

DICHIARAZIONE

(ai sensi degli artt. 46 e 47 del D.P.R.445/2000)

Il sottoscritto David Bottoni nato a Roma il 08/12/1968, C.F. BT*TDVD68T08H501V, domiciliato per la carica presso la sede societaria ove appresso, in virtù dei poteri a lui conferiti, in qualità di Procuratore Speciale (giusta procura rilasciata il 16/12/2016 per atto Notaio Giuseppe Rescio in Milano, rep. 37.797 - racc. 13.639) della Società Sanofi S.p.A., con sede legale in Milano, Viale Luigi Bodio, 37/B CAP 20158, P.I.00832400154; Tel.0239393804-3805; Fax.0239327002-7031, consapevole delle sanzioni penali per le ipotesi di falsità in atti e dichiarazioni mendaci

DICHIARA

In merito ai Lotti n.1 e 2 [Lotto 1: Vaccino quadrivalente standard (QIVE) da 6 mesi a 3 anni - Lotto 2: Vaccino quadrivalente standard (QIVE) da 3 anni in su] la disponibilità dei seguenti confezionamenti per la stagione antinfluenzale 2020/2021.

- **AIC 044898017** - "0,5 ml sospensione iniettabile in siringa preriempita" **1 siringa in vetro con ago;**
- **AIC 044898029** - "0,5 ml sospensione iniettabile in siringa preriempita" **10 siringhe in vetro con ago"**

Resta ovvio che, con riguardo al confezionamento decadose (dieci siringhe) di cui al precedente punto, il prezzo unitario offerto dalla scrivente azienda andrà moltiplicato per dieci.

Vi alleghiamo inoltre la scheda tecnica del vaccino antinfluenzale offerto relativa alla stagione 2019/2020. Sarà nostra cura inviarvi la scheda tecnica aggiornata non appena in vigore (il giorno successivo alla pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale), nelle more del consueto processo di aggiornamento annuale per inserimento dei ceppi influenzali approvati per la stagione influenzale 2020/2021, che sarà formalizzato come ogni anno a ridosso dell'avvio della campagna influenzale.

Distinti saluti

Milano 27/05/2020

David Bottoni
Procuratore speciale
Sanofi s.p.a.

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/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 – ceppo equivalente (A/Brisbane/02/2018, IVR-190).....	15 microgrammi HA**
A/Kansas/14/2017 (H3N2) - ceppo equivalente (A/Kansas/14/2017, NYMC X-327).....	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 2019/2020.

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-ottotossinolo, 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 la prevenzione della malattia influenzale causata dai due sottotipi di virus dell'influenza A e dai due tipi di virus dell'influenza B contenuti nel vaccino per:

- immunizzazione attiva di adulti, comprese le donne in gravidanza, e bambini dai 6 mesi di età,
- protezione passiva dei lattanti a partire dalla nascita e fino ai 6 mesi di età a seguito della vaccinazione materna delle donne in gravidanza (vedere sezioni 4.4, 4.6 e 5.1).

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.
Lattanti con meno di 6 mesi di età: la sicurezza e l'efficacia della somministrazione di Vaxigrip Tetra (immunizzazione attiva) non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili. Per quanto riguarda la protezione passiva: una dose da 0,5 ml somministrata alle donne in gravidanza può proteggere i lattanti dalla nascita fino ai 6 mesi di età; tuttavia, non tutti questi lattanti saranno protetti (vedere la sezione 5.1)

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-ototxinolo.

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.

Per quanto riguarda la protezione passiva: non tutti i lattanti di età inferiore a 6 mesi, nati da donne vaccinate durante la gravidanza, saranno protetti (vedere paragrafo 5.1).

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

Le donne in gravidanza sono ad alto rischio di complicanze da influenza, tra cui parto prematuro e parto, ospedalizzazione e morte: le donne in stato di gravidanza dovrebbero ricevere un vaccino antinfluenzale

Vaxigrip Tetra può essere utilizzato in ogni periodo della gravidanza.

Numerosi dati in materia di sicurezza dei vaccini influenzali inattivati sono disponibili per il secondo e il terzo trimestre, rispetto al primo trimestre; tuttavia i dati relativi all'utilizzo mondiale di vaccini influenzali inattivati, incluso Vaxigrip (vaccino influenzale trivalente inattivato), non indicano alcun evento sfavorevole sul feto ed esiti materni attribuibili al vaccino.

Dati derivanti da quattro studi clinici condotti con il vaccino influenzale trivalente inattivato (Vaxigrip - formulazione priva di tiomersale) somministrati in donne in gravidanza durante il secondo o terzo trimestre (oltre 5.000 gravidanze esposte e oltre 5.000 nati vivi seguiti fino a circa 6 mesi dopo il parto) non hanno indicato esiti avversi sul feto, neonatali, infantili e materni attribuibili al vaccino.

