

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Medicinale non più autorizzato

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Celvapan sospensione iniettabile

Vaccino influenzale, (H1N1)v (virione intero, coltivato su cellule Vero, inattivato)

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Virione intero influenzale, inattivato, contenente antigene di ceppo\*:

A/California/07/2009 (H1N1)v                      7,5 microgrammi\*\*  
per ciascuna dose da 0,5 ml

\*     propagato in cellule Vero (linea cellulare continua di origine mammifera)

\*\*    emoagglutinina espressa in microgrammi

Questo è un contenitore multidose. Vedere paragrafo 6.5 per il numero delle dosi contenute in ciascun flaconcino.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Il vaccino è una sospensione di colore che varia da limpido a opalescente e traslucida.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi dell'influenza causata dal virus A (H1N1)v 2009. (Vedere paragrafo 4.4).

Celvapan deve essere impiegato secondo le linee guida ufficiali.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Le raccomandazioni relative alla dose tengono in considerazione i dati disponibili di studi clinici in corso su soggetti sani che hanno ricevuto due dosi di Celvapan (H1N1)v.

Sono disponibili dati limitati, forniti da studi clinici, sulla immunogenicità e sulla sicurezza di Celvapan (H1N1)v su soggetti adulti e più anziani sani e su bambini (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

**Soggetti adulti e più anziani**

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

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

**Bambini e adolescenti con età compresa tra 3 e 17 anni**

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

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

**Bambini con età compresa tra 6 e 35 mesi**

Una dose di 0,5 ml alla data prestabilita.

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

Bambini di età inferiore a 6 mesi

La vaccinazione non è al momento raccomandata in questo gruppo di età.

Per ulteriori informazioni, vedere paragrafi 4.8 e 5.1.

Si raccomanda che i soggetti che ricevono una prima dose di Celvapan completino il programma di vaccinazione con Celvapan (vedere paragrafo 4.4).

#### Metodo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere eseguita tramite iniezione intramuscolare preferibilmente nel muscolo deltoide o nel distretto anterolaterale della coscia, a seconda della massa muscolare.

### **4.3 Controindicazioni**

Precedente reazione anafilattica (con pericolo di vita) ad uno qualsiasi dei componenti di questo vaccino o a suoi residui in tracce (ad es. formaldeide, benzonasi, saccarosio).

Vedere paragrafo 4.4 per avvertenze speciali e speciali precauzioni di impiego.

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

È atteso che il vaccino protegga solo contro l'influenza causata da ceppi virali simili al virus A/California/07/2009 (H1N1)v.

È necessario prestare attenzione in caso di somministrazione del vaccino a soggetti con ipersensibilità nota (reazioni diverse dall'anafilassi) al principio o ai principi attivi, ad uno qualsiasi degli eccipienti e a residui in tracce quali formaldeide, benzonasi o saccarosio.

Reazioni da ipersensibilità, compresa anafilassi, sono state segnalate in seguito a vaccinazione con CELVAPAN (vedere paragrafo 4.8). Tali reazioni si sono manifestate sia in pazienti con storia di allergie multiple che in pazienti senza allergie note.

Come per tutti i vaccini iniettabili, devono sempre essere prontamente disponibili i trattamenti e la supervisione medica appropriata nei rari casi di comparsa di reazioni anafilattiche in seguito alla somministrazione del vaccino.

L'immunizzazione deve essere rimandata nei pazienti con grave affezione febbrile o infezione acuta.

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

Non esistono dati circa la somministrazione di Celvapan per via sottocutanea. Pertanto, gli operatori sanitari sono tenuti a valutare i benefici e i potenziali rischi legati alla somministrazione del vaccino nelle persone affette da trombocitopenia o qualsiasi disturbo emorragico che presenti controindicazione a iniezione intramuscolare, se non dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio relativamente al rischio di emorragia.

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

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

Non ci sono dati di sicurezza, immunogenicità o efficacia che supportino l'intercambiabilità di Celvapan con altri vaccini (H1N1)v.

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

Non esistono dati circa la co-somministrazione di Celvapan con altri vaccini. Se tuttavia viene presa in considerazione la co-somministrazione con un altro vaccino, l'immunizzazione deve essere eseguita in arti differenti. Deve essere noto che le reazioni avverse possono essere potenziate.

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

A seguito della vaccinazione influenzale, si possono ottenere risultati falsi positivi in test sierologici condotti con il metodo ELISA per il rilevamento degli 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 Fertilità, gravidanza e allattamento

La sicurezza di Celvapan durante la gravidanza e l'allattamento è stata valutata su un numero limitato di donne in gravidanza.

Dati relativi alla vaccinazione di donne in gravidanza con differenti vaccini stagionali inattivati non adiuvati non suggeriscono malformazioni, né tossicità fetale o neonatale.

