

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vaxigrip sospensione iniettabile in siringa pre-riempita.

Vaccino anti-influenzale trivalente preparato con virus frammentati “split”, inattivati.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Virus dell'influenza (“split” inattivato) dei seguenti ceppi*:

- A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09—ceppo equivalente (A/Victoria/4897/2022, IVR-238)
.....15 microgrammi HA**
- A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2)—ceppo equivalente (A/Croatia/10136RV/2023, X-425A)
.....15 microgrammi HA**
- B/Austria/1359417/2021—ceppo equivalente (B/Michigan/01/2021, wild
type).....15 microgrammi HA**

Per una dose da 0,5 mL

* coltivati in uova fertilizzate di galline provenienti da allevamenti di polli sani

** emoagglutinina

Questo vaccino ottempera alle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (per l'emisfero nord) ed alle decisioni dell'Unione Europea per la stagione 2025/2026.

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

Vaxigrip può contenere tracce di uova, come ovalbumina, e di neomicina, formaldeide e 9-ottossinololo, che sono utilizzati durante il processo di produzione (vedere Paragrafo 4.3).

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Il vaccino, dopo essere stato delicatamente agitato, si presenta come un liquido opalescente incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Vaxigrip è indicato per la prevenzione della malattia influenzale causata dai due sottotipi di virus dell'influenza A e da un tipo di virus dell'influenza B contenuti nel vaccino per:

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

Vaxigrip deve essere impiegato in accordo alle raccomandazioni ufficiali per la vaccinazione contro l'influenza.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti: una dose da 0,5 mL.

Popolazione pediatrica

- Bambini dai 6 mesi ai 17 anni di età: una dose da 0,5 mL.

Ai bambini di età inferiore ai 9 anni che non sono stati precedentemente vaccinati, deve essere somministrata una seconda dose da 0,5 mL dopo un intervallo di almeno 4 settimane.

- Lattanti con meno di 6 mesi di età: la sicurezza e l'efficacia della somministrazione di Vaxigrip (immunizzazione attiva) non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Per quanto riguarda la protezione passiva: una dose da 0,5 mL somministrata alle donne in gravidanza può proteggere i lattanti dalla nascita fino ai 6 mesi di età (vedere i paragrafi 4.4, 4.6 e 5.1).

Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere somministrato preferibilmente mediante iniezione intramuscolare, ma può anche essere somministrato per via sottocutanea.

I siti preferiti per l'iniezione intramuscolare sono l'area anterolaterale della coscia (o del muscolo deltoide se la massa muscolare è adeguata) nei bambini di età compresa tra i 6 e i 35 mesi, o nel muscolo deltoide nei bambini dai 36 mesi di età e negli adulti.

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

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

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, ad uno qualunque degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a qualunque componente che può essere presente in tracce come uova (ovalbumina, proteine del pollo), neomicina, formaldeide e 9-ottotxinolo.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Ipersensibilità

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

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere rimandata nei pazienti con malattia febbrile acuta fino alla risoluzione della febbre.

Precauzioni per l'uso

Vaxigrip non deve in nessuna circostanza essere somministrato per via intravascolare.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come per gli altri vaccini somministrati per via intramuscolare, il vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti affetti da trombocitopenia o da un disturbo della coagulazione poiché in questi soggetti può manifestarsi sanguinamento a seguito della somministrazione intramuscolare.

Sincope

Può manifestarsi sincope (svenimento) in seguito, o anche prima, di qualsiasi vaccinazione come risposta psicogena all'iniezione mediante ago. Devono essere impiegate procedure per evitare lesioni da svenimento e per gestire le reazioni sincopali.

Protezione

Vaxigrip ha lo scopo di fornire protezione contro i ceppi di virus influenzale dai quali è ottenuto il vaccino.

Come per qualsiasi altro vaccino, la vaccinazione con Vaxigrip può non proteggere tutti i soggetti vaccinati.

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

Immunodeficienza

La risposta anticorpale può risultare insufficiente in pazienti con immunodepressione endogena o iatrogena.

Contenuto di potassio e sodio

Vaxigrip contiene meno di 1 mmol di potassio (39 mg) e meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, vale a dire essenzialmente "senza potassio" e "senza sodio".

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Se necessario, Vaxigrip può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini.

Dati a sostegno del fatto che Vaxigrip può essere somministrato in concomitanza con altri vaccini, sono disponibili per i seguenti vaccini: vaccino polisaccaridico pneumococcico, vaccino contro tetano, difterite, pertosse e poliomielite (Tdap-IPV, Triaxis Polio) e vaccino contro Herpes zoster. In caso Vaxigrip sia somministrato in concomitanza con altri vaccini, devono essere utilizzati siti di iniezione diversi e siringhe diverse.

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

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Vaxigrip può essere utilizzato in ogni periodo della gravidanza.

Una maggior quantità di dati in materia di sicurezza dei vaccini anti-influenzali inattivati è disponibile per il secondo e il terzo trimestre, rispetto al primo trimestre. I dati relativi all'utilizzo mondiale di vaccini anti-influenzali inattivati, incluso Vaxigrip e Vaxigrip Tetra (vaccino anti-influenzale quadrivalente inattivato), non indicano alcun esito sfavorevole fetale o materno attribuibile al vaccino.

Ciò è coerente con i risultati osservati in uno studio clinico dove Vaxigrip e Vaxigrip Tetra sono stati somministrati a donne in gravidanza durante il secondo o terzo trimestre (116 gravidanze esposte e 119 nati vivi per Vaxigrip, 230 gravidanze esposte e 231 nati vivi per Vaxigrip Tetra).

Dati derivanti da quattro studi clinici condotti con Vaxigrip somministrato a donne in gravidanza durante il secondo o terzo trimestre (oltre 5 000 gravidanze esposte e oltre 5 000 nati vivi seguiti fino a circa 6 mesi dopo il parto) non hanno indicato esiti avversi sul feto, neonatali, dei lattanti e materni attribuibili al vaccino.

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

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

Per ulteriori informazioni vedere paragrafi 4.8 e 5.1.

I risultati di uno studio sulla riproduzione condotto nei conigli con Vaxigrip Tetra (per una quantità totale di 60 µg HA/dose) possono essere estrapolati a Vaxigrip (per una quantità totale di 45 µg di HA/dose): questo studio non ha mostrato effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrio-fetale o sullo sviluppo post-natale iniziale.

Allattamento

Vaxigrip può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità negli esseri umani. Uno studio condotto sugli animali con Vaxigrip Tetra non ha mostrato effetti dannosi sulla fertilità femminile.

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

Vaxigrip non altera oppure altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di Vaxigrip si basa sui dati di 46 studi clinici in cui circa 17 900 partecipanti, a partire da 6 mesi di età, hanno ricevuto Vaxigrip o Vaxigrip Tetra, e sui dati della sorveglianza post-commercializzazione.

Di norma la maggior parte delle reazioni verificatesi entro i primi 3 giorni dalla somministrazione del vaccino, si sono risolte spontaneamente entro 1-3 giorni dall'insorgenza. L'intensità della maggior parte di queste reazioni è stata da lieve a moderata.

La reazione avversa più frequentemente riportata dopo la vaccinazione, in tutte le popolazioni, compreso l'intero gruppo di bambini dai 6 ai 35 mesi di età, è stata il dolore al sito di iniezione.

