

### 1.3.1 Riassunto delle caratteristiche del prodotto (EU) per vaccini influenzali

▼ 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

Influvac S Tetra, sospensione iniettabile in siringhe pre-riempite (vaccino influenzale, antigene di superficie, inattivato).

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Antigeni di superficie (emoagglutinina e neuraminidasi) (inattivati) del virus dell'influenza, 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, wild type)	15 microgrammi HA ** per una dose da 0,5 ml

\* propagati in uova di gallina fecondate provenienti da allevamenti di polli sani

\*\* emoagglutinina.

Questo vaccino è conforme alle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (emisfero nord) e alle raccomandazioni dell'Unione Europea per la stagione 2019/2020.

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

Influvac S Tetra può contenere tracce di uova (come ovalbumina, proteine del pollo), formaldeide, cetiltrimetilammonio bromuro, polisorbato 80 o gentamicina, che sono utilizzati durante il processo di produzione (vedere il paragrafo 4.3).

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringhe pre-riempite;  
liquido chiaro, incolore, in siringhe monodose.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Profilassi dell'influenza, specialmente nei soggetti che hanno un maggiore rischio di complicazioni associate.

Influvac S Tetra è indicato negli adulti e nei bambini a partire dai 3 anni di età.

L'uso di Influvac S Tetra si deve basare su raccomandazioni ufficiali.

## 4.2. Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

Adulti: 0,5 ml.

### *Popolazione pediatrica*

Bambini e adolescenti dai 3 ai 17 anni di età: 0,5 ml

Bambini con meno di 9 anni di età che non sono stati precedentemente vaccinati contro l'influenza: una seconda dose da 0,5 ml deve essere somministrata dopo un intervallo di almeno 4 settimane

Bambini con meno di 3 anni di età: la sicurezza e l'efficacia di Influvac S Tetra nei bambini non sono state stabilite.

### Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere effettuata mediante iniezione intramuscolare o sottocutanea profonda.

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

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

## 4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o un qualsiasi componente che può essere presente in tracce come uova (ovalbumina, proteine del pollo), formaldeide, cetiltrimetilammonio bromuro, polisorbato 80 o gentamicina.

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

## 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

A seguito o anche prima di qualsiasi vaccinazione come risposta psicogena all'iniezione con ago possono verificarsi reazioni correlate all'ansia, comprese le reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress. Questo può essere accompagnato da diversi segni neurologici come disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante il recupero. È importante che siano attuate le procedure per evitare lesioni da svenimento.

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

Interferenza con i test sierologici: vedere il paragrafo 4.5.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Se Influvac S Tetra deve essere somministrato nello stesso momento di un altro vaccino, l'immunizzazione deve essere effettuata in arti differenti. Deve essere considerato che la somministrazione contemporanea può intensificare le reazioni avverse.

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

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

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

##### Gravidanza

I vaccini influenzali inattivati possono essere utilizzati in tutti gli stadi della gravidanza. Maggiori informazioni sulla sicurezza sono disponibili per il secondo e terzo trimestre, rispetto al primo trimestre; tuttavia, i dati provenienti dall'utilizzo a livello mondiale dei vaccini influenzali non indicano alcun evento avverso nel feto e nella madre attribuibile al vaccino.

##### Allattamento

Influvac S Tetra può essere usato durante l'allattamento.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

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

Influvac S Tetra non altera o 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 Influvac S Tetra è stata valutata in due studi clinici nei quali Influvac S Tetra, o il vaccino trivalente Influvac S, è stato somministrato ad adulti sani di età pari o superiore a 18 anni, e a bambini sani di età compresa tra i 3 e i 17. I bambini di età compresa tra i 3 e gli 8 anni hanno ricevuto una o due dosi a seconda della loro storia di vaccinazioni influenzali.

La maggior parte delle reazioni si sono verificate di solito entro i primi 3 giorni successivi alla vaccinazione, e si sono risolte spontaneamente entro 1-3 giorni dall'inizio. L'intensità di queste reazioni era generalmente mite.

Per tutte le fasce d'età l'effetto indesiderato locale riportato più frequentemente dopo la vaccinazione negli studi clinici con Influvac S Tetra è stato dolore al sito di iniezione.