Gli studi di tossicità sulla riproduzione e sullo sviluppo, condotti su animali con ceppo vaccinale H5N1 (A/Vietnam/1203/2004 e A/Indonesia/05/2005), non indicano effetti dannosi diretti o indiretti nei confronti della fertilità femminile, della gravidanza, dello sviluppo embrionale/fetale, del parto o dello sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Se ritenuto necessario, l'uso di Celvapan può essere preso in considerazione durante la gravidanza, tenendo in considerazione le raccomandazioni ufficiali.

Celvapan può essere usato nelle donne che allattano al seno.

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

Alcuni effetti indesiderati indicati nel paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati" possono condizionare la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

- Studi clinici con Celvapan (H1N1)v

##### Soggetti adulti e più anziani

In uno studio clinico è stata somministrata una dose di 7,5 µg di Celvapan (H1N1)v a soggetti adulti con età compresa tra 18 e 59 anni (N= 101) e a soggetti più anziani con età superiore a 60 anni (N= 101). I dati sulla sicurezza dopo la prima e la seconda vaccinazione suggeriscono un profilo di sicurezza simile a quello riportato per i vaccini antinfluenzali che usano il ceppo H5N1.

Le reazioni avverse riscontrate nel corso degli studi clinici con Celvapan (H1N1)v nella popolazione adulta e più anziana sana sono elencate nella tabella seguente.

Reazioni avverse dagli studi clinici (H1N1)v		
Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termini preferito MedDRA	Frequenza <sup>1</sup>
INFEZIONI ED INFESTAZIONI	Nasofaringite	Comune
DISTURBI PSICHIATRICI	Insonnia	Comune
PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO	Cefalea Capogiro	Molto comune Comune
PATOLOGIE DELL'OCCHIO	Irritazione oculare	Comune
PATOLOGIE RESPIRATORIE, TORACICHE E MEDIASTINICHE	Dolore faringolaringeo	Comune
PATOLOGIE GASTROINTESTINALI	Dolore addominale	Comune
PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	Iperidrosi Eruzione cutanea Orticaria	Comune Comune Comune
PATOLOGIE DEL SISTEMA MUSCOLOSCELETRICO E DEL TESSUTO CONNETTIVO	Artralgia Mialgia	Comune Comune
PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE	Affaticamento Piressia Brividi Malessere Reazioni in sede d'iniezione <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolore in sede d'iniezione</li> <li>• Indurimento in sede d'iniezione</li> <li>• Eritema in sede d'iniezione</li> <li>• Tumefazione in sede d'iniezione</li> <li>• Compromissione del movimento in sede d'iniezione</li> </ul>	Molto comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune

La frequenza ADR si basa sulla seguente scala: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$ )

#### Bambini e adolescenti con età compresa tra 3 e 17 anni

In uno studio clinico è stata somministrata la dose di 7,5 µg di Celvapan (H1N1)v a 51 bambini e adolescenti con età compresa tra 9 e 17 anni a 51 bambini con età compresa tra 3 e 8 anni. L'incidenza e la natura dei sintomi dopo la prima e la seconda vaccinazione sono state simili a quelle osservate nella popolazione di adulti e più anziani trattati con Celvapan.

#### Bambini con età compresa tra 6 e 35 mesi

In uno studio clinico è stata somministrata la dose di 7,5 µg di Celvapan (H1N1)v a 69 neonati e bambini piccoli con età compresa tra 6 e 35 mesi.

<sup>1</sup> rappresenta la frequenza più alta osservata o nella popolazione sana adulta o nella popolazione sana più anziana dello studio.

Le reazioni avverse riscontrate nel corso degli studi clinici pediatrici con Celvapan (H1N1)v sono elencate nella tabella seguente.

Reazioni avverse dagli studi clinici (H1N1)v				
Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termini preferito MedDRA	Frequenza		
		9 - 17 anni	3 - 8 anni	6 - 35 mesi
DISTURBI DEL METABOLISMO E DELLA NUTRIZIONE	Appetito ridotto	-	-	Comune
DISTURBI PSICHIATRICI	Disturbi del sonno Irrequietezza	- -	-	Molto comune Comune
PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO	Cefalea Pianto Sonnolenza	Comune - -	Comune - -	Comune Comune Comune
PATOLOGIE DELL'ORECCHIO E DEL LABIRINTO	Vertigini	Comune	-	
PATOLOGIE RESPIRATORIE, TORACICHE E MEDIASTINICHE	Tosse	-	-	Comune
PATOLOGIE GASTROINTESTINALI	Dolore addominale Nausea Vomito Diarrea	Common Comune Comune -	- - Comune Comune	Comune Comune Comune Comune
PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	Iperidrosi Eruzione cutanea	- -	- -	Comune Comune
PATOLOGIE DEL SISTEMA MUSCOLOSCHIELETRICO E DEL TESSUTO CONNETTIVO	Mialgia Dolore agli arti	Comune Comune	- -	- -
PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE	Affaticamento Piressia Brividi Instabilità Malessere Reazioni in sede d'iniezione <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolore in sede d'iniezione</li> <li>• Indurimento in sede d'iniezione</li> <li>• Eritema in sede d'iniezione</li> <li>• Tumefazione in sede d'iniezione</li> </ul>	- - Comune - - - Molto comune Comune Comune Comune	Comune Comune Comune - - Comune Comune Comune Comune	- Molto comune Comune Comune Comune Comune

La frequenza ADR si basa sulla seguente scala: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$ )

- Studi clinici con una versione di Celvapan contenente un ceppo vaccinale H5N1

Sono stati condotti degli studi clinici con una versione di Celvapan contenente un ceppo vaccinale H5N1 (vedere paragrafo 5.1) su 3700 soggetti (con un'età compresa tra i 18 e i 60 anni e superiore) e

in speciali gruppi di rischio di circa 300 soggetti ognuno, formati da soggetti immunocompromessi e pazienti con condizioni patologiche croniche.