Negli studi clinici condotti in Sud Africa e Nepal, non vi sono state differenze significative tra i gruppi Vaxigrip e placebo per quanto riguarda i risultati relativi al feto, neonatali, infantili e materni (inclusi aborto spontaneo, parto con feto morto, parto prematuro, basso peso alla nascita).

In uno studio condotto nel Mali, non vi sono state differenze significative tra gruppi ai quali era stato somministrato Vaxigrip e quelli ai quali era stato somministrato il vaccino di controllo (vaccino meningococcico quadrivalente coniugato) per quanto riguarda il tasso di prematurità, il tasso di nati morti e il basso peso alla nascita/piccoli per l'età gestazionale.

Per ulteriori informazioni vedere paragrafi 4.8 e 5.1

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 di età: febbre (20,4%) ed eritema al sito di iniezione (17,2%),
- Nei bambini con meno di 24 mesi di età: perdita di appetito (28,9%), pianto inconsolabile (27,1%), vomito (16,1%) e sonnolenza (13,9%),
- Nei bambini dai 24 ai 35 mesi di età: 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 ($\geq 1/10$);

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

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

Rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);

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
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Mialgia	Molto comune
Artralgia ⁽¹⁾	Rara
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
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
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Trombocitopenia ⁽¹⁾	Non comune
Patologie psichiatriche	
Pianto insolito ⁽²⁾ , irritabilità ⁽²⁾	Non comune
Patologie del sistema nervoso	
Mal di testa	Molto comune
Vertigini ⁽²⁾	Non comune
Patologie gastrointestinali	
Diarrea, vomito ⁽²⁾ , dolore addominale superiore ⁽²⁾	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Mialgia	Molto comune
Artralgia ⁽²⁾	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Malessere, brividi ⁽³⁾ Dolore al sito di iniezione, gonfiore al sito di iniezione, eritema al sito di iniezione	Molto comune

(3), indurimento al sito di iniezione (3)	
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 di età che hanno ricevuto due dosi di Vaxigrip Tetra.

REAZIONI AVVERSE	FREQUENZA
Patologie del sistema immunitario	
Ipersensibilità	Non comune
Reazioni allergiche come prurito generalizzato, eruzione papulare	Rara
Patologie del sistema nervoso	
Mal di testa ⁽¹⁾	Molto comune
Patologie gastrointestinali	
Vomito ⁽²⁾	Molto comune
Diarrea	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Mialgia ⁽³⁾	Molto comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
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.

Negli studi clinici condotti su donne in stato di gravidanza in Sudafrica e in Mali con Vaxigrip (vedere sezioni 4.6 e 5.1), le frequenze di reazioni locali e sistemiche sollecitate riportate entro 7 giorni dalla somministrazione del vaccino sono risultate coerenti con quelle riportate per la popolazione adulta durante studi condotti con Vaxigrip.

Nello studio condotto in Sud Africa, le reazioni locali erano più frequenti nel gruppo al quale era stato somministrato Vaxigrip rispetto a quello a cui era stato somministrato placebo in entrambe le coorti HIV-negative e HIV-positive. Non sono state evidenziate altre differenze significative nelle reazioni sollecitate tra i gruppi Vaxigrip e placebo per entrambe le coorti.

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 $\geq 1:40$ 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 (immunizzazione attiva):

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 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (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 % (CI bilaterale al 95%)
	n	Tassi di attacchi di influenza (%)	n	Tassi di attacchi di influenza (%)	
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 $> 39,5^{\circ}\text{C}$ per soggetti di età inferiore a 24 mesi o $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ 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 (immunizzazione attiva):

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")

Lattanti con meno di 6 mesi di età nati da donne in gravidanza vaccinate (protezione passiva):

I lattanti di età inferiore ai 6 mesi sono ad alto rischio di influenza, con conseguenti alti tassi di ospedalizzazione; tuttavia i vaccini antinfluenzali non sono indicati per l'immunizzazione attiva in questa fascia di età.

L'efficacia nei lattanti nati da donne che hanno ricevuto una singola dose da 0,5 ml di Vaxigrip Tetra durante il secondo o il terzo trimestre di gravidanza non è stata studiata; tuttavia, l'efficacia nei lattanti nati da donne che hanno ricevuto una singola dose da 0,5 ml di vaccino influenzale trivalente inattivato (Vaxigrip) durante il secondo o terzo trimestre è stata dimostrata in studi clinici e può essere riportata anche a Vaxigrip Tetra.

L'efficacia del vaccino influenzale trivalente inattivato (Vaxigrip) nei lattanti dopo la vaccinazione delle donne in gravidanza, durante il primo trimestre, non è stata valutata in questi studi. La vaccinazione antinfluenzale necessaria durante il primo trimestre non deve essere comunque posticipata (vedere paragrafo 4.6).

In studi clinici di fase IV randomizzati e controllati condotti in Mali, Nepal e Sud Africa, circa 5.000 donne in gravidanza hanno ricevuto Vaxigrip (vaccino influenzale trivalente privo di tiomersale) e circa 5.000 donne in gravidanza hanno ricevuto il vaccino placebo o di controllo (vaccino meningococcico quadrivalente coniugato) durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza. L'efficacia del vaccino contro l'influenza confermata in laboratorio nelle donne in gravidanza è stata valutata come endpoint secondario in tutti e tre gli studi.

