

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Focetria sospensione iniettabile in siringa preriempita

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

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

analogo al ceppo A/California/7/2009 (H1N1)v (X-181) 7,5 microgrammi\*\* per dose da 0,5 ml

\* propagato su uova

\*\* microgrammi di emoagglutinina.

Adiuvante MF59C.1 contenente:

squalene	9,75 milligrammi
polisorbato 80	1,175 milligrammi
sorbitan trioleato	1,175 milligrammi

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

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 (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). Il vaccino influenzale pandemico deve essere utilizzato in conformità alle Linee Guida ufficiali.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Le raccomandazioni del dosaggio prendono in considerazione i dati disponibili dagli studi clinici in corso in soggetti sani, la maggior parte dei quali ha ricevuto una dose singola di Focetria (H1N1) e da studi clinici in soggetti sani che hanno ricevuto due dosi di una versione di Focetria contenente emoagglutinina derivante da A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Per alcune fasce di età ci sono dati limitati (adulti sopra i 60 anni) o non ci sono dati (bambini al di sotto di 6 mesi) con una o entrambe le versioni di Focetria, come descritto nei paragrafi 4.8 e 5.1.

Posologia

#### Adulti (18-60 anni):

Una dose di 0,5 ml ad una data prescelta.

I dati sull'immunogenicità ottenuti tre settimane dopo la somministrazione di Focetria (H1N1) negli studi clinici suggeriscono che una singola dose può essere sufficiente.  
Se viene somministrata una seconda dose, deve trascorrere un intervallo di almeno tre settimane fra la prima e la seconda dose.

Anziani (>60 anni):

Una dose di 0,5 ml ad una data prescelta.

Una seconda dose di vaccino deve essere somministrata dopo un intervallo di almeno tre settimane.  
Vedere il paragrafo 5.1.

Bambini ed adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni:

Una dose di 0,5 ml ad una data prescelta.

I dati sull'immunogenicità ottenuti tre settimane dopo la somministrazione di Focetria negli studi clinici suggeriscono che una singola dose può essere sufficiente.

Se viene somministrata una seconda dose, deve trascorrere un intervallo di almeno tre settimane fra la prima e la seconda dose.

Bambini di età compresa tra 3 e 8 anni:

Una dose di 0,5 ml ad una data prescelta.

I dati preliminari sull'immunogenicità ottenuti in un numero limitato di bambini indicano la presenza di un'ulteriore risposta immunitaria a una seconda dose di 0,5 ml somministrata dopo un intervallo di tre settimane.

L'uso di una seconda dose deve tener conto delle informazioni fornite nel paragrafo 5.1.

Bambini di età compresa tra 6 mesi e 35 mesi:

Una dose di 0,5 ml ad una data prescelta.

Deve essere somministrata una seconda dose di vaccino dopo un intervallo di almeno 3 settimane.

Bambini di età inferiore a 6 mesi:

La vaccinazione di soggetti appartenenti a questa fascia di età non viene attualmente raccomandata.

I pazienti cui viene somministrata una prima dose di Focetria devono completare il ciclo di vaccinazione con Focetria (vedere il paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere eseguita tramite iniezione intramuscolare preferibilmente nel muscolo deltoide o nella parte anterolaterale della coscia (a seconda della massa muscolare).

### **4.3 Controindicazioni**

Precedente reazione anafilattica (con pericolo di vita) ad uno qualsiasi dei componenti di questo vaccino o a residui in tracce (proteine di uova e di pollo, ovalbumina, kanamicina e neomicina solfato, formaldeide e cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB)). Nel caso la vaccinazione venga ritenuta necessaria devono essere immediatamente disponibili le attrezzature per la rianimazione in caso di necessità.

Vedere il paragrafo 4.4 riguardo alle Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

È necessario prestare attenzione in caso di somministrazione del vaccino a soggetti con ipersensibilità nota (reazioni diverse dall'anafilassi) al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti e a residui (proteine di uova, di pollo, ovalbumina, kanamicina e neomicina solfato, formaldeide e cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB)).

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 grave affezione febbrile o infezione acuta.

Focetria non deve essere somministrato per alcuna ragione per via intravascolare.

Non sono attualmente disponibili dati sull'uso di Focetria per via sottocutanea. È pertanto necessario che gli operatori sanitari valutino i benefici ed i potenziali rischi della somministrazione del vaccino ad individui con trombocitopenia o disturbi ematici che potrebbero controindicare la somministrazione per via intramuscolare, a meno che il potenziale beneficio non sia maggiore del rischio di un'emorragia.

Nei pazienti con immunosoppressione endogena o iatrogena la risposta anticorpale può essere insufficiente.

È possibile che una risposta protettiva non venga prodotta in tutti i vaccinand (vedere paragrafo 5.1).

Nel caso in cui venga somministrata una seconda dose, si deve tener presente che non sono disponibili dati sulla sicurezza, l'immunogenicità o l'efficacia a supporto dell'intercambiabilità tra Focetria e altri vaccini pandemici H1N1.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Dati relativi alla somministrazione concomitante di Focetria (H1N1) con un vaccino antinfluenzale stagionale subunità non adiuvato negli adulti sani di età compresa fra 18 e 60 anni non hanno evidenziato alcuna interferenza nella risposta immunitaria nei confronti di Focetria. La risposta immunitaria agli antigeni stagionali è stata soddisfacente.

La somministrazione concomitante non è stata associata ad una più elevata incidenza di reazioni locali o sistemiche in confronto alla somministrazione di Focetria da solo.

Lo stesso studio ha dimostrato che la precedente somministrazione di vaccini influenzali stagionali adiuvati o non adiuvati in adulti ed anziani non interferisce con la risposta immunitaria di Focetria. Pertanto i dati indicano che Focetria può essere somministrato in concomitanza con vaccini influenzali stagionali non adiuvati (con iniezioni in arti differenti).

Non sono disponibili dati sulla somministrazione di Focetria contemporaneamente ad altri vaccini.

Se viene considerata la cosomministrazione con un altro vaccino, l'immunizzazione deve essere eseguita in arti differenti. Va notato che le reazioni avverse possono essere potenziate.

Dopo la vaccinazione anti-influenzale è possibile ottenere risultati falsi positivi in test sierologici con il metodo ELISA per il rilevamento di anticorpi contro il virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1), il virus dell'epatite C e soprattutto HTLV-1. In questi casi, il metodo Western Blot risulta negativo. Questi risultati falsi positivi transitori potrebbero essere dovuti alla risposta IgM indotta dal vaccino.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Non sono attualmente disponibili dati sull'uso di Focetria durante la gravidanza. Dati relativi a donne in gravidanza vaccinate con diversi vaccini stagionali non adiuvati inattivati non indicano malformazioni o tossicità fetale o neonatale.

Uno studio condotto su animali con il vaccino mock-up H5N1 non ha indicato alcuna tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'uso di Focetria può essere considerato durante la gravidanza se ritenuto necessario, tenendo presenti le raccomandazioni ufficiali.