La maggior parte delle reazioni è stata di entità lieve, di breve durata e qualitativamente simile alle reazioni indotte dai vaccini influenzali. Dopo la seconda dose di vaccino si sono verificate meno reazioni che dopo la prima dose. Il profilo di sicurezza nei soggetti sani con età superiore a 60 anni, in soggetti immunocompromessi e pazienti con condizioni patologiche croniche è simile a quello dei soggetti sani.

- Sorveglianza postmarketing

#### Studio osservazionale pandemico con Celvapan (H1N1)v

In uno studio osservazionale sulla sicurezza, che comprendeva 3216 soggetti di età compresa tra 6 mesi e 60 anni, la natura degli eventi avversi è stata coerente con quanto osservato in altri studi clinici condotti su adulti e bambini. Le seguenti reazioni avverse sono state ricondotte ad una categoria di frequenza superiore a quella degli altri studi clinici:

#### Adulti con almeno 18 anni:

Molto comuni: dolore in sede di iniezione, rossore in sede di iniezione, dolore muscolare

Non comuni: malattia simil-influenzale

#### Bambini e adolescenti con età compresa tra 5 e 17 anni:

Molto comuni: affaticamento, cefalea

Non comuni: tosse

#### Bambini con età compresa tra 6 mesi e 5 anni:

Molto comuni: rossore in sede di iniezione, gonfiore, irritabilità, perdita di appetito, pianto

#### Celvapan (H1N1)v

Nell'esperienza postmarketing sono state segnalate le seguenti altre reazioni indesiderate in adulti e bambini sottoposti a vaccinazione con Celvapan (H1N1)v.

La frequenza di queste reazioni indesiderate non è nota.

#### Disturbi del sistema immunitario

Reazione anafilattica\*, ipersensibilità\*

#### Patologie del sistema nervoso:

Convulsione febbrile

Ipostesia

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

Angioedema

\*Tali reazioni si sono manifestate sotto forma di sofferenza respiratoria, ipotensione, tachicardia, tachipnea, cianosi, piressia, rossore, angioedema e orticaria.

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

Dolore agli arti (nella maggioranza dei casi riferito come dolore al braccio sede d'iniezione)

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

Malattia simil-influenzale

### Vaccini trivalenti per influenza stagionale

A seguito della sorveglianza postmarketing dei vaccini trivalenti per influenza stagionale coltivati su uova, sono state segnalate le seguenti reazioni avverse gravi:

#### Non comuni:

Reazioni cutanee generalizzate.

#### Rare:

Nevralgia, parestesia, trombocitopenia transitoria.

#### Molto rare:

Vasculite con transitorio coinvolgimento renale.

Disturbi neurologici, come encefalomielite, neurite e sindrome di Guillain Barré.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini influenzali, codice ATC J07BB01.

Gli studi clinici su Celvapan (H1N1)v attualmente forniscono:

- dati sulla immunogenicità e sulla sicurezza ottenuti a tre settimane dalla somministrazione di due dosi di Celvapan (H1N1)v a soggetti adulti sani con età pari e superiore a 18 anni.
- dati sulla immunogenicità e sulla sicurezza ottenuti a tre settimane dalla somministrazione di due dosi di Celvapan (H1N1)v a bambini sani con età compresa tra 6 mesi e 17 anni.

Gli studi clinici in cui è stata somministrata una versione di Celvapan contenente l'antigene HA derivato da A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) al giorno 0 e 21 forniscono:

- dati sulla immunogenicità e sulla sicurezza in adulti sani, tra cui soggetti più anziani.
- dati sulla immunogenicità e sulla sicurezza in speciali gruppi di rischio (immunocompromessi e cronicamente ammalati).



## Risposta immunologica contro A/California/07/2009(H1N1)v

In studi clinici su adulti con età pari e superiore a 18 anni (N=200), su bambini e adolescenti con età compresa tra 3 e 17 anni (N=102) e su neonati e bambini piccoli con età compresa tra 6 e 35 mesi (N=68) è stata valutata l'immunogenicità del vaccino contenente 7,5 µg di antigene HA non adiuvato, derivato dal ceppo A/California/07/2009 (H1N1)v seguendo un programma a 0 e 21 giorni.

