

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pandemrix sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile.

Vaccino influenzale pandemico (H1N1)v (virione frazionato, inattivato, adiuvato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

A seguito della miscelazione, 1 dose (0,5 ml) contiene:

Virus influenzale frazionato, inattivato, contenente l'antigene* equivalente a:

A/California/7/2009 (H1N1)v ceppo analogo (X-179A) 3,75 microgrammi**

* propagato in uova

** emoagglutinina

Questo vaccino è conforme alla raccomandazione OMS e alla decisione EU per la pandemia.

Adiuvante AS03 composto di squalene (10,69 milligrammi), DL- α -tocoferolo (11,86 milligrammi) e polisorbato 80 (4,86 milligrammi).

La sospensione e l'emulsione, una volta miscelati, costituiscono un vaccino multidose in un flaconcino. Vedere paragrafo 6.5 per il numero delle dosi per flaconcino.

Eccipienti: il vaccino contiene 5 microgrammi di tiomersale.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile.

La sospensione è un liquido incolore leggermente opalescente.

L'emulsione è un liquido biancastro omogeneo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi dell'influenza in una situazione di pandemia dichiarata ufficialmente (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Il vaccino per l'influenza pandemica deve essere impiegato in accordo con le Linee Guida ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Le raccomandazioni relative al dosaggio tengono conto dei dati disponibili provenienti da studi clinici in corso in soggetti sani che hanno ricevuto una singola dose di Pandemrix (H1N1) e da studi clinici in soggetti sani che hanno ricevuto due dosi di una versione di Pandemrix contenente HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

In alcuni gruppi di età i dati disponibili sono limitati (adulti di età tra i 60 e i 79 anni), molto limitati (adulti di età pari o superiore a 80 anni, bambini di età tra i 6 mesi e i 9 anni) o non ci sono dati (bambini di età inferiore a 6 mesi o tra i 10 e i 17 anni) con una o entrambe le versioni di Pandemrix come dettagliato nei paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1.

Adulti di età dai 18 anni in poi:

Una dose di 0,5 ml in una determinata data.

I dati di immunogenicità ottenuti a tre settimane dalla somministrazione di Pandemrix (H1N1) in studi clinici suggeriscono che una dose singola possa essere sufficiente.

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

Bambini e adolescenti da 10 a 17 anni

Il dosaggio può essere in accordo a quanto raccomandato per gli adulti. Tuttavia, la scelta della dose per questo gruppo di età deve tenere in conto i dati disponibili sulla sicurezza ed immunogenicità in adulti e bambini di età dai 3 ai 9 anni.

Bambini dai 6 mesi ai 9 anni

Una dose da 0,25 ml in una determinata data.

Dati preliminari di immunogenicità ottenuti in un numero limitato di bambini con età compresa tra i 6 e i 35 mesi mostrano che si ottiene una ulteriore risposta immunitaria ad una seconda dose da 0,25 ml somministrata dopo un intervallo di tre settimane.

L'uso di una seconda dose deve tenere in considerazione le informazioni riportate nei paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1.

Bambini di età inferiore ai 6 mesi

Attualmente la vaccinazione non è raccomandata in questo gruppo di età.

Si raccomanda che i soggetti che ricevono una prima dose di Pandemrix, devono completare il ciclo di vaccinazione con Pandemrix (vedere paragrafo 4.4).

Metodo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

Storia di una reazione anafilattica (cioè pericolosa per la vita) ad uno qualsiasi dei costituenti o tracce residue di questo vaccino (proteine delle uova e del pollo, ovoalbumina, formaldeide, gentamicina solfato e sodio desossicolato). Se la vaccinazione è ritenuta necessaria devono essere immediatamente disponibili in caso di necessità idonee strutture per la rianimazione.

Vedere paragrafo 4.4 per Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

È necessaria cautela nella somministrazione di questo vaccino a persone con ipersensibilità nota (diversa dalla reazione anafilattica) al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti, al tiomersale e ai residui (proteine delle uova e del pollo, ovoalbumina, formaldeide, gentamicina solfato e sodio desossicolato).

Come con tutti i vaccini iniettabili, una supervisione e un trattamento medico appropriato devono essere sempre prontamente disponibili in caso di un raro evento anafilattico a seguito della somministrazione del vaccino.

Se la situazione pandemica lo consente, l'immunizzazione in pazienti con malattia febbrile grave o infezione acuta deve essere posticipata.

Pandemrix non deve essere somministrato in alcuna circostanza per via intravascolare. Non sono disponibili dati per la somministrazione di Pandemrix per via sottocutanea. Pertanto, le persone responsabili della somministrazione del vaccino debbono valutare i benefici ed i rischi potenziali della sua somministrazione in persone con trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione che possa controindicare la somministrazione per iniezione intramuscolare a meno che i benefici potenziali superino i rischi del sanguinamento.

Non ci sono dati sulla somministrazione di vaccini AS03-adiuvati prima o dopo la somministrazione di altri tipi di vaccini influenzali ad utilizzo pre-pandemico o pandemico.

La risposta anticorpale in pazienti con immunosoppressione endogena o iatrogena può non essere sufficiente.

Non tutti i vaccinati potrebbero manifestare una risposta immunitaria protettiva (vedere paragrafo 5.1).

Non sono disponibili dati di sicurezza e immunogenicità dagli studi clinici con Pandemrix (H1N1) in bambini e adolescenti tra i 3 e i 17 anni o in bambini di età inferiore a 6 mesi. I dati disponibili da uno studio clinico con Pandemrix (H1N1) in bambini sani di età compresa tra i 6 e i 35 mesi sono molto limitati e i dati relativi ad uno studio con una versione di Pandemrix contenente gli antigeni H5N1 in bambini tra i 3 e i 9 anni di età, sono limitati.

Dati molto limitati in bambini con età compresa tra i 6 e i 35 mesi (N=51) che hanno ricevuto due dosi da 0,25 ml (metà della dose per adulti) con un intervallo di tre settimane tra le dosi indicano un aumento nei tassi delle reazioni al sito di iniezione e nei sintomi generali (vedere paragrafo 4.8). In particolare i tassi della febbre (temperatura ascellare $\geq 38^{\circ}\text{C}$) possono aumentare in modo considerevole dopo la seconda dose. Pertanto, nei bambini piccoli (ad esempio fino a circa 6 anni di età), si raccomanda di monitorare la temperatura ed adottare delle misure per abbassare la febbre dopo ogni vaccinazione (ad esempio un farmaco antipiretico qualora si ritenga clinicamente necessario).

Sono limitati i dati provenienti da studi clinici con Pandemrix (H1N1) in adulti di età superiore a 60 anni e sono molto limitati i dati con Pandemrix (H1N1) o con una versione del vaccino contenente gli antigeni H5N1 in adulti di età superiore a 80 anni.

Non esistono dati di sicurezza, di immunogenicità o di efficacia per supportare l'interscambiabilità di Pandemrix con altri vaccini pandemici H1N1.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I dati ottenuti sulla co-somministrazione di Pandemrix H1N1 con un vaccino influenzale stagionale non adiuvato (Fluarix, un vaccino a virione frazionato) in soggetti sani di età superiore a 60 anni non hanno suggerito alcuna interferenza significativa nella risposta immunitaria a Pandemrix H1N1. La risposta immunitaria a Fluarix è stata soddisfacente.

La co-somministrazione non è stata associata a tassi più elevati di reazioni locali o sistemiche rispetto alla somministrazione del solo Pandemrix.

Pertanto i dati indicano che Pandemrix può essere co-somministrato con i vaccini influenzali stagionali non adiuvati (con iniezioni effettuate in arti opposti).

Non ci sono dati sulla co-somministrazione di Pandemrix con altri vaccini.

Se viene presa in considerazione la co-somministrazione con un altro vaccino, l'immunizzazione deve essere effettuata in arti separati. Si consideri che le reazioni avverse possono intensificarsi.

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

A seguito della vaccinazione influenzale, con il metodo ELISA si possono ottenere falsi positivi ai test sierologici per gli anticorpi del virus-1 dell'immunodeficienza umana (HIV-1), del virus dell'epatite C e soprattutto dell'HTLV-1. In questi casi, il metodo Western blot è negativo. Questi risultati falsi-positivi transitori possono essere dovuti alla produzione delle IgM in risposta al vaccino.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono attualmente dati disponibili sull'impiego di Pandemrix in gravidanza. Dati da donne in gravidanza vaccinate con vaccini differenti, per l'influenza stagionale, inattivati non-adiuvati non suggeriscono il verificarsi di malformazioni o di tossicità fetale o neonatale.

Gli studi negli animali con Pandemrix non indicano tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'impiego di Pandemrix può essere preso in considerazione durante la gravidanza se si ritiene che esso sia necessario, tenendo in conto le raccomandazioni ufficiali.

