

ALLEGATO I

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

Fluad Tetra, sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino antinfluenzale (antigene di superficie, inattivato, adiuvato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Antigeni di superficie del virus dell'influenza (emoagglutinina e neuraminidasi), inattivati, dei ceppi* seguenti:

	Per una dose da 0,5 mL
A/xxxxx (H1N1) – ceppo equivalente (uso di riassortante)	15 microgrammi HA **
A/xxxxx (H3N2) – ceppo equivalente (uso di riassortante)	15 microgrammi HA **
B/xxxxx – ceppo equivalente (uso di riassortante)	15 microgrammi HA **
B/xxxxx – ceppo equivalente (uso di riassortante)	15 microgrammi HA **

*propagati in uova fertilizzate di gallina provenienti da allevamenti sani e adiuvati con MF59C.1

**emoagglutinina

Adiuvante MF59C.1 contenente per una dose da 0,5 mL: squalene (9,75 mg), polisorbato 80 (1,175 mg), sorbitan trioleato (1,175 mg), sodio citrato (0,66 mg) e acido citrico (0,04 mg).

Il vaccino è conforme alla raccomandazione dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) (emisfero settentrionale) e alla raccomandazione UE per la stagione xxxx/xxxx.

Fluad Tetra può contenere tracce d'uovo, come ovalbumina o proteine di pollo, kanamicina e neomicina solfato, formaldeide, idrocortisone, cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB), che vengono usati durante il processo di produzione (vedere paragrafo 4.3).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa preriempita (preparazione iniettabile).
Sospensione bianca lattiginosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi dell'influenza negli anziani (età pari o superiore a 65 anni).

Fluad Tetra deve essere usato in conformità con le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Una dose da 0,5 mL.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Fluad Tetra nei bambini dalla nascita a meno di 18 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili su sicurezza e immunogenicità nei bambini di età compresa tra 6 mesi e meno di 6 anni sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Esclusivamente per iniezione intramuscolare.

La sede preferita per l'iniezione è il muscolo deltoide del braccio.

Il vaccino non deve essere iniettato per via endovenosa, sottocutanea o intradermica e non deve essere miscelato con altri vaccini nella stessa siringa.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi dei componenti dell'adiuvante, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a possibili residui in tracce, quali ovoalbumina, kanamicina e neomicina solfato, formaldeide, cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB) e idrocortisone.

Severa reazione allergica (ad esempio, anafilassi) a una precedente vaccinazione antinfluenzale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Devono essere sempre rapidamente disponibili un trattamento e una supervisione medici adeguati, nella rara eventualità di comparsa di reazioni anafilattiche in seguito alla somministrazione del vaccino.

La vaccinazione deve essere rinviata in pazienti con malattia febbrile fino alla scomparsa della febbre.

Come tutti i vaccini iniettabili, Fluad Tetra deve essere somministrato con cautela ai soggetti affetti da trombocitopenia o disturbi della coagulazione, dal momento che dopo la somministrazione intramuscolare possono verificarsi emorragie.

Una sincope (svenimento) può manifestarsi dopo o anche prima di qualsiasi vaccinazione, come risposta psicogena all'iniezione con l'ago. Questa può essere accompagnata da svariati segni neurologici quali disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante il recupero. È importante che siano disponibili misure idonee a evitare lesioni dovute allo svenimento.

Nei pazienti con immunosoppressione endogena o iatrogena la risposta anticorpale può essere insufficiente a prevenire l'influenza.

È possibile che la risposta immunitaria protettiva non venga indotta in tutti i soggetti vaccinati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono disponibili dati clinici sulla somministrazione concomitante di Flud Tetra con altri vaccini. Se Flud Tetra deve essere somministrato contemporaneamente ad un altro vaccino, l'iniezione deve essere effettuata in sedi diverse e preferibilmente in arti differenti. È importante notare che la somministrazione contemporanea può intensificare le reazioni avverse.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Questo medicinale non è indicato in donne in età fertile (vedere paragrafo 4.1). Non deve essere usato in donne che sono o potrebbero essere in gravidanza e durante l'allattamento.

Gravidanza

Non vi sono dati relativi all'uso di Flud Tetra in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva.

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

Flud Tetra non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Popolazione anziana

La sicurezza di Flud Tetra in soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni è stata valutata in due studi clinici (V118_20 e V118_18) in cui 4.269 soggetti hanno ricevuto Flud Tetra.