Focetria può essere somministrato in donne che allattano.

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

Alcuni effetti elencati al paragrafo 4.8. "Effetti indesiderati" possono alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

- Studi clinici

Le reazioni avverse riportate sono elencate secondo la seguente frequenza:

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

Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ),

Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ),

Molto raro ( $< 1/10.000$ ).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

##### Adulti e anziani

In uno studio clinico in corso è stata somministrata una dose di vaccino pandemico Focetria (H1N1) da 7,5 µg a 134 adulti e 123 anziani. Il profilo di sicurezza di Focetria era simile a quello dei vaccini mock-up H5N1. La maggior parte delle reazioni è stata di lieve entità e di breve durata. L'incidenza dei sintomi osservati nei soggetti di età superiore ai 60 anni di età è stata generalmente inferiore all'incidenza riscontrata nella popolazione di età compresa tra i 18 e i 60 anni.

Molto comune: dolore, indurimento ed eritema, mialgia, cefalea, sudorazione e affaticamento.

In studi clinici condotti con formulazioni differenti (H5N3, H9N2 e H5N1), il vaccino mock-up è stato somministrato a circa 3.400 soggetti.

La maggior parte delle reazioni è stata di entità lieve, di breve durata e qualitativamente simile alle reazioni indotte da vaccini influenzali stagionali convenzionali. Si ritiene comunemente che, in confronto con i vaccini influenzali convenzionali non adiuvati, l'effetto dell'adiuvante, responsabile della maggiore immunogenicità, sia associato ad una frequenza leggermente maggiore di reazioni locali (soprattutto lieve dolore). Dopo la seconda vaccinazione si sono verificate meno reazioni che dopo la prima vaccinazione.

Le reazioni avverse osservate in studi clinici con il vaccino mock-up sono riportate di seguito (vedere paragrafo 5.1 per ulteriori informazioni sui vaccini mock-up e su Focetria).

L'incidenza dei sintomi osservati nei soggetti di età superiore ai 60 anni è stata inferiore all'incidenza riscontrata nella popolazione di età compresa tra i 18 e i 60 anni.

##### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Raro: convulsioni

##### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: sudorazione

Non comune: orticaria

Raro: gonfiore agli occhi

##### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune: mialgia

Comune: artralgia

##### Patologie gastrointestinali

Comune: nausea

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: gonfiore nella sede d'iniezione, dolore della sede d'iniezione, indurimento della sede d'iniezione, arrossamento della sede d'iniezione, affaticamento, malessere e brividi

Comune: ecchimosi nella sede d'iniezione e febbre

Non comune: sindrome simil-influenzale

Raro: anafilassi

Le reazioni comuni scompaiono generalmente entro 1-2 giorni senza trattamento.

#### Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 mesi e 17 anni

##### Studi Clinici con Focetria (H1N1)

I dati preliminari di sicurezza dopo la prima dose in bambini ed adolescenti suggeriscono un profilo di sicurezza comparabile a quello riportato per il vaccino mock up contenente H5N1.

I dati preliminari ottenuti in 95 bambini ed adolescenti di 9-17 anni a cui è stata somministrata la formulazione da 7,5 µg hanno dimostrato che il 67% dei soggetti aveva riportato almeno una reazione avversa di qualunque tipo durante la settimana successiva alla prima vaccinazione, il 60% dei soggetti aveva riportato reazioni locali alla sede di iniezione e il 38% dei soggetti aveva riportato reazioni sistemiche. I dati ottenuti in 87 bambini di età compresa tra 3 e 8 anni a cui è stata somministrata la formulazione da 7,5 µg hanno dimostrato che il 67% dei soggetti aveva riportato almeno una reazione avversa di qualunque tipo durante la settimana successiva alla prima vaccinazione, il 56% dei soggetti aveva riportato reazioni locali alla sede di iniezione e il 34% dei soggetti aveva riportato reazioni sistemiche.

Reazioni molto comuni riportate in bambini e adolescenti di età compresa tra 3 e 17 anni: dolore, indurimento ed eritema, malessere, mialgia, cefalea, e affaticamento.

Sono stati riportati eventi febbrili ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) nel 2% dei soggetti di età compresa tra 9 e 17 anni e nel 5% dei pazienti di età compresa tra 3 e 8 anni. Nessuno di questi soggetti ha avuto eventi febbrili con temperature  $\geq 40^{\circ}\text{C}$ .

I dati relativi a bambini e adolescenti di età compresa tra 3 e 17 anni suggeriscono un lieve decremento nella reattogenicità dopo la seconda dose, senza alcun aumento nelle percentuali di febbre.

##### Studi clinici con il vaccino mock-up H5N1

È stato condotto un trial clinico con un vaccino H5N1 combinato con l'adiuvante MF59C.1 su 471 bambini di età compresa tra 6 mesi e 17 anni. Sono state somministrate due dosi di vaccino contenente H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) con 7,5 µg di emoagglutinina [HA]/dose con adiuvante MF59C.1 ad un intervallo di tre settimane. È stato inoltre valutato l'effetto di una dose booster somministrata 12 mesi dopo la seconda dose.

La reattogenicità sia locale che sistemica è stata monitorata nella settimana seguente la somministrazione del vaccino. Le reazioni locali sono risultate più frequenti nelle somministrazioni successive alla prima, in ogni fascia di età.

La maggioranza delle reazioni sistemiche si è verificata entro 3 giorni dalla vaccinazione ed è risultata di natura transitoria e di gravità da lieve a moderata.

In queste fasce di età, la frequenza delle reazioni per ogni dosaggio è risultata maggiore rispetto a quella riscontrata in adulti ed anziani. È stata inoltre osservata una frequenza maggiore di eventi febbrili  $> 39,0^{\circ}\text{C}$ .

Gli eventi avversi sistemici molto comuni riportati nella fascia di età compresa tra 6 e 35 mesi per dosaggio sono risultati irritabilità, pianti insoliti, sonnolenza, diarrea e cambiamenti nelle abitudini alimentari. Gli eventi molto comuni riscontrati nei bambini comprendono cefalea e fatica. Negli adolescenti, gli eventi molto comuni sono malessere, mialgia, cefalea, fatica, sudorazione, nausea e brividi.

Le percentuali di soggetti con reazioni spontanee o indotte vengono riportate di seguito.

	<b>Iniezione 1</b>	<b>Iniezione 2</b>
<b>Bambini (da 6 a 35 mesi)</b>	<b>N=145</b>	<b>N=138</b>
Locali	47%	46%
Sistemiche	59%	51%
Eventi febbrili $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Altri eventi avversi	54%	49%
<b>Bambini (da 3 a 8 anni)</b>	<b>N=96</b>	<b>N=93</b>
Locali	66%	58%
Sistemiche	32%	33%
Eventi febbrili $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Altri eventi avversi	36%	31%
<b>Adolescenti (da 9 a 17 anni)</b>	<b>N=93</b>	<b>N=91</b>
Locali	81%	70%
Sistemiche	69%	52%
Eventi febbrili $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Altri eventi avversi	30%	27%

- Sorveglianza post-marketing

Focetria (H1N1)

Oltre alle reazioni avverse riportate negli studi clinici, durante l'esperienza post-marketing con Focetria H1N1 sono state segnalate le seguenti reazioni avverse:

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni cutanee generalizzate comprendenti prurito, orticaria o rash non specificato, angioedema.