Pandemrix può essere somministrato in donne che allattano.

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

Alcuni degli effetti elencati nel paragrafo 4.8 "Effetti Indesiderati" possono alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

- Studi clinici

Gli effetti indesiderati risultanti dagli studi clinici condotti con il vaccino–mock-up sono elencati di seguito (vedere paragrafo 5.1 per maggiori informazioni sui vaccini-mock-up).

Adulti

Gli studi clinici hanno valutato l'incidenza delle reazioni avverse sotto elencate in circa 5.000 soggetti di 18 anni e più che hanno ricevuto le formulazioni contenenti il ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) con almeno 3,75 microgrammi di HA/AS03.

Uno studio clinico ha valutato la reattogenicità della prima dose di Pandemrix (H1N1) in adulti sani di età tra i 18 e i 60 anni (N=120) e di età superiore a 60 anni (N=120). La frequenza delle reazioni avverse osservate in entrambi i gruppi di età è stata simile, ad eccezione del rossore (più frequente nei soggetti >60 anni) e di brividi e sudorazione (più frequenti nei soggetti di età tra i 18 e i 60 anni).

La frequenza delle reazioni avverse osservata con Pandemrix (H1N1) è stata simile a quanto riportato di seguito, ad eccezione del fatto che rossore e febbre sono stati riportati con frequenze inferiori e brividi e sudorazione sono stati riportati con frequenze superiori con Pandemrix (H1N1) nei soggetti di età tra i 18 e i 60 anni.

Le reazioni avverse riportate sono elencate secondo le seguenti frequenze.

Molto comune ($\geq 1/10$)

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

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

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

Molto raro ($< 1/10.000$)

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Comune: linfadenopatia

Disturbi psichiatrici:

Non comune: insonnia

Patologie del sistema nervoso:

Molto comune: cefalea

Non comune: parestesia, sonnolenza, vertigini

Patologie gastrointestinali:

Non comune: sintomi gastrointestinali (quali diarrea, vomito, dolore addominale, nausea)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: ecchimosi al sito di iniezione, aumento della sudorazione

Non comune: prurito, rash

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Molto comune: artralgia e mialgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comune: indurimento, gonfiore, dolore e rossore al sito di iniezione, febbre, affaticamento

Comune: brividi, malattia simil influenzale, reazioni al sito di iniezione (quali calore, prurito)

Non comune: malessere

Bambini di 3-9 anni di età

Uno studio clinico ha valutato la reattogenicità in bambini da 3 a 5 e da 6 a 9 anni di età che avevano ricevuto o una dose piena o metà dose di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

La frequenza per dose di reazioni avverse osservate nei gruppi di bambini che avevano ricevuto una dose piena di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) era superiore a quella osservata nel gruppo dei bambini che avevano ricevuto metà dose, ad eccezione dell'arrossamento nel gruppo di età 6-9 anni. La frequenza per dose delle seguenti reazioni avverse era:

Reazioni avverse	3-5 anni		6-9 anni	
	Metà dose	Dose piena	Metà dose	Dose piena
Indurimento	9,9%	18,6%	12,0%	12,2%
Dolore	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%
Arrossamento	10,9%	19,6%	13,0%	6,1%
Gonfiore	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
Febbre (>38°C)	4,0%	11,3%	2,0%	17,3%
Febbre (>39°C)				
- Frequenza per dose	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- Frequenza per soggetto	3,9%	10,2%	0%	14,3%
Sonnolenza	7,9%	13,4%	ND	ND
Irritabilità	7,9%	18,6%	ND	ND
Perdita di appetito	6,9%	16,5%	ND	ND
Brividi	1,0%	12,4%	4,0%	14,3%

ND= non disponibile

Bambini di età tra i 6 e i 35 mesi.

Uno studio clinico ha valutato la reattogenicità in bambini tra i 6 e i 35 mesi che hanno ricevuto metà della dose per adulti (cioè 0,25 ml) seguendo una schedula a 0, 21 giorni. Dopo la seconda dose, è stato osservato un aumento nelle reazioni al sito di iniezione e nei sintomi generali complessivamente nel gruppo di età tra i 6 e i 35 mesi, in particolare nei tassi della febbre ascellare ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). La frequenza complessiva per-dose delle seguenti reazioni avverse era:

Reazioni avverse	Dopo la 1 ^a dose	Dopo la 2 ^a dose
Dolore	31,4%	41,2%
Rossore	19,6%	29,4%
Gonfiore	15,7%	23,5%
Febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) ascellare	5,9%	43,1%
Febbre ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) ascellare	0,0%	3,9%
Sonnolenza	7,8%	35,3%
Irritabilità	21,6%	37,3%
Perdita di appetito	9,8%	39,2%

- Sorveglianza successiva alla commercializzazione (post-marketing)

Pandemrix H1N1v

In aggiunta alle reazioni avverse riportate negli studi clinici, le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante l'esperienza post-marketing con Pandemrix H1N1v:

Disturbi del sistema immunitario

Anafilassi, reazioni allergiche

Patologie del sistema nervoso

Convulsioni febbrili

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Angioedema, reazioni generalizzate della pelle, orticaria

Vaccini interpandemici trivalenti

A seguito della sorveglianza post-marketing con vaccini trivalenti interpandemici, sono stati riportati anche i seguenti effetti indesiderati:

Raro:

Nevralgia, trombocitopenia transitoria.

Molto raro:

Vasculite con coinvolgimento renale transitorio.

Disturbi neurologici, quali encefalomyelite, neurite e sindrome di Guillain Barré.

Questo medicinale contiene tiomersale (un composto organomercuriale) come conservante e 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) esaminerà 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 che sono differenti dai virus influenzali normalmente in circolazione. Questi antigeni possono considerarsi come “nuovi” e simulano una situazione dove la popolazione oggetto della vaccinazione è immunologicamente naïve. I dati ottenuti con il vaccino-mock-up supporteranno una strategia di vaccinazione che verrà impiegata per il vaccino pandemico: i dati di immunogenicità clinica, di sicurezza e di reattogenicità ottenuti con i vaccini-mock-up sono specifici per i vaccini pandemici.

Attualmente, gli studi clinici con Pandemrix (H1N1) forniscono:

- Dati limitati di sicurezza e immunogenicità ottenuti tre settimane dopo la somministrazione di una singola dose di Pandemrix (H1N1) in adulti sani di età tra i 18 e i 79 anni.
- Dati molto limitati di sicurezza e immunogenicità ottenuti tre settimane dopo la somministrazione di una singola dose di Pandemrix (H1N1) in adulti sani di età superiore a 80 anni.
- Dati molto limitati di sicurezza e immunogenicità ottenuti tre settimane dopo una singola somministrazione di metà della dose da adulti (cioè 0,25 ml) di Pandemrix (H1N1) in bambini sani tra i 6 e i 35 mesi.

Gli studi clinici in cui una versione di Pandemrix contenente HA derivata da A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) è stata somministrata al giorno 0 e al giorno 21, hanno fornito:

- Dati di sicurezza e di immunogenicità in adulti sani, compresi gli anziani
- Dati limitati di sicurezza e immunogenicità in bambini sani di età tra i 3 e i 9 anni che hanno ricevuto 0,5 ml o 0,25 ml (cioè metà della dose da adulto).

Risposta immunitaria a Pandemrix (H1N1)

Adulti tra i 18 e i 60 anni

In due studi clinici (D-Pan H1N1-007 e D-Pan H1N1-008) che hanno valutato l’immunogenicità di un vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivata da A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente in soggetti sani di età da 18 a 60 anni, 21 giorni dopo la prima dose le risposte anticorpali anti-HA sono state le seguenti:

Anticorpo anti-HA	Risposta immunitaria ad A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente			
	D-Pan H1N1-007		D-Pan H1N1-008	
	Soggetti arruolati totali N=61 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=40 [95% IC]	Soggetti arruolati totali N=120 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=76 [95% IC]
Tasso di sieroprotezione ¹	100% [94,1;100]	100% [91,2;100]	97,5% [92,9;99,5]	96,1% [88,9;99,2]
Tasso di sieroconversione ²	96,7% [88,7;99,6]	100% [91,2;100]	95,0% [89,4;98,1]	96,1% [88,9;99,2]
Fattore di sieroconversione ³	43,3 [31,8;59,0]	56,7 [39,9;80,5]	42,15 [33,43;53,16]	50,73 [37,84;68,02]

¹tasso di sieroprotezione: quota di soggetti con titolo di inibizione dell'emoagglutinazione (HI: haemagglutination inhibition) $\geq 1:40$;

²tasso di sieroconversione: quota di soggetti che erano o sieronegativi alla pre-vaccinazione e con un titolo protettivo post-vaccinazione $\geq 1:40$, oppure sieropositivi alla pre-vaccinazione e con un incremento del titolo di 4 volte;

³fattore di sieroconversione: rapporto tra la media geometrica dei titoli post-vaccinazione (GMT) e la media geometrica dei titoli pre-vaccinazione GMT.