Le reazioni avverse sollecitate locali e sistemiche sono state raccolte per 7 giorni dopo la vaccinazione. Le reazioni avverse non sollecitate sono state raccolte per 21 giorni dopo la vaccinazione.

Le reazioni avverse segnalate più comunemente ($\geq 10\%$) in entrambi gli studi sono state dolore al sito di iniezione (16,3% e 31,9%), affaticamento (10,5% e 16,0%) e cefalea (10,8% e 12,0%) (per V118_18 e V118_20 rispettivamente). La maggior parte delle reazioni sollecitate è stata di intensità lieve o moderata e si è risolta nei primi 3 giorni dopo la vaccinazione.

Popolazione pediatrica

L'uso di Flud Tetra non è indicato nei bambini, vedere paragrafo 4.2. Le informazioni di sicurezza nella popolazione pediatrica sono riportate al paragrafo 5.1.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate sono elencate in base alle seguenti categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$).

Tabella 1. Reazioni avverse segnalate dopo la vaccinazione in soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni negli studi clinici

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Perdita dell'appetito	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		
Patologie gastrointestinali		Nausea, Diarrea	Vomito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia, Artralgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore al sito d'iniezione, Affaticamento	Ecchimosi*, Brividi, Eritema, Indurimento, Malattia di tipo influenzale	Febbre ($\geq 38\text{ °C}$)

*O lividura in sede d'iniezione

Reazioni avverse segnalate durante la sorveglianza post-marketing

Al momento non sono disponibili dati post-marketing per Flud Tetra. Tuttavia, l'esperienza post-marketing di Flud (formulazione trivalente) è applicabile a Flud Tetra, dal momento che entrambi i vaccini sono prodotti con la stessa procedura e hanno composizioni sovrapponibili. Durante la sorveglianza post-marketing di Flud (formulazione trivalente) sono state segnalate le seguenti reazioni avverse:

Patologie del sistema emolinfopoietico

Trombocitopenia (alcuni casi molto rari sono stati di grado severo, con conte piastriniche inferiori a 5.000 per mm^3), linfadenopatia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Gonfiore esteso di durata superiore a una settimana nell'arto sede dell'iniezione, reazione simile a cellulite nella sede d'iniezione (alcuni casi di gonfiore, dolore e arrossamento su una superficie di oltre 10 cm e di durata superiore a 1 settimana)

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche inclusi shock anafilattico (in casi rari), anafilassi e angioedema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Debolezza muscolare

Patologie del sistema nervoso

Encefalomielite, sindrome di Guillain-Barré, convulsioni, neurite, nevralgia, parestesia

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni cutanee generalizzate inclusi eritema multiforme, orticaria, prurito o eruzione cutanea aspecifica

Patologie vascolari

Vasculite che può essere associata a coinvolgimento renale transitorio

Popolazione pediatrica

Nella popolazione pediatrica non sono disponibili dati post-marketing per Flud Tetra e i dati per Flud (formulazione trivalente) sono limitati.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

È improbabile che un sovradosaggio provochi effetti indesiderati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino antinfluenzale, codice ATC: J07BB02

Meccanismo d'azione

Flud Tetra conferisce un'immunizzazione attiva nei confronti dei quattro ceppi di virus influenzali (due di sottotipo A e due di tipo B) contenuti nel vaccino. Flud Tetra induce anticorpi umorali diretti contro le emoagglutinine. Questi anticorpi neutralizzano i virus influenzali.

Non vi sono livelli specifici dei titoli degli anticorpi responsabili dell'inibizione dell'emoagglutinazione (HI), dopo vaccinazione con un vaccino antinfluenzale inattivato, che siano associati a protezione nei confronti del virus influenzale, ma i titoli degli anticorpi HI sono stati utilizzati come misura dell'efficacia del vaccino.

Gli anticorpi diretti contro un tipo o sottotipo di virus influenzale conferiscono una protezione limitata o nessuna protezione nei confronti di un altro tipo o sottotipo di virus influenzale. Inoltre, è possibile che gli anticorpi diretti contro una variante antigenica di virus influenzale non proteggano da una nuova variante antigenica dello stesso tipo o sottotipo.

