

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Foclivia sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	7,5 microgrammi**
per dose da 0,5 mL	

* propagato in uova fertilizzate di gallina provenienti da allevamenti sani

** espresso in microgrammi di emoagglutinina.

Adiuvante MF59C.1 contenente:

Squalene	9,75 milligrammi
Polisorbato 80	1,175 milligrammi
Sorbitan trioleato	1,175 milligrammi
Sodio citrato	0,66 milligrammi
Acido citrico	0,04 milligrammi

Il vaccino è conforme alle raccomandazioni OMS e alla decisione EU sulla pandemia.

Foclivia può contenere tracce di proteine delle uova e di pollo, ovoalbumina, kanamicina solfato, neomicina solfato, formaldeide, idrocortisone e cetiltrimetilammonio bromuro, che sono utilizzati 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.
Liquido bianco lattiginoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi dell'influenza nell'ambito di una pandemia ufficialmente dichiarata.
Foclivia deve essere utilizzato in conformità alle Linee Guida ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Soggetti di 6 mesi di età e oltre: devono essere somministrate due dosi (0,5 mL ciascuna), a distanza di almeno 3 settimane.

I dati relativi a una terza dose (booster) somministrata 6 mesi dopo la prima dose sono limitati (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati relativi a bambini di età inferiore a 6 mesi.

Modo di somministrazione

Il vaccino è somministrato tramite iniezione intramuscolare, preferibilmente nella regione anterolaterale della coscia nei bambini nella prima infanzia o nella regione del muscolo deltoide della parte superiore del braccio nei soggetti di età superiore.

4.3 Controindicazioni

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

Tuttavia, in caso di pandemia, può essere opportuno somministrare questo vaccino a soggetti con una storia di anafilassi come precedentemente indicato, a condizione che, in caso di necessità, siano immediatamente disponibili le attrezzature necessarie per la rianimazione. Vedere paragrafo 4.4.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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.

È necessario prestare attenzione in caso di somministrazione del vaccino a soggetti con ipersensibilità nota al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 e ai residui (uova, proteine di pollo, ovoalbumina, kanamicina solfato, neomicina solfato, formaldeide, idrocortisone e cetiltrimetilammonio bromuro).

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

Se la situazione di pandemia lo consente, l'immunizzazione deve essere rimandata nei pazienti con malattia febbrile fino alla risoluzione della febbre.

Soggetti immunocompromessi

I soggetti immunocompromessi, in conseguenza dell'uso di una terapia immunosoppressiva, di un difetto genetico, di un'infezione da HIV o di altre cause, possono avere una risposta immunitaria ridotta all'immunizzazione attiva.

Il vaccino non deve essere somministrato per alcuna ragione per via intravascolare o intradermica. Non sono disponibili dati sull'uso di Foclivia per la via di somministrazione sottocutanea. È necessario che gli operatori sanitari valutino i benefici e i rischi potenziali della somministrazione del vaccino in soggetti con trombocitopenia o problemi ematici che potrebbero controindicare la somministrazione per via intramuscolare, a meno che il potenziale beneficio non sia maggiore del rischio di emorragia.

Protezione dall'influenza

Per l'influenza A (H5N1) non è stato definito alcun correlato immunitario di protezione.

È possibile che una risposta immunitaria protettiva non venga prodotta in tutti i soggetti vaccinati.

Una qualche immunità crociata è stata osservata nei confronti di virus H5N1 di clade differente da quello del ceppo vaccinale. Tuttavia, il grado di protezione eventualmente indotto nei confronti di ceppi H5N1 di altro clade non è noto (vedere paragrafo 5.1).

Non sono disponibili dati di sicurezza, immunogenicità o efficacia per supportare l'intercambiabilità di Foclivia con altri vaccini monovalenti H5N1.

Anche se non ci sono dati disponibili sull'uso di Foclivia, sono stati segnalati casi di convulsioni accompagnate o meno da febbre in soggetti vaccinati con Focetria, un vaccino per l'influenza pandemica H1N1 adiuvato con MF59.1 simile a Foclivia.

La maggior parte degli episodi di convulsioni febbrili si sono manifestati in pazienti pediatrici. Sono stati osservati alcuni casi in soggetti con storia di epilessia. È necessario prestare particolare attenzione a soggetti che soffrono di epilessia e il medico deve informare i soggetti (o i genitori) della possibilità di manifestare convulsioni (vedere paragrafo 4.8).

È possibile che si manifesti una sincope (svenimento) dopo, o anche prima, di qualsiasi vaccinazione come risposta psicogena all'iniezione. Ciò può essere accompagnato da diversi segni neurologici, come disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici durante il periodo di ripresa. È importante che vi siano procedure in atto per evitare lesioni derivanti dallo svenimento.

Eccipienti con effetti noti

Sodio

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

Potassio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Foclivia può essere somministrato in concomitanza con vaccini influenzali stagionali non adiuvati e l'immunizzazione va effettuata in arti differenti.

Non sono disponibili dati sulla somministrazione concomitante di Foclivia con vaccini diversi dai vaccini influenzali stagionali non adiuvati. Se viene presa in considerazione la co-somministrazione con un altro vaccino, l'immunizzazione deve essere eseguita in arti differenti. Deve essere notato che le reazioni avverse possono essere più intense.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati limitati ottenuti da donne che hanno iniziato una gravidanza durante la partecipazione agli studi clinici con Foclivia o con simili vaccini pandemici adiuvati con MF59C.1 erano insufficienti per rilevare rischi associati al vaccino durante la gravidanza.

Tuttavia si stima che, durante la pandemia H1N1 del 2009, le donne vaccinate durante la gravidanza con Focetria (un vaccino per l'influenza pandemica H1N1 simile a Foclivia), che contiene la stessa quantità di MF59C.1 di Foclivia, siano state più di 90.000. Gli eventi avversi riportati spontaneamente durante il periodo post-marketing e uno studio interventistico non suggeriscono effetti dannosi diretti o indiretti derivanti dall'esposizione a Focetria in gravidanza. Inoltre, due studi osservazionali estesi che miravano a valutare la sicurezza dell'esposizione a Focetria durante la gravidanza non hanno mostrato alcun aumento nella percentuale di casi di diabete gestazionale, pre-eclampsia, aborti, mortinatalità, peso corporeo basso alla nascita, prematurità, morte neonatale e malformazioni congenite tra le 10.000 donne in gravidanza vaccinate e i loro neonati confrontati con controlli non vaccinati.

Gli operatori sanitari devono valutare i benefici e i potenziali rischi della somministrazione del vaccino Foclivia a donne in gravidanza, tenendo in considerazione le raccomandazioni ufficiali.

Allattamento

Non esistono dati sull'utilizzo di Foclivia durante l'allattamento. Prima di somministrare Foclivia devono essere valutati i benefici e i rischi potenziali per la madre e per il bambino.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità umana. In uno studio effettuato su conigli femmina Foclivia non ha mostrato tossicità riproduttiva e dello sviluppo (vedere paragrafo 5.3). La fertilità maschile non è stata valutata negli animali.

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

Foclivia non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti elencati al paragrafo 4.8 possono influire temporaneamente sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza del vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1 (7,5 o 15 microgrammi di emoagglutinina, HA) contenente il ceppo A/turkey/Turkey/1/2005 o il ceppo A/Vietnam/1194/2004 è stata valutata in nove studi clinici in soggetti sani che hanno coinvolto oltre 5 055 adulti, anziani e bambini. Sono stati coinvolti 4 041 soggetti adulti di età compresa tra 18 e 60 anni e 540 soggetti anziani di età pari o superiore a 61 anni. La popolazione pediatrica comprendeva 214 soggetti da 6 a 35 mesi di età, 167 soggetti da 3 a 8 anni di età e 93 soggetti da 9 a 17 anni di età.

Il profilo di sicurezza complessivo è risultato simile tra le popolazioni adulta, anziana e pediatrica.

Gli studi clinici condotti in 383 soggetti che hanno ricevuto un vaccino adiuvato con MF59C.1 contenente un ceppo H1N1, H5N3 o H9N2 hanno evidenziato un profilo di sicurezza simile a quello osservato negli studi clinici condotti con un vaccino H5N1.

A prescindere dalla dose dell'antigene, dal sottotipo di antigene o dalla fascia d'età, la maggior parte delle reazioni avverse locali e sistemiche dopo la somministrazione è stata di breve durata, con insorgenza in prossimità del momento della vaccinazione e di lieve o moderata severità. In tutti gli studi è stata notata una tendenza generale verso una diminuzione delle segnalazioni delle reazioni avverse locali dopo la seconda vaccinazione rispetto alla prima.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Negli adulti di età compresa tra 18 e 60 anni, le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza ($\geq 10\%$) sono state dolore in sede di iniezione (59%), mialgia (34%), cefalea (26%), arrossamento in sede di iniezione (24%), stanchezza (24%), indurimento in sede di iniezione (21%), tumefazione in sede di iniezione (15%), brividi (13%) e malessere (13%).

Nei soggetti anziani (≥ 61 anni), le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza ($\geq 10\%$) sono state dolore in sede di iniezione (35%), mialgia (24%), arrossamento in sede di iniezione (17%), cefalea (16%), brividi (12%), stanchezza (10%) e malessere (10%).

Nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 3 e 17 anni, le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza ($\geq 10\%$) sono state dolore in sede di iniezione (95%), cefalea (61%), mialgia (60%), stanchezza (41%), arrossamento in sede di iniezione (60%), indurimento in sede di iniezione (34%), tumefazione in sede di iniezione (34%), malessere (32%), nausea (25%), sudorazione (18%), brividi (19%), diarrea (18%) ed ecchimosi in sede di iniezione (16%).

Nei neonati e nei bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi, le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza ($\geq 10\%$) sono state arrossamento in sede di iniezione (62%), irritabilità (57%), dolorabilità (55%), pianto insolito (48%), sonnolenza (45%), indurimento in sede di iniezione (38%), tumefazione in sede di iniezione (37%), cambiamento delle abitudini alimentari (36%), diarrea (34%), febbre

(27%), ecchimosi in sede di iniezione (19%), vomito (10%), sudorazione (10%) e sudorazione insolita (10%).

Le segnalazioni sollecitate e non sollecitate di reazioni avverse dopo qualsiasi dose di vaccino (cioè prima dose, seconda dose o dose di richiamo) nelle varie fasce d'età dei soggetti sono elencate secondo la seguente convenzione sulla frequenza e la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Disturbi del sistema immunitario				Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Cambiamento delle abitudini alimentari ¹	Perdita dell'appetito		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			
Patologie gastrointestinali	Nausea ³ , diarrea ³ , vomito ³			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sudorazione ³ , sudorazione insolita ¹		Orticaria	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Artralgia		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Tumefazione in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, dolorabilità in sede di iniezione ¹ , indurimento in sede di iniezione, arrossamento in sede di iniezione, ecchimosi in sede di iniezione ³ , stanchezza, brividi/tremori, malessere, sonnolenza ¹ , irritabilità ¹ , pianto insolito ¹ , febbre ⁴	Emorragia in sede di iniezione		

¹ Segnalato solo nei soggetti pediatrici da 6 a 35 mesi di età

³ Segnalato con frequenza comune negli adulti (18-60 anni) e negli anziani (≥ 61 anni)

⁴ Segnalata con frequenza molto comune solo nei soggetti pediatrici da 6 mesi a 8 anni di età. Segnalata con frequenza comune negli adolescenti e negli adulti da 9 a 60 anni di età e con frequenza non comune negli anziani (≥ 61 anni)

La maggior parte di queste reazioni scompare generalmente entro 3 giorni senza trattamento.

Studi clinici in popolazioni particolari

Le reazioni avverse in popolazioni particolari sono state valutate in due studi clinici, V87_25 e V87_26, comprendenti soggetti adulti (18-60 anni) e anziani (≥ 61 anni), sani oppure affetti da malattie di base o immunodepressione.

Negli studi V87_25 e V87_26, la sicurezza di H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 nei soggetti sani adulti e anziani è stata coerente con i dati di sicurezza ottenuti in studi clinici precedenti. Tuttavia, nei soggetti immunocompromessi di età compresa tra 18 e 60 anni, sono state segnalate percentuali lievemente più alte di nausea (13,0%). Inoltre, sia nei soggetti adulti che in quelli anziani, immunocompromessi o con malattie di base, sono state segnalate percentuali più alte di artralgia (fino al 23,3%).

Le seguenti reazioni avverse sollecitate sono state inoltre raccolte in questi due studi e segnalate con le seguenti frequenze in tutti i soggetti che hanno ricevuto H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, indipendentemente dall'età o dalle condizioni di salute: diarrea (fino all'11,9%), inappetenza (fino al 10,9%) e vomito (fino all'1,7%). In entrambi gli studi, nei soggetti con malattie di base e immunodepressione sono state segnalate frequenze più alte di diarrea, inappetenza e vomito rispetto ai soggetti sani (indipendentemente dall'età).

Sorveglianza post-marketing

Non esiste alcuna esperienza post-marketing per Foclivia.

Oltre agli eventi avversi elencati rilevati dagli studi clinici, i seguenti eventi avversi sono stati segnalati dalla sorveglianza post-marketing con H1N1v (autorizzato per l'uso dai 6 mesi di età in poi durante la pandemia influenzale del 2009, contenente lo stesso adiuvante MF59 e prodotto con lo stesso processo impiegato per Foclivia).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Linfadenopatia

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche, anafilassi compresa dispnea, broncospasmo, edema laringeo, che in rari casi portano a shock

Patologie del sistema nervoso

Capogiro, sonnolenza, sincope, presincope, nevralgia, parestesia, convulsioni e neurite

Patologie cardiache

Palpitazione, tachicardia

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Tosse

Patologie gastrointestinali

Dolore addominale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni cutanee generalizzate comprendenti prurito, eruzione cutanea aspecifica, angioedema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Debolezza muscolare, dolore agli arti

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Astenia

I successivi ulteriori eventi avversi sono stati riportati nell'ambito della sorveglianza post-marketing di vaccini trivalenti stagionali non adiuvati in tutte le fasce di età e di un vaccino influenzale trivalente stagionale a subunità, adiuvato con MF59, approvato per l'uso in soggetti anziani di età uguale e superiore a 65 anni:

Patologie del sistema emolinfopoietico

Trombocitopenia (in alcuni casi conte piastriniche inferiori a 5 000/mm³ e reversibili)

Patologie del sistema nervoso

Disturbi neurologici quali encefalomyelitis e sindrome di Guillain-Barré

Patologie vascolari

Vasculite che può essere associata a transitorio coinvolgimento renale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Eritema multiforme

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Gonfiore esteso dell'arto usato per l'iniezione che dura più di una settimana, reazione simile alla cellulite nel sito di iniezione (alcuni casi di gonfiore, dolore e arrossamento più grande di 10 cm e che dura più di 1 settimana)

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'Appendice V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino influenzale, codice ATC: J07BB02

Efficacia e sicurezza clinica

I vaccini prodotti in preparazione alla pandemia contengono antigeni influenzali differenti da quelli presenti nei virus influenzali attualmente circolanti. Tali antigeni possono essere considerati antigeni "nuovi", e con essi è possibile simulare una situazione nella quale la popolazione target per la vaccinazione è immunologicamente naïve. I dati ottenuti con un vaccino prodotto in preparazione alla pandemia saranno di sostegno alla strategia di vaccinazione che verosimilmente sarà applicata al vaccino pandemico: i dati di efficacia clinica e sicurezza ottenuti con i vaccini prodotti in preparazione alla pandemia sono rilevanti per i vaccini pandemici.