Patologie gastrointestinali

Patologie gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea.

Patologie del sistema nervoso

Cefalea, vertigini, sonnolenza, sincope. Patologie neurologiche quali nevralgia, parestesia, convulsioni e neurite.

Patologie del sistema immunitario

Reazioni allergiche, anafilassi compresa dispnea, broncospasmo, edema laringeo, in rari casi portando a shock.

Inoltre, nell'ambito della sorveglianza post-marketing di vaccini trivalenti stagionali in tutte le fasce di età e di vaccini trivalenti stagionali adiuvati con MF59 e con composizione simile a quella di Focetria (antigene di superficie, inattivato, adiuvato con MF59C.1) autorizzati per la somministrazione in soggetti anziani di età superiore ai 65 anni sono stati osservati i seguenti eventi avversi:

Raro:

Trombocitopenia transitoria.

Molto raro:

Vasculite con transitorio coinvolgimento renale ed eritema multiforme essudativo.  
Disturbi neurologici, come encefalomyelite e sindrome di Guillain Barré.

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino influenzale, codice ATC: J07BB02

Questo medicinale è stato autorizzato in “Circostanze eccezionali”.

L’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) revisionerà regolarmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile e questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

I vaccini mock-up 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 naive. I dati ottenuti con un vaccino mock-up saranno di sostegno alla strategia di vaccinazione che verosimilmente sarà applicata al vaccino pandemico: i dati sull’immunogenicità, la sicurezza e la reattogenicità cliniche ottenuti con i vaccini mock-up sono rilevanti per i vaccini pandemici.

Gli studi clinici con Focetria (H1N1) attualmente forniscono:

- Dati disponibili sulla sicurezza ed immunogenicità ottenuti dopo la somministrazione di una o due dosi di Focetria (H1N1) in bambini ed adolescenti sani di 3-17 anni ed in adulti sani, compresi gli anziani.

Gli studi clinici nei quali è stata somministrata una versione di Focetria contenente emoagglutinina derivante da A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) al giorno 1 e giorno 22 forniscono:

- Dati di sicurezza ed immunogenicità in bambini ed adolescenti sani di età compresa fra 6 mesi e 17 anni, ed in adulti, compresi gli anziani.

### Risposta immunitaria a Focetria (H1N1)

- Studi condotti su adulti e anziani

I risultati di immunogenicità con una singola dose di vaccino pandemico Focetria (H1N1) da 7,5 µg ricavati dallo studio clinico in corso su adulti e anziani sono riportati di seguito.

Il tasso di sieroprotezione\*, il tasso di sieroconversione\* e il fattore di sieroconversione\*\* degli anticorpi anti-HA verso il ceppo A/H1N1 in soggetti adulti e anziani, determinati tramite test HI dopo una singola dose da 7,5 µg di Focetria, sono stati i seguenti:

Anticorpo anti-HA	adulti (18-60 anni)		anziani (>60 anni)	
	totale N=132	sieronegativi al basale N = 50	totale N=122	sieronegativi al basale N = 27
tasso di sieroprotezione (giorno 22)	96% (IC 95%: 91- 99)	98 % (IC 95%: 89- 100)	72% (IC 95%: 63- 80)	56% (IC 95%: 35- 75)
GMR (dal giorno 22)	18 (IC 95%: 13-24)	65 (IC 95%: 41-	4 (IC 95%: 3,12 - 5,13)	9,58 (IC 95%: 5,86- 16)

al giorno 1)		103)		
sieroconversione o aumento significativo (giorno 22)	88% (IC 95%: 81-93)	98% (IC 95%: 89-100)	43% (IC 95%: 34-52)	56% (IC 95%: 35-75)

\* determinato tramite test HI

\*\* rapporti delle medie geometriche di HI

Negli anziani, la percentuale di soggetti sieronegativi che erano sieroprotetti in seguito a una dose di Focetria era pari al 56%, mentre il 77% dei soggetti sieropositivi ha evidenziato sieroprotezione. Il tasso di sieroconversione nei soggetti sieropositivi era pari al 39%.

- Studi condotti su bambini

Il tasso di sieroprotezione\*, il tasso di sieroconversione\* e il fattore di sieroconversione\*\* degli anticorpi anti-HA verso il ceppo H1N1 nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni, determinati dal test HI dopo una singola dose da 7,5 µg di Focetria, sono stati i seguenti:

Anticorpi anti-HA	Bambini e adolescenti (9-17 anni)	
	Totale N=94 <sup>^</sup>	sieronegativi al basale N=54
tasso di sieroprotezione (giorno 22)	97% (IC 95%: 91-99)	94% (IC 95%: 85-99)
GMR (dal giorno 22 al giorno 1)	59 (IC 95%: 38-91)	90 (IC 95%: 53-153)
sieroconversione o aumento significativo (giorno 22)	95% (IC 95%: 88-98)	94% (IC 95%: 85-99)

\* determinato tramite test HI

\*\* rapporti delle medie geometriche di HI

<sup>^</sup> Dallo stesso studio saranno disponibili ulteriori dati.

I dati disponibili sulle risposte a una seconda dose somministrata dopo un intervallo di tre settimane hanno evidenziato un aumento del GMT complessivo da 718 a 972 (N=82) e un aumento del GMT da 457 a 790 in bambini sieronegativi al basale (N=48).

Il tasso di sieroprotezione\*, il tasso di sieroconversione\* e il fattore di sieroconversione\*\* degli anticorpi anti-HA verso il ceppo H1N1 nei bambini di età compresa tra 3 e 8 anni determinati dal test HI dopo una singola dose da 7,5 µg di Focetria, sono stati i seguenti:

Anticorpi anti-HA	Bambini (3-8 anni)	
	Totale N=85 <sup>^</sup>	sieronegativi al basale N=59
tasso di sieroprotezione (giorno 22)	100% (IC 95%: 96-100)	100% (IC 95%: 94-100)
GMR (dal giorno 22 al giorno 1)	29 (IC 95%: 19-44)	44 (IC 95%: 30-65)
sieroconversione o aumento significativo (giorno 22)	99% (IC 95%: 94-100)	100% (IC 95%: 94-100)

I dati limitati a disposizione sulle risposte a una seconda dose somministrata dopo un intervallo di tre settimane hanno evidenziato un aumento nel GMT complessivo da 281 a 667 (N=41) e un aumento del GMT da 218 a 733 nei bambini sieronegativi al basale (N=30).

### **Risposta immunitaria al vaccino mock-up H5N1**

- Studi condotti su adulti e anziani

È stato condotto un trial clinico con un vaccino H5N1 combinato con l'adiuvante MF59C.1 su 486 adulti sani volontari. Sono state somministrate due dosi di vaccino contenente H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) con 7,5 µg di emoagglutinina [HA]/dose con adiuvante MF59C.1 ad un intervallo di tre settimane.