Flud Tetra contiene l'adiuvante MF59C.1 (MF59), destinato a potenziare e ampliare la risposta immunitaria antigene-specifica e a prolungare la durata della risposta immunitaria.

Si raccomanda la rivaccinazione annuale, poiché l'immunità diminuisce nel corso dell'anno dopo la vaccinazione e i ceppi circolanti dei virus influenzali cambiano di anno in anno.

Effetti farmacodinamici

Popolazione anziana (età pari o superiore a 65 anni)

Immunogenicità

L'immunogenicità di Flud Tetra è stata valutata nello studio clinico V118_20, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso un comparatore, condotto durante la stagione influenzale 2017-2018 nell'emisfero settentrionale. Soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni sono stati randomizzati (2:1:1) a ricevere Flud Tetra, il vaccino antinfluenzale trivalente adiuvato autorizzato (Flud, aTIV-1) o un vaccino antinfluenzale trivalente adiuvato contenente il ceppo B alternativo (aTIV-2).

I soggetti eleggibili erano uomini o donne di età ≥ 65 anni, sani o affetti da comorbidità che aumentavano il rischio di complicanze dell'influenza. L'età media all'arruolamento dei soggetti che hanno ricevuto Flud Tetra era di 72,4 anni. Le donne erano il 58,2% della popolazione in studio.

Gli endpoint di immunogenicità valutati 3 settimane dopo la vaccinazione sono stati la media geometrica del titolo anticorpale (*geometric mean antibody titre*, GMT) di inibizione dell'emoagglutinazione (*haemagglutination inhibition*, HI) e la percentuale di sieroconversione HI (titolo HI pre-vaccinazione $< 1:10$ e titolo HI post-vaccinazione $\geq 1:40$ o aumento di almeno 4 volte rispetto a un titolo HI pre-vaccinazione $\geq 1:10$). Flud Tetra ha soddisfatto i criteri di non inferiorità per tutti e 4 i ceppi influenzali e i criteri di superiorità rispetto al ceppo B alternativo non incluso nei comparatori Flud aTIV. I dati di non inferiorità sono riassunti nella Tabella 2.

Tabella 2. GMT e percentuali di sieroconversione post-vaccinazione nei soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni

Ceppo	GMT (IC 95%)			Rapporto GMT ^a
	Flud Tetra N = 872	aTIV-1 (B-Victoria) N = 436	aTIV-2 (B-Yamagata) N = 433	aTIV ^d /Flud Tetra (IC 95%)
A/H1N1	65,0 (57,8; 73,1)	75,2 (66,7; 84,7)		1,2 (1,1; 1,3)
A/H3N2	294,9 (261,9; 332,1)	293,3 (259,9; 331,0)		1,0 (0,9; 1,1)
B/Yamagata	24,7 (22,7; 26,8)	NP	24,3 (22,0; 26,8)	1,0 (0,9; 1,1)
B/Victoria	30,8 (28,3; 33,5)	30,1 (27,3; 33,2)	NP	1,0 (0,9; 1,1)
Sieroconversione %^c (IC 95%)				
Ceppo	Sieroconversione % ^c (IC 95%)			Differenza di sieroconversione ^b
	Flud Tetra N = 872	aTIV-1 (B-Victoria) N = 436	aTIV-2 (B-Yamagata) N = 433	aTIV ^d – Flud Tetra (IC 95%)
A/H1N1	35,2 (32,0; 38,5)	38,4 (35,2; 41,8)		3,2 (-1,3; 7,8)
A/H3N2	39,3 (36,1; 42,7)	39,7 (36,4; 43,0)		0,4 (-4,2; 5,0)
B/Yamagata	16,4 (14,0; 19,0)	NP	15,5 (12,2; 19,2)	-0,9 (-5,1; 3,3)
B/Victoria	13,4 (11,2; 15,9)	12,2 (9,2; 15,6)	NP	-1,3 (-5,1; 2,6)

Abbreviazioni: GMT = media geometrica del titolo anticorpale; IC = intervallo di confidenza; NP = non pertinente.

aTIV-1: vaccino antinfluenzale trivalente a subunità, inattivato, prodotto da uova, adiuvato con MF59, autorizzato, FLUAD TIV contenente B-Victoria; aTIV-2: vaccino antinfluenzale trivalente a subunità, inattivato, prodotto da uova, adiuvato con MF59, contenente B-Yamagata

N = numero di soggetti vaccinati con dati disponibili per l'endpoint di immunogenicità elencato (set per protocollo).