Risposta immunitaria al vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1 contenente il ceppo A/Vietnam/1194/2004 o il ceppo A/turkey/Turkey/1/2005.

Adulti (18-60 anni)

È stato condotto uno studio clinico di fase II (V87P1) con un vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1 contenente A/Vietnam/1194/2004 in 312 adulti sani. Due dosi del vaccino contenente 7,5 microgrammi di emoagglutinina (HA)/dose sono state somministrate con un intervallo di tre settimane a 156 pazienti. L'immunogenicità è stata valutata in 149 soggetti.

In uno studio clinico di fase III (V87P13) sono stati arruolati 2693 soggetti adulti e a 2566 soggetti sono state somministrate con un intervallo di tre settimane due dosi di vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1 contenente A/Vietnam/1194/2004 7,5 microgrammi di HA/dose. L'immunogenicità è stata valutata in un sottogruppo (N=197) dei soggetti.

In un terzo studio clinico (V87P11) 194 soggetti adulti hanno ricevuto due dosi di vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1 contenente A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 microgrammi di HA/dose somministrate con un intervallo di tre settimane. L'immunogenicità è stata valutata in 182 soggetti.

Il tasso di sieroprotezione*, il tasso di sieroconversione** e il fattore di sieroconversione*** degli anticorpi anti-HA per H5N1 A/Vietnam/1194/2004 e H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 negli adulti, determinati tramite emolisi radiale singola (SRH), sono stati i seguenti:

Anticorpi anti-HA (SRH)	Studio V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=149	Studio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=197	Studio V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=182
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Tasso di sieroconversione (IC 95%)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Fattore di sieroconversione (IC 95%***)	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anticorpi anti-HA (SRH)	Studio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=69	Studio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=128	-
Sierostato basale	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Tasso di sieroconversione (IC 95%)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Fattore di sieroconversione (IC 95%***)	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

* sieroprotezione: area SRH ≥ 25 mm²

** la sieroconversione è stata definita come un'area SRH ≥ 25 mm² nei soggetti sieronegativi al basale (area SRH al giorno 1 ≤ 4 mm²) o come un aumento significativo (almeno 50%) dell'area SRH nei soggetti sieropositivi al basale (area SRH al giorno 1 > 4 mm²)

*** rapporti delle medie geometriche (GMR) di SRH

I risultati di microneutralizzazione (MN) verso A/Vietnam/1194/2004 (studi V87P1 e V87P13) indicano un tasso di sieroprotezione e sieroconversione che va rispettivamente da 67% (60-74) a 85% (78-90) e da 65% (58-72) a 83% (77-89). La risposta immune alla vaccinazione valutata da test MN è in linea con i risultati ottenuti con SRH.

Nello studio V87P11 i risultati del test MN verso A/turkey/Turkey/1/2005 indicano un tasso di sieroprotezione e di sieroconversione rispettivamente pari a 85% (79-90) e 93% (89-96). La risposta immunitaria alla vaccinazione valutata dal test MN è in linea con i risultati ottenuti con SRH.

La persistenza di anticorpi dopo la vaccinazione primaria in questa popolazione è stata valutata con i test di inibizione dell'emoagglutinazione (HI), SRH e MN. Rispetto ai livelli anticorpali ottenuti al giorno 43 dopo il completamento degli schemi di vaccinazione primaria, i livelli anticorpali al giorno 202 sono stati ridotti da 1/5 a 1/2 rispetto ai livelli precedenti.

Anziani (≥ 61 anni)

Il tasso di sieroprotezione*, il tasso di sieroconversione** e il fattore di sieroconversione*** per gli anticorpi anti-HA per il vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1 (A/Vietnam/1194/2004 e A/turkey/Turkey/1/2005) in soggetti di età pari o superiore a 61 anni (un numero limitato di soggetti era di età superiore a 70 anni; N=123), determinati tramite SRH, valutati in due studi clinici sono stati i seguenti:

Anticorpi anti-HA (SRH)	Studio V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=84 ^a	Studio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=210 ^b	Studio V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=132 ^c
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Tasso di sieroconversione (IC 95%)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Fattore di sieroconversione (IC 95%***)	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anticorpi anti-HA (SRH)	Studio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=66	Studio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=143
Sierostato basale	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Tasso di sieroconversione (IC 95%)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Tasso di sieroconversione (IC 95%***)	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

^a età 62-88 anni; ^b età 61-68 anni; ^c età 61-89 anni

* sieroprotezione: area SRH ≥ 25 mm²

** la sieroconversione è stata definita come un'area SRH ≥ 25 mm² nei soggetti sieronegativi al basale (area SRH al giorno 1 ≤ 4 mm²) o come un aumento significativo (almeno 50%) dell'area SRH nei soggetti sieropositivi al basale (area SRH al giorno 1 > 4 mm²)

*** GMR di SRH

I risultati MN contro A/Vietnam/1194/2004 (studi V87P1 e V87P13) indicano un tasso di sieroprotezione e sieroconversione che va rispettivamente da 57% (50-64) a 79% (68-87) e da 55%

(48-62) a 58% (47-69). I risultati MN, simili ai risultati SRH, hanno dimostrato una forte risposta immune dopo il completamento della serie di vaccinazione primaria in una popolazione di soggetti anziani.

Nello studio V87P11, i risultati del test MN verso A/turkey/Turkey/1/2005 indicano un tasso di sieroprotezione e di sieroconversione rispettivamente pari a 68% (59-75) e 81% (74-87). La risposta immunitaria alla vaccinazione valutata dal test MN è in linea con i risultati ottenuti con SRH.

La persistenza di anticorpi dopo la vaccinazione primaria in questa popolazione è stata valutata con i test HI, SRH e MN ridotti da 1/2 a 1/5 del loro livello post-vaccinazione al giorno 202 rispetto al giorno 43 dopo il completamento dello schema primario come valutato tramite test HI, SRH e MN. Fino al 50% (N=33) dei soggetti anziani di età compresa tra 62 e 88 anni immunizzati con il vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1 contenente A/Vietnam/1194/2004 nello studio V87P1 erano sieroprotetti a distanza di sei mesi.

È stata somministrata una terza dose (booster) di vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1 6 mesi dopo la serie di vaccinazione primaria. I risultati sono mostrati da SRH.

Il tasso di sieroprotezione*, il tasso di sieroconversione** e il fattore di sieroconversione*** per gli anticorpi anti-HA per H5N1 A/Vietnam/1194/2004, determinati tramite SRH, sono stati i seguenti:

	Studio V87P1 adulti A/Vietnam/1194/2004 booster dopo la 2 ^a dose	Studio V87P2 adulti A/Vietnam/1194/2004 booster dopo la 2 ^a dose	Studio V87P1 anziani A/Vietnam/1194/2004 booster dopo la 2 ^a dose
SRH	N=71	N=13	N=38
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Tasso di sieroconversione (IC 95%)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Fattore di sieroconversione (IC 95%***)	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* sieroprotezione: area SRH ≥ 25 mm²

** la sieroconversione è stata definita come un'area SRH ≥ 25 mm² nei soggetti sieronegativi al basale (area SRH al giorno 1 ≤ 4 mm²) o come un aumento significativo (almeno 50%) dell'area SRH nei soggetti sieropositivi al basale (area SRH al giorno 1 > 4 mm²)

*** GMR di SRH

- Dati di supporto nelle popolazioni adulte e anziane

In due studi di determinazione della dose, 80 adulti hanno ricevuto un vaccino adiuvato prodotto in preparazione alla pandemia (H5N3 o H9N2). Due dosi del vaccino contenente il ceppo H5N3 (A/Duck/Singapore/97) sono state somministrate con un intervallo di tre settimane a 3 dosaggi differenti (7,5; 15 e 30 microgrammi di HA/dose).

I campioni di siero sono stati analizzati rispetto al virus originale H5N3 e con una serie di isolati H5N1.

Le risposte sierologiche ottenute con il test SRH hanno mostrato che il 100% dei soggetti ha ottenuto sieroprotezione e il 100% ha presentato sieroconversione dopo due iniezioni da 7,5 microgrammi. Lo studio ha anche mostrato che il vaccino adiuvato ha indotto la formazione di anticorpi conferenti una protezione crociata nei confronti dei ceppi H5N1 isolati nel 2003 e nel 2004, che presentano alcune variazioni antigeniche minori (drift) rispetto ai ceppi originali.

Due dosi del vaccino contenente il ceppo H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) sono state somministrate, con un intervallo di quattro settimane, a 4 dosaggi differenti (3,75; 7,5; 15 e 30 microgrammi di HA/dose). Le risposte sierologiche ottenute con il test HI hanno mostrato che nel 92% dei soggetti si è ottenuta sieroprotezione e che il 75% ha presentato sierconversione dopo due iniezioni da 7,5 microgrammi.

Reattività crociata

Risposta immunitaria di reattività crociata sollecitata da H5N1 A/Vietnam/1194/2004 verso A/turkey/Turkey/1/2005 e A/Indonesia/5/2005

Adulti (18-60 anni)

Si è rivelata una risposta immunitaria eterologa verso A/turkey/Turkey/2005 (NIBRG23; clade 2.2.1) e A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) sia dopo la seconda che la terza vaccinazione, indicando una reattività crociata del vaccino del clade 1 nei confronti dei ceppi del clade 2.

Il tasso di sieroprotezione*, il tasso di sierconversione** e il fattore di sierconversione*** degli anticorpi anti-HA verso il ceppo H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 dopo la seconda dose in adulti dai 18 anni ai 60 anni, determinati tramite test SRH e HI sono stati i seguenti:

	Anticorpo anti-HA	Studio V87P1 A/Vietnam/1194/ 2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=70	Studio V87P12 A/Vietnam/1194 /2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=60	Studio V87P3 A/Vietnam/1194 /2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=30	Studio V87P13 A/Vietnam/11 94/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=197
SRH	Tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	70% (58-80)	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Tasso di sierconversione (IC 95%)**	NA†	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Fattore di sierconversione (IC 95%***)	NA†	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=69	N=60	N=30	N=197
HI	Tasso di sieroprotezione (IC 95%)°	36% (25-49)	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Tasso di sierconversione (IC 95%)°	NA†	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Fattore di sierconversione (IC 95%)°°	NA†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* sieroprotezione: area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** la sierconversione è stata definita come un'area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ nei soggetti sieronegativi al basale (area SRH al giorno 1 $\leq 4 \text{ mm}^2$) o come un aumento significativo (almeno 50%) dell'area SRH nei soggetti sieropositivi al basale (area SRH al giorno 1 $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR di SRH

† in V87P1: basale non testato

° determinato tramite test HI ≥ 40

°° GMR di HI

I risultati MN per gli studi clinici V87P12, V87P3 e V87P13 nella precedente tabella hanno rivelato un tasso di sieroprotezione e un tasso di sierconversione verso A/turkey/Turkey/2005 che varia

rispettivamente da 10% (2-27) a 39% (32-46) e da 10% (2-27) a 36% (29-43). I risultati MN hanno prodotto un GMR verso A/turkey/Turkey/2005 che varia da 1,59 a 2,95.

Anziani (≥ 61 anni)

Il tasso di sieroprotezione*, il tasso di sieroconversione* e il fattore di sieroconversione** degli anticorpi anti-HA verso il ceppo H5N1 A/turkey/Turkey/05 dopo la seconda dose in soggetti anziani di età ≥ 61 anni, determinati tramite test SRH e HI sono stati i seguenti:

	Anticorpo anti-HA	Studio V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=37	Studio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=207
SRH	Tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	57% (39-73)	20% (18-23)
	Tasso di sieroconversione (IC 95%)*	NA***	48% (41-55)
	Fattore di sieroconversione (IC 95%)**	NA***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Tasso di sieroprotezione (IC 95%)°	36% (21-54)	25% (19-32)
	Tasso di sieroconversione (IC 95%)°	NA***	19% (14-25)
	Fattore di sieroconversione (IC 95%)°°	NA***	1,79 (1,56-2,06)

- * determinato tramite test SRH ≥ 25 mm²
 ** rapporti delle medie geometriche di SRH
 ° determinato tramite test HI ≥ 40
 °° rapporti delle medie geometriche di HI
 *** in V87P1: basale non testato

I risultati MN per gli studi clinici nella precedente tabella hanno rivelato un tasso di sieroprotezione verso A/turkey/Turkey/05 che varia da 11% (3-25) (studio V87P1) a 30% (24-37) (studio V87P13) e un tasso di sieroconversione del 25% (19-31) per lo studio V87P13. I risultati MN nello studio V87P13 hanno prodotto un GMR verso A/turkey/Turkey/05 di 2,01 (1,78-2,26).

Risposta immunitaria di reattività crociata sollecitata da A/turkey/Turkey/1/2005 verso A/Indonesia/5/2005 e A/Vietnam/1194/2004

Si è rivelata una risposta immunitaria eterologa verso A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) nello studio V87P11 dopo la seconda vaccinazione, indicando una reattività crociata del vaccino del clade 2.2.1 nei confronti dei ceppi del clade 2.1.

Il tasso di sieroprotezione*, il tasso di sieroconversione** e il fattore di sieroconversione*** degli anticorpi anti-HA verso il ceppo H5N1 A/Indonesia/5/2005 e A/Vietnam/1194/2004 dopo la seconda dose in adulti (18- 60 anni) e anziani (≥ 61 anni), determinati tramite test SRH e HI sono stati i seguenti:

Anticorpo anti-HA		V87P11 adulti (18-60 anni) N=182		V87P11 anziani (≥ 61 -89 anni) ^a N=132	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Tasso di sieroconversione (IC 95%)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)

Anticorpo anti-HA		V87P11 adulti (18-60 anni) N=182		V87P11 anziani (≥ 61 -89 anni) ^a N=132	
	Fattore di sieroconversione (IC 95%)***	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
		N=194		N=148	
HI	Tasso di sieroprotezione (IC 95%) °	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Tasso di sieroconversione (IC 95%) °	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Fattore di sieroconversione (IC 95%) °°	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

^a intervallo d'età effettivo della popolazione arruolata

* sieroprotezione: area SRH ≥ 25 mm²

** la sieroconversione è stata definita come un'area SRH ≥ 25 mm² nei soggetti sieronegativi al basale (area SRH al giorno 1 ≤ 4 mm²) o come un aumento significativo (almeno 50%) dell'area SRH nei soggetti sieropositivi al basale (area SRH al giorno 1 > 4 mm²)

*** GMR di SRH

° determinato tramite test HI ≥ 40

°° GMR di HI

I risultati MN per A/Indonesia/5/2005 hanno rivelato un tasso di sieroprotezione del 38% (31-45) negli adulti (18-60 anni) e del 14% (8-20) negli anziani (≥ 61 anni); un tasso di sieroconversione del 58% (50-65) negli adulti e 30% (23-38) negli anziani e infine un GMR pari a 4,67 (3,95-5,56) negli adulti e 2,19 (1,86-2,58) negli anziani.

I risultati MN per A/Vietnam/1194/2004 hanno rivelato un tasso di sieroprotezione del 10% (6-16) negli adulti (18-60 anni) e del 6% (3-11) negli anziani (≥ 61 anni); un tasso di sieroconversione del 19% (13-25) negli adulti e 7% (4-13) negli anziani e infine un GMR pari a 1,86 (1,63-2,12) negli adulti e 1,33 (1,17-1,51) negli anziani.