Tabella delle reazioni avverse

Gli eventi avversi sono classificati in base alla frequenza utilizzando la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$);

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

Non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);

Rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$);

Non noto (non può essere stimato sulla base dei dati disponibili).

Adulti e soggetti anziani

Il profilo di sicurezza si basa su:

- dati provenienti da studi clinici condotti su oltre 8 000 adulti (5 064 per Vaxigrip, 3 040 per Vaxigrip Tetra) e oltre 5 800 soggetti anziani di età superiore ai 60 anni (4 468 per Vaxigrip, 1 392 per Vaxigrip Tetra),
- dati provenienti dalla sorveglianza post-commercializzazione mondiale nella popolazione generale.

Negli adulti, le reazioni avverse più frequentemente riportate dopo la vaccinazione sono state dolore in sede di iniezione (52,8%), cefalea (27,8%), mialgia (23,0%), malessere (19,2%).

Nei soggetti anziani, le reazioni avverse più frequentemente riportate dopo la vaccinazione sono state dolore in sede di iniezione (25,8%), cefalea (15,6%), mialgia (13,9%).

Tabella 1: Reazioni avverse riportate negli adulti e nei soggetti anziani

System Organ Class (SOC)/Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sangue e del sistema emolinfopoietico	
Linfoadenopatia ⁽¹⁾	Non comune
Trombocitopenia transitoria	Non nota*
Patologie del sistema immunitario	
Reazioni allergiche come ipersensibilità ⁽²⁾ , dermatite atopica ⁽²⁾ , orticaria ^(2, 3) , dolore orofaringeo, asma ⁽¹⁾ , rinite allergica ⁽²⁾ , rinorrea ⁽¹⁾ , congiuntivite allergica ⁽²⁾ , prurito ⁽⁴⁾ , vampate di calore ⁽⁵⁾	Non comune
Reazioni allergiche come angioedema ^(2, 3) , gonfiore del viso, eritema, rash, vampate ⁽⁵⁾ , eruzione della mucosa orale ⁽⁵⁾ , parestesia orale ⁽⁵⁾ , irritazione della gola, dispnea ^(2, 3) , starnuti, ostruzione nasale ⁽²⁾ , congestione delle vie respiratorie superiori ⁽²⁾ , iperaemia oculare ⁽²⁾ , dermatite allergica ⁽²⁾ , prurito generalizzato ⁽²⁾	Rara
Reazioni allergiche come eruzioni cutanee eritematose, reazioni anafilattiche, shock	Non nota*
Patologie del metabolismo e della nutrizione	
Riduzione dell'appetito	Rara
Patologie del sistema nervoso	
Cefalea	Molto comune
Vertigini ⁽⁴⁾ , sonnolenza ⁽⁴⁾	Non comune
Ipoestesia ⁽²⁾ , parestesia	Rara
Nevralgia, convulsioni, encefalomyelite, neurite, Sindrome di Guillain Barré	Non nota*
Patologie vascolari	
Vasculite come la porpora di Henoch-Schonlein, in alcuni casi con coinvolgimento renale transitorio	Non nota*
Patologie gastrointestinali	
Diarrea, nausea	Non comune
Dolore addominale ⁽²⁾ , vomito	Rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Iperidrosi ⁽¹⁾	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Mialgia	Molto comune
Artralgia ⁽¹⁾	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Dolore al sito di iniezione, malessere ⁽⁶⁾	Molto comune
Febbre ⁽⁷⁾ , brividi, eritema in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione, gonfiore al sito di iniezione	Comune

Astenia ⁽¹⁾ , affaticamento, ecchimosi in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, calore in sede di iniezione, fastidio in sede di iniezione	Non comune
Sintomi simil-influenzali, esfoliazione del sito di iniezione ⁽⁵⁾ , ipersensibilità in sede di iniezione ⁽²⁾	Rara

⁽¹⁾ Raro nei soggetti anziani

⁽²⁾ Segnalato durante gli studi clinici negli adulti

⁽³⁾ Non noto nei soggetti anziani

⁽⁴⁾ Raro negli adulti

⁽⁵⁾ Segnalato durante gli studi clinici nei soggetti anziani

⁽⁶⁾ Comune nei soggetti anziani

⁽⁷⁾ Non comune nei soggetti anziani

^(*) Reazioni avverse riportate post-commercializzazione dopo l'uso di Vaxigrip o Vaxigrip Tetra

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza si basa su dati provenienti da:

- studi clinici su 1 247 bambini dai 3 agli 8 anni di età (363 per Vaxigrip, 884 per Vaxigrip Tetra) e su 725 bambini/adolescenti dai 9 ai 17 anni di età (296 per Vaxigrip, 429 per Vaxigrip Tetra),
- uno studio clinico su 1 981 bambini dai 6 ai 35 mesi di età (367 per Vaxigrip, 1 614 per Vaxigrip Tetra),
- sorveglianza post-commercializzazione mondiale nella popolazione generale.

A seconda della storia di immunizzazione, i bambini da 6 mesi a 8 anni di età hanno ricevuto una o due dosi di Vaxigrip o Vaxigrip Tetra. I bambini/adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni di età hanno ricevuto una sola dose.

Nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 8 anni, il profilo di sicurezza è risultato simile dopo la prima e la seconda iniezione, con una tendenza a una minore incidenza di reazioni avverse dopo la seconda iniezione rispetto alla prima nei bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi.

Nei bambini/adolescenti di età compresa tra i 9 e i 17 anni, le reazioni avverse più frequentemente riportate dopo la vaccinazione sono state dolore in sede di iniezione (65,3%), mialgia (29,1%), cefalea (28,6%), malessere (20,3%), brividi (13,0%), eritema in sede di iniezione (11,7%) e gonfiore in sede di iniezione (11,4%).

Nei bambini di età compresa tra i 3 e gli 8 anni, le reazioni avverse più frequentemente riportate dopo qualsiasi vaccinazione sono state dolore in sede di iniezione (59,1%), malessere (30,7%), eritema in sede di iniezione (30,3%), mialgia (28,5%), cefalea (25,7%), gonfiore in sede di iniezione (22,1%), indurimento al sito di iniezione (17,6%) e brividi (11,2%).

Nei bambini tra i 6 e i 35 mesi di età, le reazioni avverse più frequentemente segnalate dopo qualsiasi vaccinazione sono state dolore/dolorabilità al sito di iniezione (29,4%), febbre (20,4%) ed eritema al sito di iniezione (17,2%).

- Nella sottopopolazione di bambini tra i 6 e i 23 mesi di età, le reazioni avverse più frequentemente riportate dopo qualsiasi vaccinazione sono state irritabilità (34,9%), pianto anomalo (31,9%), perdita di appetito (28,9%), sonnolenza (19,2%) e vomito (17,0%).
- Nella sottopopolazione di bambini tra i 24 e i 35 mesi di età, le reazioni avverse più frequentemente riportate dopo qualsiasi vaccinazione sono state malessere (26,8%), mialgia (14,5%), cefalea (11,9%).

