

## **INDICE GENERALE**

Per visualizzare l'argomento desiderato cliccare sulla relativa voce.

### 01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

### 02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### 03.0 FORMA FARMACEUTICA

### 04.0 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 04.1 Indicazioni terapeutiche

#### 04.2 Posologia e modo di somministrazione

#### 04.3 Controindicazioni

#### 04.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

#### 04.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

#### 04.6 Gravidanza ed allattamento

#### 04.7 Effetti sulla capacita' di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

#### 04.8 Effetti indesiderati

#### 04.9 Sovradosaggio

### 05.0 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

#### 05.1 Proprieta' farmacodinamiche

#### 05.2 Proprieta' farmacocinetiche

#### 05.3 Dati preclinici di sicurezza

### 06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

#### 06.1 Eccipienti

#### 06.2 Incompatibilita'

#### 06.3 Periodo di validita'

#### 06.4 Speciali precauzioni per la conservazione

#### 06.5 Natura del confezionamento primario e contenuto della confezione

#### 06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

### 07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

### 08.0 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

### 09.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE O DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

### 10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

### 11.0 PER I RADIOFARMACI, DATI COMPLETI SULLA DOSIMETRIA INTERNA DELLA RADIAZIONE

### 12.0 PER I RADIOFARMACI, ULTERIORIISTRUZIONI DETTAGLIATE SULLA PREPARAZIONE ESTEMPORANEA E SUL CONTROLLO DI QUALITA'

## **01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE - [\[Vedi Indice\]](#)**

FLUCELVAX SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA, VACCINO ANTINFLUENZALE (ANTIGENE DI SUPERFICIE, INATTIVATO, PRODOTTO IN COLTURE CELLULARI)

## **02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA - [\[Vedi Indice\]](#)**

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

A/Wisconsin/67/2022 (H1N1)pdm09-ceppo equivalente (A/Georgia/12/2022, CVR-167) 15 microgrammi HA\*\*.

A/District of Columbia/27/2023 (H3N2)-ceppo equivalente (A/Victoria/800/2024, CVR-289) 15 microgrammi HA\*\*.

B/Austria/1359417/2021-ceppo equivalente (B/Singapore/WUH4618/2021, wild type) 15 microgrammi HA\*\*.

per una dose da 0,5 mL.

\* propagato in cellule Madin Darby Canine Kidney (MDCK).

\*\* HA=emoagglutinina.

Il vaccino è conforme alla raccomandazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (emisfero settentrionale) e alla decisione EU per la Stagione 2025/2026.

Flucelvax può contenere tracce di beta-propiolattone, cetiltrimetilammonio bromuro e polisorbato 80 (vedere paragrafo 4.3).

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

## **03.0 FORMA FARMACEUTICA - [\[Vedi Indice\]](#)**

Sospensione iniettabile (preparazione iniettabile) Liquido da limpido a leggermente opalescente.

## **04.0 INFORMAZIONI CLINICHE - [\[Vedi Indice\]](#)**

### **04.1 Indicazioni terapeutiche - [\[Vedi Indice\]](#)**

Profilassi dell'influenza negli adulti e nei bambini a partire dall'età di 6 mesi. Flucelvax deve essere usato in conformità con le raccomandazioni ufficiali.

### **04.2 Posologia e modo di somministrazione - [\[Vedi Indice\]](#)**

#### Posologia

*Adulti e bambini da 6 mesi d'età*

<b>Gruppo di età</b>	<b>Dose</b>	<b>Schema</b>
Da 6 mesi a < 9 anni	Una o due <sup>a</sup> dosi da 0,5 mL	Se 2 dosi, somministrarle a distanza di almeno 4 settimane
Età pari o superiore a 9 anni	Una dose da 0,5 mL	Non pertinente

<sup>a</sup> I bambini di età inferiore a 9 anni che non sono stati vaccinati in precedenza contro l'influenza devono ricevere una seconda dose.

*Bambini di età inferiore a 6 mesi*

La sicurezza e l'efficacia di Flucelvax nei bambini dalla nascita a un'età inferiore a 6 mesi non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Esclusivamente per iniezione intramuscolare.

La sede preferita per l'iniezione è il muscolo deltoide del braccio. I bambini piccoli con massa deltoidea insufficiente devono essere vaccinati sulla parte anterolaterale della coscia.