Memoria immunitaria a lungo termine stimolata da una singola dose di richiamo:

Una singola vaccinazione con un vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004 ha indotto una risposta sierologica alta e veloce in soggetti immunizzati da 6 a 8 anni prima con due dosi di un diverso vaccino, avente la stessa formulazione ma con il ceppo H5N3.

In uno studio clinico di fase I (V87P3), soggetti adulti da 18 a 65 anni immunizzati da 6 a 8 anni prima con 2 dosi di vaccino H5N3/A/Duck/Singapore/97 adiuvato con MF59 hanno ricevuto 2 dosi di richiamo di vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004. I risultati SRH dopo la prima dose, che simulano l'immunizzazione primaria pre-pandemica più una singola dose di richiamo eterologa, hanno evidenziato tassi di sieroprotezione e sieroconversione del 100% (74-100) e un aumento di 18 volte dell'area SRH (GMR).

Programmi di vaccinazione alternativi:

In uno studio clinico che valuta 4 diversi programmi di vaccinazione in 240 soggetti dai 18 ai 60 anni, dove la seconda dose veniva somministrata dopo 1, 2, 3 o 6 settimane dopo la prima dose di vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004, tutti i gruppi sottoposti a ciclo di vaccinazione dopo 3 settimane dalla seconda vaccinazione hanno raggiunto livelli elevati di anticorpi, come determinato mediante SRH. I tassi di sieroprotezione SRH erano compresi tra 86% e 98%, i tassi di sieroconversione tra 64% e 90%, e GMR era compreso tra 2,92 e 4,57. La dimensione della risposta immunitaria era più bassa nel gruppo che aveva ricevuto la seconda dose 1 settimana dopo ed era più alta nei gruppi con cicli di intervallo più lungo.

Soggetti con malattie di base o immunodepressione:

L'immunogenicità di H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 in soggetti adulti (18-60 anni) e anziani (> 61 anni) con malattie di base (studio V87_25) o immunodepressione (prevalentemente soggetti con infezione da HIV) (studio V87_26) in confronto con adulti (18-60 anni) e anziani (≥ 61 anni) sani è stata valutata in due studi clinici randomizzati, di fase III controllati (con un vaccino influenzale stagionale, trivalente, inattivato, a subunità, adiuvato con MF59, approvato per l'uso in soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni). Negli studi V87_25 e V87_26, rispettivamente 96 e 67 soggetti erano di età superiore a 70 anni. In entrambi gli studi, l'immunogenicità di H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 è stata dimostrata mediante i saggi HI, SRH e MN sia dopo la prima che dopo la seconda dose.

L'area media geometrica*, il tasso di sieroprotezione*, il tasso di sieroconversione* e il fattore di sieroconversione** per gli anticorpi anti-HA diretti contro H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 misurati mediante saggio SRH 21 giorni dopo la seconda dose sono stati i seguenti:

Studio V87_25				
	Adulti (20-60 anni) ^a	Adulti (19-60 anni) ^a	Anziani (61-84 anni) ^a	Anziani (61-79 anni) ^a
Anticorpi anti-HA (SRH)	Malattie di base N=140	Sani N=57	Malattie di base N=143	Sani N=57
Area media geometrica (IC 95%)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Tasso di sieroconversione (IC 95%)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Fattore di sieroconversione (IC 95%)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Studio V87_26				
	Adulti (20-60 anni) ^a	Adulti (18-59 anni) ^a	Anziani (61-84 anni) ^a	Anziani (61-91 anni) ^a
Anticorpi anti-HA (SRH)	Immunocompro messi N=143	Sani N=57	Immunocompro messi N=139	Sani N=62
Area media geometrica (IC 95%)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Tasso di sieroconversione (IC 95%)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Fattore di sieroconversione (IC 95%)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

^a intervallo d'età effettivo della popolazione arruolata

* misurato mediante saggio SRH sieroprotezione: area SRH ≥ 25 mm², sieroconversione: area SRH ≥ 25 mm² nei soggetti con area SRH al basale ≤ 4 mm² o aumento minimo del 50% dell'area SRH nei soggetti con > 4 mm².

** rapporti media geometrica per SRH

I risultati HI dei due studi clinici hanno evidenziato valori più bassi di quelli ottenuti in studi precedenti. I tassi di sieroconversione nei confronti di A/turkey/Turkey/1/2005 omologo sono stati compresi tra il 37,50% e il 43,10% negli adulti sani e tra il 19,18% e il 26,47% negli adulti immunocompromessi o con malattie di base, rispettivamente; i tassi di sieroconversione sono stati compresi tra il 21,43% e il 30,65% nei soggetti anziani sani e tra il 24,49% e il 27,86% nei soggetti anziani immunocompromessi o con malattie di base. Per i tassi di sieroprotezione sono state osservate tendenze simili in entrambi gli studi.

I risultati MN nei confronti di A/turkey/Turkey/1/2005 omologo indicano un tasso di sieroconversione del 66,67% negli adulti sani e tassi compresi tra il 33,57% e il 54,14% negli adulti immunocompromessi o con malattie di base, rispettivamente; i tassi di sieroconversione sono stati compresi tra il 24,39% e il 29,03% nei soggetti anziani sani e tra il 31,65% e il 39,42% nei soggetti anziani immunocompromessi o con malattie di base. Per i tassi di sieroprotezione sono state osservate tendenze simili in entrambi gli studi.

In entrambi gli studi V87_25 e V87_26, i livelli anticorpali più bassi (misurati con i saggi HI, SRH e MN) e i tassi di sieroprotezione ridotti nei soggetti adulti e anziani (≥ 61 anni) con malattie di base o immunocompromessi suggeriscono che H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 potrebbe non indurre lo stesso livello di protezione nei confronti del ceppo A/H5N1 ottenuto negli adulti sani (vedere paragrafo 4.4). Questi studi hanno fornito dati di immunogenicità limitati nei soggetti affetti da alcune malattie di base (in particolare, compromissione renale e malattia cardiovascolare periferica) e immunocompromessi (in particolare, riceventi di trapianto e pazienti in terapia oncologica). In questi studi, anche nei soggetti anziani sani sono stati misurati livelli anticorpali più bassi e tassi di sieroprotezione ridotti nei confronti di H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 omologo rispetto agli adulti sani, benché studi precedenti avessero evidenziato l'induzione di una risposta immunogenica sufficiente nei confronti dei ceppi H5N1 (vedere sopra per i dati negli anziani).

Popolazione pediatrica

L'immunogenicità di aH5N1 nella popolazione pediatrica è stata valutata negli studi V87P6 e V87_30.

Lo studio V87P6 è stato condotto con un vaccino H5N1 A/Vietnam/1194/2004 adiuvato con MF59C.1 in 471 bambini di età compresa tra 6 mesi e 17 anni. Due dosi da 7,5 microgrammi sono state somministrate a tre settimane di distanza e una terza dose 12 mesi dopo la prima dose. Dopo 3 settimane dalla seconda vaccinazione (giorno 43) tutti i gruppi di età (ossia da 6 a 35 mesi, da 3 a 8 anni e da 9 a 17 anni) hanno raggiunto livelli elevati di anticorpi per A/Vietnam/1194/2004 come valutato con i test SRH e HI come presentato nella tabella sotto.

		Bambini (da 6 a 35 mesi)	Bambini (da 3 a 8 anni)	Adolescenti (da 9 a 17 anni)
		N=134	N=91	N=89
HI	Tasso di sieroprotezione (IC 95%)* giorno 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Tasso di sieroconversione (IC 95%)** giorno 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Fattore di sieroconversione (IC 95%*** da giorno 43 a giorno 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Tasso di sieroprotezione (IC 95%)° giorno 43	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Tasso di sieroconversione (IC 95%)°° giorno 43	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Fattore di sieroconversione (IC 95%)°°° da giorno 43 a giorno 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Sieroprotezione definita come titolo di HI $\geq 1:40$

** Sieroconversione definita come titolo non rilevabile a $\geq 1:40$ o aumento di 4 volte rispetto al titolo rilevabile al giorno 1

*** Rapporti media geometrica per HI

° Sieroprotezione: area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

°° La sieroconversione è stata definita come un'area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ nei soggetti sieronegativi al basale (area SRH al giorno 1 $\leq 4 \text{ mm}^2$) o come un aumento significativo (almeno 50%) dell'area SRH nei soggetti sieropositivi al basale (area SRH al giorno 1 $> 4 \text{ mm}^2$)

°°° Rapporti media geometrica per SRH

I risultati MN verso A/Vietnam/1194/2004 indicano un tasso di sieroprotezione pari al 99% (IC 95%: 94-100), un tasso di sieroconversione compreso tra 97% (IC 95%: 91-99) e 99% (IC 95%: 96-100) e un GMR compreso tra 29 (IC 95%: 25-35) e 50 (IC 95%: 44-58).

Lo studio V87_30 era uno studio multicentrico randomizzato, in cieco per l'osservatore, per la misurazione dell'immunogenicità di sei formulazioni in termini di rapporto tra H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 e adiuvante MF59. In questo studio, 420 soggetti pediatrici da 6 mesi a 8 anni di età sono stati suddivisi in due coorti di età: da 6 a 35 mesi (N=210) e da 3 a 8 anni (N=210).

Il vaccino è stato somministrato in due iniezioni separate, a 3 settimane di distanza. I livelli di anticorpi diretti contro A/turkey/Turkey/1/2005 sono stati misurati mediante test HI e MN tre settimane dopo la seconda vaccinazione (giorno 43). La risposta immunologica per la formulazione approvata (7,5 microgrammi di HA con adiuvante MF59 al 100%, dose da 0,5 mL) e la formulazione dello studio con metà del contenuto di antigene (3,75 microgrammi di HA con adiuvante MF59 al 100%, dose da 0,5 mL) è presentata di seguito.

Formulazione	7,5 microgrammi HA/ adiuvante MF59 al 100%		3,75 microgrammi HA/ adiuvante MF59 al 100%	
Fasce d'età	da 6 a 35 mesi	da 3 a 8 anni	da 6 a 35 mesi	da 3 a 8 anni

		N=31	N=36	N=36	N=33
HI	Tasso di sieroprotezione (IC 95%)* giorno 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Tasso di sieroconversione (IC 95%)** giorno 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Fattore di sieroconversione (IC 95%*** da giorno 43 a giorno 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% con titolo $\geq 1:40$ (IC 95%) giorno 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Tasso di sieroconversione (IC 95%)** giorno 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Fattore di sieroconversione (IC 95%*** da giorno 43 a giorno 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Sieroprotezione definita come titolo di HI $\geq 1:40$

** Sieroconversione definita come titolo non rilevabile a $\geq 1:40$ o aumento di 4 volte rispetto al titolo rilevabile al giorno 1

*** Rapporti media geometrica per i titoli

Risultati di immunogenicità con Focetria H1N1v (Studio V111_03):

I tassi di sieroprotezione e di sieroconversione misurati mediante test HI e il fattore di sieroconversione espresso come rapporto della media geometrica di HI per l'anticorpo anti-HA all'H1N1 dopo la somministrazione di una e due dosi da 7,5 microgrammi di Focetria sono stati valutati in 70 bambini e adolescenti (da 9 a 17 anni), 60 bambini (da 3 a 8 anni), 58 bambini (da 12 a 35 mesi) e 49 bambini nella prima infanzia (da 6 a 11 mesi). I criteri del Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) per l'immunogenicità stabiliti per gli adulti (da 18 a 60 anni) sono stati entrambi soddisfatti dopo la prima e la seconda dose in tutti i gruppi di età menzionati sopra (sia nella popolazione complessiva che nel sottogruppo sieronegativo al basale).

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Foclivia in uno o più sottogruppi delle popolazioni pediatriche nell'immunizzazione attiva verso il sottotipo H5N1 del virus dell'influenza A. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

Foclivia è stato autorizzato in "circostanze eccezionali".

Ciò significa che per motivi scientifici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia Europea per i Medicinali revisionerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile sul medicinale e questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato, ove necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici ottenuti con Foclivia e con il vaccino influenzale stagionale contenente MF59C.1 adiuvato non hanno segnalato nessun particolare pericolo per l'uomo in base a studi convenzionali di tossicità a dose ripetuta, tolleranza locale, fertilità femminile e tossicità riproduttiva e dello sviluppo (fino alla fine del periodo dell'allattamento).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

Per informazioni sull'adiuvante, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

1 anno.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Eliminare il vaccino se è stato congelato. Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 mL in siringa preriempita (vetro tipo I) con tappo dello stantuffo (gomma bromobutile). Confezioni da 1 e 10 unità con o senza ago. Le siringhe senza ago dispongono di un sistema Luer Lock. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Agitare delicatamente prima dell'uso.

Dopo che è stato agitato, l'aspetto normale di Foclivia è quello di una sospensione bianca lattiginosa.

Ispezionare visivamente la sospensione prima della somministrazione. In caso vi siano particelle e/o l'aspetto sia anormale, il vaccino deve essere eliminato.

Quando si utilizza una siringa preriempita senza ago con sistema Luer Lock, rimuovere il cappuccio di copertura svitandolo in senso antiorario. Una volta che il cappuccio di copertura è rimosso, inserire un ago nella siringa avvitandolo in senso orario fino a quando non si blocca. Una volta che l'ago è bloccato in posizione, rimuovere la protezione dell'ago e somministrare il vaccino.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)

Italia

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

EU/1/09/577/001-002

EU/1/09/577/005-006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 ottobre 2009

Data del rinnovo più recente: 27 giugno 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Foclivia sospensione iniettabile in contenitore multidose
Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	7,5 microgrammi**
per dose da 0,5 mL	

* propagato in uova fertilizzate di gallina provenienti da allevamenti sani

** espresso in microgrammi di emoagglutinina.

Adiuvante MF59C.1 contenente:

Squalene	9,75 milligrammi
Polisorbato 80	1,175 milligrammi
Sorbitan trioleato	1,175 milligrammi
Sodio citrato	0,66 milligrammi
Acido citrico	0,04 milligrammi

Eccipienti:

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

Contenitore multidose. Vedere il paragrafo 6.5 riguardo al numero di dosi per flaconcino.

Il vaccino è conforme alle raccomandazioni OMS e alla decisione EU sulla pandemia.

Foclivia può contenere tracce di proteine delle uova e di pollo, ovoalbumina, kanamicina solfato, neomicina solfato, formaldeide, idrocortisone e cetiltrimetilammonio bromuro, che sono utilizzati durante il processo di produzione (vedere paragrafo 4.3).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Liquido bianco lattiginoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi dell'influenza nell'ambito di una pandemia ufficialmente dichiarata.

Foclivia deve essere utilizzato in conformità alle Linee Guida ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Soggetti di 6 mesi di età e oltre: devono essere somministrate due dosi (0,5 mL ciascuna), almeno 3 settimane.

I dati relativi a una terza dose (booster) somministrata 6 mesi dopo la prima dose sono limitati (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati relativi a bambini di età inferiore a 6 mesi.

Modo di somministrazione

Il vaccino è somministrato tramite iniezione intramuscolare, preferibilmente nella regione anterolaterale della coscia nei bambini nella prima infanzia o nella regione del muscolo deltoide della parte superiore del braccio nei soggetti di età superiore.

4.3 Controindicazioni

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

Tuttavia, in caso di pandemia, può essere opportuno somministrare questo vaccino a soggetti con una storia di anafilassi come precedentemente indicato, a condizione che, in caso di necessità, siano immediatamente disponibili le attrezzature necessarie per la rianimazione. Vedere paragrafo 4.4.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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.