Tabella 2: Reazioni avverse riportate nei bambini e negli adolescenti dai 6 mesi ai 17 anni di età

System Organ Class (SOC)/Reazioni avverse	Frequenza			
	Bambini 6-35 mesi di età		Bambini 3-8 anni di età	Bambini e adolescenti 9-17 anni di età
	6-23 mesi di età	24-35 mesi di età		
Patologie del sistema emolinfopoietico				
- Linfadenopatia	Non nota*		Non comune	Non nota*
- Trombocitopenia	Non nota*		Non comune	Non nota*
Patologie del sistema immunitario				
- Reazioni allergiche come:				
• Dolore orofaringeo	-		Non comune	-
• Ipersensibilità	Non comune		-	-
• Rash	-		Non comune	Non comune
• Orticaria	Non nota*		Non comune	Non comune
• Prurito	Non nota *		Non comune	Non nota*
• Prurito generalizzato, rash papulare	Rara		-	-
• Rash eritematoso, dispnea, reazione anafilattica, angioedema, shock	Non nota*		Non nota*	Non nota*
Patologie del metabolismo e della nutrizione				
- Riduzione dell'appetito	Molto comune	Rara	-	-
Patologie psichiatriche				
- Pianto anomalo	Molto comune	-	-	-
- Irritabilità	Molto comune	Rara	-	-
- Irrequietezza	-		Non comune	-
- Essere lamentoso	-		Non comune	-
Patologie del sistema nervoso				
- Cefalea	-	Molto comune	Molto comune	Molto comune
- Sonnolenza	Molto comune	-	-	-
- Capogiro	-	-	Non comune	Non comune

System Organ Class (SOC)/Reazioni avverse	Frequenza			
	Bambini 6-35 mesi di età		Bambini 3-8 anni di età	Bambini e adolescenti 9-17 anni di età
	6-23 mesi di età	24-35 mesi di età		
- Nevralgia, neurite e Sindrome di Guillain Barré	-		Non nota*	Non nota*
- Parestesia, convulsioni, encefalomielite	Non nota*		Non nota*	Non nota*
Patologie vascolari				
- Vasculite come la porpora di Henoch-Schonlein, in alcuni casi con coinvolgimento renale transitorio	Non nota*		Non nota*	Non nota*
Patologie gastrointestinali				
- Diarrea	Comune		Non comune	Non comune
- Dolore addominale	-		Non comune	-
- Vomito	Molto comune	Non comune	Non comune	-
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
- Mialgia	Rara	Molto comune	Molto comune	Molto comune
- Artralgia	-		Non comune	-
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				
Reazioni in sede di iniezione				
- Dolore in sede di iniezione/dolorabilità, eritema in sede di iniezione	Molto comune		Molto comune	Molto comune
- Tumefazione in sede di iniezione	Comune		Molto comune	Molto comune
- Indurimento in sede di iniezione	Comune		Molto comune	Comune
- Ecchimosi in sede di iniezione	Comune		Comune	Comune

System Organ Class (SOC)/Reazioni avverse	Frequenza			
	Bambini 6-35 mesi di età		Bambini 3-8 anni di età	Bambini e adolescenti 9-17 anni di età
	6-23 mesi di età	24-35 mesi di età		
- Prurito in sede di iniezione	Rara		Non comune	Non comune
- Calore in sede di iniezione	-		Non comune	Non comune
- Fastidio in sede di iniezione	-		-	Non comune
- Eruzione cutanea in sede di iniezione	Rara		-	-
Reazioni sistemiche				
- Malessere	Rara	Molto comune	Molto comune	Molto comune
- Brividi	-	Comune	Molto comune	Molto comune
- Febbre	Molto comune		Comune	Comune
- Stanchezza	-		Non comune	Non comune
- Astenia	-		-	Non comune
- Pianto	-		Non comune	-
- Sintomi simil-influenzali	Rara			-

(*) Reazioni avverse riportate post-commercializzazione dopo l'uso di Vaxigrip o Vaxigrip Tetra

Altre popolazioni speciali

Sebbene sia stato arruolato solo un numero limitato di soggetti con co-morbilità, gli studi condotti nei pazienti affetti da co-morbilità come ad esempio pazienti sottoposti a trapianto renale o asmatici, non hanno mostrato grandi differenze in termini di profilo di sicurezza di Vaxigrip e Vaxigrip Tetra in queste popolazioni.

Donne in stato di gravidanza

Negli studi clinici condotti su donne in stato di gravidanza in Sudafrica e in Mali con Vaxigrip (vedere sezioni 4.6 e 5.1), le frequenze di reazioni sollecitate locali e sistemiche riportate entro 7 giorni dalla somministrazione del vaccino sono risultate coerenti con quelle riportate per la popolazione adulta durante studi clinici. Nello studio condotto in Sud Africa, le reazioni locali erano più frequenti nel gruppo al quale era stato somministrato Vaxigrip rispetto a quello a cui era stato somministrato placebo in entrambe le coorti HIV-negativa e HIV-positiva. Non sono state evidenziate altre differenze significative nelle reazioni sollecitate tra i gruppi Vaxigrip e placebo per entrambe le coorti.

In uno studio clinico condotto in Finlandia su donne in gravidanza con Vaxigrip e Vaxigrip Tetra (vedere paragrafi 4.6 e 5.1), le frequenze delle reazioni locali e sistemiche segnalate sono coerenti con quelle riportate per la popolazione adulta non in gravidanza durante gli studi clinici condotti con Vaxigrip o Vaxigrip Tetra, anche se più elevate per alcune reazioni avverse (dolore in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, malessere, brividi, mal di testa, mialgia).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli

operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di somministrazione superiore alla dose raccomandata (sovradosaggio) con Vaxigrip. Quando sono state segnalate reazioni avverse, l'informazione è stata coerente con il profilo di sicurezza noto di Vaxigrip descritto nel paragrafo 4.8.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino anti-influenzale, Codice ATC: J07BB02.

Meccanismo d'azione

Vaxigrip fornisce immunizzazione attiva contro tre ceppi di virus influenzali (due sottotipi di tipo A e uno di tipo B) contenuti nel vaccino.

Vaxigrip induce anticorpi umorali contro le emoagglutinine entro 2 o 3 settimane. Questi anticorpi neutralizzano i virus influenzali.

Nei lattanti di età inferiore ai 6 mesi nati da donne vaccinate con Vaxigrip durante la gravidanza, la protezione è dovuta al trasferimento transplacentare di questi anticorpi neutralizzanti.

Livelli specifici del titolo anticorpale di emoagglutinazione-inibizione (HAI) post-vaccinazione con vaccini a virus influenzale inattivato non sono stati correlati con la protezione dalla malattia influenzale ma i titoli anticorpali HAI sono stati utilizzati come misura di attività del vaccino. In alcuni studi di stimolazione umana, titoli anticorpali HAI $\geq 1:40$ sono stati associati con protezione dalla malattia influenzale in fino al 50% dei soggetti.

Poiché i virus influenzali evolvono costantemente, i ceppi di virus selezionati nel vaccino sono rivisti annualmente dalla WHO.

La vaccinazione antinfluenzale annuale è raccomandata data la durata dell'immunità fornita dal vaccino e poiché i ceppi di virus influenzali circolanti cambiano di anno in anno.

Efficacia

Sono disponibili dati di efficacia di Vaxigrip nelle donne in gravidanza e nei lattanti di età inferiore ai 6 mesi nati da donne in gravidanza vaccinate (protezione passiva).