^a La non inferiorità per il rapporto GMT è stata definita in questo modo: il limite superiore dell'IC 95% bilaterale per il rapporto delle GMT non superava 1,5.

^b La non inferiorità per la differenza di sieroconversione è stata definita in questo modo: il limite superiore dell'IC 95% bilaterale per la differenza di sieroconversione non superava il 10%.

^c La sieroconversione è stata definita come un titolo HI pre-vaccinazione < 1:10 e un titolo HI post-vaccinazione ≥ 1:40 o un aumento di almeno 4 volte rispetto a un titolo HI pre-vaccinazione ≥ 1:10.

^d I gruppi vaccinali aTIV-1 e aTIV-2 sono raggruppati per l'analisi dei ceppi A/H1N1e A/H3N2. Per B/Victoria aTIV = aTIV-1, per B/Yamagata aTIV = aTIV-2.

Immunogenicità di aTIV

L'immunogenicità di Flud (formulazione trivalente) è applicabile a Flud Tetra, dal momento che entrambi i vaccini sono prodotti con la stessa procedura e hanno composizioni sovrapponibili.

V70_27 è stato un ampio studio multicentrico di fase 3, randomizzato, controllato, con osservatore cieco, volto a valutare l'immunogenicità e la sicurezza di Flud rispetto a un vaccino non adiuvato ed è stato condotto nel 2010-2011. I soggetti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere una singola dose di 0,5 mL di Flud o una singola dose di un vaccino antinfluenzale non adiuvato. Tutti i soggetti sono stati seguiti per circa un anno dopo la vaccinazione.

È stato randomizzato e vaccinato un totale di 7.082 soggetti, inclusi 3.541 soggetti in ciascuno dei gruppi riuniti di Flud e del vaccino non adiuvato. Un totale di 2.573 soggetti (1.300 nel gruppo Flud e 1.273 nel gruppo del vaccino non adiuvato) è stato considerato "ad alto rischio" (con malattie croniche di base comprendenti insufficienza cardiaca congestizia, malattia polmonare ostruttiva cronica, asma, malattia epatica, insufficienza renale e/o neurologica/neuromuscolare o malattie metaboliche come il diabete mellito).

L'obiettivo primario di una superiorità di Flud verso il vaccino non adiuvato non è stato raggiunto per tutti i ceppi omologhi. I rapporti GMT sono stati compresi tra 1,15 e 1,61, con il limite inferiore dell'IC 95% di 1,08, e le differenze nelle percentuali di sieroconversione sono state comprese tra 3,2% e 13,9%, con il limite inferiore dell'IC 95% di 1,1%.

Flud ha indotto titoli anticorpali maggiori per A/H3N2 che si sono mantenuti fino a 12 mesi post-vaccinazione. I risultati sono stati simili per i soggetti ad alto rischio con comorbidità predefinite.

Efficacia

Non sono stati eseguiti studi di efficacia con Flud Tetra. Gli studi osservazionali di efficacia eseguiti con Flud (formulazione trivalente) sono rilevanti per Flud Tetra, dal momento che entrambi i vaccini sono prodotti con la stessa procedura e hanno composizioni sovrapponibili.

Popolazione pediatrica (età compresa tra 6 mesi e meno di 6 anni)

L'uso di Flud Tetra non è indicato nei bambini, vedere paragrafo 4.2.

L'efficacia, l'immunogenicità e la sicurezza di Flud Tetra sono state valutate in uno studio clinico multicentrico, randomizzato, con osservatore cieco, controllato (V118_05), condotto durante le stagioni 2013-14 (stagione 1) e 2014-15 (stagione 2) nell'emisfero settentrionale, in bambini di età compresa tra 6 mesi e meno di 6 anni. I bambini di età inferiore a 3 anni hanno ricevuto 0,25 mL di vaccino e i bambini più grandi hanno ricevuto 0,5 mL di vaccino. I bambini naïve alla vaccinazione antinfluenzale precedente hanno ricevuto due dosi di vaccino a distanza di almeno 4 settimane.

10.644 bambini sono stati arruolati e randomizzati 1:1 a ricevere Flud Tetra o il vaccino comparatore non adiuvato: 5.352 bambini sono stati arruolati nel gruppo Flud Tetra e 5.292 bambini sono stati arruolati nel gruppo del vaccino comparatore non adiuvato.