Il tasso di sieroprotezione\*, il tasso di sieroconversione\* e il fattore di sieroconversione\*\* degli anticorpi anti-HA rivolti al ceppo H5N1 A/Vietnam/1194/2004 negli adulti, determinati tramite SRH, sono stati i seguenti:

Anticorpi anti-HA	21 giorni dopo la 1 <sup>a</sup> dose	21 giorni dopo la 2 <sup>a</sup> dose
tasso di sieroprotezione	41% (IC 95%: 33-49)	86% (IC 95%: 79-91)
tasso di sieroconversione	39% (IC 95%: 31-47)	85% (IC 95%: 79-91)
fattore di sieroconversione	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

\* determinato tramite test SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* rapporti delle medie geometriche di SRH

Il tasso di sieroprotezione\*, il tasso di sieroconversione\* e il fattore di sieroconversione\*\* degli anticorpi anti-HA rivolti al ceppo H5N1 A/Vietnam/1194/2004 nei soggetti di età superiore a 60 anni, determinati tramite SRH, sono stati i seguenti:

Anticorpi anti-HA	21 giorni dopo la 1 <sup>a</sup> dose	21 giorni dopo la 2 <sup>a</sup> dose
tasso di sieroprotezione	53% (IC 95%: 42-64)	81% (IC 95%: 71-89)
tasso di sieroconversione	45% (IC 95%: 34-56)	71% (IC 95%: 60-81)
fattore di sieroconversione	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

\* determinato tramite test SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* rapporti delle medie geometriche di SRH

I dati limitati a disposizione relativi alla persistenza degli anticorpi in anziani immunizzati con il vaccino mock-up H5N1 hanno evidenziato che fino al 50% di questi soggetti erano sieroprotetti a sei mesi di distanza.

#### Reattività crociata di varianti ad alta patogenicità di A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) in soggetti di almeno 18 anni.

Sono state effettuate analisi relative all'immunogenicità per l'influenza A/H5N1/ turkey/Turkey /05 (NIBRG23; clade 2.2) tramite HI, SRH, e MN e per l'influenza A/H5N1/Indonesia (clade 2.1) mediante HI e MN, su sieri raccolti 3 settimane dopo la seconda vaccinazione (43esimo giorno) e 3 settimane dopo la vaccinazione booster (223esimo giorno).

In entrambe le fasce di età si è riscontrato un notevole aumento della risposta ai ceppi eterologi dopo la vaccinazione booster con il vaccino mock-up in tutti i test eseguiti.

- Studi condotti su bambini

È stato condotto uno studio clinico con un vaccino H5N1 combinato con l'adiuvante MF59C.1 su 471 bambini di età compresa tra 6 mesi e 17 anni. Sono state somministrate due dosi di vaccino contenente H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) con 7,5 µg di emoagglutinina [HA]/dose con adiuvante MF59C.1 ad un intervallo di tre settimane.

Il tasso di sieroprotezione\*, il tasso di sieroconversione\* e il fattore di sieroconversione\*\* degli anticorpi anti-HA rivolti al ceppo H5N1 A/Vietnam/1194/2004 nei bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi, determinati tramite SRH, sono stati i seguenti:

Anticorpi anti-HA	21 giorni dopo la 1 <sup>a</sup> dose	21 giorni dopo la 2 <sup>a</sup> dose
-------------------	---------------------------------------	---------------------------------------

tasso di sieroprotezione	47% (IC: 38-55)	100% (IC: 97-100)
tasso di sieroconversione	44% (IC: 36-53)	98% (IC: 95-100)
fattore di sieroconversione	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

\* determinato tramite test SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* rapporti delle medie geometriche di SRH

Il tasso di sieroprotezione\*, il tasso di sieroconversione\* e il fattore di sieroconversione\*\* degli anticorpi anti-HA verso il ceppo H5N1 A/Vietnam/1194/2004 in adolescenti di età compresa tra 3 e 8 anni, determinati tramite SRH, sono stati i seguenti:

Anticorpi anti-HA	21 giorni dopo la 1° dose	21 giorni dopo la 2° dose
tasso di sieroprotezione	54% (IC: 44-65)	100% (IC: 96-100)
tasso di sieroconversione	56% (IC: 45-66)	100% (IC: 96-100)
fattore di sieroconversione	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

\* determinato tramite test SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* rapporti delle medie geometriche di SRH

Il tasso di sieroprotezione\*, il tasso di sieroconversione\* e il fattore di sieroconversione\*\* degli anticorpi anti-HA verso il ceppo H5N1 A/Vietnam/1194/2004 in adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni, determinati tramite SRH, sono stati i seguenti:

Anticorpi anti-HA	21 giorni dopo la 1° dose	21 giorni dopo la 2° dose
tasso di sieroprotezione	59% (IC: 48-69)	100% (IC: 96-100)
tasso di sieroconversione	57% (IC: 46-67)	99% (IC: 94-100)
fattore di sieroconversione	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

\* determinato tramite test SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* rapporti delle medie geometriche di SRH

- Studi di supporto

In due studi di determinazione della dose, 78 adulti hanno ricevuto un vaccino mock-up adiuvato (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  $\mu\text{g}$  HA/dose). I campioni di siero sono stati testati verso il virus originale H5N3 e anche verso 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  $\mu\text{g}$ . 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  $\mu\text{g}$  HA/dose). Le risposte sierologiche ottenute con il test di inibizione dell'emoagglutinazione (*Hemagglutination Inhibition*, HI) hanno mostrato che nel 92% dei soggetti si è ottenuta sieroprotezione e che il 75% ha presentato sieroconversione dopo due iniezioni da 7,5  $\mu\text{g}$ .

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Dati non clinici ottenuti con il vaccino mock-up (vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1) e con vaccino stagionale contenente l'adiuvante MF59C.1 non hanno evidenziato rischi particolari per l'uomo in base a studi normalmente condotti sull'efficacia, sulla tossicità a dose ripetuta, sulla tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

## **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,  
Sodio citrato,  
Acido citrico,  
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. 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.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Attendere che il vaccino abbia raggiunto la temperatura ambiente prima dell'uso. Agitare delicatamente prima dell'uso.

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**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 – Siena, Italia.

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

EU/1/07/385/001

EU/1/07/385/002

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

2 maggio 2007

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

12/2009

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Focetria sospensione iniettabile in contenitore multidose

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

analogo al ceppo A/California/7/2009 (H1N1)v (X-181) 7,5 microgrammi\*\* per dose da 0,5 ml

\* propagato su uova

\*\* microgrammi di emoagglutinina.

Adiuvante MF59C.1 contenente:

squalene	9,75 milligrammi
polisorbato 80	1,175 milligrammi
sorbitan trioleato	1,175 milligrammi

Eccipienti:

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

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

Contenitore multidose.