Non sono stati eseguiti studi di efficacia con Vaxigrip nei bambini e negli adolescenti dai 9 ai 17 anni di età, negli adulti e negli anziani.

Nei bambini tra 6 e 35 mesi e tra 3 e 8 anni di età (immunizzazione attiva), l'efficacia di Vaxigrip si basa sull'estrapolazione dell'efficacia di Vaxigrip Tetra.

Lattanti di età inferiore ai 6 mesi nati da donne in gravidanza vaccinate (protezione passiva)

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

Negli studi clinici è stata dimostrata l'efficacia nei lattanti nati da donne che hanno ricevuto una singola dose da 0,5 mL di Vaxigrip durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza.

L'efficacia di Vaxigrip nei lattanti in seguito alla vaccinazione di donne in gravidanza durante il primo trimestre non è stata studiata in questi studi. La vaccinazione antinfluenzale necessaria durante il primo trimestre non deve essere rimandata (vedere paragrafo 4.6).

In studi clinici randomizzati e controllati di fase IV condotti in Mali, Nepal e Sudafrica, circa 5 000 donne in stato di gravidanza hanno ricevuto Vaxigrip e circa 5 000 donne in stato di gravidanza hanno ricevuto un placebo o un vaccino di controllo (vaccino meningococcico coniugato quadrivalente) durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza. L'efficacia del vaccino contro l'influenza confermata in laboratorio nelle donne in stato di gravidanza è stata valutata come endpoint secondario in tutti e tre gli studi.

Gli studi condotti in Mali e in Sudafrica hanno dimostrato l'efficacia di Vaxigrip per la prevenzione dell'influenza nelle donne in stato di gravidanza dopo la vaccinazione durante questi trimestri di gravidanza (vedere Tabella 3). Nello studio condotto in Nepal, non è stata dimostrata l'efficacia di Vaxigrip per la prevenzione dell'influenza nelle donne in stato di gravidanza dopo la vaccinazione durante questi trimestri di gravidanza.

Tabella 3: Tassi d' Attacco di Influenza ed efficacia di Vaxigrip rispetto alla malattia influenzale confermata da test di laboratorio in donne in gravidanza

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

* Vaccino meningococcico

N: Numero di donne in gravidanza incluse nell'analisi

n: numero di soggetti con influenza confermata in laboratorio

IC: Intervallo di Confidenza

Negli stessi studi clinici di fase IV randomizzati e controllati condotti in Mali, Nepal e Sud Africa, 4 530 su 4 898 (92%) lattanti nati da donne in gravidanza che hanno ricevuto Vaxigrip e 4 532 su 4 868 (93%) lattanti nati da donne in gravidanza che hanno ricevuto un placebo o un vaccino di controllo (vaccino meningococcico quadrivalente coniugato) (vedere Tabella 4) durante il secondo o il terzo trimestre di gravidanza, sono stati seguiti fino a circa 6 mesi di età.

Gli studi hanno confermato l'efficacia di Vaxigrip per la prevenzione dell'influenza nei lattanti dalla nascita fino a circa 6 mesi di età dopo la vaccinazione delle donne durante questi trimestri di gravidanza. Le donne nel loro primo trimestre di gravidanza non sono state incluse in questi studi; l'efficacia di Vaxigrip nei lattanti nati da madri vaccinate durante il primo trimestre non può quindi essere valutato.

Tabella 4: Tassi d'Attacco di Influenza ed efficacia di Vaxigrip rispetto alla malattia influenzale confermata da test di laboratorio in lattanti dopo la vaccinazione nelle donne in gravidanza

	Tasso d'Attacco di Influenza (Qualsiasi influenza di tipo A o B) % (n/N)		Efficacia di Vaxigrip % (95% IC)
	TIV	Controllo*	
Mali	2,4 (45/1,866)	3,8 (71/1,869)	37,3 (da 7.6 a 57.8)
	TIV	Placebo	
Nepal	4,1 (74/1,820)	5,8 (105/1,826)	30,0 (da 5 a 48)

Sud Africa	1,9 (19/1,026)	3,6 (37/1,023)	48,8 (da 11.6 a 70.4)
-------------------	----------------	----------------	-----------------------

* Vaccino meningococcico

N: Numero di lattanti inclusi nell'analisi

n: numero di soggetti con influenza confermata in laboratorio

IC: Intervallo di Confidenza

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

Nello studio condotto in Sud Africa, l'efficacia del vaccino era più alta tra i lattanti di 8 settimane di età o più piccoli (85.8% [95% IC, da 38.3 a 98.4]) e diminuiva nel tempo; l'efficacia del vaccino era del 25,5% (95% IC, da -67,9 a 67,8) per i lattanti dalle 8 alle 16 settimane di età e del 30,4 (IC 95%, da -154,9 a 82,6) per i lattanti dalle 16 alle 24 settimane di età.

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

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

- **Bambini dai 6 ai 35 mesi di età (immunizzazione attiva):**

Uno studio randomizzato controllato con placebo è stato condotto in 4 continenti (Africa, Asia, America Latina e Europa) su 4 stagioni influenzali, in più di 5 400 bambini dai 6 ai 35 mesi di età che hanno ricevuto due dosi (0,5 mL) di Vaxigrip Tetra (N = 2 722), o placebo (N = 2 717) a distanza di 28 giorni, per valutare l'efficacia di Vaxigrip Tetra per la prevenzione della malattia influenzale confermata da test di laboratorio, causata da qualsiasi ceppo A e/o B e da ceppi vaccino-simili (determinati mediante sequenziamento).

La malattia influenzale, confermata da test di laboratorio è stata definita come malattia simil-influenzale (ILI) [caratterizzata dall'insorgenza di febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (che dura almeno 24 ore) contemporaneamente ad almeno uno dei seguenti sintomi: tosse, congestione nasale, rinorrea, faringite, otite, vomito o diarrea], confermata da laboratorio mediante reazione a catena della polimerasi-trascrittasi inversa (RT-PCR) e/o coltura virale.

Tabella 5: Tassi d'Attacco di Influenza ed efficacia di Vaxigrip Tetra rispetto alla malattia influenzale confermata da test di laboratorio nei bambini dai 6 ai 35 mesi di età

	Vaxigrip Tetra (N=2 584)		Placebo (N=2 591)		Efficacia
	n	Tasso di attacco di influenza (%)	n	Tasso d' attacco di influenza (%)	% (IC bilaterale al 95%)
Malattia influenzale confermata da test di laboratorio causata da:					
- Qualsiasi influenza di tipo A o B	122	4.72	255	9.84	52.03 (40.24; 61.66)
- Ceppi virali simili a quelli contenuti nel vaccino	26	1.01	85	3.28	69.33 (51.93; 81.03)

N: Numero di bambini analizzati (set completo)

n: numero di soggetti che soddisfano i punti elencati

IC: Intervallo di Confidenza

Inoltre, un'analisi complementare predefinita ha dimostrato che Vaxigrip Tetra ha prevenuto il 56,6% (95% IC: 37.0; 70.5) delle malattie influenzali severe confermate da test di laboratorio causate da qualsiasi ceppo, e il 71,7% (95% IC: 43.7; 86.9) delle malattie influenzali severe confermate da test di laboratorio causate da ceppi vaccino-simili. Inoltre, i soggetti che avevano ricevuto Vaxigrip Tetra avevano una probabilità inferiore

del 59,2% (95% IC: 44,4; 70,4) di avere una malattia influenzale che necessitava di cure mediche rispetto ai soggetti che avevano ricevuto placebo.