Gli effetti indesiderati sistemici riportati più frequentemente dopo la vaccinazione negli studi clinici con Influvac S Tetra sono stati negli adulti e nei bambini dai 6 ai 17 anni di età affaticamento, cefalea, nei bambini dai 3 ai 5 anni di età sonnolenza, irritabilità e perdita di appetito.

Sono stati osservati tassi simili di effetti indesiderati sollecitati nei soggetti trattati con Influvac S Tetra e con il vaccino influenzale trivalente Influvac.

*b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse*

I seguenti effetti indesiderati sono considerati almeno possibilmente correlati a Influvac S Tetra e sono stati osservati durante lo studio clinico con Influvac S Tetra o rilevati nell'esperienza post-marketing con il vaccino influenzale trivalente Influvac.

La frequenza degli effetti indesiderati è riportata come:

molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); e non nota (reazioni avverse rilevate nell'esperienza post-marketing; la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Adulti e anziani**

<b>Reazioni avverse riportate con Influvac S Tetra/Influvac</b>				
<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Comune <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Non comune <math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Non nota<sup>a</sup> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico				Trombocitopenia transitoria, linfadenopatia transitoria
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni allergiche, che in rari casi hanno condotto a shock, angioedema
Patologie del sistema nervoso	Cefalea <sup>b</sup>			Nevralgia, parestesia, convulsioni febbrili, disturbi neurologici quali encefalomielite, nevriti e sindrome di Guillain-Barré
Patologie vascolari				Vasculite associata in casi molto rari a interessamento renale transitorio
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Sudorazione		Reazioni cutanee generalizzate che includono prurito, orticaria o rash aspecifico
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia, artralgia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento Reazione locale: dolore	Malessere, brividi Reazioni locali: arrossamento, gonfiore, ecchimosi,	Febbre	

<b>Reazioni avverse riportate con Influvac S Tetra/Influvac</b>				
<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune ≥1/10</b>	<b>Comune ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Non comune ≥1/1.000, &lt;1/100</b>	<b>Non nota<sup>a</sup> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
		indurimento		
<sup>a</sup> Poiché queste reazioni sono state riportate spontaneamente da una popolazione di numerosità non nota, non è possibile stimarne la frequenza in modo attendibile o stabilire una relazione causale con l'esposizione al medicinale. <sup>b</sup> Riportato come comune negli anziani (≥61 anni)				

### **Popolazione pediatrica**

<b>Reazioni avverse riportate con Influvac S Tetra/Influvac nei bambini dai 3 ai 17 anni di età</b>				
<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune ≥1/10</b>	<b>Comune ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Non comune ≥1/1.000, &lt;1/100</b>	<b>Non nota<sup>a</sup> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico				Trombocitopenia transitoria, linfadenopatia transitoria
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni allergiche, che in rari casi hanno condotto a shock, angioedema
Patologie del sistema nervoso	Cefalea <sup>d</sup> Sonnolenza <sup>b</sup>			Nevralgia, parestesia, convulsioni febbrili, disturbi neurologici quali encefalomyelite, nevriti e sindrome di Guillain-Barré
Patologie vascolari				Vasculite associata in casi molto rari a interessamento renale transitorio
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Sudorazione <sup>e</sup>		Reazioni cutanee generalizzate che includono prurito, orticaria o rash aspecifico
Patologie metaboliche e nutrizionali	Perdita di appetito <sup>b</sup>			
Patologie gastrointestinali	Sintomi gastrointestinali <sup>d</sup>	Diarrea <sup>b</sup> , vomito <sup>b</sup>		
Patologie psichiatriche	Irritabilità <sup>b</sup>			
Patologie del sistema	Mialgia <sup>d</sup>	Artralgia <sup>d</sup>		

<b>Reazioni avverse riportate con Influvac S Tetra/Influvac nei bambini dai 3 ai 17 anni di età</b>				
<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune ≥1/10</b>	<b>Comune ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Non comune ≥1/1.000, &lt;1/100</b>	<b>Non nota<sup>a</sup> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento <sup>d</sup> , malessere <sup>d</sup> Reazioni locali: dolore <sup>c</sup> , arrossamento <sup>c</sup> , gonfiore <sup>c</sup> , indurimento <sup>c</sup>	Febbre <sup>c</sup> , brividi <sup>d</sup> Reazioni locali: ecchimosi <sup>c</sup>		
<sup>a</sup> Poiché queste reazioni sono state riportate spontaneamente da una popolazione di numerosità non nota, non è possibile stimarne la frequenza in modo attendibile o stabilire una relazione causale con l'esposizione al medicinale. <sup>b</sup> Riportato come un sintomo sollecitato nei bambini dai 3 ai 5 anni di età <sup>c</sup> Riportato come un sintomo sollecitato nei bambini dai 3 ai 17 anni di età <sup>d</sup> Riportato come un sintomo sollecitato nei bambini dai 6 ai 17 anni di età				