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

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

### **04.3 Controindicazioni - [\[Vedi Indice\]](#)**

Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a possibili residui in tracce, quali betapropiolattone, cetiltrimetilammonio bromuro e polisorbato 80.

### **04.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego - [\[Vedi Indice\]](#)**

#### Tracciabilità

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

#### Ipersensibilità e anafilassi

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

#### Malattia concomitante

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

#### Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

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

#### Reazioni collegate ad ansia

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

#### Pazienti immunocompromessi

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

## Limitazioni dell'efficacia del vaccino

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

### 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'.

## **04.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione - [\[Vedi Indice\]](#)**

In base all'esperienza clinica, Flucelvax può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini.

Se Flucelvax deve essere utilizzato contemporaneamente a un altro vaccino, deve essere somministrato in sedi di iniezione separate e preferibilmente in arti diversi. Deve essere considerato che le reazioni avverse possono essere intensificate dall'eventuale somministrazione concomitante.

## **04.6 Gravidanza ed allattamento - [\[Vedi Indice\]](#)**

I dati derivati da un vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero (Flucelvax Tetra) sono di rilievo per il vaccino trivalente Flucelvax, dal momento che entrambi i vaccini sono prodotti con la stessa tecnica e hanno composizioni sovrapponibili.

### Gravidanza

I vaccini antinfluenzali inattivati, come Flucelvax, possono essere somministrati in qualsiasi fase della gravidanza. Sull'uso dei vaccini durante il secondo o terzo trimestre, è disponibile una maggiore quantità di dati di sicurezza, rispetto al primo trimestre; tuttavia, i dati ottenuti a seguito dell'uso del vaccino antinfluenzale in tutto il mondo non indicano effetti avversi fetali e materni attribuibili al vaccino.

Negli Stati Uniti è stato istituito un registro prospettico dell'esposizione in gravidanza e sono stati raccolti i dati di 665 donne vaccinate con vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero durante 3 stagioni influenzali nell'emisfero settentrionale (dal 2017-18 al 2019-20), il 28% delle quali esposto durante il primo trimestre. Sulla base degli esiti delle gravidanze e degli esiti predefiniti di sicurezza neonatale, in nessuna fase della gravidanza sono stati evidenziati esiti avversi fetali, neonatali o per la gravidanza, attribuibili al vaccino.

Gli studi sugli animali non indicano una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

### Allattamento

Non è noto se Flucelvax sia escreto nel latte materno. Non si prevedono effetti su neonati/lattanti. Flucelvax può essere somministrato durante l'allattamento.

### Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità umana. I dati sugli animali non hanno mostrato effetti sulla fertilità femminile. Gli effetti sulla fertilità maschile negli animali non sono stati valutati.

## **04.7 Effetti sulla capacita' di guidare veicoli e sull'uso di macchinari - [\[Vedi Indice\]](#)**

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

## **04.8 Effetti indesiderati - [\[Vedi Indice\]](#)**

I dati per il vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero sono di rilievo per Flucelvax, dal momento che entrambi i vaccini sono prodotti con la stessa tecnica e hanno composizioni sovrapponibili.

### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza negli adulti di età pari o superiore a 18 anni è stata valutata in uno studio randomizzato e controllato (V130\_01), nel quale 1 334 soggetti hanno ricevuto il vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero o una delle due formulazioni di vaccino antinfluenzale trivalente prodotto in cellule di mammifero (N = 1 346) (vedere paragrafo 5.1). In questo studio clinico, nei soggetti che hanno ricevuto il vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero e in quelli che hanno ricevuto il comparatore, un vaccino antinfluenzale trivalente prodotto in cellule di mammifero, sono state segnalate percentuali simili di reazioni avverse sollecitate locali e sistemiche.

Le reazioni segnalate più comunemente ( $\geq 10\%$ ) nei soggetti che hanno ricevuto Flucelvax o i comparatori trivalenti sono state dolore nella sede d'iniezione (34%), cefalea (14%), affaticamento (16%), eritema (13%), mialgia (12%) e indurimento (10%).

L'incidenza di alcune reazioni avverse è stata considerevolmente più bassa nei soggetti di età  $\geq$  65 anni rispetto ai soggetti di età compresa tra 18 e < 65 anni (vedere tabella in basso).