### Adulti con età pari e superiore a 18 anni

Di seguito sono riportate la frequenza di sieroprotezione, la frequenza di sieroconversione e il fattore di sieroconversione per l'anticorpo anti-HA, misurato mediante single radial haemolysis (SRH), dopo la vaccinazione in adulti con età compresa tra 18 e 59 anni e soggetti più anziani con età pari e superiore a 60 anni.

Saggio SRH	Tutti i soggetti		Soggetti sieronegativi al momento iniziale ( $\leq 4 \text{ mm}^2$ )	
	Dopo 21 giorni		Dopo 21 giorni	
	1° dose	2° dose	1° dose	2° dose
18 – 59 anni	N=99		N=33	
Frequenza di sieroprotezione*	75,8% (66,1; 83,8)	80,8% (71,7; 88,0)	63,7% (51,3; 74,4)	78,8% (61,1; 91,0)
Frequenza di sieroconversione**	64,6% (54,4; 74,0)	70,7% (60,7; 79,4)	63,7% (51,3; 84,4)	78,8% (61,1; 91,0)
Fattore di sieroconversione***	3,4 (2,8; 4,3)	4,1 (3,3; 5,1)	7,1 (4,5; 11,0)	9,5 (6,5; 13,8)
$\geq 60$ anni	N=101		N=22	
Frequenza di sieroprotezione*	76,2% (66,7; 84,1)	82,2% (73,3; 89,1)	50,0% (28,2; 71,8)	63,6% (40,7; 82,8)
Frequenza di sieroconversione**	28,7% (20,1; 38,6)	35,6% (26,4; 45,8)	50,0% (28,2; 71,8)	63,6% (40,7; 82,8)
Fattore di sieroconversione***	1,8 (1,1; 2,1)	2,0 (1,7; 2,4)	3,9 (2,3; 6,7)	5,6 (3,4; 9,2)

\* area SRH  $> 25 \text{ mm}^2$

\*\* o area SRH  $> 25 \text{ mm}^2$ , se il campione al momento iniziale è negativo o aumento del 50% nell'area SRH, se il campione al momento iniziale è  $> 4 \text{ mm}^2$

\*\*\* aumento della media geometrica

Di seguito sono riportate la frequenza dei soggetti con titoli di anticorpi neutralizzanti  $\geq 40$ , la frequenza di sieroconversione e il fattore di sieroconversione, misurato con il saggio di microneutralizzazione (MN), dopo la vaccinazione in adulti con età compresa tra 18 e 59 anni e in soggetti più anziani con età pari e superiore a 60 anni.

Saggio MN	Tutti i soggetti		Soggetti sieronegativi al momento iniziale ( $< 1:10$ )	
	Dopo 21 giorni		Dopo 21 giorni	
	1° dose	2° dose	1° dose	2° dose
18 – 59 anni	N = 100		N = 38	
Frequenza di sieroneutralizzazione*	87,0% (78,8; 92,9)	98,0% (92,9; 99,8)	74,4% (57,9; 87,0)	97,4% (86,2; 99,9)
Frequenza di sieroconversione**	80,0% (70,8; 87,3)	86,9% (78,6; 92,8)	84,6% (69,5; 94,1)	97,4% (86,2; 99,9)
Fattore di sieroconversione***	21,3 (14,6; 31,2)	29,0 (20,5; 41,0)	28,8 (15,2; 54,5)	55,3 (32,0; 95,6)
$\geq 60$ anni	N = 101		N = 34	
Frequenza di sieroneutralizzazione*	70,3% (60,4; 79,0)	82,2% (73,3; 89,1)	55,9% (37,9; 72,8)	76,3% (59,8; 88,6)
Frequenza di sieroconversione**	55,4% (44,4; 66,4)	71,3% (60,3; 81,3)	73,5% (57,9; 87,0)	94,7% (86,2; 99,9)

	(45,2; 65,3)	(61,4%; 79,9)	(55,6; 87,1)	(82,3; 99,4)
Fattore di sieroconversione***	5,0	7,6	7,1	15,0
	(3,8; 6,6)	(5,9; 9,9)	(4,4; 11,3)	(10,1; 22,2)

\* Titolo MN  $\geq 1:40$

\*\* aumento > 4 volte del titolo MN

\*\*\* aumento della media geometrica

La persistenza degli anticorpi anti-HA 180 giorni dopo la prima vaccinazione, misurata con single radial haemolysis (SRH) e saggio di microneutralizzazione (MN) in soggetti adulti con età compresa tra 18 e 59 anni e in soggetti più anziani con almeno 60 anni è stata la seguente:

Persistenza degli anticorpi	Tutti i soggetti		Soggetti sieronegativi al momento iniziale ( $< 1:1$ )	
	Giorno 181		Giorno 181	
	SRH	MN	SRH	MN
<b>18 - 59 anni</b>	N=98	N=98	N=33	N=32
Frequenza di sieroprotezione/ sieroneutralizzazione*	80,6%	94,9%	78,8%	90,6%
	(71,4;87,9)	(88,5;98,3)	(61,1;91,0)	(75,0;98,0)
Frequenza di sieroconversione**	68,4%	83,7%	78,2%	96,9%
	(58,2;77,4)	(74,8;90,4)	(61,1;91,0)	(83,8;99,9)
Fattore di sieroconversione***	3,6	15,0	8,3	30,0
	(2,9;4,4)	(11,0;20,4)	(5,7;11,4)	(17,7;50,8)
<b><math>\geq 60</math> anni</b>	N=101	N=101	N= 22	N=24
Frequenza di sieroprotezione/ sieroneutralizzazione*	80,2%	79,2%	59,1%	66,7%
	(71,1;87,5)	(68,0;85,6)	(36,4;79,3)	(44,7;84,4)
Frequenza di sieroconversione**	30,7%	54,5%	59,1%	83,3%
	(21,9;40,7)	(41,2;64,4)	(36,4;79,3)	(62,6;95,3)
Fattore di sieroconversione***	1,8	4,6	4,6	8,9
	(1,5;2,1)	(3,7;5,7)	(2,9;7,3)	(5,6;14,0)

\* area SRH > 25 mm<sup>2</sup>; titolo MN  $\geq 1:40$ ;

\*\* o area SRH > 25 mm<sup>2</sup> se il campione iniziale è negativo o aumento del 50% nell'area SRH se il campione iniziale è >4 mm<sup>2</sup>; > aumento di 4 volte nel titolo MN;

\*\*\* aumento geometrico medio

### Bambini e adolescenti con età compresa tra i 3 e i 17 anni

Di seguito sono riportate la frequenza di sieroprotezione, la frequenza di sieroconversione e il fattore di sieroconversione per l'anticorpo anti-HA, misurato mediante single radial haemolysis (SRH), in bambini e adolescenti con età compresa tra 3 e 17 anni.

Saggio SRH	Tutti i soggetti		Soggetti sieronegativi al momento iniziale ( $\leq 4$ mm <sup>2</sup> )	
	Dopo 21 giorni		Dopo 21 giorni	
	1° dose	2° dose	1° dose	2° dose
<b>3 - 8 anni</b>	N=51		N=31	
Frequenza di sieroprotezione*	51,0%	88,2%	58,1%	93,5%
	(36,6; 65,2)	(76,1; 95,6)	(39,1; 75,5)	(78,6; 99,2)
Frequenza di sieroconversione**	47,1%	88,2%	58,1%	93,5%
	(32,9; 61,5)	(76,1; 95,6)	(39,1; 75,5)	(78,6; 99,2)
Fattore di sieroconversione***	3,5	8,6	5,8	15,0
	(2,5; 4,9)	(6,6; 11,3)	(3,9; 8,8)	(12,4; 18,1)
<b>9 - 17 anni</b>	N=50		N=29	
Frequenza di sieroprotezione*	80,0%	88,0%	82,8%	93,1%
	(66,3; 90,0)	(75,7; 95,5)	(64,2; 94,2)	(77,2; 99,2)
Frequenza di sieroconversione**	74,0%	84,0%	82,8%	93,1%
	(59,7; 85,4)	(70,9; 92,8)	(64,2; 94,2)	(77,2; 99,2)
Fattore di sieroconversione***	6,8	8,9	9,8	13,8

(5,0; 9,2) (6,6; 11,9) (6,9; 14,0) (10,3; 18,4)

- \* area SRH > 25 mm<sup>2</sup>
- \*\* o area SRH > 25 mm<sup>2</sup>, se il campione al momento iniziale è negativo o aumento del 50% nell'area SRH, se il campione al momento iniziale è > 4 mm<sup>2</sup>
- \*\*\* aumento della media geometrica

Di seguito sono riportate la frequenza dei soggetti con titoli di anticorpi neutralizzanti  $\geq 40$ , la frequenza di sieroconversione e il fattore di sieroconversione, misurato con il saggio di microneutralizzazione (MN), dopo la vaccinazione in bambini e adolescenti con età compresa tra 3 e 17 anni.

Saggio MN	Tutti i soggetti		Soggetti sieronegativi al momento iniziale (<1:10)	
	Dopo 21 giorni		Dopo 21 giorni	
	1° dose	2° dose	1° dose	2° dose
3 – 8 anni	N=51		N=47	
Frequenza di sieroneutralizzazione*	84,3%	100,0%	83,0%	100,0%
	(71,4; 93,0)	(93,0; 100,0)	(69,2; 92,4)	(92,5; 100,0)
Frequenza di sieroconversione**	94,1%	100,0%	93,6%	100,0%
	(83,8; 98,8)	(93,0; 100,0)	(82,5; 97,7)	(92,5; 100,0)
Fattore di sieroconversione***	12,9	156,9	11,5	168,2
	(9,5; 17,5)	(119,4; 206,7)	(9,7; 18,8)	(131,1; 215,7)
9 – 17 anni	N=51		N=34	
Frequenza di sieroneutralizzazione*	94,1 %	100,0%	91,2%	100,0%
	(83,8; 98,8)	(93,0; 100,0)	(76,3; 98,1)	(89,7; 100,0)
Frequenza di sieroconversione**	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	(93,0; 100,0)	(93,0; 100,0)	(89,7; 100,0)	(89,7; 100,0)
Fattore di sieroconversione***	33,3	115,6	29,2	137,5
	(22,2; 50,0)	(27,4; 152,8)	(17,9; 47,7)	(99,5; 189,9)