#### 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

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

#### **4.9. Sovradosaggio**

È improbabile che il sovradosaggio possa comportare effetti indesiderati.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: vaccino influenzale, codice ATC: J07BB02.

#### Meccanismo d'azione:

Influvac S Tetra fornisce immunizzazione attiva verso 4 ceppi del virus influenzale: un ceppo A/(H1N1), un ceppo A/(H3N2), e due ceppi B (uno per lineage; B/(Victoria) e B/(Yamagata)). Influvac S Tetra, fabbricato con lo stesso processo del vaccino influenzale trivalente Influvac, induce gli anticorpi umorali contro le emoagglutinine. Questi anticorpi neutralizzano i virus dell'influenza. I livelli specifici del titolo anticorpale di inibizione della emoagglutinazione (HI) post-vaccinazione con vaccini di virus influenzale inattivati non sono stati correlati con protezione da malattia influenzale ma i titoli anticorpali HI sono stati utilizzati come una misura dell'attività del vaccino. La sieroprotezione si ottiene generalmente entro 2-3 settimane. La durata dell'immunità postvaccinale, verso ceppi omologhi o ceppi strettamente correlati a quelli contenuti nel vaccino, varia ma solitamente è di 6-12 mesi.



**Effetti** **farmacodinamici:**  
**Immunogenicità di Influvac S Tetra vs. Influvac trivalente:**  
 Studi clinici condotti in adulti di età pari o superiore a 18 anni (INFQ3001) e bambini di età compresa tra i 3 e i 17 anni (INFQ3002) hanno valutato la sicurezza e immunogenicità di Influvac S Tetra e la sua non-inferiorità verso il vaccino influenzale trivalente Influvac per una HI media geometrica post-vaccinazione del titolo anticorpale (GMT).

In entrambi gli studi la risposta immunitaria indotta da Influvac S Tetra contro i tre ceppi comuni non è risultata inferiore al vaccino influenzale trivalente Influvac. Influvac S Tetra ha suscitato una risposta immunitaria superiore contro il ceppo B aggiuntivo incluso in Influvac S Tetra rispetto al vaccino influenzale trivalente Influvac.

#### Adulti di età pari o superiore a 18 anni

Nello studio clinico INFQ3001, 1535 adulti di età pari o superiore a 18 anni hanno ricevuto una singola dose di Influvac S Tetra e 422 soggetti hanno ricevuto una singola dose del vaccino trivalente Influvac S:

Tabella: GMT post-vaccinazione

<b>Adulti tra i 18 e i 60 anni</b>	Influvac S Tetra N=768	Influvac <sup>1</sup> N=112	Influvac <sup>2</sup> N=110
	<b>GMT (95% intervallo di confidenza)</b>		
<b>A/H1N1</b>	272,2 (248,0 , 298,8)	304,4 (235,1 , 394,1)	316,0 (245,1 , 407,3)
<b>A/H3N2</b>	442,4 (407,6 , 480,2)	536,5 (421,7 , 682,6)	417,0 (323,7 , 537,1)
<b>B (Yamagata)<sup>3</sup></b>	162,5 (147,8 , 178,7)	128,7 (100,3 , 165,2)	81,7 (60,7 , 109,9)
<b>B (Victoria)<sup>4</sup></b>	214,0 (195,5 , 234,3)	85,1 (62,6 , 115,6)	184,7 (139,0 , 245,3)

