; 12,9)	4,61 (4,18; 5,09)
B (Yamagata)	7,35 (6,66; 8,12)	4,11 (3,73; 4,52)

N = numero di soggetti con i dati disponibili per l'endpoint considerato
GMT: Media Geometrica del Titolo; CI: Intervallo di Confidenza;
(a) N = 833 per il gruppo tra i 18 e i 60 anni di età
(b) N =832 per il gruppo oltre i 60 anni di età
(c) SC: Sieroconversione o incremento significativo: per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione <10 (1/dil), percentuale di soggetti con un titolo post-vaccinazione ≥40 (1/dil) e per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione ≥10 (1/dil), percentuale di soggetti con un incremento ≥ quattro volte dal titolo pre al post-vaccinale
(d) GMTR: Rapporto Geometrico Medio dei Titoli Individuali (titoli post-/pre-vaccinazione)

Popolazione pediatrica

- Bambini dai 9 ai 17 anni di età:
In un totale di 429 bambini dai 9 ai 17 anni di età che hanno ricevuto una dose di Vaxigrip Tetra, la risposta immunitaria contro i 4 ceppi contenuti nel vaccino è stata simile alla risposta immunitaria indotta negli adulti dai 18 ai 60 anni di età.
- Bambini dai 6 mesi agli 8 anni di età:
Un totale di 863 bambini dai 3 agli 8 anni di età hanno ricevuto una o due dosi di Vaxigrip Tetra a seconda della loro storia precedente di vaccinazione contro l'influenza.
I bambini che hanno ricevuto Vaxigrip Tetra secondo una schedula a una o due dosi hanno mostrato una risposta immunitaria simile dopo l'ultima dose della rispettiva schedula di somministrazione.
Inoltre, è stata valutata l'immunogenicità di due dosi da 0,5 ml di Vaxigrip Tetra in 341 bambini di età compresa tra i 6 e i 35 mesi con il metodo HAI 28 giorni dopo aver ricevuto l' ultima iniezione di Vaxigrip Tetra, in aggiunta alla valutazione di efficacia.
I risultati di immunogenicità sono riportati nella seguente tabella:

Tabella 3: Risultati di immunogenicità nei bambini dai 6 mesi agli 8 anni di età

Ceppo dell'antigene	6-35 mesi di età N=341	3-8 anni di età N=863
GMT (95% CI)		
A (H1N1)	641 (547; 752)	971 (896; 1.052)
A (H3N2)	1.071 (925; 1.241)	1.568 (1.451; 1.695)
B (Victoria)	623 (550; 706)	1.050 (956; 1.154)
B (Yamagata) ^(a)	1.010 (885; 1.153)	1.173 (1.078; 1.276)
SC % (95% CI) ^(b)		
A (H1N1)	90,3 (86,7; 93,2)	65,7 (62,4; 68,9)
A (H3N2)	90,3 (86,7; 93,2)	64,8 (61,5; 68,0)
B (Victoria)	98,8 (97,0; 99,7)	84,8 (82,3; 87,2)
B (Yamagata) ^(a)	96,8 (94,3; 98,4)	88,5 (86,2; 90,6)
GMTR (95% CI) ^(c)		
A (H1N1)	36,6 (30,8; 43,6)	6,86 (6,24; 7,53)
A (H3N2)	42,6 (35,1; 51,7)	7,49 (6,72; 8,35)
B (Victoria)	100 (88,9; 114)	17,1 (15,5; 18,8)
B (Yamagata) ^(a)	93,9 (79,5; 111)	25,3 (22,8; 28,2)

N = numero di soggetti con i dati disponibili per l'endpoint considerato
GMT: Media Geometrica del Titolo; CI: Intervallo di Confidenza
(a) N = 862 per il gruppo tra i 3-8 anni di età
(b) SC: Sieroconversione o incremento significativo: per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione <10 (1 / dil), percentuale di soggetti con un titolo post-vaccinazione ≥40 (1/dil) e per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione ≥10 (1 / dil), percentuale di soggetti con un incremento ≥ quattro volte dal titolo pre al post-vaccinale
(c) GMTR: Rapporto Geometrico Medio dei Titoli Individuali (titoli post-/pre-vaccinazione)

Questi dati sull'immunogenicità forniscono informazioni di supporto in aggiunta ai dati sull'efficacia del vaccino disponibili in questa popolazione (vedi Efficacia di Vaxigrip Tetra).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Non applicabile.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Dati non-clinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di dose ripetuta e tossicità locale, tossicità riproduttiva e dello sviluppo e studi farmacologici di sicurezza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Soluzione tampone: sodio cloruro, potassio cloruro, sodio fosfato dibasico 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. Tenere la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro di tipo I) con ago presaldato, con guarnizione del pistone (elastomero clorobutilico o bromobutilico) - confezioni da 1, 10 o 20.

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro di tipo I) senza ago, con guarnizione del pistone (elastomero clorobutilico o bromobutilico) - confezioni da 1, 10, o 20.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il vaccino deve essere portato a temperatura ambiente prima dell'uso.

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

Il vaccino non deve essere utilizzato se si osserva la presenza di particelle estranee nella sospensione.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Pasteur Europe - 14 Espace Henry Vallée - 69007 Lione (Francia)

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

044898017 - "0,5 ml sospensione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa in vetro con ago

044898029 - "0,5 ml sospensione iniettabile in siringa preriempita" 10 siringhe in vetro con ago

044898031 - "0,5 ml sospensione iniettabile in siringa preriempita" 20 siringhe in vetro con ago

044898043 - "0,5 ml sospensione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa in vetro senza ago

044898056 - "0,5 ml sospensione iniettabile in siringa preriempita" 10 siringhe in vetro senza ago

044898068 - "0,5 ml sospensione iniettabile in siringa preriempita" 20 siringhe in vetro senza ago

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03/11/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agosto 2018

Classe: H/RR

Prezzo al pubblico: 18,28 €