- \* Titolo MN  $\geq 1:40$
- \*\* aumento  $\geq 4$  volte del titolo MN
- \*\*\* aumento della media geometrica

Di seguito è riportata la persistenza degli anticorpi anti-HA 180 e 360 giorni dopo la prima vaccinazione, misurata mediante single radial hemolysis (SRH) e saggio di microneutralizzazione (MN) in bambini e adolescenti con età compresa tra 3 e 17 anni.

Persistenza anticorpale	Giorno 181		Giorno 361	
	SRH	MN	SRH	MN
9 - 17 anni	N=50	N=47	N=29	N=27
Frequenza di sieroprotezione/sieroneutralizzazione*	98,0%	100%	96,6%	88,9%
	(89,4; 99,9)	(92,5; 100,0)	(82,2; 99,9)	(70,8; 97,6)
Frequenza di sieroconversione**	92,0%	100%	93,1%	96,3%
	(80,8; 97,8)	(92,5; 100,0)	(77,2; 99,2)	(81,0; 99,9)
Fattore di sieroconversione***	7,8	66,4	6,5	26,7
	(6,2; 9,9)	(47,4; 93,1)	(4,7; 9,0)	(16,6; 43,1)
3 - 8 anni	N=51	N=47	N=33	N=31
Frequenza di sieroprotezione/sieroneutralizzazione*	79,6%	100%	54,5%	100%
	(65,7; 89,8)	(92,5; 100,0)	(36,4; 71,9)	(88,8; 100,0)
Frequenza di sieroconversione**	77,6%	100%	57,6%	96,8%
	(63,4; 88,2)	(92,5; 100,0)	(39,2; 74,5)	(83,3; 99,9)
Fattore di sieroconversione***	5,6	59,5	4,5	26,5
	(4,5; 7,1)	(45,1; 78,3)	(3,4; 6,1)	(18,5; 37,9)

- \* area SRH > 25 mm<sup>2</sup>; titolo MN  $\geq 1:40$ ;
- \*\* o area SRH > 25 mm<sup>2</sup> se il campione al momento iniziale è negativo o aumento del 50% nell'area SRH se il campione al momento iniziale è >4 mm<sup>2</sup>; aumento > 4 volte del titolo MN;
- \*\*\* aumento della media geometrica

## Neonati e bambini con età compresa tra 6 e 35 mesi

Di seguito sono riportate la frequenza di sieroprotezione, la frequenza di sieroconversione e il fattore di sieroconversione per l'anticorpo anti-HA, misurato mediante single radial haemolysis (SRH), in bambini con età compresa tra 6 e 35 mesi.

Saggio SRH	Tutti i soggetti		Soggetti sieronegativi al momento iniziale ( $\leq 4 \text{ mm}^2$ )	
	Dopo 21 giorni		Dopo 21 giorni	
	1° dose	2° dose	1° dose	2° dose
6 – 11 mesi	N=19		N=15	
Frequenza di sieroprotezione*	31,6% (12,6; 56,6)	78,9% (54,4; 93,9)	33,3% (11,8; 61,6)	80,0% (51,9; 91,7)
Frequenza di sieroconversione**	31,6% (12,6; 56,6)	84,2% (60,4; 96,6)	33,3% (11,8; 61,6)	80,0% (51,9; 95,7)
Fattore di sieroconversione***	1,9 (1,2; 3,0)	7,6 (4,9; 11,7)	2,1 (1,1; 3,7)	9,0 (5,6; 14,5)
12 – 35 mesi	N=49		N=40	
Frequenza di sieroprotezione*	24,5% (13,3; 38,9)	95,9% (86,0; 99,5)	20,0% (9,1; 35,6)	95,0% (83,1; 99,4)
Frequenza di sieroconversione**	22,4% (11,8; 36,6)	91,8% (80,4; 97,7)	20,0% (9,1; 35,6)	95,0% (83,1; 99,4)
Fattore di sieroconversione***	1,8 (1,4; 2,5)	11,2 (9,3; 13,4)	1,8 (1,3; 2,5)	12,5 (10,7; 14,5)

\* area SRH  $> 25 \text{ mm}^2$

\*\* o area SRH  $> 25 \text{ mm}^2$ , se il campione al momento iniziale è negativo o aumento del 50% nell'area SRH, se il campione al momento iniziale è  $> 4 \text{ mm}^2$

\*\*\* aumento della media geometrica

Di seguito sono riportate la frequenza dei soggetti con titoli di anticorpi neutralizzanti  $\geq 40$ , la frequenza di sieroconversione e il fattore di sieroconversione, misurato con il saggio di microneutralizzazione (MN) dopo la vaccinazione in bambini con età compresa tra 6 e 35 mesi.