Vedere il paragrafo 6.5 riguardo al numero di dosi per flacone.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il 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 (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). Il vaccino influenzale pandemico deve essere utilizzato in conformità alle Linee Guida ufficiali.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le raccomandazioni del dosaggio prendono in considerazione i dati disponibili dagli studi clinici in corso in soggetti sani, la maggior parte dei quali ha ricevuto una dose singola di Focetria (H1N1) e da studi clinici in soggetti sani che hanno ricevuto due dosi di una versione di Focetria contenente emoagglutinina derivante da A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Per alcune fasce di età ci sono dati limitati (adulti sopra i 60 anni) o non ci sono dati (bambini al di sotto di 6 mesi) con una o entrambe le versioni di Focetria, come descritto nei paragrafi 4.8 e 5.1.

## Posologia

### Adulti (18-60 anni):

Una dose di 0,5 ml ad una data prescelta.

I dati sull'immunogenicità ottenuti tre settimane dopo la somministrazione di Focetria (H1N1) negli studi clinici suggeriscono che una singola dose può essere sufficiente.

Se viene somministrata una seconda dose, deve trascorrere un intervallo di almeno tre settimane fra la prima e la seconda dose.

### Anziani (>60 anni):

Una dose di 0,5 ml ad una data prescelta.

Una seconda dose di vaccino deve essere somministrata dopo un intervallo di almeno tre settimane.

Vedere il paragrafo 5.1.

### Bambini ed adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni:

Una dose di 0,5 ml ad una data prescelta.

I dati sull'immunogenicità ottenuti tre settimane dopo la somministrazione di Focetria negli studi clinici suggeriscono che una singola dose può essere sufficiente.

Se viene somministrata una seconda dose, deve trascorrere un intervallo di almeno tre settimane fra la prima e la seconda dose.

### Bambini di età compresa tra 3 e 8 anni:

Una dose di 0,5 ml ad una data prescelta.

I dati preliminari sull'immunogenicità ottenuti in un numero limitato di bambini indicano la presenza di un'ulteriore risposta immunitaria a una seconda dose di 0,5 ml somministrata dopo un intervallo di tre settimane.

L'uso di una seconda dose deve tener conto delle informazioni fornite nel paragrafo 5.1.

### Bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi:

Una dose di 0,5 ml ad una data prescelta.

Deve essere somministrata una seconda dose di vaccino dopo un intervallo di almeno 3 settimane.

### Bambini di età inferiore a 6 mesi:

La vaccinazione di soggetti appartenenti a questa fascia di età non viene attualmente raccomandata.

I pazienti cui viene somministrata una prima dose di Focetria devono completare il ciclo di vaccinazione con Focetria (vedere il paragrafo 4.4).

### Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere eseguita tramite iniezione intramuscolare preferibilmente nel muscolo deltoide o nella parte anterolaterale della coscia (a seconda della massa muscolare).

## **4.3 Controindicazioni**

Precedente reazione anafilattica (con pericolo di vita) ad uno qualsiasi dei componenti di questo vaccino o a residui in tracce (proteine di uova e di pollo, ovalbumina, kanamicina e neomicina solfato, formaldeide e cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB)). Nel caso la vaccinazione venga ritenuta necessaria devono essere immediatamente disponibili le attrezzature per la rianimazione in caso di necessità.

Vedere il paragrafo 4.4. riguardo alle Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

È necessario prestare attenzione in caso di somministrazione del vaccino a soggetti con ipersensibilità nota (reazioni diverse dall'anafilassi) al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti, al thiomersal e a residui in tracce (proteine di uova, di pollo, ovalbumina, kanamicina e neomicina solfato, formaldeide e cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB)).

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 grave affezione febbrile o infezione acuta.

Focetria non deve essere somministrato per alcuna ragione per via intravascolare.

Non sono attualmente disponibili dati sull'uso di Focetria per via sottocutanea. È pertanto necessario che gli operatori sanitari valutino i benefici ed i potenziali rischi della somministrazione del vaccino ad individui con trombocitopenia o disturbi ematici che potrebbero controindicare la somministrazione per via intramuscolare, a meno che il potenziale beneficio non sia maggiore del rischio di un'emorragia.

Nei pazienti con immunosoppressione endogena o iatrogena la risposta anticorpale può essere insufficiente.

È possibile che una risposta protettiva non venga prodotta in tutti i vaccinandati (vedere paragrafo 5.1).

Nel caso in cui venga somministrata una seconda dose, si deve tener presente che non sono disponibili dati sulla sicurezza, l'immunogenicità o l'efficacia a supporto dell'intercambiabilità tra Focetria e altri vaccini pandemici H1N1.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Dati relativi alla somministrazione concomitante di Focetria (H1N1) con un vaccino antinfluenzale stagionale subunità non adiuvato negli adulti sani di età compresa fra 18 e 60 anni non hanno evidenziato alcuna interferenza nella risposta immunitaria nei confronti di Focetria. La risposta immunitaria agli antigeni stagionali è stata soddisfacente.

La somministrazione concomitante non è stata associata ad una più elevata incidenza di reazioni locali o sistemiche in confronto alla somministrazione di Focetria da solo.

Lo stesso studio ha dimostrato che la precedente somministrazione di vaccini influenzali stagionali adiuvati o non adiuvati in adulti ed anziani non interferisce con la risposta immunitaria di Focetria.

Pertanto i dati indicano che Focetria può essere somministrato in concomitanza con vaccini influenzali stagionali non adiuvati (con iniezioni in arti differenti).

Non sono disponibili dati sulla somministrazione di Focetria contemporaneamente ad altri vaccini.

Se viene considerata la cosomministrazione con un altro vaccino, l'immunizzazione deve essere eseguita in arti differenti. Va notato che le reazioni avverse possono essere potenziate.

Dopo la vaccinazione anti-influenzale è possibile ottenere risultati falsi positivi in test sierologici con il metodo ELISA per il rilevamento di anticorpi contro il virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1), il virus dell'epatite C e soprattutto HTLV-1. In questi casi, il metodo Western Blot risulta negativo. Questi risultati falsi positivi transitori potrebbero essere dovuti alla risposta IgM indotta dal vaccino.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Non sono attualmente disponibili dati sull'uso di Focetria durante la gravidanza. Dati relativi a donne in gravidanza vaccinate con diversi vaccini stagionali non adiuvati inattivati non indicano malformazioni o tossicità fetale o neonatale.

Uno studio condotto su animali con vaccino mock-up H5N1 non ha indicato alcuna tossicità riproduttiva (vedere il paragrafo 5.3). L'uso di Focetria può essere considerato durante la gravidanza se ritenuto necessario, tenendo in considerazione le raccomandazioni ufficiali.

Focetria può essere somministrato in donne che allattano.