Le malattie influenzali severe confermate da test di laboratorio erano definite come ILI confermate mediante RT-PCR e/o coltura virale con almeno uno dei seguenti elementi:

- febbre $> 39,5^{\circ}\text{C}$ per soggetti di età inferiore a 24 mesi o $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ per soggetti con età ≥ 24 mesi,
- e/o almeno un sintomo di ILI significativo che impedisce l'attività quotidiana (tosse, congestione nasale, rinorrea, faringite, otite, vomito, diarrea),
- e/o uno dei seguenti eventi: otite media acuta, infezione acuta delle vie respiratorie inferiori (polmonite, bronchiolite, bronchite, laringotracheobronchite), ospedalizzazione.

- *Bambini dai 3 agli 8 anni di età (immunizzazione attiva):*

Sulla base delle risposte immunitarie di Vaxigrip Tetra osservate nei bambini dai 3 agli 8 anni di età, l'efficacia di Vaxigrip in questa popolazione è attesa essere almeno simile all'efficacia osservata nei bambini dai 6 ai 35 mesi di età (vedi sopra "*Bambini dai 6 ai 35 mesi di età (immunizzazione attiva)*") e di seguito "*Immunogenicità*").

Immunogenicità

Studi clinici condotti negli adulti dai 18 ai 60 anni di età, negli anziani di età superiore ai 60 anni, nei bambini dai 3 agli 8 anni di età ed in quelli dai 6 ai 35 mesi di età, hanno valutato la risposta immunitaria con Vaxigrip (TIV) e Vaxigrip Tetra (QIV) relativamente alla media geometrica del titolo anticorpale HAI (GMT) al giorno 21 (per gli adulti) e al giorno 28 (per i bambini), all'indice di sieroconversione HAI (aumento di 4 volte del titolo reciproco o passaggio da non rilevabile [<10] a un titolo reciproco ≥ 40), e al HAI GMTR (titoli post-/pre-vaccinazione).

Uno studio clinico condotto in adulti dai 18 ai 60 anni di età e nei bambini dai 9 ai 17 anni di età ha descritto la risposta immunitaria con Vaxigrip Tetra e Vaxigrip per HAI GMT al giorno 21. Un altro studio clinico condotto in bambini dai 9 ai 17 anni di età ha descritto la risposta immunitaria con Vaxigrip Tetra.

Uno studio clinico condotto su donne in stato di gravidanza ha descritto la risposta immunitaria di Vaxigrip Tetra e Vaxigrip per HAI GMT al 21° giorno, il tasso di sieroconversione HAI e il GMTR HAI dopo una dose somministrata durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza. In questo studio il trasferimento transplacentare è stato valutato utilizzando i GMT HAI del sangue materno, del sangue del cordone ombelicale e il rapporto sangue del cordone/sangue materno, al momento del parto.

Complessivamente Vaxigrip ha indotto una risposta immunitaria verso i 3 ceppi influenzali contenuti nel vaccino.

Nei bambini a partire dai 3 anni di età, negli adulti, comprese le donne in gravidanza, e negli anziani, Vaxigrip è risultato immunogeno quanto Vaxigrip Tetra per i ceppi in comune.

La persistenza degli anticorpi è stata valutata negli adulti, negli anziani e nei bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi. La durata dell'immunità post-vaccinale indotta è stata di almeno 12 mesi.

- *Adulti e soggetti anziani*

In uno studio clinico è stata descritta la risposta immunitaria in adulti di età compresa tra i 18 e i 60 anni e in anziani di età superiore ai 60 anni che hanno ricevuto una dose da 0,5 mL di Vaxigrip o Vaxigrip Tetra.

I risultati di immunogenicità con il metodo HAI negli adulti di età compresa tra i 18 e i 60 anni e negli anziani di età superiore ai 60 anni sono presentati nella Tabella 6.

Tabella 6: Risultati di immunogenicità in adulti dai 18 ai 60 anni di età e nei soggetti anziani di età superiore ai 60 anni, 21 giorni dopo la vaccinazione con Vaxigrip o Vaxigrip Tetra

	Adulti dai 18 ai 60 anni di età			Soggetti anziani di età superiore a 60 anni		
Ceppo dell'antigene	TIV Alternativo ^(a) (B Victoria) N=140	TIV Autorizzato ^(b) (B Yamagata) N=138	QIV N=832	TIV Alternativo ^(a) (B Victoria) N=138	TIV Autorizzato ^(b) (B Yamagata) N=137	QIV N=831
	GMT (95% IC)					
A (H1N1) ^{(c)(d)}	685 (587; 800)		608 (563; 657)		268 (228; 314)	219 (199; 241)
A (H3N2) ^(c)	629 (543; 728)		498 (459; 541)		410 (352; 476)	359 (329; 391)
B (Victoria)	735 (615; 879)	-	708 (661; 760)	301 (244; 372)	-	287 (265; 311)
B (Yamagata)	-	1735 (1490; 2 019)	1715 (1 607; 1 830)	-	697 (593; 820)	655 (611; 701)
	SC % ^(e) (95% IC)					
A (H1N1) ^{(c)(d)}	65.1 (59.2; 70.7)		64.1 (60.7; 67.4)		50.2 (44.1; 56.2)	45.6 (42.1; 49.0)
A (H3N2) ^(c)	73.4 (67.8; 78.5)		66.2 (62.9; 69.4)		48.5 (42.5; 54.6)	47.5 (44.1; 51.0)
B (Victoria)	70.0 (61.7; 77.4)	-	70.9 (67.7; 74.0)	43.5 (35.1; 52.2)	-	45.2 (41.8; 48.7)
B (Yamagata)	-	60.9 (52.2; 69.1)	63.7 (60.3; 67.0)	-	38.7 (30.5; 47.4)	42.7 (39.3; 46.2)
	GMTR ^(f) (95% IC)					
A (H1N1) ^{(c)(d)}	10.3 (8.35; 12.7)		9.77 (8.69; 11.0)		6.03 (4.93; 7.37)	4.94 (4.46; 5.47)
A (H3N2) ^(c)	14.9 (12.1; 18.4)		10.3 (9.15; 11.5)		5.79 (4.74; 7.06)	5.60 (5.02; 6.24)
B (Victoria)	11.4 (8.66; 15.0)	-	11.6 (10.4; 12.9)	4.60 (3.50; 6.05)	-	4.61 (4.18; 5.09)
B (Yamagata)	-	6.08 (4.79; 7.72)	7.35 (6.66; 8.12)	-	4.11 (3.19; 5.30)	4.11 (3.73; 4.52)

N: numero di soggetti con i dati disponibili per l'endpoint considerato

GMT: Media Geometrica del Titolo; CI: Intervallo di Confidenza

- b) a) TIV Alternativo contenente A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) e B/Brisbane/60/2008 (lineaggio Victoria)
TIV autorizzato per la stagione 2014-2015 contenente A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), e B/Massachusetts/2/2012 (lineaggio Yamagata)
c) Il gruppo aggregato TIV include i partecipanti vaccinati con TIV alternativo o TIV autorizzato, N=278 per gli adulti e N=275 per gli anziani.
d) N=833 per il gruppo QIV negli adulti; N=832 per il gruppo QIV nei soggetti anziani
e) SC: Sieroconversione o aumento significativo: per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione <10 (1/dil), proporzione di soggetti con un titolo post-vaccinazione ≥40 (1/dil) e per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione ≥10 (1/dil), proporzione di soggetti con un aumento ≥quattro volte dal titolo pre-vaccinazione a quello post-vaccinazione
f) GMTR: media geometrica dei rapporti dei titoli individuali (titoli post-/pre-vaccinazione)

- Donne in gravidanza e trasferimento transplacentare

In uno studio clinico, un totale di 116 donne in gravidanza ha ricevuto Vaxigrip e 230 donne in gravidanza hanno ricevuto Vaxigrip Tetra durante il secondo o il terzo trimestre di gravidanza (da 20 a 32 settimane di gravidanza).