Saggio MN	Tutti i soggetti		Soggetti sieronegativi al momento iniziale ( $< 1:10$ )	
	Dopo 21 giorni		Dopo 21 giorni	
	1° dose	2° dose	1° dose	2° dose
6 – 11 mesi	N=17		N=17	
Frequenza di sieroneutralizzazione*	35,3% (14,2; 61,7)	100% (82,4; 100,0)	35,3% (14,2; 61,7)	100% (82,4; 100,0)
Frequenza di sieroconversione**	76,5% (50,1; 93,2)	100% (82,4; 100,0)	76,5% (50,1; 93,2)	100% (82,4; 100,0)
Fattore di sieroconversione***	4,5 (2,7; 7,5)	60,6 (27,9; 131,7)	4,5 (2,7; 7,5)	60,6 (27,9; 131,7)
12 – 35 mesi	N=49		N=48	
Frequenza di sieroneutralizzazione*	55,1% (40,2; 69,3)	100% (92,7; 100,0)	54,2% (39,2; 68,6)	100,0% (92,6; 100,0)
Frequenza di sieroconversione**	75,5% (61,1; 86,7)	100% (92,7; 100,0)	75,0% (60,4; 86,4)	100,0% (92,6; 100,0)
Fattore di sieroconversione***	6,6 (4,6; 9,4)	108,0 (75,5; 154,5)	6,7 (4,7; 9,6)	112,4 (78,7; 160,5)

\* Titolo MN  $\geq 1:40$

\*\* aumento  $\geq 4$  volte del titolo MN

\*\*\* aumento della media geometrica

Di seguito è riportata la persistenza degli anticorpi anti-HA 180 e 360 giorni dopo la prima vaccinazione, misurata mediante single radial hemolysis (SRH) e saggio di microneutralizzazione (MN) in neonati e bambini piccoli con età compresa tra 6 e 35 mesi.

Persistenza anticorpale	Giorno 181		Giorno 361	
	SRH	MN	SRH	MN
12 - 35 mesi	N=47	N=47	N=31	N=31
Frequenza di sieroprotezione/sieroneutralizzazione*	68,1%	100%	48,8%	90,3%
Frequenza di sieroconversione**	63,8%	100%	45,2%	93,5%
Fattore di sieroconversione***	5,7	40,2	4,1	18,2
	(4,7; 7,0)	(29,2; 55,4)	(3,0; 5,5)	(11,2; 21,8)
6 - 11 mesi	N=16	N=13	N=13	N=11
Frequenza di sieroprotezione/sieroneutralizzazione*	37,5%	100%	30,8%	81,8%
Frequenza di sieroconversione**	37,5%	100%	30,8%	100%
Fattore di sieroconversione***	2,9	19,3	2,6	17,6
	(2,0; 4,4)	(13,8; 27,0)	(1,5; 3,5)	(7,1; 43,4)

\* area SRH > 25 mm<sup>2</sup>; titolo MN ≥1:40;

\*\* o area SRH > 25 mm<sup>2</sup> se il campione al momento iniziale è negativo o aumento del 50% nell'area SRH se il campione al momento iniziale è >4 mm<sup>2</sup>; aumento > 4 volte del titolo MN;

\*\*\* aumento della media geometrica

Di seguito sono riportate le frequenze di sieroprotezione, di sieroconversione e i fattori di sieroconversione (rispetto ai livelli anticorpali prima della vaccinazione di richiamo) per il componente H1N1 dopo la vaccinazione di richiamo a 12 mesi con un vaccino influenzale virosomale, trivalente, approvato per la stagione influenzale dell'emisfero nord del 2010/2011 misurati con i saggi SRH e MN.

21-28 giorni dopo vaccinazione di richiamo	9 - 17 anni		3 - 8 anni	
	SRH	MN	SRH	MN
	N=29	N=27	N=33	N=31
Frequenza di sieroprotezione/sieroneutralizzazione*	100%	100%	100%	100%
Frequenza di sieroconversione**	40,0%	93,1%	85,3%	100%
Fattore di sieroconversione***	1,5	13,7	2,7	29,8
	(1,3; 1,7)	(9,4; 20,0)	(2,2; 3,4)	(20,1; 44,1)
	12 - 35 mesi		6 - 11 mesi	
	N=31	N=29	N=11	N=9
Frequenza di sieroprotezione/sieroneutralizzazione*	100%	100%	100%	100%
Frequenza di sieroconversione**	87,1%	96,6%	90,9%	100%
Fattore di sieroconversione***	3,6	38,7	4,9	29,1
	(2,8; 4,6)	(23,9; 62,7)	(2,7; 8,9)	(11,6; 73,1)

\* area SRH > 25 mm<sup>2</sup>; titolo MN ≥1:40;

\*\* o area SRH > 25 mm<sup>2</sup> se il campione al momento iniziale è negativo o aumento del 50% nell'area SRH se il campione al momento iniziale è >4 mm<sup>2</sup>; aumento > 4 volte del titolo MN;

\*\*\* aumento della media geometrica

## Risposta immunitaria a una versione di Celvapan contenente i ceppi vaccinali A/H5N1

Due studi clinici hanno valutato l'immunogenicità del vaccino non adiuvato contenente 7,5 µg di HA derivato dal ceppo A/Vietnam/1203/2004 in adulti di età compresa tra 18 e 59 anni (N=312) e in soggetti più anziani di età uguale o superiore ai 60 anni (N=272), seguendo uno schema di somministrazione di 0,21 giorni.