È necessario prestare attenzione in caso di somministrazione del vaccino a soggetti con ipersensibilità nota al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, al thiomersal e ai residui (uova, proteine di pollo, ovoalbumina, kanamicina solfato, neomicina solfato, formaldeide, idrocortisone e cetiltrimetilammonio bromuro).

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

Se la situazione di pandemia lo consente, l'immunizzazione deve essere rimandata nei pazienti con malattia febbrile fino alla risoluzione della febbre.

Soggetti immunocompromessi

I soggetti immunocompromessi, in conseguenza dell'uso di una terapia immunosoppressiva, di un difetto genetico, di un'infezione da HIV o di altre cause, possono avere una risposta immunitaria ridotta all'immunizzazione attiva.

Il vaccino non deve essere somministrato per alcuna ragione per via intravascolare o intradermica. Non sono disponibili dati sull'uso di Foclivia per la via di somministrazione sottocutanea. È necessario che gli operatori sanitari valutino i benefici e i rischi potenziali della somministrazione del vaccino in soggetti con trombocitopenia o problemi ematici che potrebbero controindicare la somministrazione per via intramuscolare, a meno che il potenziale beneficio non sia maggiore del rischio di emorragia.

Protezione dall'influenza

Per l'influenza A (H5N1) non è stato definito alcun correlato immunitario di protezione.

È possibile che una risposta immunitaria protettiva non venga prodotta in tutti i soggetti vaccinati.

Una qualche immunità crociata è stata osservata nei confronti di virus H5N1 di clade differente da quello del ceppo vaccinale. Tuttavia, il grado di protezione eventualmente indotto nei confronti di ceppi H5N1 di altro clade non è noto (vedere paragrafo 5.1).

Non sono disponibili dati di sicurezza, immunogenicità o efficacia per supportare l'intercambiabilità di Foclivia con altri vaccini monovalenti H5N1.

Anche se non ci sono dati disponibili sull'uso di Foclivia, sono stati segnalati casi di convulsioni accompagnate o meno da febbre in soggetti vaccinati con Focetria, un vaccino per l'influenza pandemica H1N1 adiuvato con MF59.1 simile a Foclivia.

La maggior parte degli episodi di convulsioni febbrili si sono manifestati in pazienti pediatrici. Sono stati osservati alcuni casi in soggetti con storia di epilessia. È necessario prestare particolare attenzione a soggetti che soffrono di epilessia e il medico deve informare i soggetti (o i genitori) della possibilità di manifestare convulsioni (vedere paragrafo 4.8).

È possibile che si manifesti una sincope (svenimento) dopo, o anche prima, di qualsiasi vaccinazione come risposta psicogena all'iniezione. Ciò può essere accompagnato da diversi segni neurologici, come disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici durante il periodo di ripresa. È importante che vi siano procedure in atto per evitare lesioni derivanti dallo svenimento.

Eccipienti con effetti noti

Sodio

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

Potassio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Foclivia può essere somministrato in concomitanza con vaccini influenzali stagionali non adiuvati e l'immunizzazione va effettuata in arti differenti.

Non sono disponibili dati sulla somministrazione concomitante di Foclivia con vaccini diversi dai vaccini influenzali stagionali non adiuvati. Se viene presa in considerazione la co-somministrazione con un altro vaccino, l'immunizzazione deve essere eseguita in arti differenti. Deve essere notato che le reazioni avverse possono essere più intense.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati limitati ottenuti da donne che hanno iniziato una gravidanza durante la partecipazione agli studi clinici con Foclivia o con simili vaccini pandemici adiuvati con MF59C.1 erano insufficienti per rilevare rischi associati al vaccino durante la gravidanza.

Tuttavia si stima che, durante la pandemia H1N1 del 2009, le donne vaccinate durante la gravidanza con Focetria (un vaccino per l'influenza pandemica H1N1 simile a Foclivia), che contiene la stessa quantità di MF59C.1 di Foclivia, siano state più di 90.000. Gli eventi avversi riportati spontaneamente durante il periodo post-marketing e uno studio interventistico non suggeriscono effetti dannosi diretti o indiretti derivanti dall'esposizione a Focetria in gravidanza. Inoltre, due studi osservazionali estesi che miravano a valutare la sicurezza dell'esposizione a Focetria durante la gravidanza non hanno mostrato alcun aumento nella percentuale di casi di diabete gestazionale, pre-eclampsia, aborti, mortinatalità, peso corporeo basso alla nascita, prematurità, morte neonatale e malformazioni congenite tra le 10.000 donne in gravidanza vaccinate e i loro neonati confrontati con controlli non vaccinati.

Gli operatori sanitari devono valutare i benefici e i potenziali rischi della somministrazione del vaccino Foclivia a donne in gravidanza, tenendo in considerazione le raccomandazioni ufficiali.

Allattamento

Non esistono dati sull'utilizzo di Foclivia durante l'allattamento. Prima di somministrare Foclivia devono essere valutati i benefici e i rischi potenziali per la madre e per il bambino.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità umana. In uno studio effettuato su conigli femmina Foclivia non ha mostrato tossicità riproduttiva e dello sviluppo (vedere paragrafo 5.3). La fertilità maschile non è stata valutata negli animali.

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

Foclivia non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti elencati al paragrafo 4.8 possono influire temporaneamente sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza del vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1 (7,5 o 15 microgrammi di emoagglutinina, HA) contenente il ceppo A/turkey/Turkey/1/2005 o il ceppo A/Vietnam/1194/2004 è stata valutata in nove studi clinici in soggetti sani che hanno coinvolto oltre 5 055 adulti, anziani e bambini. Sono stati coinvolti 4 041 soggetti adulti di età compresa tra 18 e 60 anni e 540 soggetti anziani di età pari o superiore a 61 anni. La popolazione pediatrica comprendeva 214 soggetti da 6 a 35 mesi di età, 167 soggetti da 3 a 8 anni di età e 93 soggetti da 9 a 17 anni di età.

Il profilo di sicurezza complessivo è risultato simile tra le popolazioni adulta, anziana e pediatrica.

Gli studi clinici condotti in 383 soggetti che hanno ricevuto un vaccino adiuvato con MF59C.1 contenente un ceppo H1N1, H5N3 o H9N2 hanno evidenziato un profilo di sicurezza simile a quello osservato negli studi clinici condotti con un vaccino H5N1.

A prescindere dalla dose dell'antigene, dal sottotipo di antigene o dalla fascia d'età, la maggior parte delle reazioni avverse locali e sistemiche dopo la somministrazione è stata di breve durata, con insorgenza in prossimità del momento della vaccinazione e di lieve o moderata severità. In tutti gli studi è stata notata una tendenza generale verso una diminuzione delle segnalazioni delle reazioni avverse locali dopo la seconda vaccinazione rispetto alla prima.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Negli adulti di età compresa tra 18 e 60 anni, le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza ($\geq 10\%$) sono state dolore in sede di iniezione (59%), mialgia (34%), cefalea (26%), arrossamento in sede di iniezione (24%), stanchezza (24%), indurimento in sede di iniezione (21%), tumefazione in sede di iniezione (15%), brividi (13%) e malessere (13%).

Nei soggetti anziani (≥ 61 anni), le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza ($\geq 10\%$) sono state dolore in sede di iniezione (35%), mialgia (24%), arrossamento in sede di iniezione (17%), cefalea (16%), brividi (12%), stanchezza (10%) e malessere (10%).

Nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 3 e 17 anni, le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza ($\geq 10\%$) sono state dolore in sede di iniezione (95%), cefalea (61%), mialgia (60%), stanchezza (41%), arrossamento in sede di iniezione (60%), indurimento in sede di iniezione (34%), tumefazione in sede di iniezione (34%), malessere (32%), nausea (25%), sudorazione (18%), brividi (19%), diarrea (18%) ed ecchimosi in sede di iniezione (16%).

Nei neonati e nei bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi, le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza ($\geq 10\%$) sono state arrossamento in sede di iniezione (62%), irritabilità (57%), dolorabilità (55%), pianto insolito (48%), sonnolenza (45%), indurimento in sede di iniezione (38%), tumefazione in sede di iniezione (37%), cambiamento delle abitudini alimentari (36%), diarrea (34%), febbre (27%), ecchimosi in sede di iniezione (19%), vomito (10%), sudorazione (10%) e sudorazione insolita (10%).

Le segnalazioni sollecitate e non sollecitate di reazioni avverse riportate dopo qualsiasi dose di vaccino (cioè prima dose, seconda dose o dose di richiamo) nelle varie fasce d'età dei soggetti sono elencate secondo la seguente convenzione sulla frequenza e la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Disturbi del sistema immunitario				Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Cambiamento delle abitudini alimentari ¹	Perdita dell'appetito		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			
Patologie gastrointestinali	Nausea ³ , diarrea ³ , vomito ³			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sudorazione ³ , sudorazione insolita ¹		Orticaria	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Artralgia		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Tumefazione in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, dolorabilità in sede di iniezione ¹ , indurimento in sede di iniezione, arrossamento in sede di iniezione, ecchimosi in sede di iniezione ³ , stanchezza, brividi/ tremori, malessere, sonnolenza ¹ , irritabilità ¹ , pianto insolito ¹ , febbre ⁴	Emorragia in sede di iniezione		

¹ Segnalato solo nei soggetti pediatrici da 6 a 35 mesi di età

³ Segnalato con frequenza comune negli adulti (18-60 anni) e negli anziani (≥ 61 anni)

⁴ Segnalata con frequenza molto comune solo nei soggetti pediatrici da 6 mesi a 8 anni di età. Segnalata con frequenza comune negli adolescenti e negli adulti da 9 a 60 anni di età e con frequenza non comune negli anziani (≥ 61 anni)

La maggior parte di queste reazioni scompare generalmente entro 3 giorni senza trattamento.

Studi clinici in popolazioni particolari

Le reazioni avverse in popolazioni particolari sono state valutate in due studi clinici, V87_25 e V87_26, comprendenti soggetti adulti (18-60 anni) e anziani (≥ 61 anni), sani oppure affetti da malattie di base o immunodepressione.

Negli studi V87_25 e V87_26, la sicurezza di H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 nei soggetti sani adulti e anziani è stata coerente con i dati di sicurezza ottenuti in studi clinici precedenti. Tuttavia, nei soggetti immunocompromessi di età compresa tra 18 e 60 anni, sono state segnalate percentuali lievemente più alte di nausea (13,0%). Inoltre, sia nei soggetti adulti che in quelli anziani, immunocompromessi o con malattie di base, sono state segnalate percentuali più alte di artralgia (fino al 23,3%).

Le seguenti reazioni avverse sollecitate sono state inoltre raccolte in questi due studi e segnalate con le seguenti frequenze in tutti i soggetti che hanno ricevuto H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, indipendentemente dall'età o dalle condizioni di salute: diarrea (fino all'11,9%), inappetenza (fino al 10,9%) e vomito (fino all'1,7%). In entrambi gli studi, nei soggetti con malattie di base e immunodepressione sono state segnalate frequenze più alte di diarrea, inappetenza e vomito rispetto ai soggetti sani (indipendentemente dall'età).

- Sorveglianza post-marketing

Non esiste alcuna esperienza post-marketing per Foclivia.

Oltre agli eventi avversi elencati rilevati dagli studi clinici, i seguenti eventi avversi sono stati segnalati dalla sorveglianza post-marketing con H1N1v (autorizzato per l'uso dai 6 mesi di età in poi durante la pandemia influenzale del 2009, contenente lo stesso adiuvante MF59 e prodotto con lo stesso processo impiegato per Foclivia).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Linfadenopatia

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche, anafilassi compresa dispnea, broncospasmo, edema laringeo, che in rari casi portano a shock

Patologie del sistema nervoso

Capogiro, sonnolenza, sincope, presincope, nevralgia, parestesia, convulsioni e neurite

Patologie cardiache

Palpitazione, tachicardia

Patologierespiratorie, toraciche e mediastiniche

Tosse

Patologie gastrointestinali

Dolore addominale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni cutanee generalizzate comprendenti prurito, eruzione cutanea aspecifica, angioedema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Debolezza muscolare, dolore agli arti

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Astenia

I successivi ulteriori eventi avversi sono stati riportati nell'ambito della sorveglianza post-marketing di vaccini trivalenti stagionali non adiuvati in tutte le fasce di età e di un vaccino influenzale trivalente stagionale a subunità, adiuvato con MF59, approvato per l'uso in soggetti anziani di età uguale e superiore a 65 anni:

Patologie del sistema emolinfopoietico

Trombocitopenia (in alcuni casi conte piastriniche inferiori a 5 000/mm³ e reversibili)

Patologie del sistema nervoso

Disturbi neurologici quali encefalomyelite e sindrome di Guillain-Barré

Patologie vascolari

Vasculite che può essere associata a transitorio coinvolgimento renale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Eritema multiforme

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Gonfiore esteso dell'arto usato per l'iniezione che dura più di una settimana, reazione simile alla cellulite nel sito di iniezione (alcuni casi di gonfiore, dolore e arrossamento più grande di 10 cm e che dura più di 1 settimana)

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'Appendice V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino influenzale, codice ATC: J07BB02

Efficacia e sicurezza clinica

I vaccini prodotti in preparazione alla pandemia contengono antigeni influenzali differenti da quelli presenti nei virus influenzali attualmente circolanti. Tali antigeni possono essere considerati antigeni "nuovi", e con essi è possibile simulare una situazione nella quale la popolazione target per la vaccinazione è immunologicamente naïve. I dati ottenuti con un vaccino prodotto in preparazione alla pandemia saranno di sostegno alla strategia di vaccinazione che verosimilmente sarà applicata al vaccino pandemico: i dati di efficacia clinica e sicurezza ottenuti con i vaccini prodotti in preparazione alla pandemia sono rilevanti per i vaccini pandemici.

Risposta immunitaria al vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1 contenente il ceppo A/Vietnam/1194/2004 o il ceppo A/turkey/Turkey/1/2005.

Adulti (18-60 anni)

È stato condotto uno studio clinico di fase II (V87P1) con un vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1 contenente A/Vietnam/1194/2004 in 312 adulti sani. Due dosi del vaccino contenente 7,5 microgrammi di emoagglutinina (HA)/dose sono state somministrate con un intervallo di tre settimane a 156 pazienti. L'immunogenicità è stata valutata in 149 soggetti.

In uno studio clinico di fase III (V87P13) sono stati arruolati 2693 soggetti adulti e a 2566 soggetti sono state somministrate con un intervallo di tre settimane due dosi di vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1 contenente A/Vietnam/1194/2004 7,5 microgrammi di HA/dose. L'immunogenicità è stata valutata in un sottogruppo (N=197) dei soggetti.

In un terzo studio clinico (V87P11) 194 soggetti adulti hanno ricevuto due dosi di vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1 contenente A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 microgrammi di HA/dose somministrate con un intervallo di tre settimane. L'immunogenicità è stata valutata in 182 soggetti.

Il tasso di sieroprotezione*, il tasso di sieroconversione** e il fattore di sieroconversione*** degli anticorpi anti-HA per H5N1 A/Vietnam/1194/2004 e H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 negli adulti, determinati tramite emolisi radiale singola (SRH), sono stati i seguenti:

Anticorpi anti-HA (SRH)	Studio V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=149	Studio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=197	Studio V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=182
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Tasso di sieroconversione (IC 95%)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Fattore di sieroconversione (IC 95%***)	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anticorpi anti-HA (SRH)	Studio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=69	Studio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=128	-
Sierostato basale	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Tasso di sieroconversione (IC 95%)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Fattore di sieroconversione (IC 95%***)	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

* sieroprotezione: area SRH ≥ 25 mm²

** la sieroconversione è stata definita come un'area SRH ≥ 25 mm² nei soggetti sieronegativi al basale (area SRH al giorno 1 ≤ 4 mm²) o come un aumento significativo (almeno 50%) dell'area SRH nei soggetti sieropositivi al basale (area SRH al giorno 1 > 4 mm²)

*** rapporti delle medie geometriche (GMR) di SRH

I risultati di microneutralizzazione (MN) verso A/Vietnam/1194/2004 (studi V87P1 e V87P13) indicano un tasso di sieroprotezione e sierconversione che va rispettivamente da 67% (60-74) a 85% (78-90) e da 65% (58-72) a 83% (77-89). La risposta immune alla vaccinazione valutata da test MN è in linea con i risultati ottenuti con SRH.

Nello studio V87P11 i risultati del test MN verso A/turkey/Turkey/1/2005 indicano un tasso di sieroprotezione e di sierconversione rispettivamente pari a 85% (79-90) e 93% (89-96). La risposta immunitaria alla vaccinazione valutata dal test MN è in linea con i risultati ottenuti con SRH.

La persistenza di anticorpi dopo la vaccinazione primaria in questa popolazione è stata valutata con i test di inibizione dell'emoagglutinazione (HI), SRH e MN. Rispetto ai livelli anticorpali ottenuti al giorno 43 dopo il completamento degli schemi di vaccinazione primaria, i livelli anticorpali al giorno 202 sono stati ridotti da 1/5 a 1/2 rispetto livelli precedenti.

Anziani (≥ 61 anni)

Il tasso di sieroprotezione*, il tasso di sierconversione** e il fattore di sierconversione*** per gli anticorpi anti-HA per il vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1 (A/Vietnam/1194/2004 e A/turkey/Turkey/1/2005) in soggetti di età pari o superiore a 61 anni (un numero limitato di soggetti era di età superiore a 70 anni; N=123), determinati tramite SRH, valutati in due studi clinici sono stati i seguenti:

Anticorpi anti-HA (SRH)	Studio V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=84 ^a	Studio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=210 ^b	Studio V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=132 ^c
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Tasso di sierconversione (IC 95%)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Fattore di sierconversione (IC 95%)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anticorpi anti-HA (SRH)	Studio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=66	Studio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=143
Sierostato basale	$< 4 \text{ mm}^2$	$\geq 4 \text{ mm}^2$
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Tasso di sierconversione (IC 95%)* *	82% (70-90)	54% (45-62)
Tasso di sierconversione (IC 95%)* **	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

^a età 62-88 anni; ^b età 61-68 anni; ^c età 61-89 anni

* sieroprotezione: area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** la sierconversione è stata definita come un'area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ nei soggetti sieronegativi al basale (area SRH al giorno 1 $\leq 4 \text{ mm}^2$) o come un aumento significativo (almeno 50%) dell'area SRH nei soggetti sieropositivi al basale (area SRH al giorno 1 $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR di SRH

I risultati MN contro A/Vietnam/1194/2004 (studi V87P1 e V87P13) indicano un tasso di sieroprotezione e sierconversione che va rispettivamente da 57% (50-64) a 79% (68-87) e da 55% (48-62) a 58% (47-69). I risultati MN, simili ai risultati SRH, hanno dimostrato una forte risposta immune dopo il completamento della serie di vaccinazione primaria in una popolazione di soggetti anziani.

Nello studio V87P11, i risultati del test MN verso A/turkey/Turkey/1/2005 indicano un tasso di sieroprotezione e di sierconversione rispettivamente pari a 68% (59-75) e 81% (74-87). La risposta immunitaria alla vaccinazione valutata dal test MN è in linea con i risultati ottenuti con SRH.

La persistenza di anticorpi dopo la vaccinazione primaria in questa popolazione è stata valutata con i test HI, SRH e MN ridotti da 1/2 a 1/5 del loro livello post-vaccinazione al giorno 202 rispetto al giorno 43 dopo il completamento dello schema primario come valutato tramite test HI, SRH e MN. Fino al 50% (N=33) dei soggetti anziani di età compresa tra 62 e 88 anni immunizzati con il vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1 contenente A/Vietnam/1194/2004 nello studio V87P1 erano sieroprotetti a distanza di sei mesi.

È stata somministrata una terza dose (booster) di vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1 6 mesi dopo la serie di vaccinazione primaria. I risultati sono mostrati da SRH.

Il tasso di sieroprotezione*, il tasso di sierconversione** e il fattore di sierconversione*** per gli anticorpi anti-HA per H5N1 A/Vietnam/1194/2004, determinati tramite SRH, sono stati i seguenti:

	Studio V87P1 adulti A/Vietnam/1194/2004 booster dopo la 2 ^a dose	Studio V87P2 adulti A/Vietnam/1194/2004 booster dopo la 2 ^a dose	Studio V87P1 anziani A/Vietnam/1194/2004 booster dopo la 2 ^a dose
SRH	N=71	N=13	N=38
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Tasso di sierconversione (IC 95%)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Fattore di sierconversione (IC 95%***)	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* sieroprotezione: area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** la sierconversione è stata definita come un'area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ nei soggetti sieronegativi al basale (area SRH al giorno 1 $\leq 4 \text{ mm}^2$) o come un aumento significativo (almeno 50%) dell'area SRH nei soggetti sieropositivi al basale (area SRH al giorno 1 $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR di SRH

- Dati di supporto nelle popolazioni adulte e anziane

In due studi di determinazione della dose, 80 adulti hanno ricevuto un vaccino adiuvato prodotto in preparazione alla pandemia (H5N3 o H9N2). Due dosi del vaccino contenente il ceppo H5N3 (A/Duck/Singapore/97) sono state somministrate con un intervallo di tre settimane a 3 dosaggi differenti (7,5; 15 e 30 microgrammi di HA/dose).

I campioni di siero sono stati analizzati rispetto al virus originale H5N3 e con una serie di isolati H5N1.

Le risposte sierologiche ottenute con il test SRH hanno mostrato che il 100% dei soggetti ha ottenuto sieroprotezione e il 100% ha presentato sierconversione dopo due iniezioni da 7,5 microgrammi. Lo studio ha anche mostrato che il vaccino adiuvato ha indotto la formazione di anticorpi conferenti una

protezione crociata nei confronti dei ceppi H5N1 isolati nel 2003 e nel 2004, che presentano alcune variazioni antigeniche minori (drift) rispetto ai ceppi originali.

Due dosi del vaccino contenente il ceppo H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) sono state somministrate, con un intervallo di quattro settimane, a 4 dosaggi differenti (3,75; 7,5; 15 e 30 microgrammi di HA/dose). Le risposte sierologiche ottenute con il test HI hanno mostrato che nel 92% dei soggetti si è ottenuta sieroprotezione e che il 75% ha presentato sier conversione dopo due iniezioni da 7,5 microgrammi.

Reattività crociata

Risposta immunitaria di reattività crociata sollecitata da H5N1 A/Vietnam/1194/2004 verso A/turkey/Turkey/1/2005 e A/Indonesia/5/2005

Adulti (18-60 anni)

Si è rivelata una risposta immunitaria eterologa verso A/turkey/Turkey/2005 (NIBRG23; clade 2.2.1) e A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) sia dopo la seconda che la terza vaccinazione, indicando una reattività crociata del vaccino del clade 1 nei confronti dei ceppi del clade 2.

Il tasso di sieroprotezione*, il tasso di sier conversione** e il fattore di sier conversione*** degli anticorpi anti-HA verso il ceppo H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 dopo la seconda dose in adulti dai 18 anni ai 60 anni, determinati tramite test SRH e HI sono stati i seguenti:

	Anticorpo anti-HA	Studio V87P1 A/Vietnam/1194/ 2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=70	Studio V87P12 A/Vietnam/1194 /2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=60	Studio V87P3 A/Vietnam/1194 /2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=30	Studio V87P13 A/Vietnam/1194 /2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=197
SRH	Tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	70% (58-80)	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Tasso di sier conversione (IC 95%)**	NA†	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Fattore di sier conversione (IC 95%***	NA†	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=69	N=60	N=30	N=197
HI	Tasso di sieroprotezione (IC 95%)°	36% (25-49)	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Tasso di sier conversione (IC 95%)°	NA†	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Fattore di sier conversione (IC 95%)°°	NA†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* sieroprotezione: area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** la sier conversione è stata definita come un'area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ nei soggetti sieronegativi al basale (area SRH al giorno 1 $\leq 4 \text{ mm}^2$) o come un aumento significativo (almeno 50%) dell'area SRH nei soggetti sieropositivi al basale (area SRH al giorno 1 $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR di SRH

† in V87P1: basale non testato

° determinato tramite test HI ≥ 40

°° GMR di HI

I risultati MN per gli studi clinici V87P12, V87P3 e V87P13 nella precedente tabella hanno rivelato un tasso di sieroprotezione e un tasso di sieroconversione verso A/turkey/Turkey/2005 che varia rispettivamente da 10% (2-27) a 39% (32-46) e da 10% (2-27) a 36% (29-43). I risultati MN hanno prodotto un GMR verso A/turkey/Turkey/2005 che varia da 1,59 a 2,95.

Anziani (≥ 61 anni)

Il tasso di sieroprotezione*, il tasso di sieroconversione* e il fattore di sieroconversione** degli anticorpi anti-HA verso il ceppo H5N1 A/turkey/Turkey/05 dopo la seconda dose in soggetti anziani di età ≥ 61 anni, determinati tramite test SRH e HI sono stati i seguenti:

	Anticorpo anti-HA	Studio V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=37	Studio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=207
SRH	Tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	57% (39-73)	20% (18-23)
	Tasso di sieroconversione (IC 95%)*	NA***	48% (41-55)
	Fattore di sieroconversione (IC 95%)**	NA***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Tasso di sieroprotezione (IC 95%)°	36% (21-54)	25% (19-32)
	Tasso di sieroconversione (IC 95%)°	NA***	19% (14-25)
	Fattore di sieroconversione (IC 95%)°°	NA***	1,79 (1,56-2,06)

* determinato tramite test SRH ≥ 25 mm²

** rapporti delle medie geometriche di SRH

° determinato tramite test HI ≥ 40

°° rapporti delle medie geometriche di HI

*** in V87P1: basale non testato

I risultati MN per gli studi clinici nella precedente tabella hanno rivelato un tasso di sieroprotezione verso A/turkey/Turkey/05 che varia da 11% (3-25) (studio V87P1) a 30% (24-37) (studio V87P13) e un tasso di sieroconversione del 25% (19-31) per lo studio V87P13. I risultati MN nello studio V87P13 hanno prodotto un GMR verso A/turkey/Turkey/05 di 2,01 (1,78-2,26).

Risposta immunitaria di reattività crociata sollecitata da A/turkey/Turkey/1/2005 verso A/Indonesia/5/2005 e A/Vietnam/1194/2004

Si è rivelata una risposta immunitaria eterologa verso A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) nello studio V87P11 dopo la seconda vaccinazione, indicando una reattività crociata del vaccino del clade 2.2.1 nei confronti dei ceppi del clade 2.1.

Il tasso di sieroprotezione*, il tasso di sieroconversione** e il fattore di sieroconversione*** degli anticorpi anti-HA verso il ceppo H5N1 A/Indonesia/5/2005 e A/Vietnam/1194/2004 dopo la seconda dose in adulti (18- 60 anni) e anziani (≥ 61 anni), determinati tramite test SRH e HI sono stati i seguenti:

Anticorpo anti-HA		V87P11 adulti (18-60 anni) N=182		V87P11 anziani (≥61-89 anni) ^a N=132	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)

Anticorpo anti-HA		V87P11 adulti (18-60 anni) N=182		V87P11 anziani (≥ 61 -89 anni) ^a N=132	
	Tasso di sieroconversione (IC 95%)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Fattore di sieroconversione (IC 95%)***	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
		N=194		N=148	
HI	Tasso di sieroprotezione (IC 95%) °	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Tasso di sieroconversione (IC 95%) °	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Fattore di sieroconversione (IC 95%) °°	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

^a intervallo d'età effettivo della popolazione arruolata

* sieroprotezione: area SRH ≥ 25 mm²

** la sieroconversione è stata definita come un'area SRH ≥ 25 mm² nei soggetti sieronegativi al basale (area SRH al giorno 1 ≤ 4 mm²) o come un aumento significativo (almeno 50%) dell'area SRH nei soggetti sieropositivi al basale (area SRH al giorno 1 > 4 mm²)

*** GMR di SRH

° determinato tramite test HI ≥ 40

°° GMR di HI

I risultati MN per A/Indonesia/5/2005 hanno rivelato un tasso di sieroprotezione del 38% (31-45) negli adulti (18-60 anni) e del 14% (8-20) negli anziani (≥ 61 anni); un tasso di sieroconversione del 58% (50-65) negli adulti e 30% (23-38) negli anziani e infine un GMR pari a 4,67 (3,95-5,56) negli adulti e 2,19 (1,86-2,58) negli anziani.

I risultati MN per A/Vietnam/1194/2004 hanno rivelato un tasso di sieroprotezione del 10% (6-16) negli adulti (18-60 anni) e del 6% (3-11) negli anziani (≥ 61 anni); un tasso di sieroconversione del 19% (13-25) negli adulti e 7% (4-13) negli anziani e infine un GMR pari a 1,86 (1,63-2,12) negli adulti e 1,33 (1,17-1,51) negli anziani.

Memoria immunitaria a lungo termine stimolata da una singola dose di richiamo:

Una singola vaccinazione con un vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004 ha indotto una risposta sierologica alta e veloce in soggetti immunizzati da 6 a 8 anni prima con due dosi di un diverso vaccino, avente la stessa formulazione ma con il ceppo H5N3.

In uno studio clinico di fase I (V87P3), soggetti adulti da 18 a 65 anni immunizzati da 6 a 8 anni prima con 2 dosi di vaccino H5N3/A/Duck/Singapore/97 adiuvato con MF59 hanno ricevuto 2 dosi di richiamo di vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004. I risultati SRH dopo la prima dose, che simulano l'immunizzazione primaria pre-pandemica più una singola dose di richiamo eterologa, hanno evidenziato tassi di sieroprotezione e sieroconversione del 100% (74-100) e un aumento di 18 volte dell'area SRH (GMR).

Programmi di vaccinazione alternativi:

In uno studio clinico che valuta 4 diversi programmi di vaccinazione in 240 soggetti dai 18 ai 60 anni, dove la seconda dose veniva somministrata dopo 1, 2, 3 o 6 settimane dopo la prima dose di vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004, tutti i gruppi sottoposti a ciclo di vaccinazione dopo 3 settimane dalla seconda vaccinazione hanno raggiunto livelli elevati di anticorpi, come determinato mediante SRH. I tassi di sieroprotezione SRH erano compresi tra 86% e 98%, i tassi di sieroconversione tra 64% e 90%, e GMR era compreso tra 2,92 e 4,57. La dimensione della risposta

immunitaria era più bassa nel gruppo che aveva ricevuto la seconda dose 1 settimana dopo ed era più alta nei gruppi con cicli di intervallo più lungo.

Soggetti con malattie di base o immunodepressione:

L'immunogenicità di H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 in soggetti adulti (18-60 anni) e anziani (> 61 anni) con malattie di base (studio V87_25) o immunodepressione (prevalentemente soggetti con infezione da HIV) (studio V87_26) in confronto con adulti (18-60 anni) e anziani ($\geq$ 61 anni) sani è stata valutata in due studi clinici randomizzati, di fase III controllati (con un vaccino influenzale stagionale, trivalente, inattivato, a subunità, adiuvato con MF59, approvato per l'uso in soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni). Negli studi V87_25 e V87_26, rispettivamente 96 e 67 soggetti erano di età superiore a 70 anni. In entrambi gli studi, l'immunogenicità di H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 è stata dimostrata mediante i saggi HI, SRH e MN sia dopo la prima che dopo la seconda dose.

L'area media geometrica*, il tasso di sieroprotezione*, il tasso di sieroconversione* e il fattore di sieroconversione** per gli anticorpi anti-HA diretti contro H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 misurati mediante saggio SRH 21 giorni dopo la seconda dose sono stati i seguenti:

Studio V87_25				
	Adulti (20-60 anni) ^a	Adulti (19-60 anni) ^a	Anziani (61-84 anni) ^a	Anziani (61-79 anni) ^a
Anticorpi anti-HA(SRH)	Malattie di base N=140	Sani N=57	Malattie di base N=143	Sani N=57
Area media geometrica (IC 95%)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Tasso di sieroconversione (IC 95%)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Fattore di sieroconversione (IC 95%)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Studio V87_26				
	Adulti (20-60 anni) ^a	Adulti (18-59 anni) ^a	Anziani (61-84 anni) ^a	Anziani (61-91 anni) ^a
Anticorpi anti-HA (SRH)	Immunocompromessi N=143	Sani N=57	Immunocompromessi N=139	Sani N=62
Area media geometrica (IC 95%)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Tasso di sieroconversione (IC 95%)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Fattore di sieroconversione (IC 95%)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

- ^a intervallo d'età effettivo della popolazione arruolata
^{*} misurato mediante saggio SRH sieroprotezione: area SRH ≥ 25 mm², sieroconversione: area SRH ≥ 25 mm² nei soggetti con area SRH al basale ≤ 4 mm² o aumento minimo del 50% dell'area SRH nei soggetti con >4 mm².
^{**} rapporti media geometrica per SRH

I risultati HI dei due studi clinici hanno evidenziato valori più bassi di quelli ottenuti in studi precedenti. I tassi di sieroconversione nei confronti di A/turkey/Turkey/1/2005 omologo sono stati compresi tra il 37,50% e il 43,10% negli adulti sani e tra il 19,18% e il 26,47% negli adulti immunocompromessi o con malattie di base, rispettivamente; i tassi di sieroconversione sono stati compresi tra il 21,43% e il 30,65% nei soggetti anziani sani e tra il 24,49% e il 27,86% nei soggetti anziani immunocompromessi o con malattie di base. Per i tassi di sieroprotezione sono state osservate tendenze simili in entrambi gli studi.

I risultati MN nei confronti di A/turkey/Turkey/1/2005 omologo indicano un tasso di sieroconversione del 66,67% negli adulti sani e tassi compresi tra il 33,57% e il 54,14% negli adulti immunocompromessi o con malattie di base, rispettivamente; i tassi di sieroconversione sono stati compresi tra il 24,39% e il 29,03% nei soggetti anziani sani e tra il 31,65% e il 39,42% nei soggetti anziani immunocompromessi o con malattie di base. Per i tassi di sieroprotezione sono state osservate tendenze simili in entrambi gli studi.

In entrambi gli studi V87_25 e V87_26, i livelli anticorpali più bassi (misurati con i saggi HI, SRH e MN) e i tassi di sieroprotezione ridotti nei soggetti adulti e anziani (≥ 61 anni) con malattie di base o immunocompromessi suggeriscono che H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 potrebbe non indurre lo stesso livello di protezione nei confronti del ceppo A/H5N1 ottenuto negli adulti sani (vedere paragrafo 4.4). Questi studi hanno fornito dati di immunogenicità limitati nei soggetti affetti da alcune malattie di base (in particolare, compromissione renale e malattia cardiovascolare periferica) e immunocompromessi (in particolare, riceventi di trapianto e pazienti in terapia oncologica). In questi studi, anche nei soggetti anziani sani sono stati misurati livelli anticorpali più bassi e tassi di sieroprotezione ridotti nei confronti di H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 omologo rispetto agli adulti sani, benché studi precedenti avessero evidenziato l'induzione di una risposta immunogenica sufficiente nei confronti dei ceppi H5N1 (vedere sopra per i dati negli anziani).

Popolazione pediatrica

L'immunogenicità di aH5N1 nella popolazione pediatrica è stata valutata negli studi V87P6 e V87_30.

Lo studio V87P6 è stato condotto con un vaccino H5N1 A/Vietnam/1194/2004 adiuvato con MF59C.1 in 471 bambini di età compresa tra 6 mesi e 17 anni. Due dosi da 7,5 microgrammi sono state somministrate a tre settimane di distanza e una terza dose 12 mesi dopo la prima dose. Dopo 3 settimane dalla seconda vaccinazione (giorno 43) tutti i gruppi di età (ossia da 6 a 35 mesi, da 3 a 8 anni e da 9 a 17 anni) hanno raggiunto livelli elevati di anticorpi per A/Vietnam/1194/2004 come valutato con i test SRH e HI come presentato nella tabella sotto.

		Bambini (da 6 a 35 mesi)	Bambini (da 3 a 8 anni)	Adolescenti (da 9 a 17 anni)
		N=134	N=91	N=89
HI	Tasso di sieroprotezione (IC 95%)* giorno 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Tasso di sieroconversione (IC 95%)** giorno 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Fattore di sieroconversione (IC 95%*** da giorno 43 a giorno 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)

		N=133	N=91	N=90
SRH	Tasso di sieroprotezione (IC 95%) ^o giorno 43	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Tasso di sieroconversione (IC 95%) ^{oo} giorno 43	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Fattore di sieroconversione (IC 95%) ^{ooo} da giorno 43 a giorno 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Sieroprotezione definita come titolo di HI $\geq 1:40$

** Sieroconversione definita come titolo non rilevabile a $\geq 1:40$ o aumento di 4 volte rispetto al titolo rilevabile al giorno 1

*** Rapporti media geometrica per HI

^o Sieroprotezione: area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

^{oo} La sieroconversione è stata definita come un'area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ nei soggetti sieronegativi al basale (area SRH al giorno 1 $\leq 4 \text{ mm}^2$) o come un aumento significativo (almeno 50%) dell'area SRH nei soggetti sieropositivi al basale (area SRH al giorno 1 $> 4 \text{ mm}^2$)

^{ooo} Rapporti media geometrica per SRH

I risultati MN verso A/Vietnam/1194/2004 indicano un tasso di sieroprotezione pari al 99% (IC 95%: 94-100), un tasso di sieroconversione compreso tra 97% (IC 95%: 91-99) e 99% (IC 95%: 96-100) e un GMR compreso tra 29 (IC 95%: 25-35) e 50 (IC 95%: 44-58).

Lo studio V87_30 era uno studio multicentrico randomizzato, in cieco per l'osservatore, per la misurazione dell'immunogenicità di sei formulazioni in termini di rapporto tra H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 e adiuvante MF59. In questo studio, 420 soggetti pediatrici da 6 mesi a 8 anni di età sono stati suddivisi in due coorti di età: da 6 a 35 mesi (N=210) e da 3 a 8 anni (N=210).

Il vaccino è stato somministrato in due iniezioni separate, a 3 settimane di distanza. I livelli di anticorpi diretti contro A/turkey/Turkey/1/2005 sono stati misurati mediante test HI e MN tre settimane dopo la seconda vaccinazione (giorno 43). La risposta immunologica per la formulazione approvata (7,5 microgrammi di HA con adiuvante MF59 al 100%, dose da 0,5 mL) e la formulazione dello studio con metà del contenuto di antigene (3,75 microgrammi di HA con adiuvante MF59 al 100%, dose da 0,5 mL) è presentata di seguito.

Formulazione		7,5 microgrammi HA/ adiuvante MF59 al 100%		3,75 microgrammi HA/ adiuvante MF59 al 100%	
Fasce d'età		da 6 a 35 mesi	da 3 a 8 anni	da 6 a 35 mesi	da 3 a 8 anni
		N=31	N=36	N=36	N=33
HI	Tasso di sieroprotezione (IC 95%)* giorno 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Tasso di sieroconversione (IC 95%)** giorno 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Fattore di sieroconversione (IC 95%*** da giorno 43 a giorno 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% con titolo $\geq 1:40$ (IC 95%) giorno 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Tasso di sieroconversione (IC 95%)**	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)

	giorno 43				
	Fattore di sieroconversione (IC 95%)* dal giorno 43 a giorno 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Sieroprotezione definita come titolo di HI $\geq$ 1:40

** Sieroconversione definita come titolo non rilevabile a $\geq$ 1:40 o aumento di 4 volte rispetto al titolo rilevabile al giorno 1

*** Rapporti media geometrica per i titoli

Risultati di immunogenicità con Focetria H1N1v (Studio V111_03):

I tassi di sieroprotezione e di sieroconversione misurati mediante test HI e il fattore di sieroconversione espresso come rapporto della media geometrica di HI per l'anticorpo anti-HA all'H1N1 dopo la somministrazione di una e due dosi da 7,5 microgrammi di Focetria sono stati valutati in 70 bambini e adolescenti (da 9 a 17 anni), 60 bambini (da 3 a 8 anni), 58 bambini (da 12 a 35 mesi) e 49 bambini nella prima infanzia (da 6 a 11 mesi). I criteri del Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) per l'immunogenicità stabiliti per gli adulti (da 18 a 60 anni) sono stati entrambi soddisfatti dopo la prima e la seconda dose in tutti i gruppi di età menzionati sopra (sia nella popolazione complessiva che nel sottogruppo sieronegativo al basale).

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Foclivia in uno o più sottogruppi delle popolazioni pediatriche nell'immunizzazione attiva verso il sottotipo H5N1 del virus dell'influenza A. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

Foclivia è stato autorizzato in "circostanze eccezionali".

Ciò significa che per motivi scientifici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia Europea per i Medicinali revisionerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile sul medicinale e questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato, ove necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici ottenuti con Foclivia e con il vaccino influenzale stagionale contenente MF59C.1 adiuvato non hanno segnalato nessun particolare pericolo per l'uomo in base a studi convenzionali di tossicità a dose ripetuta, tolleranza locale, fertilità femminile e tossicità riproduttiva e dello sviluppo (fino alla fine del periodo dell'allattamento).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

Per informazioni sull'adiuvante, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

1 anno.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Eliminare il vaccino se è stato congelato. Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5,0 mL in flaconcino da 10 dosi (vetro tipo I) con tappo (gomma alobutile). Confezioni da 10 unità. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Agitare delicatamente il flaconcino multidose ogni volta prima di estrarre una dose (0,5 mL) del vaccino in una siringa. Dopo che è stato agitato, l'aspetto normale di Foclivia è quello di una sospensione bianca lattiginosa.

Ispezionare visivamente la sospensione prima della somministrazione. In caso vi siano particelle e/o l'aspetto sia anormale, il vaccino deve essere eliminato.

Sebbene Foclivia in flaconcino multidose contenga un conservante che impedisce la proliferazione microbica, è responsabilità dell'utente minimizzare il rischio di contaminazione del flaconcino multidose durante l'estrazione di ogni dose.

Registrare data e ora dell'estrazione della prima dose sull'etichetta del flaconcino.

Tra i diversi usi, riporre il flaconcino multidose nelle condizioni di conservazione raccomandate tra i 2° e gli 8°C. Il flaconcino multidose deve essere preferibilmente utilizzato entro 24 ore dalla prima estrazione.

Sono disponibili dati che suggeriscono che il flaconcino multidose possa essere utilizzato fino a un massimo di 72 ore dopo la prima estrazione, sebbene la conservazione prolungata non deve essere l'opzione preferita.

I vaccini non utilizzati o i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italia

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

EU/1/09/577/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 ottobre 2009

Data del rinnovo più recente: 27 giugno 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE 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**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio del lotto

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105BJ 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.

Foclivia può essere immesso in commercio solo in caso di influenza pandemica ufficialmente dichiarata da parte della OMS/EU, a condizione che il titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio di Foclivia tenga nella dovuta considerazione il ceppo ufficialmente dichiarato pandemico.

• 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 per i medicinali.

Al di fuori del periodo di pandemia, il regolare formato e la periodicità del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza devono essere mantenuti e devono essere accompagnati da un esame degli eventi avversi di interesse particolare (AESI). Questo include dati relativi a studi in corso di svolgimento o ad uso effettivo se applicabile dei vaccini prodotti in preparazione alla pandemia.

Quando si verifica una situazione pandemica, le risorse devono essere concentrate su un monitoraggio tempestivo ed efficace del profilo di sicurezza dei vaccini influenzali utilizzati durante la pandemia. Inoltre, un ciclo annuale potrebbe risultare troppo lungo per permettere di valutare la sicurezza di un vaccino pandemico per il quale si attendono livelli di esposizione elevati entro un breve periodo di tempo. Quindi PSUR annuali che rientrano nel periodo pandemico saranno sostituiti da "PSUR semplificati" mensili (S-PSUR) accompagnati da un riassunto sulla distribuzione del vaccino.

- Frequenza di presentazione:
- Il tempo scatterà a partire dal primo lunedì successivo alla spedizione del primo lotto del vaccino.
- La prima scadenza per la raccolta dei dati (data-lock point) avviene dopo 30 giorni.
- La presentazione del S-PSUR al Relatore e ai membri del CHMP deve avvenire entro 45 giorni.
- Il resoconto del relatore è presentato ai membri del CHMP entro 50 giorni.
- Il resoconto del CHMP è presentato al produttore del vaccino entro 55 giorni.
- Il resoconto sarà mensile per i primi 6 mesi.
- Trascorso questo periodo il (Co-)relatore e il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio effettueranno un riesame a intervalli di 6 mesi.

Quando il CHMP ha accertato che il S-PSUR non è più necessario, sarà presentato un PSUR completo che copre il periodo dalla scadenza per la raccolta dati dell'ultimo PSUR di routine entro un periodo di tempo da concordare con il Relatore.

- Formato del PSUR semplificato:

È necessario includere nel PSUR solo i dati riportati spontaneamente. Il resoconto deve includere le seguenti tabelle dei dati aggregati.

1. Una panoramica di tutti i casi spontanei per Paese, stratificata secondo il tipo di relazione (confermata in laboratorio o non confermata in laboratorio) e di serietà, per il periodo considerato dalla relazione e per l'intero periodo.
2. Una panoramica di tutte le reazioni avverse spontanee secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC) e Preferred Term (PT), stratificata secondo il tipo di relazione (confermata in laboratorio o non confermata in laboratorio) e che include il numero di casi fatali per il periodo considerato dalla relazione e cumulativamente.
3. Eventi avversi di interesse particolare stratificati secondo il tipo di relazione (confermata in laboratorio o non confermata in laboratorio). Gli Eventi avversi di interesse particolare sono definiti di seguito:

Neurite	PT "Plessopatia brachiale", "Mononeurite", "Neurite", "Amiotrofia nevralgica", "Radicolite brachiale"
Convulsioni	SMQ ristretta "Crisi convulsive generalizzate post-vaccinazione"
Encefalite (encefalomielite)	SMQ ristretta "Encefalite non infettiva"
Vasculite	SMQ ristretta "Vasculite"
Sindrome di Guillain-Barré (GBS)	SMQ ristretta "Sindrome di Guillain-Barré"
Demyelinizzazione	SMQ ristretta "Demyelinizzazione" (poiché anche la GBS è inclusa in questa SMQ si verificherà una sovrapposizione nel numero di casi in queste due categorie)
Paralisi di Bell	PT "Paralisi facciale", "Paresi facciale", "Disturbo del nervo facciale", "Paralisi oculofacciale", "Paralisi di Bell"
Trombocitopenia immune	HLT Trombocitopenie

4. Reazioni avverse gravi non elencate (SOC, PT) stratificate secondo il tipo di relazione (confermata in laboratorio o non confermata in laboratorio) per il periodo considerato dal resoconto e cumulativamente.

5. Tutte le reazioni avverse spontanee per fasce d'età per SOC e PT, stratificate secondo il tipo di relazione (confermata in laboratorio o non confermata in laboratorio) per il periodo considerato dalla relazione e cumulativamente.
6. Tutte le reazioni avverse spontanee (SOC, PT), che si verificano nelle donne in gravidanza, stratificate secondo il tipo di relazione (confermata in laboratorio o non confermata in laboratorio) per il periodo considerato dalla relazione e cumulativamente.

È necessario rispettare le seguenti norme quando si redigono le schede dei dati:

- Tutte le tabelle, eccetto la Tabella 1, si basano sul numero di reazioni (presentate a livello di PT e classificate secondo la SOC e non secondo il numero dei casi).
- Tutte le tabelle si basano su dati generici e non specifici per il prodotto¹. I dati specifici per il prodotto possono essere valutati durante l'analisi (work-up) del segnale.
- "Cumulativamente" significa dall'inizio dell'utilizzo del vaccino; eventi non riferiti durante il periodo di interesse non devono essere presenti nelle tabelle.
- Tutti gli eventi non confermati in laboratorio sono quelli inseriti nella banca dati dal data-lock point. Quelli che non sono stati inseriti devono essere riportati nel S-PSUR che segue.
- Una lista di casi fatali sarà fornita in un Allegato.

Dovrà essere incluso anche un breve riassunto in cui i segnali convalidati e le aree di interesse saranno evidenziate tenendo in considerazione le informazioni ottenute dalla sorveglianza rafforzata sulla sicurezza (*Enhanced Safety Surveillance*, ESS). In caso di segnali multipli, sarà data priorità all'elaborazione del segnale e verrà fornita un'appropriata programmazione per la presentazione di un rapporto completo di valutazione del segnale.

Relazione sulla distribuzione del vaccino

Per inserire la relazione sulla sicurezza nel contesto è necessario allegare un riassunto sulla distribuzione del vaccino con informazioni dettagliate sul numero di dosi del vaccino distribuite

- i) negli Stati membri dell'UE nel periodo di riferimento, in base al numero di lotto,
- ii) negli Stati membri dell'UE in maniera cumulativa e
- iii) nel resto del mondo.

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 per i 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).

¹ Supponendo che il nome del prodotto non sarà fornito in un numero significativo di casi.

**E. OBBLIGHI SPECIFICI DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE
PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN
CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<u>Descrizione</u>	<u>Tempistica</u>
Durante la pandemia, il richiedente raccoglie i dati sulla sicurezza e sull'efficacia clinica del vaccino pandemico e presenta tali informazioni all'attenzione del CHMP	A seconda e dopo la messa in atto del vaccino in occasione della prima pandemia
Durante la pandemia, il richiedente conduce una ESS come previsto dal RMP	A seconda e dopo la messa in atto del vaccino in occasione della prima pandemia

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO PER SIRINGA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Foclivia sospensione iniettabile in siringa preriempita.
Vaccino influenzale pandemico (antigene di superficie, inattivato, adiuvato)

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

Una dose (0,5 mL) contiene: principi attivi: antigeni di superficie del virus dell'influenza (emoagglutinina e neuraminidasi), propagati in uova fertilizzate di gallina provenienti da allevamenti sani e adiuvati con MF59C.1, del ceppo:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 microgrammi di emoaagglutinina

Adiuvante: MF59C.1 emulsione olio in acqua contenente squalene come fase oleosa, stabilizzata con polisorbato 80 e sorbitan trioleato in tampone citrato (sodio citrato, acido citrico).

3. ELENCO DEGLI 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.

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare nel muscolo deltoide.

Attenzione: non iniettare per via endovenosa o intradermica.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Agitare delicatamente 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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare. Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

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

Smaltire in conformità alla normativa locale vigente.

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

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italia.

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

EU/1/09/577/001 1 siringa preriempita con ago
EU/1/09/577/002 10 siringhe preriempite con ago
EU/1/09/577/005 1 siringa preriempita senza ago
EU/1/09/577/006 10 siringhe preriempite senza ago

13. NUMERO DI LOTTO

Lot:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'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 DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

ASTUCCIO PER FLACONCINO 10 DOSI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Foclivia sospensione iniettabile in contenitore multidose

Vaccino influenzale pandemico (antigeni di superficie, inattivati, adiuvati)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (0,5 mL) contiene: principi attivi: antigeni di superficie del virus dell'influenza (emoagglutinina e neuraminidasi), propagati in uova fertilizzate di gallina provenienti da allevamenti sani e adiuvati con MF59C.1, del ceppo:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 microgrammi di emoagglutinina

Adiuvante: MF59C.1 emulsione olio in acqua contenente squalene come fase oleosa, stabilizzata con polisorbato 80 e sorbitan trioleato in tampone citrato (sodio citrato, acido citrico).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile.

Flaconcino

10 x 10 dosi

1 dose (0,5 mL)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare nel muscolo deltoide.

Attenzione: non iniettare per via endovenosa o intradermica.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Agitare delicatamente 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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare. Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

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

Smaltire in conformità alla normativa locale vigente.

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

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italia.

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

EU/1/09/577/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lot:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'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 SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTATURA SIRINGA

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

Foclivia preparazione iniettabile
Vaccino influenzale pandemico (antigene di superficie, inattivato, adiuvato)
Iniezione i.m. nel muscolo deltoide.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Agitare delicatamente prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose (0,5 mL)

6. ALTRO

Seqirus S.r.l. - Italia
Conservare in frigorifero.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTATURA FLACONCINO 10 DOSI

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

Foclivia preparazione iniettabile
Vaccino influenzale pandemico (antigene di superficie, inattivato, adiuvato)
Iniezione i.m. nel muscolo deltoide.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Agitare delicatamente prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Flaconcino da 5 mL contenente 10 dosi (0,5 mL/dose)

6. ALTRO

Seqirus S.r.l. - Italia
Conservare in frigorifero.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Foclivia sospensione iniettabile in siringa preriempita

Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato)

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. Che cos'è Foclivia e a cosa serve

Foclivia è un vaccino da somministrare per prevenire l'influenza in una pandemia ufficialmente dichiarata.

L'influenza pandemica è un tipo di influenza che si manifesta a intervalli che variano da meno di 10 anni a molte decine di anni. Si diffonde rapidamente nel mondo. I segni di influenza pandemica sono simili a quelli dell'influenza normale, ma più gravi.

È destinato all'uso per prevenire l'influenza provocata dal virus del tipo H5N1.

Quando a una persona viene somministrato il vaccino, il sistema di difesa naturale del corpo (sistema immunitario) produce delle sostanze (anticorpi) contro la malattia. Nessuno dei componenti del vaccino causa l'influenza.

Come per tutti i vaccini, Foclivia potrebbe non proteggere completamente tutte le persone vaccinate.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Foclivia

Non deve ricevere Foclivia

- se ha avuto una reazione allergica grave (cioè con pericolo di vita) ad uno qualsiasi dei componenti di Foclivia,
- se è allergico (ipersensibile) ai vaccini influenzali o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Foclivia,
- se è allergico alle uova o alle proteine di pollo, all'ovoalbumina,
- se è allergico a kanamicina solfato e neomicina solfato (antibiotici), all'idrocortisone, alla formaldeide, al cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB).
- Segni di reazione allergica possono includere eritema pruriginoso, respiro corto e gonfiore del viso o della lingua.
- Tuttavia, in una situazione di pandemia, potrebbe ricevere ugualmente il vaccino, a condizione che sia a disposizione un trattamento medico d'emergenza in caso si verifichi una reazione allergica.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere questo vaccino:

- se ha la febbre,
- se ha una qualsiasi malattia o infezione,
- se riceve una terapia immunosoppressiva, ad es. corticosteroidi o una chemioterapia contro i tumori, o se ha una qualsiasi malattia che la rende suscettibile alle infezioni (immunodeficienza).

Informi il medico o l'infermiere se ha disturbi del sanguinamento o se manifesta lividi facilmente.

Il medico deve informarla sulla possibilità di manifestare convulsioni, in particolare se ha una storia precedente di epilessia.

Può verificarsi svenimento dopo, o anche prima, qualsiasi iniezione. Informi il medico o l'infermiere se ha avuto svenimenti in seguito a iniezioni in precedenza.

È possibile che Foclivia non protegga completamente tutte le persone vaccinate, in particolare i soggetti anziani e quelli con sistema immunitario indebolito, quali i pazienti con HIV, o quelli con malattie di base di lunga durata, quali diabete, malattia polmonare o problemi al cuore. Informi il medico se il suo sistema immunitario è debole o se ha una malattia di base di lunga durata.

In questi casi INFORMI IL MEDICO O L'INFERMIERE, perché la vaccinazione potrebbe essere sconsigliata oppure potrebbe essere necessario rimandarla.

Altri medicinali e Foclivia

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica, o se le è stato somministrato un altro vaccino di recente. Foclivia può essere somministrato in concomitanza con i vaccini influenzali stagionali non adiuvati. Non vi sono informazioni disponibili sulla somministrazione di Foclivia con vaccini non influenzali. Se la somministrazione di Foclivia con altri vaccini non può essere evitata, i vaccini devono essere iniettati in arti differenti. In questi casi deve sapere che gli effetti indesiderati possono essere più marcati.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o all'infermiere prima di ricevere questo vaccino. Il medico deve valutare i benefici e i rischi potenziali della somministrazione del vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni effetti indesiderati elencati al paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati" potrebbero avere effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di attrezzi o macchinari.

Foclivia contiene sodio e potassio

Foclivia contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) e meno di 1 mmol di potassio (39 mg) per dose. Si può ritenere privo di sodio e di potassio.

3. Come viene somministrato Foclivia

Il medico o l'infermiere le somministrerà il vaccino in conformità con le raccomandazioni ufficiali. Una dose (0,5 mL) del vaccino verrà iniettata nella parte superiore del braccio (muscolo deltoide) o nella parte superiore della coscia, a seconda della massa muscolare.

Una seconda dose di vaccino verrà somministrata dopo un intervallo di almeno 3 settimane.

4. Possibili effetti indesiderati

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

Informi immediatamente il medico o si rechi al reparto di pronto soccorso dell'ospedale più vicino se si manifesta il seguente effetto indesiderato; può essere necessario un intervento medico urgente o il ricovero ospedaliero:

- difficoltà a respirare, capogiro, polso debole e accelerato ed eruzione cutanea, che sono sintomi di una reazione anafilattica (una reazione allergica molto grave)

Gli effetti indesiderati elencati di seguito sono stati rilevati con l'uso di Foclivia in studi clinici:

Molto comune (interessa più di 1 soggetto su 10):

- Dolore/dolorabilità nel sito di iniezione
- Indurimento della pelle in corrispondenza del sito di iniezione
- Arrossamento nel sito di iniezione
- Gonfiore nel sito di iniezione
- Lividi in corrispondenza del sito di iniezione*
- Dolore a livello muscolare
- Mal di testa
- Affaticamento
- Sensazione generale di malessere
- Brividi
- Sudorazione*
- Nausea*
- Cambiamento delle abitudini alimentari**
- Diarrea
- Vomito
- Sudorazione e sudorazione insolita**
- Sonnolenza**
- Irritabilità**
- Pianto insolito**
- Febbre***

** Segnalato con frequenza comune negli adulti e negli anziani*

*** Segnalato solo nei neonati e nei bambini piccoli da 6 a 35 mesi di età*

**** Segnalata con frequenza molto comune solo nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 8 anni. Segnalata con frequenza comune negli adolescenti e negli adulti di età compresa tra 9 e 60 anni e con frequenza non comune negli anziani (oltre 61 anni)*

Comune (interessa da 1 a 10 soggetti su 100):

- Dolore alle articolazioni
- Sanguinamento in corrispondenza del sito di iniezione
- Perdita dell'appetito

Non comune (interessa da 1 a 10 soggetti su 1 000):

- Orticaria

Questi effetti indesiderati sono generalmente lievi e scompaiono generalmente entro 3 giorni senza trattamento. Se dovessero persistere, CONSULTI IL MEDICO.

Effetti indesiderati nei pazienti con malattie di base di lunga durata quali diabete, malattia polmonare o problemi al cuore e sistema immunitario indebolito (immunocompromessi), quali i pazienti con HIV

Nausea, dolore alle articolazioni, diarrea e perdita dell'appetito sono stati segnalati molto comunemente in questa popolazione. Inoltre, il vomito è stato segnalato comunemente.

Altri effetti indesiderati rari osservati dopo la somministrazione di routine:

Gli effetti indesiderati aggiuntivi elencati di seguito si sono verificati nei giorni o nelle settimane successivi alla vaccinazione con un altro vaccino chiamato Focetria H1N1v simile a Foclivia e con lo stesso adiuvante. Questi effetti indesiderati possono verificarsi con Foclivia.

- Reazioni cutanee generalizzate inclusi
 - Prurito
 - Eruzioni o gonfiore della pelle e delle membrane mucose
 - Angioedema (gonfiore anomalo della pelle, in genere intorno agli occhi, alle labbra, alla lingua, alle mani o ai piedi, dovuto a una reazione allergica).
- Disturbi gastrointestinali quali
 - Dolore addominale
- Capogiro, sonnolenza
- Disturbi neurologici quali
 - Forti dolori lancinanti o pulsanti a livello di uno o più nervi
 - Formicolio
 - Convulsioni
 - Neurite (infiammazione dei nervi)
 - Sincope o presincope (svenimento o sensazione di stare per svenire)
- Linfonodi gonfi, palpitazioni (battito cardiaco irregolare o forte), tachicardia (battito cardiaco più veloce del solito), debolezza, dolori alle estremità, tosse e astenia (debolezza inusuale).
- Reazioni allergiche con eventuale respiro affannoso, sibilo, rigonfiamento della gola o che causano un pericolosa diminuzione della pressione del sangue che, se non trattata, può portare a shock. Il medico è consapevole di questa possibilità e ha a disposizione trattamenti di emergenza da usare in tali casi.

Inoltre, gli effetti indesiderati elencati di seguito si sono verificati nei giorni o nelle settimane successivi alla vaccinazione con vaccini adiuvati e non adiuvati somministrati di routine ogni anno per prevenire l'influenza stagionale. Questi effetti indesiderati potrebbero insorgere con Foclivia.