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

Alcuni effetti menzionati al paragrafo 4.8. "Effetti indesiderati" potrebbero influenzare la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

- Studi clinici

Le reazioni avverse riportate vengono elencate secondo la seguente frequenza:

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

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

Non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ),

Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ),

Molto raro ( $< 1/10.000$ ).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

##### Adulti e anziani

In uno studio clinico in corso è stata somministrata una dose di vaccino pandemico Focetria (H1N1) da 7,5 µg a 134 adulti e 123 anziani. Il profilo di sicurezza di Focetria era simile a quello dei vaccini mock-up H5N1. La maggior parte delle reazioni è stata di lieve entità e di breve durata. L'incidenza dei sintomi osservati nei soggetti di età superiore ai 60 anni di età è stata generalmente inferiore all'incidenza riscontrata nella popolazione di età compresa tra i 18 e i 60 anni.

Molto comune: dolore, indurimento ed eritema, mialgia, cefalea, sudorazione e affaticamento.

In studi clinici condotti con formulazioni differenti (H5N3, H9N2 e H5N1), il vaccino sperimentale è stato somministrato a circa 3.400 soggetti.

La maggior parte delle reazioni è stata di entità lieve, di breve durata e qualitativamente simile alle reazioni indotte da vaccini influenzali stagionali convenzionali. Si ritiene comunemente che, in confronto con i vaccini influenzali convenzionali non adiuvati, l'effetto dell'adiuvante, responsabile della maggiore immunogenicità, sia associato ad una frequenza leggermente maggiore di reazioni locali (soprattutto lieve dolore). Dopo la seconda vaccinazione si sono verificate meno reazioni che dopo la prima vaccinazione.

Le reazioni avverse osservate in studi clinici con il vaccino mock-up sono riportate di seguito (vedere paragrafo 5.1 per ulteriori informazioni sui vaccini mock-up e su Focetria).

L'incidenza dei sintomi osservati nei soggetti di età superiore ai 60 anni è stata inferiore all'incidenza riscontrata nella popolazione di età compresa tra i 18 e i 60 anni.

##### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Raro: convulsioni

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: sudorazione

Non comune: orticaria

Raro: gonfiore agli occhi

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune: mialgia

Comune: artralgia

#### Patologie gastrointestinali

Comune: nausea

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: gonfiore nella sede d'iniezione, dolore della sede d'iniezione, indurimento della sede d'iniezione, arrossamento della sede d'iniezione, affaticamento, malessere e brividi

Comune: ecchimosi nella sede d'iniezione e febbre

Non comune: sindrome simil-influenzale

Raro: anafilassi

Le reazioni comuni scompaiono generalmente entro 1-2 giorni senza trattamento.

#### Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 mesi e 17 anni

##### Studi Clinici con Focetria (H1N1)

I dati preliminari di sicurezza dopo la prima dose in bambini ed adolescenti suggeriscono un profilo di sicurezza comparabile a quello riportato per il vaccino mock up contenente H5N1.

I dati preliminari ottenuti in 95 bambini ed adolescenti di 9-17 anni a cui è stata somministrata la formulazione da 7,5 µg hanno dimostrato che il 67% dei soggetti aveva riportato almeno una reazione avversa di qualunque tipo durante la settimana successiva alla prima vaccinazione, il 60% dei soggetti aveva riportato reazioni locali alla sede di iniezione e il 38% aveva riportato reazioni sistemiche. I dati ottenuti in 87 bambini di età compresa tra 3 e 8 anni a cui è stata somministrata la formulazione da 7,5 µg hanno dimostrato che il 67% dei soggetti aveva riportato almeno una reazione avversa di qualunque tipo durante la settimana successiva alla prima vaccinazione, il 56% dei soggetti aveva riportato reazioni locali alla sede di iniezione e il 34% dei soggetti aveva riportato reazioni sistemiche.

Reazioni molto comuni riportate in bambini e adolescenti di età compresa tra 3 e 17 anni: dolore, indurimento ed eritema, malessere, mialgia, cefalea e affaticamento.

Sono stati riportati eventi febbrili ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) nel 2% dei soggetti di età compresa tra 9 e 17 anni e nel 5% dei pazienti di età compresa tra 3 e 8 anni. Nessuno di questi soggetti ha avuto eventi febbrili con temperature  $\geq 40^{\circ}\text{C}$ .

I dati relativi a bambini e adolescenti di età compresa tra 3 e 17 anni suggeriscono un lieve decremento nella reattogenicità dopo la seconda dose, senza alcun aumento nelle percentuali di febbre.

##### Studi clinici con il vaccino mock-up H5N1

È stato condotto un trial clinico con un vaccino H5N1 combinato con l'adiuvante MF59C.1 su 471 bambini di età compresa tra 6 mesi e 17 anni. Sono state somministrate due dosi di vaccino contenente H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) con 7,5 µg di emoagglutinina [HA]/dose con adiuvante MF59C.1 ad un intervallo di tre settimane. È stato inoltre valutato l'effetto di una dose booster somministrata 12 mesi dopo la seconda dose.

La reattogenicità sia locale che sistemica è stata monitorata nella settimana seguente la somministrazione del vaccino. Le reazioni locali sono risultate più frequenti nelle somministrazioni successive alla prima in ogni fascia di età.

La maggioranza delle reazioni sistemiche si è verificata entro 3 giorni dalla vaccinazione ed è risultata di natura transitoria e di gravità da lieve a moderata.

In queste fasce di età, la frequenza delle reazioni per ogni dosaggio è risultata maggiore rispetto a quella riscontrata in adulti ed anziani. È stata inoltre osservata una frequenza maggiore di eventi febbrili >39.0°C.

Gli eventi avversi sistemici molto comuni riportati nella fascia di età compresa tra 6 e 35 mesi per dosaggio sono risultati irritabilità, pianti insoliti, sonnolenza, diarrea e cambiamenti nelle abitudini alimentari. Gli eventi molto comuni riscontrati nei bambini comprendono cefalea e fatica. Negli adolescenti, gli eventi molto comuni sono malessere, mialgia, cefalea, fatica, sudorazione, nausea e brividi.

Le percentuali di soggetti con reazioni spontanee o indotte vengono riportate di seguito.

	<b>Iniezione 1</b>	<b>Iniezione 2</b>
<b>Bambini (da 6 a 35 mesi)</b>	<b>N=145</b>	<b>N=138</b>
Locali	47%	46%
Sistemiche	59%	51%
Eventi febbrili $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Altri eventi avversi	54%	49%
<b>Bambini (da 3 a 8 anni)</b>	<b>N=96</b>	<b>N=93</b>
Locali	66%	58%
Sistemiche	32%	33%
Eventi febbrili $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Altri eventi avversi	36%	31%
<b>Adolescenti (da 9 a 17 anni)</b>	<b>N=93</b>	<b>N=91</b>
Locali	81%	70%
Sistemiche	69%	52%
Eventi febbrili $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Altri eventi avversi	30%	27%

- Sorveglianza post-marketing

Focetria (H1N1)

Oltre alle reazioni avverse riportate negli studi clinici, durante l'esperienza post-marketing con Focetria H1N1 sono state segnalate le seguenti reazioni avverse:

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni cutanee generalizzate comprendenti prurito, orticaria o rash non specificato, angioedema.

Patologie gastrointestinali

Patologie gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea.