Anziani (> 60 anni)

Anche lo studio D-Pan H1N1-008 ha valutato l'immunogenicità del vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg HA derivata da A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente in soggetti sani (N=120) di età >60 anni (stratificati in fasce da 61 a 70 anni, 71 a 80 anni e >80 anni di età). Le risposte anticorpali anti-HA, 21 giorni dopo una prima dose, sono state le seguenti:

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria ad A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente					
	61-70 anni		71-80 anni		>80 anni	
	Soggetti arruolati totali N=75 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=43 [95% IC]	Soggetti arruolati totali N=40 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=23 [95% IC]	Soggetti arruolati totali N=5 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=3 [95% IC]
Tasso di sieroprotezione ¹	88,0% [78,4;94,4]	81,4% [66,6;91,6]	87,5% [73,2;95,8]	82,6% [61,2;95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]
Tasso di sieroconversione ²	80,0% [69,2;88,4]	81,4% [66,6;91,6]	77,5% [61,5;89,2]	82,6% [61,2;95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]
Fattore di sieroconversione ³	13,5 [10,3;17,7]	20,3 [13,94;28,78]	13,5 [8,6;21,1]	20,67 [11,58;36,88]	18,4 [4,3;78,1]	17,95 [0,55;582,25]

¹tasso di sieroprotezione: quota di soggetti con titolo di inibizione dell'emoagglutinazione (HI: haemagglutination inhibition) $\geq 1:40$;

²tasso di sieroconversione: quota di soggetti che erano o sieronegativi alla pre-vaccinazione e con un titolo protettivo post-vaccinazione $\geq 1:40$, oppure sieropositivi alla pre-vaccinazione e con un incremento del titolo di 4 volte;

³fattore di sieroconversione: rapporto tra la media geometrica dei titoli post-vaccinazione (GMT) e la media geometrica dei titoli pre-vaccinazione GMT.

Bambini di età tra i 6 e i 35 mesi

Un altro studio clinico ha valutato l'immunogenicità di metà della dose da adulto (cioè 0,25 ml) del vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg HA derivata da A/California /7/2009 (H1N1)v-equivalente in bambini sani tra i 6 e i 35 mesi (stratificati in fasce dai 6 agli 11 mesi, dai 12 ai 23 mesi, e dai 24 ai 35 mesi di età). Le risposte anticorpali anti-HA 21 giorni dopo una prima mezza dose sono stati i seguenti:

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria ad A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente						
	6-11 mesi		12-23 mesi ⁴		24-35 mesi ⁴		
	Dopo la 1 ^a dose	Dopo la 2 ^a dose	Dopo la 1 ^a dose	Dopo la 1 ^a dose	Dopo la 2 ^a dose	Dopo la 1 ^a dose	Dopo la 2 ^a dose
	Soggetti arruolati totali [95% IC]		Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione	Soggetti arruolati totali [95% IC]		Soggetti arruolati totali [95% IC]	

			[95% IC]				
	N=17	N=17	N=14	N=17	N=16	N=16	N=17
Tasso di sieroprotezione ¹	100% [80,5;100]	100% [80,5;100]	100% [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4;100]	100% [79,4;100]	100% [80,5;100]
Tasso di sieroconversione ²	94,1% [71,3;99,9]	100% [80,5;100]	100% [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4;100]	100% [79,4;100]	100% [80,5;100]
Fattore di sieroconversione ³	44,4 [24,1;81,5]	221,9 [102,6;480,2]	70,67 [51,91;96,20]	76,9 [55,7;106,1]	378,0 [282,0;506,7]	53,8 [40,7;71,1]	409,1 [320,7;521,9]

¹tasso di sieroprotezione: quota di soggetti con titolo di inibizione dell'emoagglutinazione (HI: haemagglutination inhibition) $\geq 1:40$;

²tasso di sieroconversione: quota di soggetti che erano o sieronegativi alla pre-vaccinazione e con un titolo protettivo post-vaccinazione $\geq 1:40$, oppure sieropositivi alla pre-vaccinazione e con un incremento del titolo di 4 volte;

³fattore di sieroconversione: rapporto tra la media geometrica dei titoli post-vaccinazione (GMT) e la media geometrica dei titoli pre-vaccinazione GMT.

⁴Tutti soggetti sieronegativi prima della vaccinazione.

La rilevanza clinica del titolo di inibizione dell'emoagglutinazione (HI) $\geq 1:40$ nei bambini non è nota.

Una analisi di un sottogruppo di 36 soggetti con età compresa tra i 6 e i 35 mesi ha mostrato che l'80,6% ha avuto un incremento di 4 volte negli anticorpi neutralizzanti il siero, 21 giorni dopo la prima dose (66,7% nei 12 soggetti con età tra i 6 e gli 11 mesi, 91,7% nei 12 soggetti con età compresa tra i 12 e 23 mesi e 83,3% nei 12 soggetti di età compresa tra i 24 e i 35 mesi).

Risposta immunitaria contro il ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

Adulti di età da 18 a 60 anni

In studi clinici che hanno valutato l'immunogenicità del vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 μ g di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004, le risposte anticorpali anti-HA erano le seguenti:

anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria al ceppo A/Vietnam/1194/2004				
	schedula a 0, 21 giorni		schedula a 0, 6 mesi		
	21 giorni dopo la 1 ^a dose N=925	21 giorni dopo la 2 ^a dose N=924	21 giorni dopo la 1 ^a dose N=55	7 giorni dopo la 2 ^a dose N=47	21 giorni dopo la 2 ^a dose N=48
Tasso di Sieroprotezione ¹	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Tasso di Sieroconversione ²	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Fattore di Sieroconversione ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

¹tasso di sieroprotezione: quota di soggetti con titolo di inibizione dell'emoagglutinazione (HI: haemagglutination inhibition) $\geq 1:40$;

²tasso di sieroconversione: quota di soggetti che erano o sieronegativi alla pre-vaccinazione e con un titolo protettivo post-vaccinazione $\geq 1:40$, oppure sieropositivi alla pre-vaccinazione e con un incremento del titolo di 4 volte;

³fattore di sieroconversione: rapporto tra la media geometrica dei titoli post-vaccinazione (GMT) e la media geometrica dei titoli pre-vaccinazione GMT.

Dopo due dosi somministrate a distanza di 21 giorni o 6 mesi, il 96,0% dei soggetti ha avuto un incremento pari a 4 volte dei titoli degli anticorpi sierici neutralizzanti e il 98-100% ha avuto un titolo di almeno 1:80.

Un controllo su 50 soggetti che hanno ricevuto due dosi di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 ai giorni 0 e 21, ha dimostrato che l'84% è risultato sieroprotetto (titoli HI \geq 1:40) al 42° giorno confrontato con il 54% al 180° giorno. Un incremento pari a 4 volte dei titoli degli anticorpi sierici neutralizzanti rispetto al giorno 0 è stato osservato nell'85,7% dei soggetti al giorno 42 e nel 72% dei soggetti al giorno 180.

Anziani (>60 anni)

In un altro studio clinico, 152 soggetti con età > 60 anni (suddivisi in classi di età da 61 a 70, da 71 a 80 e > 80 anni) hanno ricevuto o una singola dose o una doppia dose di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) ai giorni 0 e 21. Al 42° giorno, le risposte anticorpali anti-HA erano le seguenti:

anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria al ceppo A/Vietnam/1194/2004 (D42)					
	da 61 a 70 anni		da 71 a 80 anni		>80 anni	
	Dose singola N=91	Doppia dose N=92	Dose singola N=48	Doppia dose N=43	Dose singola N=13	Doppia dose N=10
Tasso di sieroprotezione ¹	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Tasso di sieroconversione ²	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Fattore di sieroconversione ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

¹tasso di sieroprotezione: quota di soggetti con titolo di inibizione dell'emoagglutinazione (HI) \geq 1:40;

²tasso di sieroconversione: quota di soggetti che erano o sieronegativi alla pre-vaccinazione e con un titolo protettivo post-vaccinazione \geq 1:40, oppure sieropositivi alla pre-vaccinazione e con un incremento del titolo di 4 volte;

³fattore di sieroconversione: rapporto tra la media geometrica dei titoli post-vaccinazione (GMT) e la media geometrica dei titoli pre-vaccinazione GMT.

Sebbene sia stata ottenuta una risposta immunitaria adeguata al giorno 42 a seguito di due somministrazioni di una dose singola di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), è stata osservata una risposta più elevata a seguito di due somministrazioni di una doppia dose di vaccino.

Dati molto limitati in soggetti sieronegativi con età >80 anni (N=5) hanno mostrato che nessun soggetto ha raggiunto la sieroprotezione a seguito di due somministrazioni di una dose singola di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Tuttavia a seguito di due somministrazioni di una doppia dose di vaccino, il tasso di sieroprotezione al giorno 42 era del 75%.

Al giorno 180 i tassi di sieroprotezione in soggetti con età >60 anni erano del 52,9% per coloro che avevano ricevuto due dosi singole e del 69,5% per coloro che avevano ricevuto due dosi doppie al giorno 0 e al giorno 21.

Inoltre, il 44,8% e il 56,1% dei soggetti nei rispettivi gruppi di dose hanno ottenuto un incremento pari a 4 volte dei titoli degli anticorpi sierici neutralizzanti dal giorno 0 al giorno 42 e il 96,6% e 100% hanno raggiunto un titolo di almeno 1:80 al giorno 42.

Bambini di età da 3 a 9 anni

In un altro studio clinico, bambini di età da 3 a 5 e da 6 a 9 anni hanno ricevuto due somministrazioni o di una dose piena (0,5 ml) o di metà dose (0,25 ml) di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) a 0 e 21 giorni. Al giorno 42, e sei mesi dopo la seconda dose, le risposte anticorpali anti-HA erano le seguenti:

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria a A/Vietnam/1194/2004							
	3 - 5 anni				6 - 9 anni			
	Giorno 42		Giorno 180		Giorno 42		Giorno 180	
	Metà dose N=49	Dose piena N=44	Metà dose N=50	Dose piena N=29	Metà dose N=43	Dose piena N=43	Metà dose N=44	Dose piena N=41
Tasso di sieroprotezione ¹	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	63,6%	78%
Tasso di sieroconversione ²	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	61,0%	78%
Fattore di sieroconversione ³	78,5	191,3	5,9	16	108,1	176,7	6,1	12,3

¹tasso di sieroprotezione: quota di soggetti con titolo di inibizione dell'emoagglutinazione (HI) $\geq 1:40$;

²tasso di sieroconversione: quota di soggetti che erano o sieronegativi alla pre-vaccinazione e con un titolo protettivo post-vaccinazione $\geq 1:40$, oppure sieropositivi alla pre-vaccinazione e con un incremento del titolo di 4 volte;

³fattore di sieroconversione: rapporto tra la media geometrica dei titoli post-vaccinazione (GMT) e la media geometrica dei titoli pre-vaccinazione GMT.

La rilevanza clinica del titolo dell'inibizione dell'emoagglutinazione (HI) $\geq 1:40$ in bambini è sconosciuta.

Le risposte degli anticorpi neutralizzanti al giorno 42 erano le seguenti:

Anticorpo neutralizzante sierico	Risposta immunitaria a A/Vietnam/1194/2004			
	21 giorni dopo la 2 ^a dose			
	Da 3 a 5 anni		Da 6 a 9 anni	
	Mezza dose N=47	Dose piena N=42	Mezza dose N=42	Dose piena N=42
GMT ¹	1044,4	4578,3	1155,1	3032,5
Tasso di sieroconversione ²	95,6%	97,4%	100%	100%
$\geq 1:80$ ³	100%	100%	100%	100%

¹Media Geometrica del Titolo

²Aumento di 4 volte del titolo anticorpale neutralizzante il siero

³% di soggetti che raggiungono un titolo anticorpale neutralizzante il siero di almeno 1:80

Risposta immunitaria contro il ceppo A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

In uno studio clinico nel quale due dosi di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Indonesia/05/2005 era stato somministrato ai giorni 0 e 21 a 140 soggetti di età compresa tra i 18 e i 60 anni, le risposte anticorpali anti-HA erano le seguenti:

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria al ceppo A/Indonesia/05/2005		
	Giorno 21 N=140	Giorno 42 N=140	Giorno 180 N=138
Tasso di sieroprotezione ¹	45,7%	96,4%	49,3%
Tasso di sieroconversione ²	45,7%	96,4%	48,6%
Fattore di sieroconversione ³	4,7	95,3	5,2

¹tasso di sieroprotezione: quota di soggetti con titolo di inibizione dell'emoagglutinazione (HI) $\geq 1:40$;

²tasso di sieroconversione: quota di soggetti che erano o sieronegativi alla pre-vaccinazione e con un titolo protettivo post-vaccinazione $\geq 1:40$, oppure sieropositivi alla pre-vaccinazione e con un incremento del titolo di 4 volte;

³fattore di sieroconversione: rapporto tra la media geometrica dei titoli post-vaccinazione (GMT) e la media geometrica dei titoli pre-vaccinazione GMT.

E' stato osservato un incremento pari a 4 volte dei titoli degli anticorpi sierici neutralizzanti nel 79,2% dei soggetti ventuno giorni dopo la prima dose, nel 95,8% ventuno giorni dopo la seconda dose e nell'87,5% sei mesi dopo la seconda dose.

In un secondo studio, 49 soggetti di età compresa tra i 18 e i 60 anni hanno ricevuto due dosi di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 μg di HA derivata dal ceppo A/Indonesia/05/2005 ai giorni 0 e 21. Al 42° giorno, il tasso anticorpale di sieroconversione anti-HA era del 98%, tutti i soggetti erano sieroprotetti e il fattore di sieroconversione era 88,6. In aggiunta, tutti i soggetti avevano titoli anticorpali neutralizzanti di almeno 1:80.

Risposta immunitaria a reattività crociata suscitata dal vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 μg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

Adulti di età da 18 a 60 anni

Le risposte anti-HA contro il ceppo A/Indonesia/05/2005 a seguito della somministrazione di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 μg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004, erano le seguenti:

Anticorpi anti-HA	A/Indonesia/05/2005		
	Schedula a 0, 21 giorni	Schedula a 0, 6 mesi	
	21 giorni dopo la 2 ^a dose N=924	7 giorni dopo la 2 ^a dose N=47	21 giorni dopo la 2 ^a dose N=48
Tasso di sieroprotezione ¹	50,2%	74,5%	83,3%
Tasso di sieroconversione ²	50,2%	74,5%	83,3%
Fattore di sieroconversione ³	4,9	12,9	18,5

¹tasso di sieroprotezione: quota di soggetti con titolo di inibizione dell'emoagglutinazione (HI) $\geq 1:40$;

²tasso di sieroconversione: quota di soggetti che erano o sieronegativi alla pre-vaccinazione e con un titolo protettivo post-vaccinazione $\geq 1:40$, oppure sieropositivi alla pre-vaccinazione e con un incremento del titolo di 4 volte;

³fattore di sieroconversione: rapporto tra la media geometrica dei titoli post-vaccinazione (GMT) e la media geometrica dei titoli pre-vaccinazione GMT.

E' stato raggiunto un incremento pari a 4 volte dei titoli degli anticorpi sierici neutralizzanti contro il ceppo A/Indonesia/05/2005 nel >90% dei soggetti dopo due dosi, indipendentemente dalla schedula. Dopo due dosi somministrate a distanza di 6 mesi tutti i soggetti avevano un titolo di almeno 1:80.

In un differente studio in 50 soggetti i tassi di sieroprotezione anticorpale anti-HA 21 giorni dopo la seconda dose di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 μg di HA derivante dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 erano del 20% contro il ceppo A/Indonesia/05/2005, del 35% contro il ceppo A/Anhui/01/2005 e del 60% contro il ceppo A/Turkey/Turkey/1/2005.

Anziani (>60 anni)

In 152 soggetti di età > 60 anni i tassi di sieroprotezione anticorpale anti-HA e di sieroconversione contro il ceppo A/Indonesia/05/2005 al giorno 42 dopo due dosi di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 μg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 erano del 23% e il fattore di sieroconversione era 2,7. I titoli anticorpali neutralizzanti di almeno 1:40 o almeno 1:80 erano raggiunti nell'87% e nel 67% degli 87 soggetti testati, rispettivamente.

Bambini di età da 3 a 9 anni

In soggetti di età da 3 a 5 e da 6 a 9 anni che avevano ricevuto due somministrazioni di una dose piena o di metà dose di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), le risposte anticorpali anti-HA al giorno 42 (N= 179) e a sei mesi dopo la seconda dose (N= 164) erano le seguenti:

Anticorpi Anti-HA	Risposta immunitaria a A/Indonesia/05/2005							
	3 - 5 anni				6 - 9 anni			
	Giorno 42		Giorno 180		Giorno 42		Giorno 180	
	Metà dose N=49	Dose piena N=44	Metà dose N=50	Dose piena N=29	Metà dose N=43	Dose piena N=43	Metà dose N=44	Dose piena N=41
Tasso di sieroprotezione ¹	71,4%	95,5%	6,0%	69,0%	74,4%	79,1%	4,5%	61,0%
Tasso di sieroconversione ²	71,4%	95,5%	6,0%	69,0%	74,4%	79,1%	2,4%	61,0%
Fattore di sieroconversione ³	10,7	33,6	1,4	8,5	12,2	18,5	1,2	7,4

¹tasso di sieroprotezione: quota di soggetti con titolo di inibizione dell'emoagglutinazione (HI) \geq 1:40;

²tasso di sieroconversione: quota di soggetti che erano o sieronegativi alla pre-vaccinazione e con un titolo protettivo post-vaccinazione \geq 1:40, oppure sieropositivi alla pre-vaccinazione e con un incremento del titolo di 4 volte;

³fattore di sieroconversione: rapporto tra la media geometrica dei titoli post-vaccinazione (GMT) e la media geometrica dei titoli pre-vaccinazione GMT.

Inoltre, nel gruppo dei bambini che hanno ricevuto mezza dose del vaccino, la percentuale di soggetti con un titolo di anticorpi neutralizzanti superiore a 1:80 rimaneva elevato fino a 12 mesi dopo la prima dose: nel gruppo di età 3-5 anni, il 97,8% al giorno 42, l'89,6% al 6° mese e l'87,2% al 12° mese; nel gruppo di età 6-9 anni, il 97,6% al giorno 42, il 90,0% al 6° mese e l'82,9% al 12° mese.

Una dose di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Indonesia/05/2005 somministrata dopo una o due dosi di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004.

In uno studio clinico, soggetti di età compresa tra i 18 e i 60 anni hanno ricevuto una dose di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 o dal ceppo A/Indonesia/05/2005 sei mesi dopo che questi soggetti avevano ricevuto uno o due dosi di priming (immunizzazione primaria) di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 al giorno 0 o ai giorni 0 e 21, rispettivamente. Le risposte anti-HA erano le seguenti:

Anticorpi anti-HA	Contro il ceppo A/Vietnam 21 giorni dopo il richiamo con il ceppo A/Vietnam N=46		Contro il ceppo A/Indonesia 21 giorni dopo il richiamo con il ceppo A/Indonesia N=49	
	Dopo una dose primaria	Dopo due dosi primarie	Dopo una dose primaria	Dopo due dosi primarie
Tasso di sieroprotezione ¹	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Tasso di sieroconversione al richiamo ²	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Fattore di richiamo ³	29,2	11,5	55,3	45,6

¹tasso di sieroprotezione: quota di soggetti con titolo di inibizione dell'emoagglutinazione (HI) $\geq 1:40$;
²tasso di sieroconversione al richiamo: quota di soggetti che erano o sieronegativi alla pre-vaccinazione e con un titolo protettivo post-vaccinazione $\geq 1:40$, oppure sieropositivi alla pre-vaccinazione e con un incremento del titolo di 4 volte;
³fattore di richiamo: rapporto tra la media geometrica dei titoli post-richiamo (GMT) e la media geometrica dei titoli pre-richiamo GMT.

Indipendentemente dal fatto che sia stata somministrata una o due dosi di vaccino di immunizzazione primaria 6 mesi prima, i tassi di sieroprotezione contro il ceppo A/Indonesia erano $>80\%$ dopo una dose di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 μg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 e i tassi di sieroprotezione contro il ceppo A/Vietnam erano $>90\%$ dopo una dose di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 μg di HA derivata dal ceppo A/Indonesia/05/2005. Tutti i soggetti hanno raggiunto un titolo anticorpale neutralizzante di almeno 1:80 contro ciascuno dei due ceppi indipendentemente dal tipo di HA nel vaccino e dal numero precedente di dosi.

In un altro studio clinico, 39 soggetti di età compresa tra i 18 e i 60 anni hanno ricevuto una dose di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 μg di HA derivata dal ceppo A/Indonesia/05/2005 quattordici mesi dopo aver ricevuto due dosi di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 μg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 somministrato al giorno 0 e al giorno 21. Il tasso di sieroprotezione contro il ceppo A/Indonesia 21 giorni dopo la vaccinazione di richiamo era del 92% e del 69,2% al giorno 180.

Informazioni dagli studi non-clinici:

È stata valutata non clinicamente la capacità del vaccino di indurre una protezione contro i ceppi vaccinali omologhi ed eterologhi impiegando un modello basato sull'esposizione all'infezione dei furetti.

In ciascun esperimento, quattro gruppi di sei furetti sono stati immunizzati per via intramuscolare con un vaccino adiuvato AS03 contenente HA derivata dall'H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14). Nell'esperimento basato sull'esposizione all'infezione omologa, sono state esaminate dosi da 15, 5, 1,7 o 0,6 microgrammi di HA mentre nell'esperimento basato sull'esposizione all'infezione eterologa, sono state esaminate dosi da 15, 7,5, 3,8 o 1,75 microgrammi di HA. I gruppi di controllo comprendevano furetti immunizzati con il solo adiuvante, con il vaccino non adiuvato (15 microgrammi di HA) o con una soluzione salina tamponata con fosfato. I furetti sono stati vaccinati al giorno 0 e 21 e al giorno 49 sono stati esposti per via endotracheale o ad una dose letale dell'H5N1/A/Vietnam/1194/04 o ad una dose letale dell'eterologo H5N1/A/Indonesia/5/05. Degli animali che hanno ricevuto il vaccino adiuvato, rispettivamente l'87% e il 96% dei furetti è risultato protetto contro l'esposizione omologa o eterologa letale. Anche la diffusione virale nel tratto respiratorio è risultata ridotta negli animali vaccinati rispetto ai controlli, indicando un rischio ridotto di trasmissione virale. Nel gruppo di controllo non adiuvato, così come nel gruppo di controllo adiuvato, tre o quattro giorni dopo l'esposizione, tutti gli animali sono morti o hanno subito eutanasia poiché erano moribondi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici ottenuti con il vaccino mock-up impiegando un vaccino con ceppo H5N1 non rivelano un rischio particolare per l'essere umano sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità acuta e per dosi ripetute, tollerabilità locale, fertilità femminile, tossicità embrio-fetale e post-natale (fino alla fine del periodo di allattamento).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Flaconcino contenente la sospensione:

Polisorbato 80
Octoxynol-10
Tiomersale
Sodio cloruro (NaCl)
Sodio fosfato bibasico (Na₂HPO₄)
Potassio fosfato monobasico (KH₂PO₄)
Potassio cloruro (KCl)
Magnesio cloruro (MgCl₂)
Acqua per preparazioni iniettabili

Flaconcino contenente l'emulsione:

Sodio cloruro (NaCl)
Sodio fosfato bibasico (Na₂HPO₄)
Potassio fosfato monobasico (KH₂PO₄)
Potassio cloruro (KCl)
Acqua per preparazioni iniettabili

Per gli adiuvanti, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la miscelazione, il vaccino deve essere utilizzato entro 24 ore. La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una confezione contiene:

- una confezione di 50 flaconcini (vetro tipo I) di 2,5 millilitri di sospensione con un tappo (gomma butilica).
- due confezioni di 25 flaconcini (vetro tipo I) di 2,5 millilitri di emulsione con un tappo (gomma butilica).

Dopo la miscelazione di 1 flaconcino di sospensione (2,5 ml) con 1 flaconcino di emulsione (2,5 ml) il volume corrisponde a 10 dosi di vaccino (5 ml).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Pandemrix è costituito da due contenitori:

Sospensione: flaconcino multidose contenente l'antigene,

Emulsione: flaconcino multidose contenente l'adiuvante.

Prima della somministrazione, i due componenti devono essere miscelati.

Istruzioni per la miscelazione e la somministrazione del vaccino:

1. Prima di miscelare i due componenti, l'emulsione (adiuvante) e la sospensione (antigene) devono raggiungere la temperatura ambiente; ciascun flaconcino deve essere agitato e ispezionato visivamente per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale. Nel caso in cui si riscontri una qualsiasi di tali anomalie (compresa la presenza di particelle di gomma provenienti dal tappo), scartare il vaccino.
2. Il vaccino si miscela prelevando con una siringa l'intero contenuto del flaconcino contenente l'adiuvante e aggiungendolo al flaconcino contenente l'antigene.
3. Dopo aver aggiunto l'adiuvante all'antigene, la miscela deve essere ben agitata. Il vaccino miscelato è un'emulsione biancastra. Nel caso che si osservino altre variazioni, scartare il vaccino.
4. Il volume del flaconcino di Pandemrix dopo la miscelazione è di almeno 5 ml. Il vaccino deve essere somministrato secondo la posologia raccomandata (vedere paragrafo 4.2).
5. Il flaconcino deve essere agitato prima di ogni somministrazione e ispezionato visivamente per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale. Nel caso in cui si riscontri una qualsiasi di tali anomalie (compresa la presenza di particelle di gomma provenienti dal tappo), scartare il vaccino.
6. Ogni dose di vaccino di 0,5 ml (dose piena) o di 0,25 ml (mezza dose) viene prelevata con una siringa per iniezione e somministrata per via intramuscolare.
7. Dopo la miscelazione, impiegare il vaccino entro 24 ore. Il vaccino miscelato può essere conservato sia in frigorifero (2°C - 8°C) sia ad una temperatura ambiente non superiore a 25°C. Se il vaccino miscelato viene conservato in frigorifero, deve raggiungere la temperatura ambiente prima di ciascun prelievo.

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgio

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

EU/1/08/452/001

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

Data della prima autorizzazione: 20/05/2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- C. OBBLIGHI SPECIFICI PER IL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

GlaxoSmithKline Biologicals
Branch of SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG
Zirkustraße 40, D-01069 Dresden
Germania

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
89, rue de l'Institut
B-1330 Rixensart
Belgio

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

Pandemrix può essere commercializzato soltanto in presenza di una dichiarazione ufficiale da parte di OMS/UE di pandemia influenzale, alla condizione che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio tenga in giusta considerazione il ceppo virale dichiarato ufficialmente pandemico.

• CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio concorderà con gli Stati Membri le misure per facilitare l'identificazione e la tracciabilità del vaccino pandemico A/H1N1 somministrato a ciascun paziente, in modo da minimizzare gli errori medici ed aiutare i pazienti ed i professionisti sanitari a riportare le reazioni avverse. Ciò può includere la fornitura da parte del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio di etichette adesive riportanti la denominazione commerciale ed il numero del lotto di produzione per ciascuna confezione del vaccino.
- Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio concorderà con gli Stati Membri meccanismi per consentire ai pazienti ed ai professionisti sanitari di avere un accesso continuo alle informazioni aggiornate riguardo Pandemrix.
- Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio concorderà con gli Stati Membri la fornitura di una comunicazione indirizzata ai professionisti sanitari che deve trattare i seguenti argomenti:
 - La modalità corretta per preparare il vaccino prima della somministrazione.
 - Gli eventi avversi che devono essere segnalati con priorità, cioè le reazioni avverse fatali e che comportano rischio di vita, le reazioni avverse inattese gravi, gli eventi avversi di particolare interesse (AESI).

- Gli elementi relativi ai dati minimi da trasmettere nei rapporti di sicurezza sul caso individuale, in modo da facilitare la valutazione e l'identificazione del vaccino somministrato a ciascun soggetto, compresi la denominazione di fantasia, il produttore del vaccino ed il numero del lotto.
- Come riportare le reazioni avverse, se è stato posto in essere uno specifico sistema di notifica.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Rilascio ufficiale dei lotti: in conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/EC e successive modifiche, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

Sistema di farmacovigilanza

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve garantire che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 3.4 (datata 4 settembre 2009) presentata nel Modulo 1.8.1 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima che il prodotto sia posto in commercio e per tutto il tempo in cui il medicinale commercializzato rimane in uso.

Presentazione dello PSUR durante la pandemia influenzale:

Durante una situazione pandemica, la frequenza della presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza secondo quanto specificato nell'articolo 24 del Regolamento (EC) No 726/2004, non sarà adeguata al monitoraggio della sicurezza di un vaccino pandemico per il quale sono attesi alti livelli di esposizione in un periodo di tempo molto breve: questa situazione richiede una rapida comunicazione delle informazioni di sicurezza che, in caso di pandemia, possono avere la maggior rilevanza nella valutazione del rapporto rischio/beneficio. Una rapida analisi di tutte le informazioni di sicurezza, alla luce dell'ampiezza dell'esposizione, sarà di fondamentale importanza per le decisioni regolatorie e per la protezione della popolazione da vaccinare. Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve presentare con cadenza mensile un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza semplificato, secondo la tempistica, con un formato ed un contenuto definiti nel documento "CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza Vaccine" (EMEA/359381/2009) ed ogni suo successivo aggiornamento.

Piano di gestione del rischio

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritte nel Piano di Farmacovigilanza, come concordato nella versione 2 (datata Settembre 2009) del Piano di Gestione del Rischio (RMP, *Risk Management Plan*) incluso nel modulo 1.8.2 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP concordato con il CHMP.

C. OBBLIGHI SPECIFICI PER IL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve completare entro i tempi stabiliti il seguente programma di studi, i cui risultati formeranno la base del riesame continuo del rapporto rischio/beneficio.

Clinica	Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si impegna a fornire rapporti abbreviati per i seguenti studi condotti negli adulti:	
----------------	--	--

	<p>Dati di Sicurezza ed Immunogenicità:</p> <p>Il Titolare dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio si impegna a fornire i dati sugli anticorpi neutralizzanti al giorno 21 dallo studio D-Pan H1N1-021</p> <p>Studio D-Pan H1N1-007 - post dose 2</p> <p>Studio D-Pan H1N1-008 - post dose 2</p> <p>Studio D-Pan H1N1-020 - post dose 1 - post dose 2</p> <p>Studio D-Pan H1N1-018 - post dose 2</p> <p>Studio D-Pan H1N1-022</p> <p>Studio D-pan H1N1-017</p>	<p>04 Dicembre 2009</p> <p>04 Dicembre 2009</p> <p>05 Febbraio 2010</p> <p>04 Dicembre 2009 05 febbraio 2010</p> <p>05 Febbraio 2010</p> <p>09 Aprile 2010</p> <p>05 Marzo 2010</p>
Clinica	<p>Il Titolare dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio si impegna a fornire rapporti abbreviati per i seguenti studi condotti in bambini:</p> <p>Dati di Sicurezza ed Immunogenicità: Studio D-Pan H1N1-009 - post dose 1 (dati con dose piena) - post dose 2 (dati con dose piena) - post dose 2 (dati finali a dose piena e a mezza dose)</p> <p>Studio D-Pan H1N1-010 - post dose 1 - post dose 2</p> <p>Studio D-Pan H1N1-023</p> <p>Studio D-Pan H1N1-012</p>	<p>08 Gennaio 2010 08 Gennaio 2010 05 Marzo 2010</p> <p>04 Dicembre 2009 05 Marzo 2010</p> <p>05 Marzo 2010</p> <p>09 Luglio 2010</p>
Clinica	<p>Il Titolare dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio si impegna a fornire i risultati dello studio di “effectiveness”.</p>	<p>I risultati dello studio devono essere forniti entro due settimane dalla loro disponibilità.</p>
Farmacovigilanza	<p>Il Titolare dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio condurrà uno studio di sicurezza, di coorte prospettico, in almeno 9.000 pazienti, di differenti gruppi di età, inclusi pazienti immunocompromessi, in accordo con il protocollo sottoposto con il Piano di Gestione del Rischio. Verranno eseguite analisi Observed to Expected.</p>	<p>In accordo con il protocollo verranno sottomessi risultati ad interim e risultati finali.</p>
Farmacovigilanza	<p>Il Titolare dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio si impegna a fornire i dettagli del disegno di uno studio condotto su un registro delle gravidanze e a fornirne i risultati.</p>	<p>I dettagli devono essere sottomessi entro un mese dal rilascio della Decisione della Commissione che</p>

		autorizza la Variazione. I risultati devono essere forniti sotto forma di uno PSUR semplificato.
Farmacovigilanza	Il Titolare dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio si impegna ad implementare il meccanismo per indagare prontamente su problemi di sicurezza e di “effectiveness” che emergano e che interessino il rapporto beneficio-rischio del vaccino.	Concordare con EMEA il disegno di studi aggiuntivi per la valutazione di problematiche di beneficio-rischio emergenti entro 1 mese dal rilascio della Decisione della Commissione che autorizza la Variazione.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
CONFEZIONE CONTENENTE 1 CONFEZIONE DI 50 FLACONCINI DI SOSPENSIONE E
2 CONFEZIONI DI 25 FLACONCINI DI EMULSIONE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pandemrix sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile
Vaccino influenzale pandemico (H1N1) (virione frazionato, inattivato, adiuvato)

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

A seguito della miscelazione, 1 dose (0,5 ml) contiene:

Virus influenzale frazionato, inattivato, contenente l'antigene equivalente a:

A/California/7/2009 (H1N1)v ceppo analogo (X-179A) 3,75 microgrammi*

Adiuvante AS03 composto di squalene, DL- α -tocoferolo e polisorbato 80.

* emoagglutinina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polisorbato 80
Octoxynol-10
Tiomersale
Sodio cloruro (NaCl)
Sodio fosfato bibasico (Na₂HPO₄)
Potassio fosfato monobasico (KH₂PO₄)
Potassio cloruro (KCl)
Magnesio cloruro (MgCl₂)
Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile

50 flaconcini: sospensione (antigene)

50 flaconcini: emulsione (adiuvante)

Dopo aver miscelato 1 flaconcino di sospensione (2,5 ml) con 1 flaconcino di emulsione (2,5 ml), il volume corrisponde a **10 dosi** da 0,5 ml di vaccino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

Agitare prima dell'uso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Miscelare la sospensione e l'emulsione prima della somministrazione

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire secondo le disposizioni locali

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgio

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

EU/1/08/452/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
CONFEZIONE DA 50 FLACONCINI DI SOSPENSIONE (ANTIGENE)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sospensione per emulsione iniettabile per Pandemrix
Vaccino influenzale pandemico (H1N1) (virione frazionato, inattivato, adiuvato)

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Virus influenzale frazionato, inattivato, contenente l'antigene* equivalente a
3,75 microgrammi di emoagglutinina/dose

* Antigene: A/California/7/2009 (H1N1)v ceppo analogo (X-179A)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Polisorbato 80
Octoxynol-10
Tiomersale
Sodio cloruro
Sodio fosfato bibasico
Potassio fosfato monobasico
Potassio cloruro
Magnesio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile di antigene
50 flaconcini: sospensione
2,5 ml per flaconcino.
Dopo la miscelazione con l'emulsione adiuvante: **10 dosi** da 0,5 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare
Agitare prima dell'uso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Sospensione da miscelarsi esclusivamente all'emulsione adiuvante prima della somministrazione

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GSK Biologicals, Rixensart - Belgio

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

EU/1/08/452/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
CONFEZIONE DA 25 FLAONCINI DI EMULSIONE (ADIUVANTE)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Emulsione per emulsione iniettabile per Pandemrix

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Contenuto: adiuvante AS03 composto di squalene (10,69 milligrammi), DL- α -tocoferolo (11,86 milligrammi) e polisorbato 80 (4,86 milligrammi).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Sodio cloruro
Sodio fosfato bibasico
Potassio fosfato monobasico
Potassio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Emulsione iniettabile di adiuvante
25 flaconcini: emulsione
2,5 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare
Agitare prima dell'uso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Emulsione da miscelarsi esclusivamente alla sospensione di antigene prima della somministrazione

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GSK Biologicals, Rixensart - Belgio

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

EU/1/08/452/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO DI SOSPENSIONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Sospensione di antigene per Pandemrix
Vaccino influenzale pandemico
A/California/7/2009 (H1N1)v ceppo analogo (X-179A)
Uso intramuscolare

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Miscelare con l'emulsione di adiuvante prima dell'uso

3. DATA DI SCADENZA

Scad.
Dopo la miscelazione: impiegare entro 24 ore e non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Data e ora della miscelazione:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2,5 ml
Dopo la miscelazione con l'emulsione di adiuvante: 10 dosi da 0,5 ml

6. ALTRO

Conservare (2°C-8°C), non congelare, proteggere dalla luce

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO DI EMULSIONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Emulsione adiuvante per Pandemrix
Usò intramuscolare

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Miscelare nella sospensione di antigene prima dell'uso

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2,5 ml

6. ALTRO

Conservare (2°C-8°C), non congelare, proteggere dalla luce

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Pandemrix sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile
Vaccino influenzale pandemico (H1N1) (virione frazionato, inattivato, adiuvato)

Per informazioni più aggiornate consultare il sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo vaccino.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere/a.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Pandemrix e a che cosa serve
2. Prima di usare Pandemrix
3. Come usare Pandemrix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Pandemrix
6. Altre informazioni

1. Che cos'è Pandemrix e a che cosa serve

Pandemrix è un vaccino per la prevenzione di una influenza pandemica.

L'influenza pandemica è un tipo di influenza che ricorre ogni qualche decennio e che si diffonde rapidamente nel mondo. I sintomi (segni) dell'influenza pandemica sono simili a quelli dell'influenza "comune" ma possono essere più gravi.

Quando ad una persona viene somministrato il vaccino, il sistema immunitario (il sistema di difesa naturale dell'organismo) svilupperà la propria protezione (anticorpi) contro la malattia. Nessuno dei componenti del vaccino può causare l'influenza.

2. Prima di usare Pandemrix

Non prenda Pandemrix:

- se ha avuto in precedenza una improvvisa reazione allergica pericolosa per la vita ad uno qualsiasi dei componenti di Pandemrix (essi sono elencati alla fine del foglio) oppure ad una qualsiasi delle sostanze che possono essere presenti in tracce, quali: proteine dell'uovo e del pollo, ovoalbumina, formaldeide, gentamicina solfato (un antibiotico) o sodio desossicolato. I segni di una reazione allergica possono comprendere eruzione cutanea che provoca prurito, respiro corto e gonfiore del viso o della lingua. Comunque, in caso di pandemia, può essere appropriato per lei ricevere il vaccino, assicurandosi che un trattamento medico adeguato sia immediatamente disponibile in caso di reazione allergica.

Se non ne è sicuro, ne parli con il medico o l'infermiere/a prima di usare questo vaccino.

Faccia particolare attenzione con Pandemrix:

- se ha avuto una qualsiasi reazione allergica diversa da una reazione allergica improvvisa pericolosa per la vita ad uno qualsiasi degli ingredienti contenuti nel vaccino, al tiomersale, all'uovo e alle proteine del pollo, all'ovalbumina, alla formaldeide, alla gentamicina solfato (antibiotico) o al sodio desossicolato (vedere paragrafo 6. Altre informazioni).

- se ha un'infezione grave con temperatura elevata (oltre 38°C). Se questo è il suo caso, allora la sua vaccinazione verrà di solito posticipata fino a quando non starà meglio. Un'infezione minore come un raffreddore non dovrebbe essere un problema, ma il medico o l'infermiere/a la informerà in caso lei possa comunque essere vaccinato con Pandemrix.
- se sta per sottoporsi ad esame del sangue alla ricerca di un'infezione causata da determinati virus. Nelle prime settimane dopo la vaccinazione con Pandemrix, i risultati di questi esami possono non essere corretti. Informi il medico che le ha prescritto tali esami che le è stato somministrato Pandemrix di recente.

In ciascuno di questi casi **INFORMI IL MEDICO O L'INFERMIERE/A**, in quanto la vaccinazione può non essere raccomandata o può essere necessario rimandarla.

Se il suo bambino riceve il vaccino, lei deve essere a conoscenza che gli effetti indesiderati possono essere più intensi dopo la seconda dose, in modo particolare la temperatura superiore ai 38°C. Pertanto si raccomanda di monitorare la temperatura e di adottare misure per abbassare la temperatura dopo la somministrazione di ciascuna dose (come ad esempio somministrare paracetamolo o altri medicinali che abbassano la febbre).

Informi il medico o l'infermiere/a se ha problemi di sanguinamento o le vengono facilmente dei lividi.

Uso con altri medicinali

Informi il medico o l'infermiere/a se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica o le sia stato somministrato recentemente un qualsiasi altro vaccino.

Pandemrix può essere somministrato contemporaneamente ad un vaccino influenzale stagionale privo di adiuvante. Non c'è informazione sulla somministrazione di Pandemrix con altri vaccini. Tuttavia, se questo non può essere evitato, i vaccini devono essere iniettati in arti diversi. In questi casi si deve essere consapevoli del fatto che gli effetti indesiderati possono essere più intensi.

Gravidanza e allattamento

Parli con il medico se lei è in gravidanza, pensa di esserlo, intende pianificare una gravidanza. Deve discutere con il medico se deve ricevere Pandemrix.

Il vaccino può essere usato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni effetti elencati nel paragrafo 4. "Possibili effetti indesiderati" possono alterare la capacità di guidare o di usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Pandemrix

Questo vaccino contiene tiomersale come conservante ed è possibile che lei abbia una reazione allergica. Informi il medico se lei ha qualche allergia nota.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) e meno di 1 mmol di potassio (39 mg) per dose, quindi è essenzialmente senza sodio e senza potassio.

3. Come prendere Pandemrix

Il medico o l'infermiere/a le somministrerà il vaccino in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

Il vaccino deve essere iniettato in un muscolo (normalmente nella parte superiore del braccio).

Adulti, compresi gli anziani e bambini dall'età di 10 anni in poi

Deve essere iniettata una dose (0,5 ml) del vaccino

Dati clinici suggeriscono che una singola dose può essere sufficiente.

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

Bambini dai 6 mesi ai 9 anni di età

Somministrare una dose di vaccino (0,25 ml).

Se viene somministrata una seconda dose da 0,25 ml questa dovrà essere somministrata almeno tre settimane dopo la prima dose.

Bambini di età inferiore ai 6 mesi

La vaccinazione non è attualmente raccomandata in questa fascia di età.

Quando Pandemrix viene somministrato come prima dose, si raccomanda che venga somministrato Pandemrix (e non un altro vaccino contro il ceppo H1N1) per il ciclo completo di vaccinazione.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Pandemrix può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

A seguito della vaccinazione possono verificarsi delle reazioni allergiche, che in rari casi comportano shock anafilattico. I medici sono consapevoli di questa possibilità e hanno a disposizione un trattamento di emergenza da utilizzare in questi casi.

La frequenza dei possibili effetti indesiderati elencati di seguito è definita utilizzando la seguente convenzione:

Molto comune (si può verificare in più di 1 caso ogni 10 vaccinati)

Comune (si possono verificare da 1 a 10 casi ogni 100 vaccinati)

Non comune (si possono verificare da 1 a 10 casi ogni 1.000 vaccinati)

Raro (si possono verificare da 1 a 10 casi ogni 10.000 vaccinati)

Molto raro (si può verificare in meno di un caso ogni 10.000 vaccinati)

Gli effetti indesiderati elencati di seguito si sono verificati con Pandemrix (H5N1) negli studi clinici in adulti, compresi gli anziani ed in bambini di età da 3 a 9 anni: in questi studi clinici la maggior parte degli effetti indesiderati erano di entità moderata e di breve durata. Gli effetti indesiderati sono generalmente simili a quelli dei vaccini per l'influenza stagionale. Nei bambini di età compresa tra i 3 e i 9 anni la febbre si è presentata molto più spesso quando è stata somministrata la dose per adulti (0,5 ml di vaccino) rispetto a quando è stata somministrata metà della dose per adulti (0,25 ml di vaccino). Inoltre la febbre si è presentata più spesso nei bambini di età compresa tra i 6 e i 9 anni rispetto ai bambini di età compresa tra i 3 e i 5 anni.

Questi effetti indesiderati sono stati osservati con una frequenza simile negli studi clinici con Pandemrix (H1N1) in soggetti adulti compresi gli anziani, ad eccezione di rossore (non comune negli adulti e comune negli anziani) e febbre (non comune in entrambi i gruppi di età).

Molto comune:

- Mal di testa
- Stanchezza
- Dolore, rossore, gonfiore o formazione di un nodulo duro al sito di iniezione
- Febbre
- Muscoli doloranti, dolore alle articolazioni

Comune:

- Calore, prurito o lividi al sito di iniezione
- Sudorazione accentuata, brividi, sintomi simil-influenzali

- Gonfiore delle ghiandole del collo, delle ascelle o dell'inguine

Non comune:

- Formicolio o insensibilità alle mani o ai piedi
- Sonnolenza
- Capogiri
- Diarrea, vomito, mal di stomaco, nausea
- Prurito, eruzione cutanea
- Sensazione generale di malessere
- Insonnia

In bambini di età compresa tra i 6 e i 35 mesi che hanno ricevuto metà della dose da adulto (0,25 ml) di Pandemrix (H1N1), si sono verificate febbre e irritabilità più frequentemente rispetto ai bambini di età compresa tra i 3 e i 9 anni che hanno ricevuto metà della dose da adulto (0,25 ml) di Pandemrix (H5N1).

Nei bambini con età compresa tra i 6 e i 35 mesi che hanno ricevuto due dosi da 0,25 ml (metà della dose per adulto) gli effetti indesiderati dopo la seconda dose erano più intensi, soprattutto la febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), che si è presentata molto comunemente.

Questi effetti indesiderati di solito scompaiono entro 1-2 giorni senza necessità di trattamento. Se essi persistono, CONSULTI IL MEDICO.

Gli effetti indesiderati di seguito elencati si sono verificati durante l'esperienza post-marketing con il vaccino Pandemrix H1N1:

- Reazioni allergiche che hanno comportato una pericolosa diminuzione della pressione del sangue, che, se non trattata, può portare a shock. I medici sono consapevoli di questa eventualità e per questi casi hanno a disposizione un trattamento di emergenza.
- Reazioni generalizzate della pelle comprese gonfiore al viso e orticaria.
- Convulsioni dovute a febbre

Gli effetti indesiderati di seguito elencati si sono verificati nei giorni o nelle settimane successivi alla vaccinazione con vaccini somministrati abitualmente ogni anno per prevenire l'influenza. Questi effetti indesiderati possono verificarsi con Pandemrix.

Raro

- Dolore lancinante o pulsante lungo uno o più nervi
- Bassa conta delle piastrine del sangue che può risultare in ecchimosi o sanguinamento

Molto raro

- Vasculite (infiammazione dei vasi del sangue che può causare eruzioni cutanee, dolore alle articolazioni e problemi renali)
- Disturbi neurologici come encefalomyelite (infiammazione del sistema nervoso centrale), neurite (infiammazione dei nervi) e un tipo di paralisi nota come Sindrome di Guillain-Barré

Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si verifica, informi il medico o l'infermiere/a immediatamente.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico.

5. Come conservare Pandemrix

Tenere Pandemrix fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Prima di miscelare il vaccino:

Non usi la sospensione e l'emulsione dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

Dopo aver miscelato il vaccino:

Dopo la miscelazione, usare il vaccino entro 24 ore e non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Altre informazioni

Cosa contiene Pandemrix

- **Principio attivo:**

Virus influenzale frazionato, inattivato, contenente l'antigene* equivalente a:

A/California/7/2009 (H1N1)v-virus equivalente ceppo (X-179A) 3,75 microgrammi** ogni dose da 0,5 ml

* propagato in uova

** espresso in microgrammi di emoagglutinina

Questo vaccino è conforme alla raccomandazione OMS e alla decisione EU per la pandemia.

- **Adiuvante:**

Il vaccino contiene un 'adiuvante' AS03 per stimolare una risposta migliore. Questo adiuvante contiene squalene (10,69 milligrammi), DL- α -tocoferolo (11,86 milligrammi) e polisorbato 80 (4,86 milligrammi).

- **Altri ingredienti:**

Gli altri ingredienti sono: polisorbato 80, octoxynol-10, tiomersale, sodio cloruro, sodio fosfato bibasico, potassio fosfato monobasico, potassio cloruro, magnesio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Pandemrix e contenuto della confezione

Sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile.

La sospensione è un liquido opalescente chiaro incolore.

L'emulsione è un liquido biancastro omogeneo.

Prima della somministrazione, i due componenti devono essere miscelati. Il vaccino miscelato è un'emulsione biancastra.

Una confezione di Pandemrix consiste in:

- una confezione contenente 50 flaconcini da 2,5 ml di sospensione (antigene)
- due confezioni contenenti 25 flaconcini da 2,5 ml di emulsione (adiuvante)

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Denmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline, Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 800 00 12 12
grippeA@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: + 40 (0)21 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 04 59 21 81 11

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 30 70 00

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel. +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Pandemrix è stato autorizzato in "Circostanze Eccezionali".

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) esaminerà regolarmente qualsiasi nuova informazione sul medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

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

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:

Pandemrix è costituito da due contenitori:

Sospensione: flaconcino multidose contenente l'antigene,

Emulsione: flaconcino multidose contenente l'adiuvante.

Prima della somministrazione, i due componenti devono essere miscelati.

Istruzioni per la miscelazione e la somministrazione del vaccino:

1. Prima di miscelare i due componenti, l'emulsione (adiuvante) e la sospensione (antigene) devono raggiungere la temperatura ambiente; ciascun flaconcino deve essere agitato e ispezionato visivamente per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale. Nel caso in cui si riscontri una qualsiasi di tali anomalie (compresa la presenza di particelle di gomma provenienti dal tappo), scartare il vaccino.
2. Il vaccino si miscela prelevando con una siringa l'intero contenuto del flaconcino contenente l'adiuvante e aggiungendolo al flaconcino contenente l'antigene.
3. Dopo aver aggiunto l'adiuvante all'antigene, la miscela deve essere ben agitata. Il vaccino miscelato è un'emulsione biancastra. Nel caso che si osservino altre variazioni, scartare il vaccino.

4. Il volume del flaconcino di Pandemrix dopo la miscelazione è di almeno 5 ml. Il vaccino deve essere somministrato secondo la posologia raccomandata (vedere paragrafo 3 “Come prendere Pandemrix”).
5. Il flaconcino deve essere agitato prima di ogni somministrazione e ispezionato visivamente per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale. Nel caso in cui si riscontri una qualsiasi di tali anomalie (compresa la presenza di particelle di gomma provenienti dal tappo), scartare il vaccino.
6. Ogni dose di vaccino di 0,5 ml (dose piena) o di 0,25 ml (mezza dose) viene prelevata con una siringa per iniezione e somministrata per via intramuscolare.
7. Dopo la miscelazione impiegare il vaccino entro 24 ore. Il vaccino miscelato può essere conservato sia in frigorifero (2°C - 8°C) sia ad una temperatura ambiente non superiore a 25°C. Se il vaccino miscelato viene conservato in frigorifero, deve raggiungere la temperatura ambiente prima di ciascun prelievo.

Il vaccino non deve essere somministrato per via intravascolare.

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