#### Elenco delle reazioni avverse in forma tabellare

Le reazioni avverse segnalate sono elencate in base alle seguenti categorie di frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ , < 1/10); non comune ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1: Reazioni avverse segnalate dopo la vaccinazione in adulti di età pari o superiore a 18 anni negli studi clinici e nella sorveglianza post-marketing**

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)	Non nota <sup>3</sup>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				Reazioni allergiche o da ipersensibilità immediata, incluso lo shock anafilattico
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Perdita dell'appetito		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea <sup>1</sup>			Parestesia, sindrome di Guillain-Barré
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Nausea, Diarrea, Vomito <sup>2</sup>		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>				Reazioni cutanee generalizzate incluse prurito, orticaria o eruzione cutanea non specifica
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Mialgia <sup>1</sup>	Artralgia		
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Dolore in sede di iniezione, Stanchezza, Eritema, Indurimento <sup>1</sup>	Ecchimosi, Brividi	Febbre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )	Gonfiore esteso dell'arto sede di iniezione

<sup>1</sup> Segnalato con frequenza comune nella popolazione anziana di età pari o superiore a 65 anni.

<sup>2</sup> Segnalato con frequenza non comune nella popolazione anziana di età pari o superiore a 65 anni.

<sup>3</sup> Reazioni avverse segnalate durante la sorveglianza post-marketing.

#### Popolazione pediatrica (età compresa tra 6 mesi e meno di 18 anni)

La sicurezza nei bambini di età compresa tra 6 mesi e meno di 18 anni è stata valutata in tre studi clinici, V130\_03, V130\_12 e V130\_14 (N = 7 443). Nello studio V130\_03, bambini di età compresa tra 4 e meno di 18 anni hanno ricevuto un vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero (N = 1 159) o una delle due formulazioni di comparatori trivalenti prodotti in cellule di mammifero (N = 1 173) (vedere paragrafo 5.1). Nello studio V130\_012, bambini di età compresa tra 2 e meno di 18 anni hanno ricevuto un vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero (N = 2 255) o un vaccino comparatore non antinfluenzale. Nello studio V130\_014, bambini di età compresa tra 6 mesi e meno di 4 anni hanno ricevuto un vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero o un vaccino comparatore non antinfluenzale (N = 2 856). In questi studi, bambini di età compresa tra 6 mesi e meno di 9 anni hanno ricevuto una o due dosi (a distanza di 28 giorni) di vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero, sulla base delle precedenti vaccinazioni antinfluenziali del soggetto.

Le reazioni avverse locali e sistemiche più comuni segnalate per il vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero o per il comparatore trivale in uno qualsiasi dei tre studi sono descritte in basso per ogni sottogruppo pediatrico.

Le reazioni avverse locali e sistemiche più comuni ( $\geq 10\%$ ) dopo qualsiasi vaccinazione nei bambini di età compresa tra 6 e meno di 18 anni sono state dolore in sede di iniezione (61%), eritema in sede di iniezione (25%), cefalea (22%), indurimento in sede di iniezione (19%), stanchezza (18%), mialgia (16%), ecchimosi in sede di iniezione (11%) e perdita dell'appetito (11%).

Le reazioni avverse locali e sistemiche più comuni ( $\geq 10\%$ ) dopo qualsiasi vaccinazione nei bambini di età compresa tra 6 mesi e meno di 6 anni sono state dolorabilità in sede di iniezione (54%), eritema in sede di iniezione (23%), sonnolenza (21%), irritabilità (21%), cambiamento delle abitudini alimentari (16%), indurimento in sede di iniezione (15%), diarrea (13%), ecchimosi in sede di iniezione (11%) e febbre (11%).

Percentuali simili di reazioni avverse locali e sistemiche sollecitate sono state segnalate nei soggetti che hanno ricevuto il vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero e il comparatore, vaccino antinfluenzale trivale prodotto in cellule di mammifero (studio V130\_03).

In confronto agli adulti di età pari o superiore a 18 anni, nei soggetti pediatrici sono state in genere segnalate percentuali più elevate di reazioni avverse locali e sistemiche.

Nei bambini che hanno ricevuto una seconda dose di vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero, l'incidenza delle reazioni avverse dopo la seconda dose di vaccino è stata simile o leggermente inferiore a quella osservata dopo la prima dose.

La frequenza più elevata delle reazioni avverse nei bambini di età compresa tra 6 mesi e meno di 18 anni in questi studi clinici è descritta nella tabella 2 in basso.