Patologie del sistema nervoso

Cefalea, vertigini, sonnolenza, sincope. Patologie neurologiche quali nevralgia, parestesia, convulsioni e neurite.

Patologie del sistema immunitario

Reazioni allergiche, anafilassi compresa dispnea, broncospasmo, edema laringeo, in rari casi portando a shock.

Inoltre, nell'ambito della sorveglianza post-marketing di vaccini trivalenti stagionali in tutte le fasce di età e di vaccini trivalenti stagionali adiuvati con MF59 dalla composizione simile a quella di Focetria (antigene di superficie, inattivato, adiuvato con MF59C.1) autorizzato per la somministrazione in soggetti anziani di età superiore ai 65 anni sono stati osservati i seguenti eventi avversi:

Raro:

Trombocitopenia transitoria.

Molto raro:

Vasculite con transitorio coinvolgimento renale ed eritema multiforme essudativo.  
Disturbi neurologici, come encefalomyelite e sindrome di Guillain Barré.

Thiomersal:

Questo medicinale contiene thiomersal (un composto organico a base di mercurio) come conservante; pertanto, è possibile che si verifichino reazioni di sensibilizzazione (vedere paragrafo 4.4).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: vaccino influenzale, codice ATC: J07BB02

Questo medicinale è stato autorizzato in “Circostanze eccezionali”.

L’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) revisionerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile e questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

I vaccini mock-up 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 mock-up saranno di sostegno alla strategia di vaccinazione che verosimilmente sarà applicata al vaccino pandemico: i dati sull’immunogenicità, la sicurezza e la reattogenicità cliniche ottenuti con i vaccini mock-up sono rilevanti per i vaccini pandemici.

Gli studi clinici con Focetria (H1N1) attualmente forniscono:

- Dati disponibili sulla sicurezza ed immunogenicità ottenuti dopo la somministrazione di una o due dosi di Focetria (H1N1) in bambini ed adolescenti sani di 3-17 anni ed in adulti sani, compresi gli anziani.

Gli studi clinici nei quali è stata somministrata una versione di Focetria contenente emoagglutinina derivante da A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) al giorno 1 e giorno 22 forniscono:

- Dati di sicurezza ed immunogenicità in bambini ed adolescenti sani di età compresa fra 6 mesi e 17 anni, ed in adulti, compresi gli anziani.

### **Risposta immunitaria a Focetria (H1N1)**

- Studi condotti su adulti e anziani

I risultati di immunogenicità con una singola dose di vaccino pandemico Focetria (H1N1) da 7,5 µg ricavati dallo studio clinico in corso su adulti e anziani sono riportati di seguito.

Il tasso di sieroprotezione\*, il tasso di sieroconversione\* e il fattore di sieroconversione\*\* degli anticorpi anti-HA verso il ceppo A/H1N1 in soggetti adulti e anziani, determinati tramite test HI dopo una singola dose da 7,5 µg di Focetria, sono stati i seguenti:

Anticorpo anti-HA	adulti (18-60 anni)		anziani (>60 anni)	
	totale N=132	sieronegativi al basale N = 50	totale N=122	sieronegativi al basale N = 27
tasso di sieroprotezione (giorno 22)	96% (IC 95%: 91-99)	98 % (IC 95%: 89-100)	72% (IC 95%: 63-80)	56% (IC 95%: 35-75)
GMR (dal giorno 22 al giorno 1)	18 (IC 95%: 13-24)	65 (IC 95%: 41-103)	4 (IC 95%: 3,12 - 5,13)	9,58 (IC 95%: 5,86-16)
sieroconversione o aumento significativo (giorno 22)	88% (IC 95%: 81-93)	98% (IC 95%: 89-100)	43% (IC 95%: 34-52)	56% (IC 95%: 35-75)

\* determinato tramite test HI

\*\* rapporti delle medie geometriche di HI

Negli anziani, la percentuale di soggetti sieronegativi che erano sieroprotetti in seguito a una dose di Focetria era pari al 56%, mentre il 77% dei soggetti sieropositivi ha evidenziato sieroprotezione. Il tasso di sieroconversione nei soggetti sieropositivi era pari al 39%.

- Studi condotti su bambini

Il tasso di sieroprotezione\*, il tasso di sieroconversione\* e il fattore di sieroconversione\*\* degli anticorpi anti-HA verso il ceppo H1N1 nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni, determinati dal test HI dopo una singola dose da 7,5 µg di Focetria, sono stati i seguenti:

Anticorpi anti-HA	Bambini e adolescenti (9-17 anni)	
	Totale N=94 <sup>^</sup>	sieronegativi al basale N=54
tasso di sieroprotezione (giorno 22)	97% (IC 95%: 91-99)	94% (IC 95%: 85-99)
GMR (dal giorno 22 al giorno 1)	59 (IC 95%: 38-91)	90 (IC 95%: 53-153)
sieroconversione o aumento significativo (giorno 22)	95% (IC 95%: 88-98)	94% (IC 95%: 85-99)

\* determinato tramite test HI

\*\* rapporti delle medie geometriche di HI

<sup>^</sup> Dallo stesso studio saranno disponibili ulteriori dati.

I dati disponibili sulle risposte a una seconda dose somministrata dopo un intervallo di tre settimane hanno evidenziato un aumento del GMT complessivo da 718 a 972 (N=82) e un aumento del GMT da 457 a 790 in bambini sieronegativi al basale (N=48).

Il tasso di sieroprotezione\*, il tasso di sieroconversione\* e il fattore di sieroconversione\*\* degli anticorpi anti-HA verso il ceppo H1N1 nei bambini di età compresa tra 3 e 8 anni determinati dal test HI dopo una singola dose da 7,5 µg di Focetria, sono stati i seguenti:

Anticorpi anti-HA	Bambini (3-8 anni)	
	Totale N=85	sieronegativi al basale N=59
tasso di sieroprotezione (giorno 22)	100% (IC 95%: 96-100)	100% (IC 95%: 94-100)
GMR (dal giorno 22 al giorno 1)	29 (IC 95%: 19-44)	44 (IC 95%: 30-65)
sieroconversione o aumento significativo (giorno 22)	99% (IC 95%: 94-100)	100% (IC 95%: 94-100)

I dati limitati a disposizione sulle risposte a una seconda dose somministrata dopo un intervallo di tre settimane hanno evidenziato un aumento nel GMT complessivo da 281 a 667 (N=41) e un aumento del GMT da 218 a 733 nei bambini sieronegativi al basale (N=30).

### **Risposta immunitaria al vaccino mock-up H5N1**

- Studi condotti su adulti e anziani

È stato condotto un trial clinico con un vaccino H5N1 combinato con l'adiuvante MF59C.1 su 486 adulti sani volontari. Sono state somministrate due dosi di vaccino contenente H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) con 7,5 µg di emoagglutinina [HA]/dose con adiuvante MF59C.1 ad un intervallo di tre settimane.