<b>Anziani di 61 anni di età e oltre</b>	Influvac S Tetra N=765	Influvac <sup>1</sup> N=108	Influvac <sup>2</sup> N=110
	<b>GMT (95% intervallo di confidenza)</b>		
<b>A/H1N1</b>	127,2 (114,9 , 140,9)	142,4 (107,6 , 188,3)	174,2 (135,9 , 223,3)
<b>A/H3N2</b>	348,5 (316,8 , 383,5)	361,5 (278,3 , 469,6)	353,4 (280,7 , 445,0)
<b>B (Yamagata)<sup>3</sup></b>	63,7 (57,7 , 70,4)	57,4 (43,6 , 75,7)	27,3 (20,7 , 36,0)
<b>B (Victoria)<sup>4</sup></b>	109,4 (98,1 , 122,0)	48,0 (34,6 , 66,6)	106,6 (79,7 , 142,8)

N= numero di soggetti inclusi nell'analisi dell'efficacia

<sup>1</sup>contenente A/H1N1, A/H3N2 e B (lineage Yamagata)

<sup>2</sup>contenente A/H1N1, A/H3N2 e B (lineage Victoria)

<sup>3</sup>ceppo B raccomandato da OMS per la stagione 2014-2015 NH per i vaccini trivalenti

<sup>4</sup>ceppo aggiuntivo B raccomandato da OMS per la stagione 2014-2015 NH per i vaccini quadrivalenti

#### **Popolazione pediatrica**

##### Bambini dai 3 ai 17 anni di età

Nello studio clinico INFQ3002, 402 bambini di età compresa tra i 3 e i 17 anni hanno ricevuto una o due dosi di Influvac S Tetra e 798 bambini hanno ricevuto una o due dosi del vaccino trivalente Influvac S sulla base della loro storia delle vaccinazioni.

Tabella: GMT post-vaccinazione

<b>Bambini tra i 3 e i 17 anni</b>	Influvac S Tetra N=396	Influvac <sup>1</sup> N=389	Influvac <sup>2</sup> N=399
	<b>GMT (95% intervallo di confidenza)</b>		
<b>A/H1N1</b>	546.2 (487.1 , 612.6)	605.6 (536.3 , 83.8)	633.1 (562.8 , 712.2)
<b>A/H3N2</b>	1161.5 (1035.8 , 1302.5)	1075.4 (947.7 , 1220.3)	1306.4 (1162.5 , 1468.1)
<b>B (Yamagata)<sup>3</sup></b>	280.8 (246.2 , 320.1)	269.0 (232.8 , 310.7)	38.3 (31.9 , 46.1)
<b>B (Victoria)<sup>4</sup></b>	306.7 (266.0 , 353.6)	104.5 (86.8 , 125.8)	361.4 (311.0 , 420.0)

N= numero di soggetti inclusi nell'analisi dell'efficacia

<sup>1</sup>contenente A/H1N1, A/H3N2 e B (lineage Yamagata)

<sup>2</sup>contenente A/H1N1, A/H3N2 e B (lineage Victoria)

<sup>3</sup>ceppo B raccomandato da OMS per la stagione 2016-2017 NH per i vaccini trivalenti

<sup>4</sup>ceppo addizionale B raccomandato da OMS per la stagione 2016-2017 NH per i vaccini quadrivalenti

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Influvac S Tetra in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e locale, tossicità della riproduzione e dello sviluppo e studi di *safety pharmacology*.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Potassio cloruro, potassio diidrogeno fosfato, fosfato disodico diidrato, sodio cloruro, calcio cloruro diidrato, magnesio cloruro esaidrato e acqua per preparazioni iniettabili.

### 6.2 Incompatibilità

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

### 6.3 Periodo di validità

1 anno.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sospensione iniettabile da 0,5 ml in siringhe pre-riempite con / senza ago (in vetro di tipo I), confezione da 1 o da 10.

*È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.*

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



Lasciare che il vaccino raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.  
Agitare prima dell'uso. Esaminare visivamente prima della somministrazione.

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

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

Mylan IRE Healthcare Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate,  
Dublin 13 – Irlanda

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

AIC n. 045452012 - "SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRE-RIEMPITA" 1 SIRINGA IN VETRO DA 0,5 ML CON AGO

AIC n. 045452024 - "SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRE-RIEMPITA" 1 SIRINGA IN VETRO DA 0,5 ML SENZA AGO

AIC n. 045452036 - "SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRE-RIEMPITA" 10 SIRINGHE IN VETRO DA 0,5 ML CON AGO

AIC n. 045452048 - "SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRE-RIEMPITA" 10 SIRINGHE IN VETRO DA 0,5 ML SENZA AGO

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

Data della prima autorizzazione: 28/10/2017

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