**Tabella 2: Reazioni avverse sollecitate registrate negli studi clinici, nei bambini di età compresa tra 6 mesi e < 18 anni**

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune
<b>Da 6 mesi a &lt; 6 anni<sup>1</sup></b>		
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea	Vomito
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Dolorabilità in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione, ecchimosi in sede di iniezione, sonnolenza, irritabilità, cambiamento delle abitudini alimentari, febbre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) <sup>2</sup>	Brividi/tremori
<b>Da 6 a &lt; 18 anni<sup>3</sup></b>		
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Perdita dell'appetito	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea	
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Nausea
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Mialgia <sup>4</sup>	Artralgia
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Dolore in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione, ecchimosi in sede di iniezione, stanchezza	Brividi/tremori, febbre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )

<sup>1</sup> Categorie di frequenza basate sui tassi più elevati dalle fasce di età sovrapponibili nei 3 studi seguenti: V130\_14 (da 6 mesi a < 4 anni); V130\_12 (da 2 a < 6 anni); V130\_03 (da 4 a < 6 anni).

<sup>2</sup> Febbre segnalata con frequenza comune negli studi V130\_12 e V130\_03 e molto comune nello studio V130\_14.

<sup>3</sup> Categorie di frequenza basate sui tassi più elevati rilevati dai 2 studi seguenti: V130\_03 (da 6 a < 18 anni) e V130\_12 (da 6 a < 18 anni).

<sup>4</sup> Mialgia segnalata con frequenza comune nello studio V130\_12 e molto comune nello studio V130\_03.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **04.9 Sovradosaggio - [\[Vedi Indice\]](#)**

Non sono disponibili dati sul sovradosaggio di Flucelvax. In caso di sovradosaggio, sono raccomandati il monitoraggio delle funzioni vitali e un possibile trattamento sintomatico.

## **05.0 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE - [\[Vedi Indice\]](#)**

### **05.1 Proprieta' farmacodinamiche - [\[Vedi Indice\]](#)**

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccino antinfluenzale. Codice ATC: J07BB02

#### Meccanismo d'azione

Flucelvax conferisce un'immunizzazione attiva nei confronti dei ceppi di virus influenzali contenuti nel vaccino. Flucelvax induce anticorpi umorali diretti contro le emoagglutinine. Questi anticorpi neutralizzano i virus influenzali.

Non vi sono livelli specifici dei titoli degli anticorpi responsabili dell'inibizione dell'emoagglutinazione (HI), dopo vaccinazione con un vaccino antinfluenzale inattivato, che siano associati a protezione nei confronti del virus influenzale. In alcuni studi nell'uomo, titoli anticorpali di 1:40 o superiori sono stati associati a una protezione nei confronti dell'influenza in un massimo del 50% dei soggetti.

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

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

#### Effetti farmacodinamici

*Efficacia clinica di Flucelvax nei confronti dell'influenza confermata tramite coltura negli adulti*

È stato condotto uno studio multinazionale, randomizzato, con osservatore cieco, controllato verso placebo (V58P13), per valutare l'efficacia e la sicurezza di Flucelvax durante la stagione influenzale 2007-2008 in adulti di età compresa tra 18 e meno di 50 anni. È stato arruolato un totale di 11 404 soggetti a ricevere Flucelvax (N = 3 828), vaccino antinfluenzale trivalente prodotto su uova (N = 3 676) o placebo (N = 3 900) in rapporto 1:1:1.

L'efficacia di Flucelvax è stata definita come la prevenzione dell'influenza sintomatica confermata tramite coltura e dovuta a virus antigenicamente corrispondenti a quelli presenti nel vaccino in confronto al placebo. I casi di influenza sono stati individuati tramite sorveglianza attiva e passiva della malattia di tipo influenzale (*influenza-like illness*, ILI). La ILI è stata definita in base alla definizione dei Centri per il controllo e la prevenzione della malattia (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*), vale a dire febbre (temperatura orale  $\geq 100,0^{\circ}\text{F}$  /  $38^{\circ}\text{C}$ ) e tosse o mal di gola.

Dopo un episodio di ILI sono stati raccolti tamponi faringei e nasali per l'analisi. È stata calcolata l'efficacia del vaccino nei confronti di ceppi influenzali corrispondenti a quelli del vaccino, nei confronti di tutti i ceppi di virus influenzali e nei confronti di singoli sottotipi di virus influenzali (tabella 3).