Gli studi condotti in Mali e in Sud Africa hanno dimostrato l'efficacia di Vaxigrip per la prevenzione dell'influenza nelle donne in gravidanza dopo la vaccinazione durante tali trimestri di gravidanza (vedere tabella 2). Nello studio condotto in Nepal, l'efficacia di Vaxigrip per la prevenzione dell'influenza nelle donne in gravidanza dopo la vaccinazione durante tali trimestri di gravidanza non è stata dimostrata.

Tabella 2: Tassi di Attacchi di Influenza ed efficacia di Vaxigrip rispetto alla malattia influenzale confermata da test di laboratorio in donne in gravidanza

	Tassi di Attacchi di Influenza (Qualsiasi influenza di tipo A o B) % (n/N)		Efficacia Vaxigrip % (95% CI)
	TIV	Controllo*	
Mali	0,5 (11/2,108)	1,9 (40/2,085)	70,3 (42,2 to 85,8)
	TIV	Placebo	
Sud Africa	1,8 (19/1,062)	3,6 (38/1,054)	50,4 (14,5 to 71,2)

* Vaccino meningococcico

N: Numero di donne in gravidanza incluse nell'analisi

n: numero di soggetti con influenza confermata in laboratorio

CI: Intervallo di Confidenza

Negli stessi studi clinici di fase IV randomizzati e controllati condotti in Mali, Nepal e Sud Africa, 4.530 su 4.898 (92%) lattanti nati da donne in gravidanza che hanno ricevuto Vaxigrip (vaccino influenzale trivalente privo di tiomersale) e 4532 su 4868 (93%) lattanti nati da donne in gravidanza che hanno ricevuto un placebo o un vaccino di controllo (vaccino meningococcico quadrivalente coniugato) (vedere Tabella 3) durante il secondo o il terzo trimestre di gravidanza, sono stati seguiti fino a circa 6 mesi di età.

Gli studi hanno confermato l'efficacia di Vaxigrip per la prevenzione dell'influenza nei lattanti dalla nascita fino a circa 6 mesi di età dopo la vaccinazione delle donne durante questi trimestri di gravidanza.

Le donne nel loro primo trimestre di gravidanza non sono state incluse in questi studi; l'efficacia di Vaxigrip nei lattanti nati da madri vaccinate durante il primo trimestre potrebbe quindi non essere valutato.

Tabella 3: Tassi di Attacchi di Influenza ed efficacia di Vaxigrip Tetra rispetto alla malattia influenzale confermata da test di laboratorio in lattanti dopo la vaccinazione nelle donne in gravidanza

	Tassi di Attacchi di Influenza (Qualsiasi influenza di tipo A o B) % (n/N)		Efficacia Vaxigrip % (95% CI)
	TIV	Controllo*	
Mali	2,4 (45/1,866)	3,8 (71/1,869)	37,3 (7.6 to 57.8)
	TIV	Placebo	
Nepal	4,1 (74/1,820)	5,8 (105/1,826)	30,0 (5 to 48)
Sud Africa	1,9 (19/1,026)	3,6 (37/1,023)	48,8 (11.6 to 70.4)

* Vaccino meningococcico

N: Numero di bambini inclusi nell'analisi

n: numero di soggetti con influenza confermata in laboratorio

CI: Intervallo di Confidenza

I dati di efficacia indicano una tendenza alla diminuzione della protezione, nei mesi successivi alla nascita, dei lattanti nati da madri vaccinate

Nello studio condotto in Sud Africa, l'efficacia del vaccino era più alta tra i lattanti di 8 settimane di età o più piccoli (85.8% [95% CI, 38.3a 98,4]) e diminuiva nel tempo; l'efficacia del vaccino era del 25,5% (95% CI, -67,9 a 67,8) per i lattanti dalle 8 alle 16 settimane di età e del 30,4 (CI 95%, -154,9 a 82,6) per i lattanti dalle 16 alle 24 settimane di età.

Nello studio condotto nel Mali, vi è anche una tendenza di maggiore efficacia del vaccino influenzale inattivato trivalente nei lattanti durante i primi 4 mesi dopo la nascita, con una minore efficacia entro il 5° mese di sorveglianza e una marcata diminuzione entro il 6° mese in cui la protezione non è più evidente.

La prevenzione della malattia influenzale può essere prevista solo se il/i lattante/i sono esposti a ceppi inclusi nel vaccino somministrato alla madre.

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 sierconversione 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 4: Risultati di immunogenicità in adulti dai 18 ai 60 anni di età e in anziani oltre i 60 anni di età

Ceppo dell'antigene	Dai 18 ai 60 anni di età	Oltre i 60 anni di età
	N=832	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 (1607; 1830)	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 \geq 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.

È stata valutata inoltre 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 5: 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

08/2019