Il tasso di sieroprotezione\*, il tasso di sieroconversione\* e il fattore di sieroconversione\*\* degli anticorpi anti-HA rivolti al ceppo H5N1 A/Vietnam/1194/2004 negli adulti, determinati tramite SRH, sono stati i seguenti:

Anticorpi anti-HA	21 giorni dopo la 1 <sup>a</sup> dose	21 giorni dopo la 2 <sup>a</sup> dose
tasso di sieroprotezione	41% (IC 95%: 33-49)	86% (IC 95%: 79-91)
tasso di sieroconversione	39% (IC 95%: 31-47)	85% (IC 95%: 79-91)
fattore di sieroconversione	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

\* determinato tramite test SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* rapporti delle medie geometriche di SRH

Il tasso di sieroprotezione\*, il tasso di sieroconversione\* e il fattore di sieroconversione\*\* degli anticorpi anti-HA rivolti al ceppo H5N1 A/Vietnam/1194/2004 nei soggetti di età superiore a 60 anni, determinati tramite SRH, sono stati i seguenti:

Anticorpi anti-HA	21 giorni dopo la 1 <sup>a</sup> dose	21 giorni dopo la 2 <sup>a</sup> dose
tasso di sieroprotezione	53% (IC 95%: 42-64)	81% (IC 95%: 71-89)
tasso di sieroconversione	45% (IC 95%: 34-56)	71% (IC 95%: 60-81)
fattore di sieroconversione	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

\* determinato tramite test SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* rapporti delle medie geometriche di SRH

I dati limitati a disposizione relativi alla persistenza degli anticorpi in anziani immunizzati con il vaccino mock-up H5N1 hanno evidenziato che fino al 50% di questi soggetti erano sieroprotetti a sei mesi di distanza.

Reattività crociata di varianti ad alta patogenicità di A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) in soggetti di almeno 18 anni.

Sono state effettuate analisi relative all'immunogenicità per l'influenza A/H5N1/ turkey/Turkey /05 (NIBRG23; clade 2.2) tramite HI, SRH, e MN e per l'influenza A/H5N1/Indonesia (clade 2.1) mediante HI e MN, su sieri raccolti 3 settimane dopo la seconda vaccinazione (43esimo giorno) e 3 settimane dopo la vaccinazione booster (223esimo giorno).

In entrambe le fasce di età si è riscontrato un notevole aumento della risposta ai ceppi eterologi dopo la vaccinazione booster con il vaccino mock-up in tutti i test eseguiti.

- Studi condotti su bambini

È stato condotto uno studio clinico con un vaccino H5N1 combinato con l'adiuvante MF59C.1 su 471 bambini di età compresa tra 6 mesi e 17 anni. Sono state somministrate due dosi di vaccino contenente H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) con 7,5 µg di emoagglutinina [HA]/dose con adiuvante MF59C.1 ad un intervallo di tre settimane.

Il tasso di sieroprotezione\*, il tasso di sieroconversione\* e il fattore di sieroconversione\*\* degli anticorpi anti-HA rivolti al ceppo H5N1 A/Vietnam/1194/2004 nei bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi, determinati tramite SRH, sono stati i seguenti:

Anticorpi anti-HA	21 giorni dopo la 1 <sup>a</sup> dose	21 giorni dopo la 2 <sup>a</sup> dose
tasso di sieroprotezione	47% (IC: 38-55)	100% (IC: 97-100)
tasso di sieroconversione	44% (IC: 36-53)	98% (IC: 95-100)
fattore di sieroconversione	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

\* determinato tramite test SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* rapporti delle medie geometriche di SRH

Il tasso di sieroprotezione\*, il tasso di sieroconversione\* e il fattore di sieroconversione\*\* degli anticorpi anti-HA verso il ceppo H5N1 A/Vietnam/1194/2004 in bambini di età compresa tra 3 e 8 anni, determinati tramite SRH, sono stati i seguenti:

Anticorpi anti-HA	21 giorni dopo la 1 <sup>o</sup> dose	21 giorni dopo la 2 <sup>o</sup> dose
tasso di sieroprotezione	54% (IC: 44-65)	100% (IC: 96-100)
tasso di sieroconversione	56% (IC: 45-66)	100% (IC: 96-100)
fattore di sieroconversione	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

\* determinato tramite test SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* rapporti delle medie geometriche di SRH

Il tasso di sieroprotezione\*, il tasso di sieroconversione\* e il fattore di sieroconversione\*\* degli anticorpi anti-HA verso il ceppo H5N1 A/Vietnam/1194/2004 in adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni, determinati tramite SRH, sono stati i seguenti:

Anticorpi anti-HA	21 giorni dopo la 1 <sup>o</sup> dose	21 giorni dopo la 2 <sup>o</sup> dose
tasso di sieroprotezione	59% (IC: 48-69)	100% (IC: 96-100)
tasso di sieroconversione	57% (IC: 46-67)	99% (IC: 94-100)
fattore di sieroconversione	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

\* determinato tramite test SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* rapporti delle medie geometriche di SRH

- Studi di supporto

In due studi di determinazione della dose, 78 adulti hanno ricevuto un vaccino mock-up adiuvato (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 µg HA/dose). I campioni di siero sono stati analizzati con il 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 µg. 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 µg HA/dose). Le risposte sierologiche ottenute con il test di inibizione dell'emoagglutinazione (*Hemagglutination Inhibition*, HI) hanno mostrato che nel 92% dei soggetti si è ottenuta sieroprotezione e che il 75% ha presentato sieroconversione dopo due iniezioni da 7,5 µg.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non pertinente.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Dati non clinici ottenuti con il vaccino mock-up (vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1) e con il vaccino stagionale contenente l'adiuvante MF59C.1 non hanno evidenziato rischi particolari per l'uomo in base a studi normalmente condotti sull'efficacia, sulla tossicità a dose ripetuta, sulla tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

## **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,  
Sodio citrato,  
Acido citrico,  
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. 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 flacone multidose ogni volta prima di prelevare una dose (0,5 ml) del vaccino con la siringa. Attendere che il vaccino prelevato abbia raggiunto la temperatura ambiente prima della somministrazione.

Sebbene Focetria nella presentazione del flacone multidose contenga un conservante che inibisce la crescita microbica, è responsabilità dell'utilizzatore minimizzare il rischio di contaminazione del flacone multi dose durante il prelievo di ogni dose.

Registrare sull'etichetta del flacone la data e l'ora in cui viene prelevata la prima dose.

Tra un uso e l'altro, tenere il flacone multiuso nelle condizioni di conservazione raccomandate tra 2° and 8° C (36° e 46° F). Il flacone multiuso deve essere utilizzato preferibilmente entro 24 ore dal primo prelievo.

Sono disponibili anche dati preliminari che suggeriscono che i flaconi multidose potrebbero essere utilizzati fino a un massimo di 72 ore dopo il primo prelievo, anche se periodi di conservazione così prolungati non devono essere l'opzione preferita.

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**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 – Siena, Italia.

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

EU/1/07/385/004

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

2 maggio 2007

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

12/2009

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.