I risultati di immunogenicità con metodo HAI nelle donne in gravidanza 21 giorni dopo la vaccinazione con Vaxigrip o Vaxigrip Tetra sono riportati nella Tabella 7.

Tabella 7: Risultati di immunogenicità con il metodo HAI in donne in gravidanza, 21 giorni dopo la vaccinazione con Vaxigrip o Vaxigrip Tetra

Ceppo dell'antigene	TIV (B Victoria) N=109	QIV N=216
	GMT (95% IC)	
A (H1N1)*	638 (529; 769)	525 (466; 592)
A (H3N2)*	369 (283; 483)	341 (286; 407)
B1 (Victoria)*	697 (569; 855)	568 (496; 651)
B2 (Yamagata)*	-	993 (870; 1 134)
	Aumento ≥4-volte n (%) ^(a)	
A (H1N1)*	41.3 (31.9; 51.1)	38.0 (31.5; 44.8)
A (H3N2)*	62.4 (52.6; 71.5)	59.3 (52.4; 65.9)
B1 (Victoria)*	60.6 (50.7; 69.8)	61.1 (54.3; 67.7)
B2 (Yamagata)*	-	59.7 (52.9; 66.3)
	GMTR (95% CI) ^(b)	
A (H1N1)*	5.26 (3.66; 7.55)	3.81 (3.11; 4.66)
A (H3N2)*	9.23 (6.56; 13.0)	8.63 (6.85; 10.9)
B1 (Victoria)*	9.62 (6.89; 13.4)	8.48 (6.81; 10.6)
B2 (Yamagata)*	-	6.26 (5.12; 7.65)

N: numero di soggetti con i dati disponibili per l'endpoint considerato

GMT: Media Geometrica del Titolo; CI: Intervallo di Confidenza

*A/H1N1: A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-ceppo equivalente; A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-ceppo equivalente;

B1: B/Brisbane/60/2008-ceppo equivalente (lineaggio B/Victoria); questo ceppo è stato incluso nella composizione del TIV;

B2: B/Phuket/3073/2013 - ceppo equivalente (lineaggio B/Yamagata); questo ceppo non è stato incluso nella composizione del TIV.

(a) SC: Sieroconversione o aumento significativo: per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione <10 (1/dil), proporzione di soggetti con un titolo post-vaccinazione ≥40 (1/dil) e per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione ≥10 (1/dil), proporzione di soggetti con un aumento ≥4 volte dal titolo pre-vaccinazione a quello post-vaccinazione.

(b) GMTR: media geometrica dei rapporti dei titoli individuali (titoli post-/pre-vaccinazione)

La valutazione descrittiva di immunogenicità con metodo HAI, al parto, valutata su campione ematico materno (BL03M), su campione da sangue del cordone ombelicale (BL03B) e del trasferimento transplacentare (BL03B/ BL03M) è presentata in Tabella 8.

Tabella 8: Valutazione descrittiva dell'immunogenicità con il metodo HAI di Vaxigrip o Vaxigrip Tetra, al momento del parto

Ceppo dell'antigene	TIV (B Victoria) N=89	QIV N=178
BL03M (Sangue materno) GMT (95% IC)		
A (H1N1)*	411 (332; 507)	304 (265; 349)
A (H3N2)*	186 (137; 250)	178 (146; 218)
B1 (Victoria)*	371 (299; 461)	290 (247; 341)
B2 (Yamagata)*	-	547 (463; 646)
BL03B (Sangue cordonale) GMT (95% IC)		
A (H1N1)*	751 (605; 932)	576 (492; 675)
A (H3N2)*	324 (232; 452)	305 (246; 379)
B1 (Victoria)*	608 (479; 772)	444 (372; 530)
B2 (Yamagata)*	-	921 (772; 1 099)
Trasferimento transplacentare: BL03B/BL03M** GMT (95% IC)		
A (H1N1)*	1.83 (1.64; 2.04)	1.89 (1.72; 2.08)
A (H3N2)*	1.75 (1.55; 1.97)	1.71 (1.56; 1.87)
B1 (Victoria)*	1.64 (1.46; 1.85)	1.53 (1.37; 1.71)
B2 (Yamagata)*	-	1.69 (1.54; 1.85)

N: numero di soggetti con dati disponibili per l'endpoint considerato: donne che hanno ricevuto QIV o TIV, partorito almeno 2 settimane dopo l'iniezione e con sangue cordonale e materno disponibili al momento del parto.

GMT: Media Geometrica del Titolo; CI: Intervallo di Confidenza

*A/H1N1: A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-virus equivalente; A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-virus equivalente;

B1: B/Brisbane/60/2008-virus equivalente (lineaggio B/Victoria): questo ceppo è stato incluso nella composizione del TIV;

B2: B/Phuket/3073/2013-virus equivalente (lineaggio B/Yamagata): questo ceppo non è stato incluso nella composizione del TIV.

** Se una madre ha X bambini, i suoi valori di titolo sono contati X volte.

Al momento del parto, il livello più elevato di anticorpi nel campione del cordone ombelicale rispetto al campione materno è coerente con il trasferimento transplacentare di anticorpi dalla madre al neonato in seguito alla vaccinazione con Vaxigrip o Vaxigrip Tetra di donne durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza.

Questi dati sono coerenti con la protezione passiva dimostrata nei lattanti dalla nascita fino a circa 6 mesi di età in seguito alla vaccinazione di donne durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza con Vaxigrip in studi condotti in Mali, Nepal e Sudafrica (vedere sottosezione Efficacia).

- *Popolazione pediatrica*

- **Bambini dai 9 ai 17 anni di età**

In un totale di 55 bambini dai 9 ai 17 anni di età che hanno ricevuto una dose di Vaxigrip e 429 che hanno ricevuto una dose di Vaxigrip Tetra, la risposta immunitaria contro i ceppi contenuti nel vaccino è stata simile alla risposta immunitaria indotta negli adulti dai 18 ai 60 anni di età.

- **Bambini dai 3 agli 8 anni di età**

In uno studio clinico è stata descritta la risposta immunitaria in bambini tra i 3 e gli 8 anni di età che hanno ricevuto una o due dosi da 0,5 mL di Vaxigrip o Vaxigrip Tetra, a seconda della loro storia precedente di vaccinazione contro l'influenza.

I bambini che hanno ricevuto una o due dosi di Vaxigrip o Vaxigrip Tetra hanno presentato una risposta immunitaria simile dopo l'ultima dose della rispettiva schedula.