- Basso numero di piastrine che potrebbe portare emorragia o lividi.
- Vasculite (infiammazione dei vasi sanguigni che può causare eruzioni cutanee, dolori alle articolazioni e problemi renali).
- Eritema multiforme (forma di reazione allergica della pelle che si verifica in risposta a medicinali, infezioni o malattia)
- Disturbi neurologici, come encefalomyelitis (infiammazione del sistema nervoso centrale) e una forma di paralisi nota come sindrome di Guillain-Barré
- Gonfiore, dolore e arrossamento nel sito di iniezione, più grande di 10 cm e che dura più di una settimana (reazione simile alla cellulite nel sito di iniezione)
- Gonfiore esteso dell'arto usato per l'iniezione, che dura più di una settimana

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Foclivia

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

Non usi Foclivia dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sull'etichetta dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Eliminare il vaccino se è stato congelato. Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Foclivia

- Principio attivo

I principi attivi del vaccino sono proteine virali purificate (chiamate emoagglutinina e neuraminidasi). Queste proteine vengono isolate dalla superficie delle particelle del virus dell'influenza, che vengono fatte crescere in uova fertilizzate di gallina provenienti da allevamenti sani e inattivate con formaldeide. Le proteine virali derivano dal ceppo del virus dell'influenza corrispondente alle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e alla decisione EU in presenza di una pandemia ufficialmente dichiarata.

Una dose (0,5 mL) del vaccino contiene almeno 7,5 microgrammi di emoagglutinina del seguente ceppo raccomandato di virus influenzale:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adiuvante

Il vaccino contiene un "adiuvante" (un composto contenente squalene) per stimolare una risposta più efficace. L'adiuvante contiene anche polisorbato 80 e sorbitan trioleato in tampone citrato (sodio citrato, acido citrico).

- Eccipienti

Gli eccipienti sono: sodio cloruro, potassio cloruro, potassio fosfato monobasico, sodio fosfato dibasico diidrato, magnesio cloruro esaidrato, calcio cloruro diidrato, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Foclivia e contenuto della confezione

Foclivia è un liquido bianco lattiginoso.

Viene fornito in una siringa pronta per l'uso contenente una singola dose iniettabile (0,5 mL), in scatola da 1 o 10, con o senza ago.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia

Produttore

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

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

L'autorizzazione di Foclivia è stata rilasciata in "circostanze eccezionali"

Ciò significa che per motivi scientifici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) revisionerà annualmente qualsiasi nuova informazione sul medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per la somministrazione del vaccino:

Il vaccino non deve essere somministrato per alcuna ragione per via intravascolare o intradermica. Non sono disponibili dati sull'uso di Foclivia per la via di somministrazione sottocutanea.

Quando si utilizza una siringa preriempita senza ago con sistema Luer Lock, rimuovere il cappuccio di copertura svitandolo in senso antiorario. Una volta che il cappuccio di copertura è rimosso, inserire un ago nella siringa avvitandolo in senso orario fino a quando non si blocca. Una volta che l'ago è bloccato in posizione, rimuovere la protezione dell'ago e somministrare il vaccino.

Siringa preriempita contenente una singola dose da 0,5 mL per iniezione

Agitare delicatamente prima dell'uso. Dopo che è stato agitato, l'aspetto normale di Foclivia è quello di una sospensione bianca lattiginosa.

I vaccini non utilizzati o i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Foclivia sospensione iniettabile in contenitore multidose

Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato)

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. Che cos'è Foclivia e a cosa serve

Foclivia è un vaccino da somministrare per prevenire l'influenza in una pandemia ufficialmente dichiarata.

L'influenza pandemica è un tipo di influenza che si manifesta a intervalli che variano da meno di 10 anni a molte decine di anni. Si diffonde rapidamente nel mondo. I segni di influenza pandemica sono simili a quelli dell'influenza normale, ma più gravi.

È destinato all'uso per prevenire l'influenza provocata dal virus del tipo H5N1.

Quando a una persona viene somministrato il vaccino, il sistema di difesa naturale del corpo (sistema immunitario) produce delle sostanze (anticorpi) contro la malattia. Nessuno dei componenti del vaccino causa l'influenza.

Come per tutti i vaccini, Foclivia potrebbe non proteggere completamente tutte le persone vaccinate.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Foclivia

Non deve ricevere Foclivia

- se ha avuto una reazione allergica grave (cioè con pericolo di vita) ad uno qualsiasi dei componenti di Foclivia,
- se è allergico (ipersensibile) ai vaccini influenzali o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Foclivia,
- se è allergico alle uova o alle proteine di pollo, all'ovoalbumina,
- se è allergico a kanamicina solfato e neomicina solfato (antibiotici), all'idrocortisone, alla formaldeide, al cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB).
 - Segni di reazione allergica possono includere eritema pruriginoso, respiro corto e gonfiore del viso o della lingua.
 - Tuttavia, in una situazione di pandemia, potrebbe ricevere ugualmente il vaccino, a condizione che sia a disposizione un trattamento medico d'emergenza in caso si verifichi una reazione allergica.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere questo vaccino:

- se ha la febbre,
- se ha una qualsiasi malattia o infezione,
- se riceve una terapia immunosoppressiva, ad es. corticosteroidi o una chemioterapia contro i tumori, o se ha una qualsiasi malattia che la rende suscettibile alle infezioni (immunodeficienza).

Informi il medico o l'infermiere se ha disturbi del sanguinamento o se manifesta lividi facilmente.

Il medico deve informarla sulla possibilità di manifestare convulsioni, in particolare se ha una storia precedente di epilessia.

Può verificarsi svenimento dopo, o anche prima, qualsiasi iniezione. Informi il medico o l'infermiere se ha avuto svenimenti in seguito a iniezioni in precedenza.

È possibile che Foclivia non protegga completamente tutte le persone vaccinate, in particolare i soggetti anziani e quelli con sistema immunitario indebolito, quali i pazienti con HIV, o quelli con malattie di base di lunga durata, quali diabete, malattia polmonare o problemi al cuore. Informi il medico se il suo sistema immunitario è debole o se ha una malattia di base di lunga durata.

In questi casi **INFORMI IL MEDICO O L'INFERMIERE**, perché la vaccinazione potrebbe essere sconsigliata oppure potrebbe essere necessario rimandarla.

Altri medicinali e Foclivia

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica, o se le è stato somministrato un altro vaccino di recente. Foclivia può essere somministrato in concomitanza con i vaccini influenzali stagionali non adiuvati. Non vi sono informazioni disponibili sulla somministrazione di Foclivia con vaccini non influenzali. Se la somministrazione di Foclivia con altri vaccini non può essere evitata, i vaccini devono essere iniettati in arti differenti. In questi casi deve sapere che gli effetti indesiderati possono essere più marcati.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o all'infermiere prima di ricevere questo vaccino. Il medico deve valutare i benefici e i rischi potenziali della somministrazione del vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni effetti indesiderati elencati al paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati" potrebbero avere effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di attrezzi o macchinari.

Foclivia contiene thiomersal

Foclivia contiene thiomersal come conservante ed è possibile che possa manifestare reazioni allergiche. Informi il medico se soffre di allergie documentate.

Foclivia contiene sodio e potassio

Foclivia contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) e meno di 1 mmol di potassio (39 mg) per dose. Si può ritenere privo di sodio e di potassio.

3. Come viene somministrato Foclivia

Il medico o l'infermiere le somministrerà il vaccino in conformità con le raccomandazioni ufficiali. Una dose (0,5 mL) del vaccino verrà iniettata nella parte superiore del braccio (muscolo deltoide) o nella parte superiore della coscia, a seconda della massa muscolare.

Una seconda dose di vaccino verrà somministrata dopo un intervallo di almeno 3 settimane.

4. Possibili effetti indesiderati

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

Informi immediatamente il medico o si rechi al reparto di pronto soccorso dell'ospedale più vicino se si manifesta il seguente effetto indesiderato; può essere necessario un intervento medico urgente o il ricovero ospedaliero:

- difficoltà a respirare, capogiro, polso debole e accelerato ed eruzione cutanea, che sono sintomi di una reazione anafilattica (una reazione allergica molto grave)

Gli effetti indesiderati elencati di seguito sono stati rilevati con l'uso di Foclivia in studi clinici:

Molto comune (interessa più di 1 soggetto su 10):

- Dolore/dolorabilità nel sito di iniezione
- Indurimento della pelle in corrispondenza del sito di iniezione
- Arrossamento nel sito di iniezione
- Gonfiore nel sito di iniezione
- Lividi in corrispondenza del sito di iniezione*
- Dolore a livello muscolare
- Mal di testa
- Affaticamento
- Sensazione generale di malessere
- Brividi
- Sudorazione*
- Nausea*
- Cambiamento delle abitudini alimentari**
- Diarrea
- Vomito
- Sudorazione e sudorazione insolita**
- Sonnolenza**
- Irritabilità**
- Pianto insolito**
- Febbre***

** Segnalato con frequenza comune negli adulti e negli anziani*

*** Segnalato solo nei neonati e nei bambini piccoli da 6 a 35 mesi di età*

**** Segnalata con frequenza molto comune solo nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 8 anni. Segnalata con frequenza comune negli adolescenti e negli adulti di età compresa tra 9 e 60 anni e con frequenza non comune negli anziani (oltre 61 anni)*

Comune (interessa da 1 a 10 soggetti su 100):

- Dolore alle articolazioni
- Sanguinamento in corrispondenza del sito di iniezione
- Perdita dell'appetito

Non comune (interessa da 1 a 10 soggetti su 1 000):

- Orticaria

Questi effetti indesiderati sono generalmente lievi e scompaiono generalmente entro 3 giorni senza trattamento. Se dovessero persistere, CONSULTI IL MEDICO.

Effetti indesiderati nei pazienti con malattie di base di lunga durata quali diabete, malattia polmonare o problemi al cuore e sistema immunitario indebolito (immunocompromessi), quali i pazienti con HIV
Nausea, dolore alle articolazioni, diarrea e perdita dell'appetito sono stati segnalati molto comunemente in questa popolazione. Inoltre, il vomito è stato segnalato comunemente.

Altri effetti indesiderati rari osservati dopo la somministrazione di routine:

Gli effetti indesiderati aggiuntivi elencati di seguito si sono verificati nei giorni o nelle settimane successivi alla vaccinazione con un altro vaccino chiamato Focetria H1N1v simile a Foclivia e con lo stesso adiuvante. Questi effetti indesiderati possono verificarsi con Foclivia.

- Reazioni cutanee generalizzate inclusi
 - Prurito
 - Eruzioni o gonfiore della pelle e delle membrane mucose
 - Angioedema (gonfiore anomalo della pelle, in genere intorno agli occhi, alle labbra, alla lingua, alle mani o ai piedi, dovuto a una reazione allergica).
- Disturbi gastrointestinali quali
 - Dolore addominale
- Capogiro, sonnolenza
- Disturbi neurologici quali
 - Forti dolori lancinanti o pulsanti a livello di uno o più nervi
 - Formicolio
 - Convulsioni
 - Neurite (infiammazione dei nervi)
 - Sincope o presincope (svenimento o sensazione di stare per svenire)
- Linfonodi gonfi, palpitazioni (battito cardiaco irregolare o forte), tachicardia (battito cardiaco più veloce del solito), debolezza, dolori alle estremità, tosse e astenia (debolezza inusuale).
- Reazioni allergiche con eventuale respiro affannoso, sibilo, rigonfiamento della gola o che causano un pericolosa diminuzione della pressione del sangue che, se non trattata, può portare a shock. Il medico è consapevole di questa possibilità e ha a disposizione trattamenti di emergenza da usare in tali casi.

Inoltre, gli effetti indesiderati elencati di seguito si sono verificati nei giorni o nelle settimane successivi alla vaccinazione con vaccini adiuvati e non adiuvati somministrati di routine ogni anno per prevenire l'influenza stagionale. Questi effetti indesiderati potrebbero insorgere con Foclivia.

- Basso numero di piastrine che potrebbe portare emorragia o lividi.
- Vasculite (infiammazione dei vasi sanguigni che può causare eruzioni cutanee, dolori alle articolazioni e problemi renali).
- Eritema multiforme (forma di reazione allergica della pelle che si verifica in risposta a medicinali, infezioni o malattia)
- Disturbi neurologici, come encefalomyelitis (infiammazione del sistema nervoso centrale) e una forma di paralisi nota come sindrome di Guillain-Barré
- Gonfiore, dolore e arrossamento nel sito di iniezione, più grande di 10 cm e che dura più di una settimana (reazione simile alla cellulite nel sito di iniezione)
- Gonfiore esteso dell'arto usato per l'iniezione, che dura più di una settimana

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Foclivia

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

Non usi Foclivia dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sull'etichetta dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Eliminare il vaccino se è stato congelato. Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda 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 Foclivia

Principio attivo

I principi attivi del vaccino sono proteine virali purificate (chiamate emoagglutinina e neuraminidasi). Queste proteine vengono isolate dalla superficie delle particelle del virus dell'influenza, che vengono fatte crescere in uova fertilizzate di gallina provenienti da allevamenti sani e inattivate con formaldeide. Le proteine virali derivano dal ceppo del virus dell'influenza corrispondente alle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e alla decisione EU in presenza di una pandemia ufficialmente dichiarata.

Una dose (0,5 mL) del vaccino contiene almeno 7,5 microgrammi di emoagglutinina del seguente ceppo raccomandato di virus influenzale:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Adiuvante

Il vaccino contiene un "adiuvante" (un composto contenente squalene) per stimolare una risposta più efficace. L'adiuvante contiene anche polisorbato 80 e sorbitan trioleato in tampone citrato (sodio citrato, acido citrico).

Eccipienti

Gli eccipienti sono: thiomersal, sodio cloruro, potassio cloruro, potassio fosfato monobasico, sodio fosfato dibasico diidrato, magnesio cloruro esaidrato, calcio cloruro diidrato, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Foclivia e contenuto della confezione

Foclivia è un liquido bianco lattiginoso.

Viene fornito in un flaconcino contenente dieci dosi iniettabili (0,5 mL ciascuna).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italia

Produttore

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

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

L'autorizzazione di Foclivia è stata rilasciata in "circostanze eccezionali"

Ciò significa che per motivi scientifici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) revisionerà annualmente qualsiasi nuova informazione sul medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Flaconcino multidose:

Flaconcino contenente 10 dosi (0,5 mL ciascuna) per iniezione.

Istruzioni per la somministrazione del vaccino:

Il vaccino non deve essere somministrato per alcuna ragione per via intravascolare o intradermica. Non sono disponibili dati sull'uso di Foclivia per la via di somministrazione sottocutanea.

Agitare delicatamente il flaconcino multidose ogni volta prima di estrarre una dose (0,5 mL) del vaccino in una siringa. Dopo che è stato agitato, l'aspetto normale di Foclivia è quello di una sospensione bianca lattiginosa.

Sebbene Foclivia in flaconcino multidose contenga un conservante che impedisce la proliferazione microbica, è responsabilità dell'utente minimizzare il rischio di contaminazione del flaconcino multidose durante l'estrazione di ogni dose.

Registrare data e ora dell'estrazione della prima dose sull'etichetta del flaconcino.

Tra i diversi usi, riporre il flaconcino multidose nelle condizioni di conservazione raccomandate tra i 2° e gli 8°C. Il flaconcino multidose deve essere preferibilmente utilizzato entro 24 ore dalla prima estrazione.

Sono disponibili dati che suggeriscono che il flaconcino multidose possa essere utilizzato fino a un massimo di 72 ore dopo la prima estrazione, sebbene la conservazione prolungata non deve essere l'opzione preferita.

I vaccini non utilizzati o i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.