Immunogenicità

Una sottopopolazione di bambini arruolati nello studio è stata valutata in merito alla risposta immunologica a Flud Tetra e al comparatore non adiuvato. L'immunogenicità è stata valutata prima della (di ogni) vaccinazione e 3 settimane dopo l'ultima vaccinazione. La sottopopolazione per la valutazione dell'immunogenicità comprendeva un totale di 2.286 bambini (Flud Tetra: N = 1.481; vaccino comparatore non adiuvato: N = 1.405).

Con Flud Tetra è stata dimostrata una risposta immunitaria maggiore rispetto al vaccino comparatore non adiuvato. Inoltre, nei bambini naïve al vaccino antinfluenzale i titoli anticorpali 4 settimane dopo la prima vaccinazione e 3 settimane dopo la seconda vaccinazione erano maggiori nei soggetti che avevano ricevuto Flud Tetra. 12 mesi dopo la vaccinazione, la persistenza della risposta immunitaria era maggiore nel gruppo Flud Tetra rispetto al gruppo vaccino comparatore non adiuvato.

Efficacia

L'efficacia del vaccino è stata valutata nella prevenzione della prima comparsa di influenza confermata dai dati di laboratorio associata a malattia di tipo influenzale (*influenza-like illness*, ILI) sintomatica. La malattia di tipo influenzale è stata definita come la presenza di febbre pari o superiore a 37,8 °C associata a uno qualsiasi dei seguenti sintomi: tosse, mal di gola, congestione nasale o naso che cola a ≥ 21 giorni e ≤ 180 giorni dopo l'ultima vaccinazione o fino alla fine della stagione influenzale, a seconda del periodo più lungo. Nei soggetti con ILI sono stati raccolti tamponi nasofaringei che sono stati analizzati per l'influenza A (A/H1N1 e A/H3N2) e B (entrambe le linee) mediante reazione a catena della polimerasi-trascrittasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR). In totale, durante lo studio, si sono verificati 508 casi di prima comparsa di influenza confermata mediante RT-PCR: 10 durante la stagione 1 e 498 durante la stagione 2. La maggior parte dei casi di influenza erano A/H3N2. In base all'antigene tipizzazione, è stato stabilito che più del novanta per cento dei ceppi A/H3N2 della stagione 2 era antigenicamente diverso dal ceppo vaccinale H3N2 propagato in uova A/Texas/50/2012.

L'efficacia del vaccino è stata valutata rispetto al vaccino antinfluenzale comparatore non adiuvato. L'efficacia relativa del vaccino (rVE) tra Flud Tetra e il gruppo vaccino comparatore in soggetti di età compresa tra ≥ 6 e < 72 mesi è stata -0,67 [95% CI: -19,81; 15,41]) non corrispondente all'obiettivo primario dello studio.

Sicurezza

I dati relativi alla sicurezza sono stati raccolti fino a 12 mesi dopo la somministrazione dell'ultima vaccinazione.

Nei soggetti che hanno ricevuto Flud Tetra è stata segnalata un'incidenza maggiore delle reazioni locali e sistemiche rispetto al vaccino antinfluenzale con comparatore non adiuvato.

Le reazioni avverse più comunemente segnalate ($> 10\%$) erano dolorabilità (43,2%), irritabilità (27,1%), sonnolenza (26,3%), cambiamento delle abitudini alimentari (22,5%), febbre (19,1%), diarrea (12,3%) e vomito (10,3%).

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Flud Tetra in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione dell'infezione da influenza. Vedere paragrafo 4.2. per informazioni sull'uso pediatrico.

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, tossicità della riproduzione e dello sviluppo, tollerabilità a livello locale e sensibilizzazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Per l'adiuvante: vedere anche paragrafo 2.

Sodio cloruro
Potassio cloruro
Potassio fosfato monobasico
Sodio fosfato dibasico diidrato
Magnesio cloruro esaidrato
Calcio cloruro diidrato
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. Smaltire il vaccino se è stato congelato. Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 mL di sospensione iniettabile in siringa preriempita (vetro di tipo I) con stantuffo (gomma bromobutilica), fornita con o senza ago.

Confezione da 1 siringa preriempita con ago
Confezione da 1 siringa preriempita senza ago
Confezione da 10 siringhe preriempite con aghi
Confezione da 10 siringhe preriempite senza aghi

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Agitare leggermente prima dell'uso.