I risultati dell'immunogenicità con il metodo HAI, 28 giorni dopo la somministrazione dell'ultima iniezione, sono presentati nella Tabella 9.

- *Bambini da 6 mesi a 35 mesi di età*

In uno studio clinico è stata descritta la risposta immunitaria in bambini tra 6 e 35 mesi di età che hanno ricevuto due dosi da 0,5 mL di Vaxigrip o Vaxigrip Tetra.

I risultati dell'immunogenicità con il metodo HAI, 28 giorni dopo il ricevimento dell'ultima iniezione, sono presentati nella Tabella 9.

Tabella 9: Risultati di immunogenicità in bambini tra 6 mesi e 35 mesi di età e tra i 3 e gli 8 anni di età, 28 giorni dopo l'ultima iniezione di Vaxigrip o Vaxigrip Tetra

	Bambini 6-35 mesi di età			Bambini 3-8 anni di età		
Ceppo dell'antigene	TIV Alternativo (a) (B Victoria) N=172	TIV Autorizzato (b) (c) (B Yamagata) N=178	QIV N=341	TIV Alternativo (a) (B Victoria) N=176	TIV Autorizzato (b) (B Yamagata) N=168	QIV N=863
	GMT (95% IC)					
A (H1N1) (d)	637 (500; 812)	628 (504; 781)	641 (547; 752)	1 141 (1 006; 1 295)		971 (896; 1 052)
A (H3N2) (d)	1 021 (824; 1 266)	994 (807; 1 224)	1 071 (925; 1 241)	1 746 (1 551; 1 964)		1 568 (1 451; 1 695)
B (Victoria) (e)	835 (691; 1 008)	-	623 (550; 706)	1 120 (921; 1 361)	-	1 050 (956; 1 154)
B (Yamagata) (f) (g)	-	1 009 (850; 1 198)	1 010 (885; 1 153)	-	1 211 (1 003; 1 462)	1 173 (1 078; 1 276)
	SC % (h) (95% IC)					
A (H1N1) (d)	87.2 (81.3; 91.8)	90.4 (85.1; 94.3)	90.3 (86.7; 93.2)	65.7 (60.4; 70.7)		65.7 (62.4; 68.9)
A (H3N2) (d)	88.4 (82.6; 92.8)	87.6 (81.9; 92.1)	90.3 (86.7; 93.2)	67.7 (62.5; 72.6)		64.8 (61.5; 68.0)
B (Victoria) (e)	99.4 (96.8; 100.0)	-	98.8 (97.0; 99.7)	90.3 (85.0; 94.3)	-	84.8 (82.3; 87.2)
B (Yamagata) (f) (g)	-	99.4 (96.9; 100.0)	96.8 (94.3; 98.4)	-	89.9 (84.3; 94.0)	88.5 (86.2; 90.6)
	GMTR (i) (95% IC)					
A (H1N1) (d)	35.3 (27.4; 45.5)	40.6 (32.6; 50.5)	36.6 (30.8; 43.6)	7.65 (6.54; 8.95)		6.86 (6.24; 7.53)
A (H3N2) (d)	44.1 (33.1; 58.7)	37.1 (28.3; 48.6)	42.6 (35.1; 51.7)	7.61 (6.69; 9.05)		7.49 (6.72; 8.35)
B (Victoria) (e)	114 (94.4; 138)	-	100 (88.9; 114)	17.8 (14.5; 22.0)	-	17.1 (15.5; 18.8)
B (Yamagata) (f) (g)	-	111 (91.3; 135)	93.9 (79.5; 111)	-	30.4 (23.8; 38.4)	25.3 (22.8; 28.2)

N: numero di soggetti con i dati disponibili per l'endpoint considerato

GMT: Media Geometrica del Titolo; CI: Intervallo di Confidenza

a) TIV Alternativo contenente A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) e B/Brisbane/60/2008 (lineaggio Victoria)

b) TIV autorizzato per la stagione 2014-2015 contenente A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), e B/Massachusetts/2/2012 (lineaggio Yamagata)

c) Dose di 0,5mL nei bambini di 6-35 mesi di età

d) Per i bambini di 3-8 anni di età: il gruppo aggregato TIV include partecipanti vaccinati con TIV alternativo o TIV autorizzato, N=344

e) N=169 per il gruppo TIV (B Yamagata) nei bambini di 3-8 anni di età

f) N=862 per il gruppo QIV nei bambini di 3-8 anni di età

g) Per il gruppo TIV alternativo (B Victoria): N=171 per i bambini di 6-35 mesi di età; N=175 per i bambini di 3-8 anni di età

h) SC: Sieroconversione o aumento significativo: per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione <10 (1/dil), proporzione di soggetti con un titolo post-vaccinazione ≥40 (1/dil) e per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione ≥10 (1/dil), proporzione di soggetti con un aumento ≥quattro volte dal titolo pre-vaccinazione a quello post-vaccinazione

i) GMTR: media geometrica dei rapporti dei titoli individuali (titoli post-/pre-vaccinazione)

Questi dati di immunogenicità forniscono informazioni di supporto in aggiunta ai dati di efficacia disponibili in bambini tra i 6 e i 35 mesi di età (vedere paragrafo Efficacia).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Non applicabile.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati ottenuti negli animali con Vaxigrip Tetra (60 µg di quantità totale di HA/dose) possono essere estrapolati a Vaxigrip (45 µg di quantità totale di HA/dose): questi dati non hanno rivelato alcun risultato inatteso e nessuna tossicità per gli organi bersaglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Soluzione tampone:

- sodio cloruro
- potassio cloruro
- sodio fosfato dibasico diidrato
- potassio diidrogeno fosfato
- acqua per preparazioni iniettabili

6.2. Incompatibilità

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

6.3. Periodo di validità

1 anno

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Vaxigrip rimane stabile per 72 ore fino a 25°C ±2°C. Questa non è una condizione di conservazione raccomandata, ma ha lo scopo di fornire indicazioni agli operatori sanitari solo in caso di escursione termica temporanea.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

0,5 mL di sospensione in siringa preriempita (vetro di tipo I) con ago presaldato, dotata di un tappo a stantuffo (elastomero bromobutilico) – confezioni da 1 o 10.

0,5 mL di sospensione in siringa preriempita (vetro di tipo I) dotata di un tappo a stantuffo (elastomero bromobutilico) e cappuccio di protezione:

- Confezione da 1 o 10 siringa/he preriempita/e senza ago/hi
- Confezione da 1 o 10 siringa/he preriempita/e con ago/hi separato/i (acciaio inossidabile)
- Confezione da 1 o 10 siringa/he preriempita/e con ago/hi separato/i (acciaio inossidabile) con protezione di sicurezza (polycarbonato)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il vaccino deve essere portato a temperatura ambiente prima dell'uso.

Agitare prima dell'uso.