**Tabella 3: Efficacia comparativa di Flucelvax vs. placebo nei confronti dell'influenza confermata tramite coltura per sottotipo di virus influenzale (V58P13)**

	Flucelvax (N=3 776)		Placebo (N=3 843)		Efficacia del vaccino*	
	Tasso di attacco (%)	Numero di soggetti con influenza	Tasso di attacco (%)	Numero di soggetti con influenza	%	Limite inferiore dell'IC 97,5% unilaterale
<b>Ceppi antigenicamente corrispondenti</b>						
Complessivamente	0,19	7	1,14	44	83,8	61,0
Singoli ceppi	A/H3N2**	0,05	2	0	--	--
	A/H1N1	0,13	5	1,12	43	88,2
	B**	0	0	0,03	1	--
<b>Tutti i casi di influenza confermata tramite coltura</b>						
Complessivamente	1,11	42	3,64	140	69,5	55,0
Singoli ceppi	A/H3N2	0,16	6	0,65	25	75,6
	A/H1N1	0,16	6	1,48	57	89,3
	B	0,79	30	1,59	61	49,9
						18,2

\* Intervalli di confidenza unilaterali simultanei al 97,5% per l'efficacia di ciascun vaccino antinfluenzale in confronto al placebo in base agli intervalli di confidenza corretti secondo Sidak per i due rischi relativi.

Efficacia del vaccino =  $(1 - \text{rischio relativo}) \times 100\%$ .

\*\*Il numero di casi di influenza dovuta ai ceppi influenzali A/H3N2 o B corrispondenti al vaccino era troppo basso per una valutazione corretta dell'efficacia del vaccino stesso.

I dati per il vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero sono di rilievo per Flucelvax, dal momento che entrambi i vaccini sono prodotti con la stessa tecnica e hanno composizioni sovrapponibili.

#### *Immunogenicità in adulti di 18 anni di età e oltre*

L'immunogenicità negli adulti di 18 anni di età e oltre è stata valutata nell'ambito di uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco (V130\_01). In questo studio, i soggetti hanno ricevuto il vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero (N = 1 334) o una delle due formulazioni del comparatore, un vaccino antinfluenzale trivalente prodotto in cellule di mammifero con la stessa composizione di ceppi di Flucelvax TIV1c (N = 677) o un ceppo B di linea alternativa TIV2c (N = 669). La risposta immunitaria a ciascuno degli antigeni del vaccino è stata determinata 21 giorni dopo la vaccinazione.

Gli endpoint di immunogenicità sono stati la media geometrica dei titoli anticorpali (GMT) per la risposta di inibizione dell'emoagglutinazione (HI) e le percentuali di soggetti che hanno presentato sieroconversione, definita come la presenza di un titolo HI pre-vaccinazione  $< 1:10$  e di un titolo post- vaccinazione  $\geq 1:40$ , oppure di un titolo HI pre-vaccinazione  $\geq 1:10$  con un aumento di almeno 4 volte del titolo anticorpale HI nel siero.

I dati di immunogenicità sono riassunti nella tabella 4.

**Tabella 4: GMT e percentuali di sieroconversione (con IC 95%) in adulti di 18 anni di età e oltre- Set per protocollo (V130\_01)**

		Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero N = 1250	TIV1c/TIV2c N = 635/N = 639
A/H1N1	GMT (IC 95%)	302,8 (281,8-325,5)	298,9 (270,3-330,5)
	Percentuale di sieroconversione <sup>a</sup> (IC 95%)	49,2% (46,4-52,0)	48,7% (44,7-52,6)
A/H3N2	GMT (IC 95%)	372,3 (349,2-396,9)	378,4 (345,1-414,8)
	Percentuale di sieroconversione <sup>a</sup> (IC 95%)	38,3% (35,6-41,1)	35,6% (31,9-39,5)
B1	GMT (IC 95%)	133,2 (125,3-141,7)	115,6 (106,4-125,6)
	Percentuale di sieroconversione <sup>a</sup> (IC 95%)	36,6% (33,9-39,3)	34,8% (31,1-38,7)

B2	GMT (IC 95%)	177,2 (167,6-187,5)	164,0 (151,4-177,7)
	Percentuale di sieroconversione <sup>a</sup> (IC 95%)	39,8% (37,0-42,5)	35,4% (31,7-39,2)

Abbreviazioni: GMT = media geometrica dei titoli (*geometric mean titer*); IC = intervallo di confidenza.

<sup>a</sup> Percentuale di sieroconversione = percentuale di soggetti con titolo HI prevaccinazione < 1:10 e titolo HI post-vaccinazione ≥ 1:40, oppure con titolo HI prevaccinazione ≥ 1:10 e aumento di almeno 4 volte del titolo anticorpale HI post-vaccinazione.

#### Popolazione pediatrica

*Efficacia clinica del vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero nella popolazione pediatrica di età compresa tra 6 mesi e meno di 18 anni*

L'efficacia assoluta del vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero è stata valutata in bambini di età compresa tra 2 e meno di 18 anni nello studio V130\_12 e in bambini di età compresa tra 6 e meno di 48 mesi nello studio V130\_14.

Lo studio V130\_12 era uno studio di efficacia multinazionale, randomizzato, controllato con un vaccino comparatore non antinfluenzale, condotto in 8 Paesi per 3 stagioni influenzali, nel quale sono stati arruolati 4 514 soggetti per ricevere 0,5 mL di vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero o un vaccino comparatore non antinfluenzale (meningococco ACYW-135 coniugato) in rapporto 1:1. In base all'anamnesi relativa alle precedenti vaccinazioni antinfluenzali, i partecipanti hanno ricevuto una o due dosi (a distanza di 28 giorni) del vaccino in studio.

L'efficacia del vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero è stata determinata sulla base della prevenzione della malattia influenzale confermata causata da qualsiasi ceppo influenzale di tipo A o B. I casi di influenza sono stati individuati mediante sorveglianza attiva della malattia di tipo influenzale (*influenza-like illness*, ILI) e confermati tramite coltura virale e/o reazione a catena della polimerasi in tempo reale (*real-time polymerase chain reaction*, RT-PCR). Un episodio di ILI è stato definito come la presenza di temperatura corporea febbrale ≥ 37,8°C associata ad almeno uno dei seguenti sintomi: tosse, mal di gola, congestione nasale o rinnorrea. È stata calcolata l'efficacia del vaccino nei confronti dell'influenza confermata in laboratorio (tabella 5).

**Tabella 5: Numero di soggetti con influenza di prima comparsa confermata tramite RT-PCR o coltura ed efficacia assoluta del vaccino (IC 95%) in soggetti di età compresa tra 2 e meno di 18 anni- FAS efficacia<sup>1</sup> (studio V130\_12)**

	Numero di soggetti per protocollo	Numero di casi di influenza	Tasso di attacco (%)	Efficacia del vaccino (EV)	
				%	IC 95% della EV
<b>Influenza confermata tramite RT-PCR o coltura</b>					
Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero	2 257	175	7,8	54,63	45,67; 62,12
Comparatore non antinfluenzale	2 252	364	16,2	-	-
<b>Influenza confermata tramite coltura</b>					
Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero	2 257	115	5,1	60,81	51,30; 68,46
Comparatore non antinfluenzale	2 252	279	12,4	-	-
<b>Influenza confermata tramite coltura dovuta a virus antigenicamente corrispondenti</b>					
Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero	2 257	90	4,0	63,64	53,64; 71,48
Comparatore non antinfluenzale	2 252	236	10,5	-	-

<sup>1</sup>Numero di soggetti nel *full-analysis set* (FAS)- efficacia, che ha incluso tutti i soggetti randomizzati, che hanno ricevuto una vaccinazione in studio e dai quali sono stati ottenuti dati di efficacia.

L'efficacia nei bambini di età compresa tra 6 mesi e meno di 4 anni è stata valutata nello studio V130\_14. Si trattava di uno studio di efficacia multinazionale, randomizzato, in cieco per l'osservatore, controllato con un vaccino non antinfluenzale come comparatore, condotto in 15 Paesi per 5 stagioni influenzali, nel quale 5 697 soggetti hanno ricevuto 0,5 mL di vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero o un vaccino non antinfluenzale come comparatore in rapporto 1:1. In base all'anamnesi relativa alle precedenti vaccinazioni antinfluenzali, i partecipanti hanno ricevuto una o due dosi (a distanza di 28 giorni) del vaccino in studio.

L'efficacia del vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero è stata determinata sulla base della prevenzione della malattia influenzale confermata causata da qualsiasi ceppo influenzale di tipo A o B. I casi di influenza sono stati individuati mediante sorveglianza attiva della malattia di tipo influenzale (ILI) e confermati tramite reazione a catena della polimerasi in tempo reale (RT-PCR) e coltura virale. Un episodio di ILI è stato definito come la presenza di temperatura corporea febbrale ≥ 37,8 °C associata ad almeno uno dei seguenti sintomi nello stesso giorno: tosse, mal di gola, congestione nasale, rinnorrea, otalgia o secrezione auricolare. È stata calcolata l'efficacia del vaccino nei confronti dell'influenza confermata in laboratorio (tabella 6).

**Tabella 6: Numero di soggetti con influenza di prima comparsa confermata tramite RT-PCR, influenza di qualsiasi ceppo e dovuta a virus antigenicamente corrispondenti confermata tramite coltura ed efficacia assoluta del vaccino in soggetti di età compresa tra 6 mesi e meno di 4 anni - FAS efficacia<sup>1</sup> (studio V130\_14)**

	Numero di soggetti per protocollo	Numero di casi di influenza	Tasso di attacco%	Efficacia del vaccino (EV)
--	-----------------------------------	-----------------------------	-------------------	----------------------------

				%	Limite inferiore dell'IC bilaterale della EV
<b>Influenza confermata tramite RT-PCR<sup>2, 3</sup></b>					
Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero	2 856	104	3,64	41,26	21,55 <sup>4</sup>
Vaccino non antinfluenzale come comparatore	2 835	173	6,10	-	-
<b>Influenza confermata tramite coltura<sup>5</sup></b>					
Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero	2 856	61	2,14	50,67	32,83
Vaccino non antinfluenzale come comparatore	2 835	121	4,27	-	-
<b>Influenza confermata tramite coltura dovuta a virus antigenicamente corrispondenti<sup>2</sup></b>					
Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero	2 856	44	1,54	46,90	19,19 <sup>6</sup>
Vaccino non antinfluenzale come comparatore	2 835	82	2,89	-	-

<sup>1</sup> Numero di soggetti nel full-analysis set (FAS) - efficacia, che ha incluso tutti i soggetti randomizzati, che hanno ricevuto una vaccinazione in studio e dai quali sono stati ottenuti dati di efficacia.

<sup>2</sup> Endpoint primario dello studio.

<sup>3</sup> Il numero di soggetti con influenza di prima comparsa da moderata a severa, confermata tramite RT-PCR è stato pari a 9 nel gruppo comparatore e a 0 nel gruppo vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero.

<sup>4</sup> Il criterio di successo predefinito era stabilito come limite inferiore dell'IC 97,98% bilaterale dell'efficacia assoluta del vaccino superiore allo 0%.

<sup>5</sup> Influenza confermata tramite coltura dovuta a qualsiasi virus influenzale di tipo A e/o di tipo B, indipendentemente dalla corrispondenza antigenica ai ceppi influenzali nel vaccino (IC 95% bilaterale).

<sup>6</sup> Il criterio di successo predefinito era stabilito come limite inferiore dell'IC 97,5% bilaterale dell'efficacia assoluta del vaccino superiore allo 0%.

#### *Immunogenicità in bambini e adolescenti di età compresa tra 4 e meno di 18 anni*

L'immunogenicità del vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero nei bambini di età compresa tra 4 e meno di 18 anni è stata valutata nell'ambito di uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco (V130\_03). In questo studio, i soggetti hanno ricevuto il vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero (N = 1 159) o una delle due formulazioni del comparatore, un vaccino antinfluenzale trivalente prodotto in cellule di mammifero con la stessa composizione di Flucelvax, TIV1c (N = 593) o un ceppo B con linea alternativa, TIV2c (N = 580). La risposta immunitaria a ciascuno degli antigeni del vaccino è stata determinata 21 giorni dopo la vaccinazione.

Gli endpoint di immunogenicità sono stati la GMT della risposta HI e le percentuali di soggetti che hanno presentato sieroconversione (percentuale di sieroconversione), definita come la presenza di un titolo HI pre-vaccinazione < 1:10 e di un titolo post-vaccinazione ≥ 1:40, oppure di un titolo HI pre-vaccinazione ≥ 1:10 con un aumento di almeno 4 volte del titolo anticorpale HI nel siero.

I dati di immunogenicità nei soggetti di età compresa tra 4 e meno di 18 anni sono riassunti nella tabella 7.

**Tabella 7: GMT e percentuali di sieroconversione (con IC 95%) in soggetti di età compresa tra 4 e < 18 anni, 3 settimane dopo la vaccinazione con vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero o TIV1c/TIV2c - Set per protocollo (V130\_03)**

		Vaccino antinfluenzale quadrivalente prodotto in cellule di mammifero	TIV1c/TIV2c <sup>a</sup>
A/H1N1	N	1 014	N = 510
	GMT (IC 95%)	1 090 (1 027-1 157)	1 125 (1 034-1 224)
	Percentuale di sieroconversione <sup>b</sup>	72% (69-75)	75% (70-78)
A/H3N2	N	1 013	N = 510
	GMT (IC 95%)	738 (703-774)	776 (725-831)
	Percentuale di sieroconversione <sup>b</sup>	47% (44-50)	51% (46-55)
B1	N	1 013	N = 510
	GMT (IC 95%)	155 (146-165)	154 (141-168)
	Percentuale di sieroconversione <sup>b</sup>	66% (63-69)	66% (62-70)
B2	N	1 009	N = 501

GMT (IC 95%)	185 (171-200)	185 (166-207)
Percentuale di sieroconversione <sup>b</sup>	73% (70-76)	71% (67-75)

<sup>a</sup> Per i ceppi influenzali H1N1, H3N2 e B1 sono riportati i dati di TIV1c, mentre per il ceppo influenzale B2 sono riportati i dati di TIV2c.

<sup>b</sup> Percentuale di sieroconversione = percentuale di soggetti con titolo HI prevaccinazione < 1:10 e titolo HI post-vaccinazione ≥ 1:40, oppure con titolo HI prevaccinazione ≥ 1:10 e aumento di almeno 4 volte del titolo anticorpale HI post-vaccinazione.

**Grassetto-** criteri di immunogenicità CHMP soddisfatti. La percentuale di soggetti con sieroconversione o aumento significativo del titolo anticorpale HI è > 40%, la percentuale di soggetti che hanno raggiunto un titolo HI ≥ 1:40 è > 70%.

## 05.2 Proprieta' farmacocinetiche - [\[Vedi Indice\]](#)

Non pertinente.

## 05.3 Dati preclinici di sicurezza - [\[Vedi Indice\]](#)

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

# 06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE - [\[Vedi Indice\]](#)

## 06.1 Ecipienti - [\[Vedi Indice\]](#)

Sodio cloruro,

Potassio cloruro,

Magnesio cloruro esaидрато,

Sodio fosfato dibasico diidrato,

Potassio fosfato monobasico,

Acqua per preparazioni iniettabili.

## 06.2 Incompatibilita' - [\[Vedi Indice\]](#)

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

## 06.3 Periodo di validita' - [\[Vedi Indice\]](#)

1 anno.

## 06.4 Speciali precauzioni per la conservazione - [\[Vedi Indice\]](#)

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

## 06.5 Natura del confezionamento primario e contenuto della confezione - [\[Vedi Indice\]](#)

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione - [\[Vedi Indice\]](#)

Il vaccino è pronto per l'uso. Agitare prima dell'uso. Dopo che è stato agitato, il vaccino si presenta normalmente come sospensione da limpida a leggermente opalescente.

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

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

## **07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO - [\[Vedi Indice\]](#)**

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

## **08.0 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO - [\[Vedi Indice\]](#)**

EU/1/24/1879/001  
EU/1/24/1879/002  
EU/1/24/1879/003  
EU/1/24/1879/004  
051752018  
051752020  
051752032  
051752044

## **09.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE O DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE - [\[Vedi Indice\]](#)**

Data della prima autorizzazione: 15 novembre 2024

## **10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO - [\[Vedi Indice\]](#)**

D.CCE 9/7/2025

## **11.0 PER I RADIOFARMACI, DATI COMPLETI SULLA DOSIMETRIA INTERNA DELLA RADIAZIONE - [\[Vedi Indice\]](#)**

## **12.0 PER I RADIOFARMACI, ULTERIORI ISTRUZIONI DETTAGLIATE SULLA PREPARAZIONE ESTEMPORANEA E SUL CONTROLLO DI QUALITA' - [\[Vedi Indice\]](#)**

Farmadati Italia Srl. Tutti i diritti riservati.