Dopo che è stato agitato, il vaccino si presenta normalmente come sospensione bianca lattiginosa.

Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il contenuto di ogni siringa preriempita per escludere la presenza di particelle e/o cambiamento dell'aspetto. In caso contrario, non somministrare il vaccino. Non usare il vaccino se è stato congelato. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Quando si utilizza una siringa preriempita fornita senza ago, rimuovere la capsula di chiusura della siringa e applicare un ago idoneo per la somministrazione. Per le siringhe Luer Lock, rimuovere la capsula di chiusura svitandola in senso antiorario. Dopo aver rimosso la capsula di chiusura, applicare un ago sulla siringa avvitandolo in senso orario fino a fissarlo. Una volta fissato l'ago, rimuovere la protezione dell'ago e somministrare il vaccino.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105 BJ Amsterdam
Paesi Bassi

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

EU/1/20/1433/001
EU/1/20/1433/002
EU/1/20/1433/003
EU/1/20/1433/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: GG mese AAAA

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Seqirus Vaccines Limited
Gaskill Road, Speke
L24 9GR Liverpool
Regno Unito

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

Seqirus Vaccines Limited
Gaskill Road, Speke
L24 9GR Liverpool
Regno Unito

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105 BJ Amsterdam
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola siringa(siringhe) con o senza ago
- 1 siringa preriempita (0,5 mL) con ago
- 1 siringa preriempita (0,5 mL) senza ago
- 10 siringhe preriempite (0,5 mL) con ago
- 10 siringhe preriempite (0,5 mL) senza ago

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fluad Tetra, sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino antinfluenzale (antigene di superficie, inattivato, adiuvato)
Stagione xxxx/xxxx

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Antigeni di superficie del virus dell'influenza (emoagglutinina e neuraminidasi), inattivati, dei seguenti ceppi per una dose da 0,5 mL:

A/xxxxx (H1N1) – ceppo equivalente	15 microgrammi HA *
A/xxxxx (H3N2) – ceppo equivalente	15 microgrammi HA *
B/xxxxx – ceppo equivalente	15 microgrammi HA *
B/xxxxx – ceppo equivalente	15 microgrammi HA *

* emoagglutinina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Adiuvante MF59C.1: squalene, polisorbato 80, sorbitan trioleato, sodio citrato, acido citrico

Eccipienti: sodio cloruro, potassio cloruro, potassio fosfato monobasico, sodio fosfato dibasico diidrato, magnesio cloruro esaidrato, calcio cloruro diidrato, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.

1 siringa preriempita (0,5 mL) con ago
1 siringa preriempita (0,5 mL) senza ago
10 siringhe preriempite (0,5 mL) con ago
10 siringhe preriempite (0,5 mL) senza ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

65 anni o più

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105 BJ Amsterdam
Paesi Bassi

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

EU/1/20/1433/001
EU/1/20/1433/002
EU/1/20/1433/003
EU/1/20/1433/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Agitare leggermente prima dell'uso

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta della siringa preriempita

- siringa preriempita (0,5 mL) con ago
- siringa preriempita (0,5 mL) senza ago

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Fluad Tetra preparazione iniettabile
Vaccino antinfluenzale
Stagione xxxx/xxxx

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

i.m.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Fluad Tetra, sospensione iniettabile in siringa preriempita Vaccino antinfluenzale (antigene di superficie, inattivato, adiuvato)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Fluad Tetra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Fluad Tetra
3. Come viene somministrato Fluad Tetra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Fluad Tetra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Fluad Tetra e a cosa serve

Fluad Tetra è un vaccino contro l'influenza.

In seguito alla somministrazione del vaccino, il sistema immunitario (il sistema di difesa naturale del corpo) produce anticorpi contro il virus influenzale. Nessuno dei componenti del vaccino può causare l'influenza.

Fluad Tetra serve per prevenire l'influenza negli adulti anziani di età pari o superiore a 65 anni.

Il vaccino è stato formulato contro i quattro ceppi di virus influenzale in base alle raccomandazioni dell'Organizzazione mondiale della sanità per la stagione xxxx/xxxx.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Fluad Tetra

Non usi Fluad Tetra:

- se è allergico
 - ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
 - alle proteine d'uovo o di pollo (come l'ovalbumina), a kanamicina e neomicina solfato, formaldeide, cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB) e idrocortisone; queste sostanze sono residui del processo di produzione presenti in tracce.
- Se ha avuto una grave reazione allergica (ad esempio, anafilassi) a una precedente vaccinazione antinfluenzale.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere Fluad Tetra.

