

VaxigripTetra®

Sanofi-Aventis (Suisse) SA

Composizione

Principi attivi

Virus dell'influenza (inattivato, frammentato) dei seguenti ceppi:

A (H1N1), A (H3N2), B (Yamagata) e B (Victoria) conformemente alle raccomandazioni annuali dell'OMS per l'emisfero nord.

Sostanze ausiliarie

La soluzione tampone contiene cloruro di sodio, cloruro di potassio, sodio fosfato dibasico diidrato, fosfato di potassio monobasico e acqua per preparazioni iniettabili.

0,5 ml contengono 1,72 mg di sodio e 0,08 mg di potassio.

VaxigripTetra può contenere tracce di uova come ovalbumina, tracce di neomicina, di formaldeide e di 9-ottoxinolo, utilizzati durante il processo di produzione.

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Sospensione iniettabile (0,5 ml) in siringa preriempita. Una dose contiene 15 µg di emoagglutinina di ciascuno dei quattro ceppi virali dell'influenza.

Dopo essere stato agitato delicatamente, il vaccino si presenta come un liquido opalescente e incolore.

Indicazioni/Possibilità d'impiego

VaxigripTetra è indicato per l'immunizzazione attiva degli adulti, degli adolescenti e dei bambini a partire dai 6 mesi per la prevenzione dell'influenza causata dai due sottotipi virali dell'influenza A e dai due tipi virali dell'influenza B contenuti nel vaccino.

VaxigripTetra deve essere utilizzato sulla base delle raccomandazioni ufficiali.

Posologia/Impiego

La vaccinazione annuale con il vaccino influenzale è raccomandata all'inizio della stagione a rischio a causa della variazione antigenica dei ceppi del virus influenzale in circolazione e della durata dell'immunità conferita dal vaccino.

Per assicurare la tracciabilità dei medicinali biotecnologici si raccomanda di annotare il nome commerciale e il numero di lotto per ciascun trattamento.

Adulti: una dose da 0,5 ml.

Bambini e adolescenti tra i 9 e i 17 anni: una dose da 0,5 ml.

Lo studio realizzato nei bambini e negli adolescenti tra i 9 e i 17 anni non ha evidenziato risultati significativi.

Bambini

Bambini tra i 6 mesi e gli 8 anni: una dose da 0,5 ml.

Nei bambini tra i 6 mesi e gli 8 anni che vengono vaccinati per la prima volta, una seconda dose da 0,5 ml dovrà essere somministrata dopo un intervallo di almeno 4 settimane.

Bambini al di sotto dei 6 mesi: la sicurezza e l'efficacia di VaxigripTetra non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere iniettato per via intramuscolare o sottocutanea profonda.

L'iniezione intramuscolare si effettua preferibilmente nella parte anterolaterale della coscia (o in caso di massa muscolare insufficiente del muscolo deltoide) nei bambini tra i 6 e i 35 mesi e nel muscolo deltoide nei bambini a partire dai 36 mesi, negli adolescenti e negli adulti.

Precauzioni da osservare prima/durante la manipolazione o prima/durante la somministrazione del medicamento

Le istruzioni concernenti la preparazione del medicamento prima della somministrazione sono presenti nella rubrica «Altre avvertenze».

Controindicazioni

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

La vaccinazione deve essere rimandata in caso di malattia febbrile da moderata a grave o di malattia acuta.

Avvertenze e misure precauzionali

La vaccinazione deve essere preceduta da una valutazione dell'anamnesi (in particolare delle vaccinazioni precedenti e dell'eventuale comparsa degli effetti indesiderati).

Come per tutti i vaccini iniettabili, è necessario disporre sempre di un trattamento medico appropriato e di monitorare il soggetto nell'eventualità di una reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino.

VaxigripTetra non deve in alcun caso essere somministrato per via intravascolare.

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

Una sincope (svenimento), talvolta associata a una caduta, può manifestarsi in seguito, o anche prima, di qualsiasi vaccinazione come risposta psicogena all'iniezione mediante ago. La fase di recupero di tale sincope può essere accompagnata da diversi sintomi neurologici come un disturbo transitorio della visione, una parestesia e movimenti tonici/clonici degli arti. Devono essere applicate procedure adeguate per evitare lesioni da svenimento e gestire le sincope.

VaxigripTetra mira a conferire una protezione contro tutti i ceppi di virus influenzale a partire dai quali è stato creato il vaccino.

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

La risposta immunitaria nei soggetti affetti da immunodepressione endogena o iatrogena può essere insufficiente.

0,5 ml di questo medicamento contengono meno di 1 mmol di sodio (23 mg), il che significa che il farmaco è quasi «privo di sodio».

0,5 ml di questo medicamento contengono tuttavia meno di 1 mmol (39 mg) di potassio, il che significa che il farmaco è quasi «privo di potassio».

Interazioni

Non sono stati condotti studi di interazione con VaxigripTetra.

VaxigripTetra può essere somministrato in concomitanza con altri vaccini. Siti di iniezione distinti e siringhe diverse devono tuttavia essere utilizzati in caso di somministrazione concomitante.

La risposta immunologica può essere ridotta se il paziente è sotto trattamento immunosoppressore.

Dopo la vaccinazione antinfluenzale, sono stati osservati risultati falsi positivi nei test sierologici condotti con il metodo ELISA per identificare gli anticorpi verso HIV1, epatite C, e soprattutto HTLV1. La tecnica Western Blot confuta i risultati falsi positivi dei test ELISA. I risultati falsi positivi transitori potrebbero essere dovuti alla risposta IgM indotta dal vaccino.

Gravidanza, allattamento

Gravidanza

Uno studio sulla tossicità per lo sviluppo e la riproduzione condotto con VaxigripTetra nei conigli non ha evidenziato effetti sul comportamento di accoppiamento, sullo sviluppo embrio-fetale e sullo sviluppo postnatale precoce.

Non esistono dati di studi clinici sull'uso di VaxigripTetra in donne in stato di gravidanza.

I vaccini influenzali inattivati possono essere utilizzati in qualsiasi periodo della gravidanza. I dati disponibili in materia di sicurezza sono più rilevanti per il secondo e il terzo trimestre rispetto al

primo trimestre; tuttavia i dati relativi all'utilizzo mondiale dei vaccini influenzali inattivati non indicano alcun effetto negativo sul feto e sulla madre attribuibile al vaccino.

Le raccomandazioni ufficiali concernenti l'uso dei vaccini influenzali durante la gravidanza devono essere osservate.

Allattamento

Non esistono dati sui neonati/infanti allattati le cui madri sono state vaccinate con VaxigripTetra durante l'allattamento. Non è noto se VaxigripTetra viene escreto nel latte materno.

Sulla base dell'esperienza acquisita con i vaccini influenzali inattivati, l'uso di VaxigripTetra durante l'allattamento non presenta alcun problema di sicurezza.

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Non sono stati condotti studi a tal proposito con VaxigripTetra. Alcuni degli eventi osservati e indicati nella rubrica «Effetti indesiderati», quali cefalee, febbre o sonnolenza, possono influenzare la capacità di condurre veicoli o l'impiego di macchine.

Effetti indesiderati

Dati provenienti da studi clinici

La sicurezza di VaxigripTetra è stata valutata nel corso di quattro studi clinici durante i quali 834 adulti tra i 18 e i 60 anni, 834 soggetti con oltre 60 anni di età e 100 bambini e adolescenti taiwanesi tra i 9 e 17 anni hanno ricevuto una dose di VaxigripTetra, 884 bambini tra i 3 e gli 8 anni hanno ricevuto una o due dosi di VaxigripTetra in base alla loro storia di vaccinazione antinfluenzale e 1'614 bambini, da un totale di 2'718 bambini tra i 6 e i 35 mesi, hanno ricevuto due dosi (0,5 ml) di VaxigripTetra; tali dati di sicurezza sono stati accuratamente esaminati.

Il vaccino comparatore utilizzato in tutti questi studi per confrontare l'effetto sulla comparsa di anticorpi è stato Mutagrip®, il vaccino influenzale inattivato trivalente prodotto da Sanofi Pasteur. Nella popolazione pediatrica tra i 6 e i 35 mesi, è stato anche utilizzato un placebo come preparazione comparativa al fine di dimostrare l'efficacia clinica contro le infezioni influenzali.

La maggior parte delle reazioni si sono manifestate generalmente nei primi 3 giorni successivi alla vaccinazione e si sono risolte spontaneamente in 1-3 giorni dalla loro comparsa. Tali reazioni sono state di lieve intensità.

In tutte le popolazioni dello studio, compreso l'intero gruppo di bambini dai 6 ai 35 mesi, gli effetti indesiderati più frequentemente riportati dopo la vaccinazione erano il dolore in prossimità del sito di iniezione (tra il 54,7% e il 56,5% nei bambini/adolescenti dai 3 ai 17 anni e negli adulti, 26,8% in bambini dai 6 ai 35 mesi e 23,0% negli anziani).

Nella sottopopolazione pediatrica di età inferiore ai 24 mesi, l'irritabilità (32,3%) è stata l'effetto indesiderato osservato più frequentemente.

Nella sottopopolazione pediatrica di età tra i 24 e i 35 mesi, il malessere (26,8%) è stato l'effetto indesiderato osservato più frequentemente.

Gli altri effetti indesiderati riportati più di frequente dopo la vaccinazione sono stati:

- Negli adulti: cefalee (26,7%), mialgie (26,3%) e malessere (18,5%);
- Nei pazienti anziani: cefalee (15,2%) e mialgie (12,8%);
- Nei bambini e negli adolescenti tra i 9 e i 17 anni: mialgie (45%) e malessere (15%);
- Nei bambini tra i 3 e gli 8 anni: malessere (30,7%), mialgie (28,5%), cefalee (25,7%), gonfiore al sito di iniezione (20,5%), eritema al sito di iniezione (20,4%), indurimento al sito di iniezione (16,4%), brividi (11,2%);
- In tutti i bambini tra i 6 e i 35 mesi: febbre (20,4%) ed eritema al sito di iniezione (17,2%);
- Nei bambini al di sotto dei 24 mesi: perdita dell'appetito (28,9%), pianto inconsolabile (27,1%), vomito (16,1%) e sonnolenza (13,9%);
- Nei bambini tra i 24 e i 35 mesi: cefalee (11,9%) e mialgie (11,6%).

Gli effetti indesiderati sono stati, in generale, meno frequenti nei soggetti anziani con oltre 60 anni di età rispetto agli adulti più giovani, ai bambini e agli adolescenti.

I dati riportati di seguito riassumono la frequenza degli effetti indesiderati osservati nel corso degli studi clinici in seguito alla vaccinazione con VaxigripTetra.

Gli eventi indesiderati sono classificati in funzione della loro frequenza in base alla seguente convenzione:

Molto comuni ($\geq 1/10$)

Comuni ($\geq 1/100$; $< 1/10$)

Non comuni ($\geq 1/1'000$; $< 1/100$)

Rari ($\geq 1/10'000$; $< 1/1'000$)

Molto rari ($< 1/10'000$)

Adulti e pazienti anziani:

Il profilo di sicurezza di seguito riportato si basa sui dati provenienti da 834 adulti tra i 18 e i 60 anni e 834 pazienti anziani di età superiore ai 60 anni.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comuni: linfadenopatia¹

Disturbi del sistema immunitario

Non comuni: reazioni allergiche come eritema¹, prurito⁴

Patologie del sistema nervoso

Molto comuni: cefalee (<60 anni: 26,7%; >60 anni: 15,2%)

Non comuni: sensazione di vertigini⁴, parestesia⁴

Patologie vascolari

Non comuni: vampate di calore⁴

Disturbi del sistema cardiovascolare

Nell'ambito dello studio clinico GQM11, negli adulti di età superiore a 18 anni, dopo la somministrazione di VaxigripTetra rispetto al vaccino trivalente Vaxigrip, è stato osservato un aumento non significativo di 3,3 volte del numero di eventi cardiovascolari gravi insorti fino a 6 mesi dopo la somministrazione dei vaccini. Il nesso causale non è stato chiarito. Gli eventi cardiovascolari gravi includevano soprattutto le sindromi coronariche acute, gli infarti del miocardio, le tachicardie, gli attacchi ischemici transitori, le ischemie acute degli arti inferiori.

Patologie gastrointestinali

Non comuni: diarrea, nausea¹

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: iperidrosi

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comuni: mialgia (<60 anni: 26,3%; >60 anni: 12,8%)

Non comuni: artralgia¹

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comuni: malessere (<60 anni: 18,5%; >60 anni: 10,4%); dolori al sito di iniezione (<60 anni: 54,7%; >60 anni: 23,0%)

Comuni: brividi, febbre², eritema al sito di iniezione, gonfiore al sito di iniezione, indurimento al sito di iniezione

Non comuni: stanchezza¹, ecchimosi al sito di iniezione, prurito al sito di iniezione, calore al sito di iniezione¹, sindrome simil-influenzale

¹ Negli adulti

² Non comune negli adulti

³ Raro negli adulti

⁴ Nei pazienti anziani

⁵ Raro nei pazienti anziani

⁶ Comune nei pazienti anziani

Il profilo di sicurezza di seguito riportato si basa sui dati provenienti da 100 bambini e adolescenti taiwanesi tra i 9 e i 17 anni che hanno ricevuto una dose di VaxigripTetra.

Patologie del sistema nervoso

Comuni: cefalee

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comuni: mialgia (45%)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comuni: malessere (15%), dolori al sito di iniezione (56%), comuni: gonfiore al sito di iniezione, ecchimosi al sito di iniezione, eritema al sito di iniezione, indurimento al sito di iniezione, brividi

Il profilo di sicurezza di seguito riportato si basa sui dati provenienti da 884 bambini tra i 3 e gli 8 anni che hanno ricevuto una o due dosi di VaxigripTetra in base alla loro storia di vaccinazione.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comuni: trombocitopenia (in un bambino di 3 anni, 9 giorni dopo la vaccinazione il cui nesso di causalità con VaxigripTetra è stato stabilito)

Disturbi psichiatrici

Non comuni: gemiti, agitazione

Patologie del sistema nervoso

Molto comuni: cefalee (25,7%)

Non comuni: sensazione di vertigini

Patologie gastrointestinali

Non comuni: diarrea, vomito, dolori addominali alti

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comuni: mialgia (28,5%)

Non comuni: artralgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comuni: malessere (30,7%), dolori al sito di iniezione (56,5%), gonfiore al sito di iniezione (20,5%), eritema al sito di iniezione (20,4%), indurimento al sito di iniezione (16,4%), brividi (11,2%)

Comuni: febbre, ecchimosi al sito di iniezione

Non comuni: febbre, calore al sito di iniezione

Il profilo di sicurezza di seguito riportato si basa sui dati provenienti da 1'614 bambini, su un totale di 2'718 bambini tra i 6 e 35 mesi, che hanno ricevuto due dosi di VaxigripTetra e i cui dati di sicurezza sono stati accuratamente esaminati.

Disturbi del sistema immunitario

Non comuni: ipersensibilità

Rari: reazioni allergiche come prurito generalizzato, rash papulare

Patologie del sistema nervoso

Molto comuni: cefalee¹ (11,9%)

Patologie gastrointestinali

Molto comuni: vomito² (16,1%)

Non comune: diarrea

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune: mialgia^{1, 3} (11,6%)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comuni: irritabilità⁴ (32,3%), perdita dell'appetito⁴ (28,9%), pianto inconsolabile⁵ (27,1%), malessere³ (26,8%), febbre (20,4%), sonnolenza⁵ (13,9%), dolori/sensibilità al sito di iniezione (26,8%), eritema al sito di iniezione (17,2%)

Comuni: brividi¹, indurimento al sito di iniezione, gonfiore al sito di iniezione, ecchimosi al sito di iniezione

Rari: rash al sito di iniezione, prurito al sito di iniezione, sindrome simil-influenzale

¹ Osservato nei bambini con età ≥24 mesi

² Non comune nei bambini con età ≥24 mesi

³ Raro nei bambini con età <24 mesi

⁴ Raro nei bambini con età ≥24 mesi

⁵ Osservato nei bambini con età <24 mesi

Nei bambini tra i 6 mesi e gli 8 anni, il profilo di sicurezza di VaxigripTetra era paragonabile a seguito della prima e della seconda iniezione, con una tendenza a una minore incidenza degli effetti indesiderati dopo la seconda iniezione rispetto alla prima nei bambini dai 6 ai 35 mesi.

Dati emersi dal monitoraggio

Non esistono dati sulla sicurezza di impiego emersi dal monitoraggio di VaxigripTetra.

Gli effetti indesiderati seguenti sono stati tuttavia riportati con Mutagrip durante gli studi clinici o durante il monitoraggio post-commercializzazione e potrebbero insorgere in seguito alla somministrazione di VaxigripTetra.

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche gravi: shock

Reazioni allergiche: rash, eritema generalizzato, angioedema, orticaria, prurito

Patologie del sistema nervoso

Sindrome di Guillain-Barré (SGB), neurite, nevralgia, parestesie, convulsioni, encefalomielite (infiammazione del cervello e del midollo spinale)

Patologie vascolari

Vasculiti, come porpora di Henoch-Schönlein, con compromissione renale transitoria in alcuni casi.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Trombocitopenia transitoria, linfadenopatia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Stanchezza

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi effetto indesiderato sospetto, nuovo o serio, attraverso il portale online EIViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito www.swissmedic.ch.

Posologia eccessiva

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con VaxigripTetra.

Proprietà/Effetti

Codice ATC

J07BB02

Meccanismo d'azione

VaxigripTetra conferisce un'immunizzazione attiva contro quattro ceppi virali di influenza (due sottotipi A e due sottotipi B) contenuti nel vaccino.

Farmacodinamica

VaxigripTetra induce la produzione di anticorpi umorali contro le emoagglutinine entro 2 o 3 settimane. Questi anticorpi neutralizzano i virus influenzali.

Non esiste alcuna correlazione tra i livelli specifici di titoli anticorpali post-vaccinazione con vaccini influenzali inattivati, misurati mediante inibizione dell'emoagglutinazione (IHA) e la protezione dall'influenza, ma i titoli anticorpali IHA sono stati utilizzati come misura dell'attività vaccinale. In alcuni studi di stimolazione nell'uomo, i titoli anticorpali IHA $\geq 1:40$ sono stati associati a una protezione contro l'influenza fino al 50% dei soggetti.

Poiché i virus influenzali sono in costante evoluzione, i ceppi virali selezionati per i vaccini sono rivisti annualmente dall'OMS.

Non esistono dati sulla rivaccinazione annuale con VaxigripTetra.

Efficacia clinica

Immunogenicità

Studi clinici condotti su VaxigripTetra negli adulti tra i 18 e i 60 anni, negli anziani con oltre 60 anni di età, nei bambini tra i 3 e gli 8 anni e nei bambini tra i 6 e i 35 mesi hanno valutato i seguenti parametri: la risposta immunitaria rilevata mediante l'inibizione dell'emoagglutinazione (IHA), la media geometrica dei titoli (MGT) anticorpali al giorno 21 (per gli adulti) e al giorno 28 (per i bambini), il tasso di sierconversione IHA (aumento di 4 volte del valore reciproco del titolo o modifica da un titolo non rilevabile [<10] a un valore reciproco del titolo ≥ 40), e il rapporto MGRT/IHA (titoli pre-/post-vaccinazione); la sieroprotezione definita come la percentuale dei soggetti vaccinati con un titolo ≥ 40 (1/dil.).

VaxigripTetra induce una risposta immunitaria significativa contro i 4 ceppi influenzali contenuti nel vaccino.

Adulti e pazienti anziani

La risposta immunitaria è stata valutata 21 giorni dopo l'iniezione di VaxigripTetra mediante il metodo IHA in un totale di 832 adulti tra i 18 e i 60 anni e 831 pazienti anziani di oltre 60 anni.

I risultati di immunogenicità negli adulti tra i 18 e i 60 anni e nei pazienti anziani di età superiore ai 60 anni sono riportati nella tabella di seguito:

Tabella 1: Risultati di immunogenicità secondo il metodo IHA negli adulti tra i 18 e i 60 anni, 21 giorni dopo la vaccinazione

Ceppo dell'antigene	QIV N = 832	Altro TIV ^(a) (B (Victoria)) N = 140	TIV autorizzato ^(b) (B (Yamagata)) N = 138
<i>MGT (IC 95%)</i>			
A (H1N1) ^{(c)(d)}	608 (563; 657)	685 (587; 800)	
A (H3N2) ^(c)	498 (459; 541)	629 (543; 728)	
B (Victoria)	708 (661; 760)	735 (615; 879)	204 (170; 243)
B (Yamagata)	1715 (1607; 1830)	689 (556; 854)	1735 (1490; 2019)

% di SC (IC 95%) ^(e)			
A (H1N1) ^{(c)(d)}	64,1 (60,7; 67,4)	65,1 (59,2; 70,7)	
A (H3N2) ^(c)	66,2 (62,9; 69,4)	73,4 (67,8; 78,5)	
B (Victoria)	70,9 (67,7; 74,0)	70,0 (61,7; 77,4)	38,4 (30,3; 47,1)
B (Yamagata)	63,7 (60,3; 67,0)	42,1 (33,9; 50,8)	60,9 (52,2; 69,1)
MGRT (IC 95%) ^(f)			
A (H1N1) ^{(c)(d)}	9,77 (8,69; 11,0)	10,3 (8,35; 12,7)	
A (H3N2) ^(c)	10,3 (9,15; 11,5)	14,9 (12,1; 18,4)	
B (Victoria)	11,6 (10,4; 12,9)	11,4 (8,66; 15,0)	3,03 (2,49; 3,70)
B (Yamagata)	7,35 (6,66; 8,12)	3,22 (2,67; 3,90)	6,08 (4,79; 7,72)
% (n) di sieroprotezione (≥40 (1/dil.)) [IC 95%]			
A (H1N1) ^{(c)(d)}	98,2 (818) [97,0; 99,0]	97,1 (270) [94,4; 98,7]	
A (H3N2) ^(c)	98,0 (815) [96,7; 98,8]	98,6 (274) [96,4; 99,6]	
B (Victoria)	99,8 (830) [99,1; 100,0]	100,0 (140) [97,4; 100,0]	97,8 (135) [93,8; 99,5]
B (Yamagata)	100,0 (832) [99,6; 100,0]	99,3 (139) [96,1; 100,0]	100,0 (138) [97,4; 100,0]

N: numero di soggetti per i quali sono disponibili dei dati sul criterio di valutazione considerato

MGT: media geometrica dei titoli, MGRT: rapporto delle medie geometriche dei titoli (*Geometric Mean Titer Ratio*); IC: intervallo di confidenza; SC: sieroconversione o aumento significativo

n: numero di soggetti che hanno raggiunto tale criterio di valutazione

^(a) Altro vaccino influenzale trivalente (TIV) con A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) e B/Brisbane/60/2008 (lineaggio Victoria)

^(b) TIV autorizzato nel 2014–2015 con A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) e B/Massachusetts/2/2012 (lineaggio Yamagata)

^(c) Il gruppo TIV aggregato comprende i soggetti che sono stati vaccinati con l'altro TIV o con il TIV autorizzato; N = 278

^(d) N = 833 nel gruppo vaccinato con il vaccino influenzale quadrivalente (QIV)

^(e) Per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione <10 (1/dil.), percentuale di soggetti con un titolo post-vaccinazione ≥40 (1/dil.) e per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione ≥10 (1/dil.), percentuale di soggetti con un incremento di 4 o più volte del titolo post-vaccinazione

^(f) Media geometrica dei rapporti individuali dei titoli (titoli post-/pre-vaccinazioni)

Tabella 2: Risultati di immunogenicità secondo il metodo IHA nei pazienti con oltre 60 anni di età, 21 giorni dopo la vaccinazione

Ceppo dell'antigene	QIV N = 831	Altro TIV ^(a) (B (Victoria)) N = 138	TIV autorizzato ^(b) (B (Yamagata)) N = 137
<i>MGT (IC 95%)</i>			
A (H1N1) ^{(c) (d)}	219 (199; 241)	268 (228; 314)	
A (H3N2) ^(c)	359 (329; 391)	410 (352; 476)	
B (Victoria)	287 (265; 311)	301 (244; 372)	121 (101; 147)
B (Yamagata)	655 (611; 701)	351 (294; 420)	697 (593; 820)
<i>% di SC (IC 95%) ^(e)</i>			
A (H1N1) ^{(c) (d)}	45,6 (42,1; 49,0)	50,2 (44,1; 56,2)	
A (H3N2) ^(c)	47,5 (44,1; 51,0)	48,5 (42,5; 54,6)	
B (Victoria)	45,2 (41,8; 48,7)	43,5 (35,1; 52,2)	21,2 (14,7; 29,0)
B (Yamagata)	42,7 (39,3; 46,2)	28,3 (20,9; 36,5)	38,7 (30,5; 47,4)
<i>MGRT (IC 95%) ^(f)</i>			
A (H1N1) ^{(c) (d)}	4,94 (4,46; 5,47)	6,03 (4,93; 7,37)	
A (H3N2) ^(c)	5,60 (5,02; 6,24)	5,79 (4,74; 7,06)	
B (Victoria)	4,61 (4,18; 5,09)	4,60 (3,50; 6,05)	1,99 (1,70; 2,34)
B (Yamagata)	4,11 (3,73; 4,52)	2,04 (1,71; 2,43)	4,11 (3,19; 5,30)
<i>% (n) di sieroprotezione (≥40 (1/dil.)) [IC 95%]</i>			
A (H1N1) ^{(c) (d)}	90,6 (754) [88,4; 92,5]	94,5 (260) [91,2; 96,9]	
A (H3N2) ^(c)	96,1 (799) [94,6; 97,4]	97,8 (268) [95,3; 99,2]	
B (Victoria)	96,5 (802) [95,0; 97,7]	95,7 (132) [90,8; 98,4]	85,4 (117) [78,4; 90,8]
B (Yamagata)	100,0 (831) [99,6; 100,0]	98,6 (136) [94,9; 99,8]	100,0 (137) [97,3; 100,0]

N: numero di soggetti per i quali sono disponibili dei dati sul criterio di valutazione considerato

MGT: media geometrica dei titoli, MGRT: rapporto delle medie geometriche dei titoli (*Geometric Mean Titer Ratio*); IC: intervallo di confidenza; SC: sieroconversione o aumento significativo

n: numero di soggetti che hanno raggiunto tale criterio di valutazione

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

^(b) TIV autorizzato nel 2014–2015 con A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) e B/Massachusetts/2/2012 (lineaggio Yamagata)

^(c) Il gruppo TIV aggregato comprende i soggetti che sono stati vaccinati con l'altro TIV o con il TIV autorizzato; N = 275

^(d) N = 832 nel gruppo QIV

^(e) Per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione <10 (1/dil.), percentuale di soggetti con un titolo post-vaccinazione ≥40 (1/dil.) e per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione ≥10 (1/dil.), percentuale di soggetti con un incremento di 4 o più volte del titolo post-vaccinazione

^(f) Media geometrica dei rapporti individuali dei titoli (titoli post-/pre-vaccinazioni)

Bambini e adolescenti

Bambini e adolescenti tra i 9 e i 17 anni

1 dose di VaxigripTetra è stata somministrata nell'ambito dello studio GQM09 a 100 soggetti taiwanesi in modo incontrollato. A causa di un'immunizzazione preliminare molto importante indotta dai vaccini influenzali precedenti e/o dalle infezioni influenzali naturali, non è possibile fornire alcun risultato affidabile sull'efficacia di VaxigripTetra in merito allo studio GQM09.

Bambini e adolescenti tra i 3 e gli 8 anni

La risposta immunitaria è stata valutata su un totale di 863 bambini tra i 3 e gli 8 anni.

I bambini sono stati vaccinati secondo uno schema a una o due dosi di VaxigripTetra e hanno presentato una risposta immunitaria simile dopo l'ultima dose.

I risultati di immunogenicità sono illustrati nella seguente tabella:

Tabella 3: Risultati di immunogenicità secondo il metodo IHA nei bambini tra i 3 e gli 8 anni

Ceppo dell'antigene	QIV N = 863	Altro TIV ^(a) (B (Victoria)) N = 176	TIV autorizzato ^(b) (B (Yamagata)) N = 168
MGT (IC 95%)			
A (H1N1) ^(c)	971 (896; 1052)	1141 (1006; 1295)	
A (H3N2) ^(c)	1568 (1451; 1695)	1746 (1551; 1964)	
B (Victoria) ^(d)	1050 (956; 1154)	1120 (921; 1361)	170 (125; 232)
B (Yamagata) ^{(e) (f)}	1173 (1078; 1276)	217 (171; 276)	1211 (1003; 1462)
% di SC (IC 95%) ^(g)			
A (H1N1) ^(c)	65,7 (62,4; 68,9)	65,7 (60,4; 70,7)	
A (H3N2) ^(c)	64,8 (61,5; 68,0)	67,7 (62,5; 72,6)	
B (Victoria) ^(d)	84,8 (82,3; 87,2)	90,3 (85,0; 94,3)	38,5 (31,1; 46,2)
B (Yamagata) ^{(e) (f)}	88,5 (86,2; 90,6)	46,0 (38,4; 53,7)	89,9 (84,3; 94,0)
MGR (IC 95%) ^(h)			
A (H1N1) ^(c)	6,86 (6,24; 7,53)	7,65 (6,54; 8,95)	

A (H3N2) ^(c)	7,49 (6,72; 8,35)	7,61 (6,69; 9,05)	
B (Victoria) ^(d)	17,1 (15,5; 18,8)	17,8 (14,5; 22,0)	3,52 (2,93; 4,22)
B (Yamagata) ^{(e) (f)}	25,3 (22,8; 28,2)	4,60 (3,94; 5,37)	30,4 (23,8; 38,4)
<i>% (n) di sieroprotezione (≥40 (1/dil.)) [IC 95%]</i>			
A (H1N1) ^(c)	98,7 (852) [97,7; 99,4]	98,8 (340) [97,0; 99,7]	
A (H3N2) ^(c)	99,8 (861) [99,2; 100,0]	100,0 (344) [98,9; 100,0]	
B (Victoria)	98,7 (852) [97,7; 99,4]	99,4 (175) [96,9; 100,0]	76,9 (130) [69,8; 83,0]
B (Yamagata)	99,4 (857) [98,7; 99,8]	84,0 (147) [77,7; 89,1]	98,8 (166) [95,8; 99,9]

N: numero di soggetti per i quali sono disponibili dei dati sul criterio di valutazione considerato

MGT: media geometrica dei titoli, MGRT: rapporto delle medie geometriche dei titoli (*Geometric Mean Titer Ratio*); IC: intervallo di confidenza; SC: sieroconversione SI: aumento significativo

n: numero di soggetti che hanno raggiunto tale criterio di valutazione

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

^(b) TIV autorizzato nel 2014–2015 con A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) e B/Massachusetts/2/2012 (lineaggio Yamagata)

^(c) Il gruppo TIV aggregato comprende i soggetti che sono stati vaccinati con l'altro TIV o con il TIV autorizzato; N = 344

^(d) N = 169 nel gruppo vaccinato con il TIV (B (Yamagata))

^(e) N = 862 nel gruppo QIV

^(f) N = 175 nel gruppo vaccinato con Vaxigrip (B (Victoria))

^(g) Per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione <10 (1/dil.), percentuale di soggetti con un titolo post-vaccinazione ≥40 (1/dil.) e per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione ≥10 (1/dil.), percentuale di soggetti con un incremento di 4 o più volte del titolo post-vaccinazione

^(h) Media geometrica dei rapporti individuali dei titoli (titoli post-/pre-vaccinazioni)

Bambini tra i 6 e i 35 mesi

Nei bambini tra i 6 e i 35 mesi, oltre all'efficacia delle due dosi da 0,5 ml di VaxigripTetra (N = 341), anche l'immunogenicità di due dosi da 0,5 ml di Mutagrip è stata analizzata a titolo comparativo 28 giorni dopo l'ultima iniezione di VaxigripTetra con l'inibizione dell'emoagglutinazione (IHA).

Tabella 4: Risultati di immunogenicità secondo il metodo IHA nei bambini tra i 6 e i 35 mesi

Ceppo dell'antigene	QIV N = 341	Altro TIV ^(a) (B (Victoria)) N = 172	TIV autorizzato ^(b) ^(c) (B (Yamagata)) N = 178
MGT (IC 95%)			

A (H1N1)	641 (547; 752)	637 (500; 812)	628 (504; 781)
A (H3N2)	1071 (925; 1241)	1021 (824; 1266)	994 (807; 1224)
B (Victoria)	623 (550; 706)	835 (691; 1008)	10,0 (8,27; 12,1)
B (Yamagata)	1010 (885; 1153)	39,9 (31,2; 51,0)	1009 (850; 1198)
% di SC (IC 95%) ^(e)			
A (H1N1)	90,3 (86,7; 93,2)	87,2 (81,3; 91,8)	90,4 (85,1; 94,3)
A (H3N2)	90,3 (86,7; 93,2)	88,4 (82,6; 92,8)	87,6 (81,9; 92,1)
B (Victoria)	98,8 (97,0; 99,7)	99,4 (96,8; 100,0)	2,2 (0,6; 5,7)
B (Yamagata)	96,8 (94,3; 98,4)	33,9 (26,9; 41,5)	99,4 (96,9; 100,0)
MGRT (IC 95%) ^(f)			
A (H1N1)	36,6 (30,8; 43,6)	35,3 (27,4; 45,5)	40,6 (32,6; 50,5)
A (H3N2)	42,6 (35,1; 51,7)	44,1 (33,1; 58,7)	37,1 (28,3; 48,6)
B (Victoria)	100 (88,9; 114)	114 (94,4; 138)	1,52 (1,40; 1,64)
B (Yamagata)	93,9 (79,5; 111)	4,34 (3,62; 5,20)	111 (91,3; 135)
% (n) di sieroprotezione (≥ 40 (1/dil.)) [IC 95%]			
A (H1N1)	95,9 (327) [93,2; 97,7]	95,9 (165) [91,8; 98,3]	96,6 (172) [92,8; 98,8]
A (H3N2)	99,1 (338) [97,5; 99,8]	99,4 (171) [96,8; 100,0]	100,0 (178) [97,9; 100,0]
B (Victoria)	99,1 (338) [97,5; 99,8]	99,4 (171) [96,8; 100,0]	7,3 (13) [3,9; 12,2]
B (Yamagata)	98,8 (337) [97,0; 99,7]	43,9 (75) [36,3; 51,6]	100,0 (178) [97,9; 100,0]

N: numero di soggetti per i quali sono disponibili dei dati sul criterio di valutazione considerato

MGT: media geometrica dei titoli, MGRT: rapporto delle medie geometriche dei titoli (*Geometric Mean Titer Ratio*); IC: intervallo di confidenza; SC: sieroconversione o aumento significativo

n: numero di soggetti che hanno raggiunto tale criterio di valutazione

^(a) Altro vaccino Vaxigrip con A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) e B/Brisbane/60/2008 (lineaggio Victoria)

^(b) Vaccino Vaxigrip autorizzato nel 2014–2015 con A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) e B/Massachusetts/2/2012 (lineaggio Yamagata)

^(c) Dose da 0,5 ml

^(d) N = 171 per il gruppo vaccinato con l'altro vaccino Vaxigrip (B (Yamagata))

^(e) Per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione <10 (1/dil.), percentuale di soggetti con un titolo post-vaccinazione ≥40 (1/dil.) e per i soggetti con un titolo pre-vaccinazione ≥10 (1/dil.), percentuale di soggetti con un incremento di 4 o più volte del titolo post-vaccinazione

^(f) Media geometrica dei rapporti individuali dei titoli (titoli post-/pre-vaccinazioni)

Efficacia di VaxigripTetra

Neonati/bambini tra i 6 e i 35 mesi:

Nell'ambito dello studio GQM05 randomizzato, in singolo cieco, controllato con placebo condotto in 4 regioni (Africa, Asia, America del Sud ed Europa) su 4 stagioni influenzali, oltre 5'400 bambini tra i 6 e i 35 mesi hanno ricevuto due dosi (da 0,5 ml) di VaxigripTetra (N = 2'722) o un placebo (N = 2'717) a distanza di 28 giorni.

L'efficacia di VaxigripTetra è stata valutata sulla base della prevenzione di una sindrome simil-influenzale (ILI, *influenza-like illness*) biologicamente confermata mediante reazione a catena della polimerasi-trascrittasi inversa (RT-PCR) e/o da una coltura virale causata da un ceppo A e/o B, e/o causata da ceppi simili a quelli del vaccino (determinati mediante sequenziamento). I criteri di valutazione secondari comportano anche la valutazione delle ospedalizzazioni dovute a una sindrome simil-influenzale biologicamente confermata (ILI; *influenza-like illness*).

Una sindrome simil-influenzale (ILI) è stata definita come l'insorgenza di febbre ≥38 °C (che dura almeno 24 ore) contemporaneamente ad almeno uno dei seguenti sintomi: tosse, congestione nasale, rinorrea, faringite, otite, vomito o diarrea.

Tabella 5: Tasso di attacco dell'influenza ed efficacia di VaxigripTetra contro l'influenza biologicamente confermata nei bambini tra i 6 e i 35 mesi

	VaxigripTetra (N = 2'489)		Placebo (N = 2'491)		Efficacia
	n	Tasso di attacco dell'influenza (%)	n	Tasso di attacco dell'influenza (%)	% (IC bilaterale 97%)
<i>Influenza biologicamente confermata causata da:</i>					
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Qualsiasi influenza di sottotipo A o B</i> 	120	4,82	245	9,84	50,98% (37,36 – 61,86)
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ceppi virali simili a quelli contenuti nel vaccino</i> 	24	0,96	76	3,05	68,40% (47,07 – 81,92)

N: numero di bambini esaminati (popolazione totale), n: numero di soggetti che soddisfano il criterio elencato

n: numero di soggetti che soddisfano il criterio elencato

Non è stato possibile valutare l'efficacia sulla sindrome simil-influenzale confermata biologicamente che ha comportato delle ospedalizzazioni (criterio di valutazione secondario: soltanto 3 casi di ospedalizzazione in ogni gruppo [gruppo VaxigripTetra e gruppo placebo]).

Bambini e adolescenti tra i 3 e gli 8 anni

Nell'ambito dello studio immunologico GMQ02 realizzato nei bambini dai 3 agli 8 anni, l'efficacia clinica sulla riduzione delle infezioni influenzali non è stata valutata.

In seguito alla vaccinazione con VaxigripTetra, 140 (B) e 143 giorni (A) dopo la vaccinazione si sono manifestate 2 infezioni influenzali gravi. Non è stata eseguita un'analisi accurata dei sottotipi di questi due casi.

Farmacocinetica

Assorbimento

Non applicabile.

Distribuzione

Non applicabile.

Metabolismo

Non applicabile.

Eliminazione

Non applicabile.

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

Non applicabile.

Dati preclinici

I dati preclinici emersi da studi convenzionali di tossicità locale a dosi ripetute e studi di tossicità per la riproduzione e lo sviluppo non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo.

Non sono disponibili dati sulla fertilità nell'uomo. Uno studio effettuato con VaxigripTetra sugli animali non ha evidenziato effetti deleteri sulla fertilità delle femmine.

Altre indicazioni

Incompatibilità

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

Influenza su metodi diagnostici

Non applicabile.

Stabilità

Il vaccino non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sulla confezione.

Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento

Conservare in frigorifero (2-8 °C).

Non congelare.

Conservare le siringhe nella propria confezione per proteggerle dalla luce.

Tenere al di fuori della portata dei bambini.

Indicazioni per la manipolazione.

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

Agitare prima dell'uso. Ispezionare visivamente prima della somministrazione.

Il vaccino non deve essere utilizzato se sono presenti particelle estranee nella sospensione.

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

Numero dell'omologazione

66427 (Swissmedic).

Confezioni

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro di tipo I) munita di guarnizione del pistone (elastomero clorobutilico o bromobutilico) con o senza ago presaldato.

Confezioni: 1 o 10 siringhe (B).

Titolare dell'omologazione

Sanofi-Aventis (svizzera) sa, 1214 Vernier.

Fabbricante

Sanofi Pasteur, 69007 Lione, Francia.

Stato dell'informazione

Gennaio 2018.