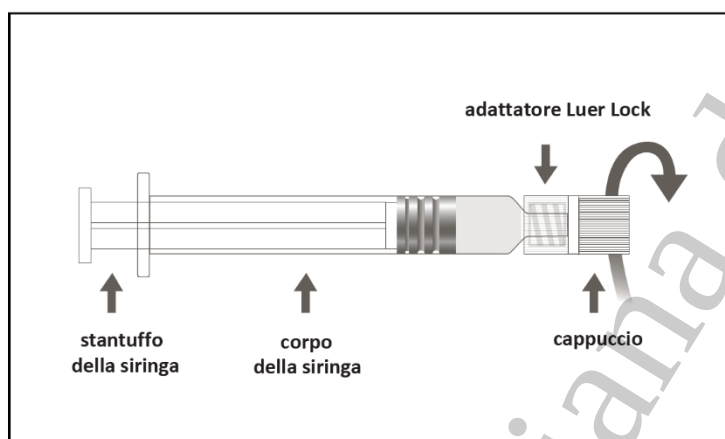
Preparazione per la somministrazione

La siringa con la sospensione iniettabile deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione. In caso di particelle estranee nella sospensione, perdite, attivazione prematura dello stantuffo o sigillo difettoso della punta, gettare la siringa preriempita.

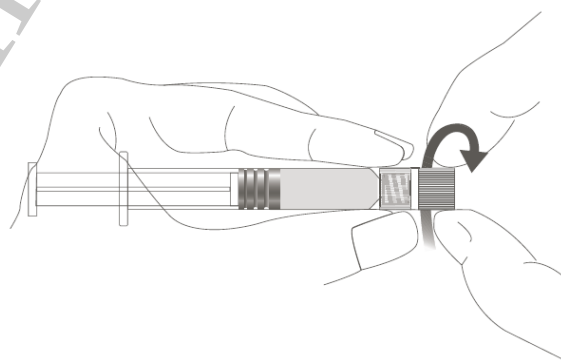
La siringa è esclusivamente monouso e non deve essere riutilizzata.

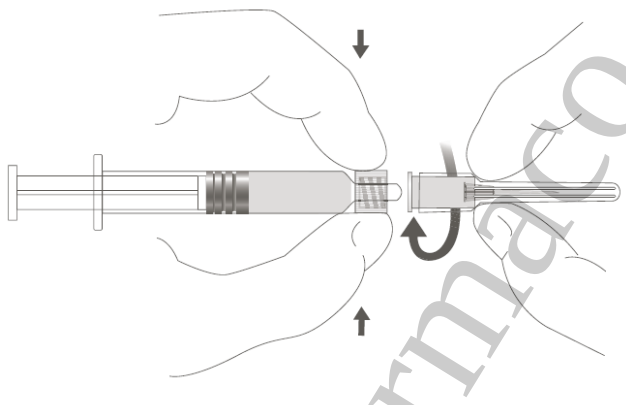
Istruzioni per l'uso della siringa preriempita Luer Lock:

Figura A: siringa Luer Lock con cappuccio a punta rigida



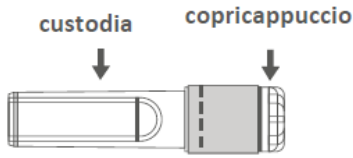
Passaggio 1: Tenendo l'adattatore Luer Lock in una mano (evitare di tenere lo stantuffo o il corpo della siringa), svitare il cappuccio della punta ruotandolo.



Passaggio 2: Per collegare l'ago alla siringa, ruotare delicatamente l'ago nell'adattatore Luer Lock della siringa finché non si avverte una leggera resistenza.	
--	--

<Istruzioni per l'uso dell'ago di sicurezza con siringa preriempita con Luer Lock:

Seguire i passaggi 1 e 2 sopra per preparare la siringa Luer Lock e l'ago per il collegamento.

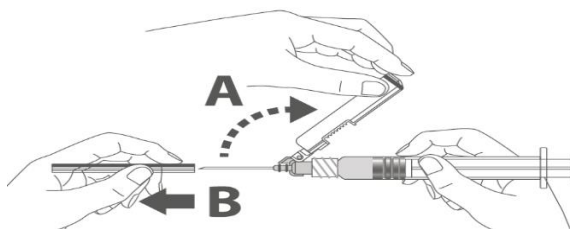
Figura B: Ago di sicurezza (all'interno della custodia)	Figura C: Componenti dell'ago di sicurezza (predisposti per l'uso)
	

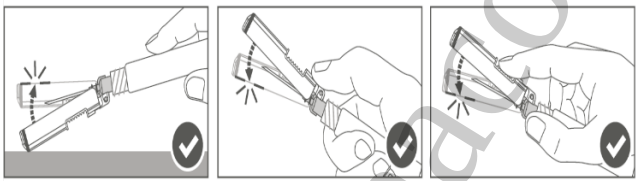
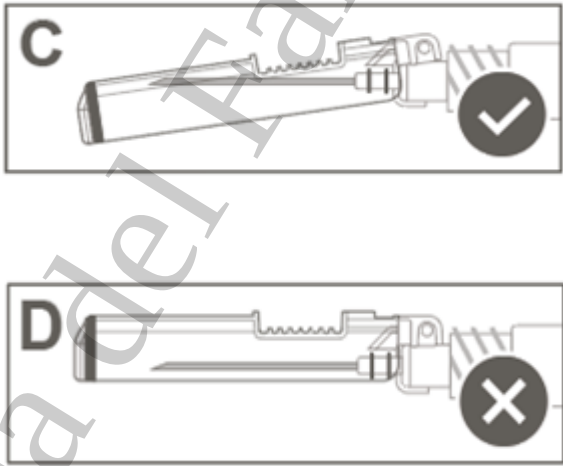
Passaggio 3: Estrarre l'ago di sicurezza dalla custodia. L'ago è coperto dalla protezione di sicurezza e dal copriago.

Passaggio 4:

A: Allontanare la protezione di sicurezza dall'ago e dirigerlo verso il corpo della siringa secondo l'angolo mostrato.

B: Estrarre il copriago.



Passaggio 5: Al termine dell'iniezione, bloccare (attivare) la protezione di sicurezza utilizzando una delle tre (3) tecniche illustrate di attivazione con una sola mano: superficie, pollice o dito. Nota: l'attivazione è verificata da un "click" acustico e/o tattile.	
Passaggio 6: Ispezionare visivamente l'attivazione della protezione di sicurezza. La protezione di sicurezza deve essere completamente chiusa (attivata) come mostrato nell'Immagine C. L'Immagine D indica che la protezione di sicurezza NON è completamente chiusa (non attivata).	
Attenzione: Non tentare di sbloccare (disattivare) il dispositivo di sicurezza forzando l'ago fuori dalla protezione di sicurezza.>	

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
Bp 35
94250 Gentilly
Francia

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

051670014- " Sospensione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa da 0,5 mL in vetro con sistema luer lock con ago
051670026- " Sospensione iniettabile in siringa preriempita" 10 siringhe da 0,5 mL in vetro con sistema luer lock con ago
051670038- " Sospensione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa da 0,5 mL in vetro con sistema luer lock senza ago
051670040- " Sospensione iniettabile in siringa preriempita" 10 siringhe da 0,5 mL in vetro con sistema luer lock senza ago
051670053- " Sospensione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa da 0,5 mL in vetro con sistema luer lock con ago separato
051670065- " Sospensione iniettabile in siringa preriempita" 10 siringhe da 0,5 mL in vetro con sistema luer lock con ago separato
051670077- " Sospensione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa da 0,5 mL in vetro con sistema luer lock con ago di sicurezza
051670089- " Sospensione iniettabile in siringa preriempita" 10 siringhe da 0,5 mL in vetro con sistema luer lock con ago di sicurezza

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28/01/2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO