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-179A)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

Questo vaccino influenzale pandemico H1N1 è stato autorizzato sulla base di dati ottenuti con una versione contenente l'antigene H5N1 integrati da dati ottenuti con il vaccino contenente l'antigene H1N1. Il paragrafo Informazioni Cliniche sarà aggiornato man mano che si renderanno disponibili ulteriori dati.

Non vi è al momento alcuna esperienza clinica con Focetria (H1N1) in adulti, compresi gli anziani, bambini o adolescenti. La decisione relativa all'utilizzo di Focetria (H1N1) in ognuna delle fasce di età definite di seguito deve prendere in considerazione la quantità di dati clinici disponibili relativi ad una versione del vaccino contenente l'antigene dell'H5N1 nonché le caratteristiche patologiche della influenza pandemica in corso.

Le raccomandazioni relative al dosaggio sono basate su:

- dati disponibili sulla sicurezza ed immunogenicità, relativi alla somministrazione del vaccino adiuvato con MF59C.1 contenente 7,5 ug HA derivato da A/Vietnam/1194/2004/ (H5N1) a 0

e 21 giorni in adulti, compresi gli anziani, e bambini di età compresa tra 6 mesi e 17 anni. Vedere i paragrafi 4.8 e 5.1.

Posologia

Adulti ed anziani
Una dose di 0,5 ml ad una data prescelta.
Una seconda dose di vaccino da somministrarsi dopo un intervallo di almeno 3 settimane

Bambini ed adolescenti di età compresa tra 6 mesi e 17 anni
Una dose di 0,5 ml ad una data prescelta.
Una seconda dose di vaccino da somministrarsi 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.

Per i pazienti a cui viene somministrata una prima dose di Focetria si consiglia di completare il ciclo di vaccinazione con questo medicinale (vedere il paragrafo 4.4).

Per ulteriori informazioni vedere i paragrafi 4.8 e 5.1.

Modo di somministrazione
L'immunizzazione deve essere eseguita tramite iniezione intramuscolare preferibilmente nel muscolo deltoide o nella parte anterolataterale 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 o sottocutanea.

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 vaccinandi (vedere paragrafo 5.1).

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 subunità di vaccini antinfluenzali stagionali H5N1 non adiuvati negli adulti non hanno evidenziato alcuna interferenza nella risposta immunitaria nei confronti di antigeni stagionali o di quelli H5N1. Non è stata riscontrata alcuna differenza in termini di eventi avversi gravi tra i gruppi, e tutti gli eventi avversi gravi non mostrarono correlazione. Questi dati suggeriscono che Focetria può essere somministrato in concomitanza con subunità di vaccini antinfluenzali stagionali non adiuvati.
Non sono disponibili dati sulla somministrazione di Focetria contemporaneamente ad altri vaccini. Se, tuttavia, viene eventualmente considerata la cosomministrazione con un altro vaccino, l'immunizzazione deve essere eseguita in arti differenti. Va notato che le reazioni avverse possono essere potenziate.
La risposta immunologica può essere ridotta se il paziente riceve un trattamento immunosoppressivo.

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.

Studi condotti su animali con Focetria non indicano 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

Adulti e anziani
In studi clinici condotti con formulazioni differenti (H5N3, H9N2 e H5N1), il vaccino mock-up è stato somministrato a 542 soggetti. Di questi, 464 soggetti hanno ricevuto il vaccino mock-up (A/H5N1). Negli studi clinici condotti con il vaccino pandemico, 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).

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.

Le reazioni avverse riportate vengono elencate secondo la seguente frequenza:
Molto comune (≥1/10),
Comune (da ≥1/100 a <1/10),
Non comune (da ≥1/1.000 a <1/100),
Raro (da ≥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.

Patologie del sistema nervoso
Comune: cefalea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Comune: sudorazione

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Comune: artralgia e mialgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comune: arrossamento della sede d'iniezione, gonfiore nella sede d'iniezione, indurimento della sede d'iniezione, ecchimosi nella sede d'iniezione e dolore della sede d'iniezione, febbre, malessere, affaticamento e brividi

Queste reazioni scompaiono generalmente entro 1-2 giorni senza trattamento.

Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 mesi e 17 anni
È stato condotto un trial clinico con un vaccino H5N1combinato 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.

	Iniezione 1	Iniezione 2
Toddler (da 6 a 35 mesi)	**N=145**	**N=138**
Locali	47%	46%
Sistemiche	59%	51%
Eventi febbrili ≥ 38°C/≥ 39°C/≥ 40° C	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Altri eventi avversi	54%	49%
Bambini (da 3 a 9 anni)	**N=96**	**N=93**
Locali	66%	58%
Sistemiche	32%	33%
Eventi febbrili ≥ 38°C/≥ 39°C/≥ 40° C	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Altri eventi avversi	36%	31%
Adolescenti (da 10 a 17 anni)	**N=93**	**N=91**
Locali	81%	70%
Sistemiche	69%	52%
Eventi febbrili ≥ 38°C/≥ 39°C/≥ 40°C	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Altri eventi avversi	30%	27%

- Sorveglianza post-marketing

Nell'ambito della sorveglianza post-marketing di vaccini trivalenti interpandemici in tutte le fasce di età e di vaccini trivalenti interpandemici adiuvati con 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:

Non comune:
Reazioni cutanee generalizzate, comprendenti prurito, orticaria o rash non specifico.

Raro:
Nevralgia, parestesia, convulsioni, trombocitopenia transitoria.
Sono state osservate reazioni allergiche, in casi rari con shock.

Molto raro:
Vasculite con transitorio coinvolgimento renale ed eritema multiforme essudativo.
Disturbi neurologici, come encefalomielite, neurite 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 (EMEA) revisionerà regolarmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile e questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.
Questo paragrafo descrive l'esperienza clinica ottenuta con vaccini mock-up in seguito alla somministrazione di due dosi. Dopo la somministrazione della seconda dose, si ottiene generalmente entro tre settimane un'area anticorpale, determinata mediante SRH, uguale o superiore a 25 mm^2.

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.

È stato condotto uno studio clinico con un vaccino H5N1 combinato con l'adiuvante MF59C.1 in 486 volontari adulti sani. Due dosi del vaccino contenente H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) con l'adiuvante MF59C.1 sono state somministrate con un intervallo di tre settimane (7,5 µg di emoagglutinina [HA]/dose).

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° dose	21 giorni dopo la 2° 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 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 ai 60 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	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 mm^2
** rapporti delle medie geometriche di SRH

Sono disponibili solo dati limitati relativi alla persistenza degli anticorpi indotti da vaccini mock-up.

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 un trial clinico con un vaccino H5N1combinato 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 soggetti di età compresa tra 6 e 35 mesi, determinati tramite SRH, sono stati i seguenti:

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

* determinato tramite test SRH $\geq$ 25 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 bambini di età compresa tra 3 e 8 anni, determinati tramite SRH, sono stati i seguenti:

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

* determinato tramite test SRH $\geq$ 25 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 negli adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni, determinati tramite SRH, sono stati i seguenti:

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

* determinato tramite test SRH $\geq$ 25 mm^2
** rapporti delle medie geometriche di SRH

- <u>Studi di supporto</u>

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 testati verso il virus originale H5N3 e una anche 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 contenente il ceppo virale H5N1 e con vaccini contenenti 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

09/2009

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): 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-179A) 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. Il vaccino influenzale pandemico deve essere utilizzato in conformità alle Linee Guida ufficiali (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo vaccino influenzale pandemico H1N1 è stato autorizzato sulla base di dati ottenuti con una versione contenente l'antigene dell'H5N1 ed integrati da dati ottenuti con il vaccino contenente l'antigene dell'H1N1. La sezione Informazioni cliniche verrà aggiornata riportando dati addizionali emergenti.

Non vi è al momento alcuna esperienza clinica con Focetria (H1N1) in adulti, compresi gli anziani, bambini o adolescenti.

La decisione relativa all'utilizzo di Focetria (H1N1) in ognuna delle fasce di età definite di seguito deve prendere in considerazione la quantità di dati clinici disponibili relativi ad una versione del vaccino contenente l'antigene dell'H5N1 nonché le caratteristiche patologiche dell'attuale pandemia influenzale.

Le dosi raccomandate si basano:

- sui dati disponibili sulla sicurezza ed immunogenicità relativi alla somministrazione del vaccino adiuvato con MF59C.1 contenente 7,5 ug HA derivato da A/Vietnam/1194/2004/ (H5N1) a 0 e 21 giorni in adulti, compresi gli anziani, e bambini di età compresa tra 6 mesi e 17 anni. Vedere i paragrafi 4.8 e 5.1.

Posologia

Adulti e anziani
Una dose di 0,5 ml ad una data prescelta.
Una seconda dose di vaccino da somministrarsi dopo un intervallo di almeno 3 settimane

Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 mesi e 17 anni
Una dose di 0,5 ml ad una data prescelta.
Una seconda dose di vaccino da somministrarsi 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.

Per ulteriori informazioni vedere i paragrafi 4.8 e 5.1.

Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere eseguita tramite iniezione intramuscolare preferibilmente nel muscolo deltoide o nella parte anterolatatarale 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 o sottocutanea.

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 vaccinandi (vedere paragrafo 5.1).

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 subunità di vaccini antinfluenzali stagionali H5N1 non adiuvati negli adulti non hanno evidenziato alcuna interferenza nella risposta immunitaria nei confronti di antigeni stagionali o di quelli H5N1. Non è stata riscontrata alcuna differenza in termini di eventi avversi gravi tra i gruppi, e tutti gli eventi avversi gravi non mostrarono correlazione. Questi dati suggeriscono che Focetria può essere somministrato in concomitanza con subunità di vaccini antinfluenzali stagionali non adiuvati.
Non sono disponibili dati sulla somministrazione di Focetria contemporaneamente ad altri vaccini.

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

La risposta immunologica può essere ridotta se il paziente riceve un trattamento immunosoppressivo.

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.

Studi condotti su animali con Focetria non indicano 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

Adulti e anziani

In studi clinici condotti con formulazioni differenti (H5N3, H9N2 e H5N1), il vaccino sperimentale è stato somministrato a 542 soggetti. Di questi, 464 soggetti hanno ricevuto il vaccino modello (vaccino *mock-up*) (A/H5N1).
Negli studi clinici condotti con il vaccino pandemico, 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).

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.

Le reazioni avverse riportate vengono elencate secondo la seguente frequenza:
Molto comune (≥1/10),
Comune (da ≥1/100 a <1/10),
Non comune (da ≥1/1.000 a <1/100),
Raro (da ≥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.

Patologie del sistema nervoso
Comune: cefalea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Comune: sudorazione

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Comune: artralgia e mialgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comune: arrossamento della sede d'iniezione, gonfiore nella sede d'iniezione, indurimento della sede d'iniezione, ecchimosi nella sede d'iniezione e dolore della sede d'iniezione, febbre, malessere, affaticamento e brividi

Queste reazioni scompaiono generalmente entro 1-2 giorni senza trattamento.

Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 mesi e 17 anni
È stato condotto un trial clinico con un vaccino H5N1combinato 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 transiente e di gravità da leggera 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.

	Iniezione 1	**Iniezione 2**
Toddler (da 6 a 35 mesi)	**N=145**	**N=138**
Locali	47%	46%
Sistemiche	59%	51%
Eventi febbrili ≥ 38°C/≥ 39°C/≥ 40° C	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Altri eventi avversi	54%	49%
Bambini (da 3 a 9 anni)	**N=96**	**N=93**
Locali	66%	58%
Sistemiche	32%	33%
Eventi febbrili ≥ 38°C/≥ 39°C/≥ 40° C	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Altri eventi avversi	36%	31%
Adolescenti (da 10 a 17 anni)	**N=93**	**N=91**
Locali	81%	70%
Sistemiche	69%	52%
Eventi febbrili ≥ 38°C/≥ 39°C/≥ 40°C	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Altri eventi avversi	30%	27%

- Sorveglianza post-marketing

Nell'ambito della sorveglianza post-marketing di vaccini trivalenti interpandemici in tutte le fasce di età e di vaccini trivalenti interpandemici adiuvati 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:

Non comune:
Reazioni cutanee generalizzate, comprendenti prurito, orticaria o rash non specifico.

Raro:
Nevralgia, parestesia, convulsioni, trombocitopenia transitoria.
Sono state osservate reazioni allergiche, in casi rari con shock.

Molto raro:
Vasculite con transitorio coinvolgimento renale ed eritema multiforme essudativo.
Disturbi neurologici, come encefalomielite, neurite 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 (EMEA) revisionerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile e questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

Questo paragrafo descrive l'esperienza clinica ottenuta con vaccini mock-up in seguito alla somministrazione di due dosi. Dopo la somministrazione della seconda dose, si ottiene generalmente entro tre settimane un'area anticorpale, determinata mediante SRH, uguale o superiore a 25 mm^2.

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.

È stato condotto uno studio clinico con un vaccino H5N1 combinato con l'adiuvante MF59C.1 in 486 volontari adulti sani. Due dosi del vaccino contenente H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) con l'adiuvante MF59C.1 sono state somministrate con un intervallo di tre settimane (7,5 di emoagglutinina [HA]/dose).

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° dose	21 giorni dopo la 2° 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 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 ai 60 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	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 mm^2
** rapporti delle medie geometriche di SRH

Sono disponibili solo dati limitati relativi alla persistenza degli anticorpi indotti da vaccini mock-up.

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 tre 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 un trial clinico con un vaccino H5N1combinato 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 soggetti di età compresa tra 6 e 35 mesi, determinati tramite SRH, sono stati i seguenti:

anticorpi anti-HA	21 giorni dopo la 1ª dose	21 giorni dopo la 2ª dose
tasso di sieroprotezione	47% (CI: 38-55)	100% (CI: 97-100)
tasso di sieroconversione	44% (CI: 36-53)	98% (CI: 95-100)
Fattore di sieroconversione	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* determinato tramite test SRH $\geq$ 25 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 bambini di età compresa tra 3 e 8 anni, determinati tramite SRH, sono stati i seguenti:

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

* determinato tramite test SRH $\geq$ 25 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 negli adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni, determinati tramite SRH, sono stati i seguenti:

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

* determinato tramite test SRH $\geq$ 25 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 utilizzando un vaccino contro il ceppo H5N1 e con vaccini contenenti 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.

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

09/2009

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