PRIMA di ricevere il vaccino

- Il medico o l'infermiere si assicureranno che siano rapidamente disponibili il trattamento e la supervisione medica appropriati nel caso raro di comparsa di una reazione anafilattica (reazione allergica molto grave, con sintomi quali difficoltà a respirare, capogiro, polso debole e rapido ed eruzione cutanea) dopo la somministrazione. Questa reazione può comparire con Flud Tetra come con tutti i vaccini che vengono iniettati.
- Informi il medico se ha una malattia acuta associata a febbre. Il medico potrebbe decidere di rimandare la vaccinazione fino alla scomparsa della febbre.
- Informi il medico se il suo sistema immunitario è compromesso o se sta ricevendo un trattamento che ha effetti sul sistema immunitario, ad esempio, farmaci contro i tumori (chemioterapia) o corticosteroidi (vedere paragrafo "Altri medicinali e Flud Tetra").
- Informi il medico se ha problemi di sanguinamento o se si procura facilmente dei lividi.
- Dopo o anche prima di un'iniezione con un ago possono verificarsi svenimenti; informi quindi il medico o l'infermiere se è già svenuto in occasione di iniezioni precedenti.

Come avviene con tutti i vaccini, è possibile che Flud Tetra non protegga completamente tutte le persone vaccinate.

Uso nei bambini

L'uso di Flud Tetra non è indicato nei bambini.

Altri medicinali e Flud Tetra

Informi il medico o l'infermiere se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, compresi medicinali ottenuti senza prescrizione medica, o se ha recentemente ricevuto qualsiasi altro vaccino.

Gravidanza e allattamento

Questo vaccino è destinato agli adulti anziani di età pari o superiore a 65 anni. Non deve essere usato in donne che sono o potrebbero essere in gravidanza e durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Flud Tetra non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

Flud Tetra contiene potassio e sodio

Questo vaccino contiene meno di 1 mmole (23 mg) di sodio per dose, ovvero è praticamente "senza sodio".

Questo vaccino contiene meno di 1 mmole (39 mg) di potassio per dose, ovvero è praticamente "senza potassio".

3. Come viene somministrato Flud Tetra

Flud Tetra le viene somministrato dal medico o dall'infermiere sotto forma di iniezione nel muscolo della parte superiore del braccio (muscolo deltoide).

Adulti di età pari o superiore a 65 anni

Una dose di 0,5 mL

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati durante gli studi clinici negli adulti di età pari o superiore a 65 anni.

Effetti indesiderati lievi

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- dolore nella sede d'iniezione
- affaticamento
- mal di testa

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- dolori articolari (artralgia)
- dolore muscolare (mialgia)
- arrossamento nella sede d'iniezione (eritema)
- indurimento della pelle nella sede d'iniezione
- diarrea
- brividi
- nausea
- mancanza d'appetito
- lividi nella sede d'iniezione (ecchimosi)
- sintomi di tipo influenzale

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- vomito
- febbre (≥ 38 °C)

La maggior parte degli effetti indesiderati è stata di entità lieve o moderata e si è risolta entro 3 giorni dalla comparsa.

Oltre agli effetti indesiderati sopra descritti, i seguenti effetti indesiderati si sono manifestati occasionalmente durante l'uso generale di un vaccino simile a Flud Tetra:

- riduzione del numero di determinate particelle del sangue denominate piastrine; un basso numero di piastrine può far aumentare i lividi o i sanguinamenti (trombocitopenia); gonfiore delle ghiandole del collo, delle ascelle o dell'inguine (linfadenopatia)
- gonfiore, dolore e arrossamento nella sede d'iniezione su una superficie maggiore di 10 cm che dura più di una settimana (reazione simile a cellulite nella sede d'iniezione)
- gonfiore esteso dell'arto in cui è stata effettuata l'iniezione che dura più di una settimana
- reazioni allergiche:
 - calo improvviso della pressione sanguigna a causa di gravi reazioni allergiche che in casi rari possono portare a uno scompenso del sistema circolatorio, che non è più in grado di mantenere un flusso di sangue adeguato ai vari organi (shock),
 - gonfiore più evidente a carico della testa e del collo, comprendente viso, labbra, lingua, gola, o a carico di qualsiasi altra parte del corpo (angioedema)
- debolezza muscolare
- dolore lungo il decorso di un nervo (nevralgia), anomalie della percezione del tatto, del dolore, del caldo e del freddo (parestesia), convulsioni, disturbi neurologici che possono causare rigidità alla nuca, confusione, intorpidimento, dolore e debolezza agli arti, perdita dell'equilibrio, perdita dei riflessi, paralisi di parti del corpo o di tutto il corpo (encefalomielite, neurite, sindrome di Guillain-Barré)
- reazioni della pelle che possono diffondersi su tutto il corpo (comprendenti prurito, orticaria), eruzione cutanea
- grave eruzione cutanea (eritema multiforme)
- gonfiore dei vasi sanguigni che può causare eruzione cutanea (vasculite) e problemi temporanei ai reni.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga all'operatore sanitario. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Fluad Tetra

Conservi questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Smaltire il vaccino se è stato congelato. Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Fluad Tetra

Il principio attivo è:

antigeni di superficie del virus dell'influenza (emoagglutinina e neuraminidasi), inattivati, derivati dai seguenti ceppi*:

	Per una dose da 0,5 mL
A/xxxxx (H1N1) - ceppo equivalente (uso di riassortante)	15 microgrammi HA **
A/xxxxx (H3N2) - ceppo equivalente (uso di riassortante)	15 microgrammi HA **
B/xxxxx – ceppo equivalente (uso di riassortante)	15 microgrammi HA **
B/xxxxx – ceppo equivalente (uso di riassortante)	15 microgrammi HA **

*propagati in uova fertilizzate di gallina provenienti da allevamenti sani e adiuvati con MF59C.1

**emoagglutinina

Il vaccino è conforme alla raccomandazione dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) (emisfero settentrionale) e alla raccomandazione UE per la stagione xxxx/xxxx.

MF59C.1 è incluso in questo vaccino come adiuvante. Gli adiuvanti sono sostanze che vengono incluse in alcuni vaccini per accelerare, migliorare e/o prolungare l'effetto protettivo del vaccino. MF59C.1 è un adiuvante contenente per una dose da 0,5 mL: squalene (9,75 mg), polisorbato 80 (1,175 mg), sorbitan trioleato (1,175 mg), sodio citrato (0,66 mg) e acido citrico (0,04 mg).

Gli altri componenti sono:

sodio cloruro, potassio cloruro, potassio fosfato monobasico, sodio fosfato dibasico diidrato, magnesio cloruro esaidrato, calcio cloruro diidrato e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Fluad Tetra e contenuto della confezione

Fluad Tetra è una sospensione iniettabile in siringhe preriempite (pronte all'uso). Fluad Tetra è una sospensione bianca lattiginosa. Una siringa contiene 0,5 mL di sospensione iniettabile. Fluad Tetra è disponibile in confezioni da 1 o 10 siringhe preriempite con o senza aghi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28

1105 BJ Amsterdam
Paesi Bassi

Produttore

Seqirus Vaccines Limited
Gaskill Road, Speke
L24 9GR Liverpool
Regno Unito

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105 BJ Amsterdam
Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Deve essere sempre rapidamente disponibile un trattamento e una supervisione medici adeguati, nella rara eventualità di comparsa di reazioni anafilattiche in seguito alla somministrazione del vaccino.

Agitare leggermente prima dell'uso. Dopo che è stato agitato, il vaccino si presenta normalmente come sospensione bianca lattiginosa.

Ispezionare visivamente il vaccino per l'eventuale presenza di particolato e cambiamento di colore prima della somministrazione. In presenza di particolato estraneo e/o cambiamento dell'aspetto fisico, non somministrare il vaccino.

Quando si utilizza una siringa preriempita fornita senza ago, rimuovere la capsula di chiusura della siringa e applicare un ago idoneo per la somministrazione. Per le siringhe Luer Lock, rimuovere la capsula di chiusura svitandola in senso antiorario. Dopo aver rimosso la capsula di chiusura, applicare un ago sulla siringa avvitandolo in senso orario fino a fissarlo. Una volta fissato l'ago, rimuovere la protezione dell'ago e somministrare il vaccino.