I tassi di sieroprotezione, i tassi di sieroconversione e i fattori di sieroconversione riportati in soggetti adulti e più anziani erano confrontabili con quelli di Celvapan (H1N1)v.

## Risultati degli studi sull'efficacia dei vaccini nel Jersey

L'efficacia del vaccino pandemico contro la malattia simil-influenzale (ILI) rilevata dal medico e confermata in laboratorio come A(H1N1)v, è stata valutata per la campagna di vaccinazioni nel Jersey nel 2009/2010 in uno studio caso-controllo (disegno del test negativo). I bambini più piccoli con età compresa tra 6 mesi e 9 anni hanno ricevuto Celvapan, mentre quelli con età tra 9 e 18 anni hanno ricevuto un vaccino pandemico split adiuvato. Non sono stati riportati insuccessi del vaccino in entrambi i gruppi di età pediatrica. L'efficacia del vaccino crudo di una dose di vaccino pandemico tra i bambini è stata del 100% (CI 95%: 70-100%).

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non pertinente.

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

Dati non-clinici ottenuti con Celvapan contenente un ceppo vaccinale H5N1 hanno mostrato alterazioni negli enzimi epatici e nei livelli di calcio in studi sulla tossicità con dosi ripetute nei ratti. Tali alterazioni nella funzionalità epatica non sono apparse ad oggi negli studi clinici su soggetti umani. Le alterazioni nel metabolismo del calcio non sono state esaminate negli studi clinici su soggetti umani.

Studi di tossicità riproduttiva nell'animale non indicano effetti dannosi sulla fertilità femminile, né indicano tossicità embrio-fetale e pre- e post-natale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Trometamolo  
Sodio cloruro  
Acqua per preparazioni iniettabili  
Poliortofosfato

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Periodo di validità**

18 mesi

Dopo l'apertura, il prodotto deve essere usato immediatamente. Tuttavia, la stabilità in uso chimica e fisica è stata dimostrata per 3 ore a temperatura ambiente.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Una confezione da 20 flaconcini multidose (vetro di tipo I) di sospensione da 5 ml (dosi 10 x 0,5 ml) con tappo (gomma butilica).

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

Prima dell'uso portare il vaccino a temperatura ambiente. Agitare prima dell'uso.

Ciascuna dose di vaccino da 0,5 ml viene aspirata in una siringa per l'iniezione.

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

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.

Bohumil 138

28163 Jevany

Repubblica Ceca

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

EU/1/08/506/001

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

04/03/2009

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

MM/AAAA

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

**ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO  
E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO  
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**



**A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Baxter BioScience s.r.o.  
Jevany Bohumil 138  
CZ-281 63 Kostelec nad Cernymi lesy  
Czech Republic

Baxter AG  
Uferstrasse 15  
A-2304 Orth/Donau  
Austria

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Baxter AG  
Uferstrasse 15  
A-2304 Orth/Donau  
Austria

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

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

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7) della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con gli Stati membri misure volte ad agevolare l'identificazione e la tracciabilità del vaccino A/(H1N1)v somministrato a ciascun paziente, al fine di minimizzare gli errori di somministrazione ed aiutare pazienti ed operatori sanitari a riportare le reazioni avverse. Ciò può includere da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio la fornitura, per ciascuna confezione di vaccino, di etichette adesive riportanti il nome del farmaco ed il numero di lotto.
- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con gli Stati membri le modalità che permettano a pazienti ed operatori sanitari di avere un accesso continuo ad informazioni aggiornate riguardanti Celvapan.
- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con gli Stati membri la preparazione di una comunicazione mirata agli operatori sanitari che deve rispondere a quanto segue:
  - Il corretto modo di preparare il vaccino prima della somministrazione.
  - Gli eventi avversi che devono essere riportati con ordine di priorità, ovvero: reazioni avverse fatali e pericolose per la vita, reazioni avverse gravi ed inattese, eventi avversi di speciale interesse (AESI).
  - Le informazioni minime che devono essere trasmesse negli Individual Case Safety Reports al fine di agevolare la valutazione e l'identificazione del vaccino somministrato a ciascun paziente, incluso il nome del vaccino, il produttore del vaccino ed il numero di lotto.
  - Se è stato predisposto un sistema specifico di notifica, come riportare le reazioni avverse.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

**A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **IMBALLAGGIO ESTERNO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Celvapan sospensione iniettabile  
Vaccino influenzale (H1N1)v (virione intero, coltivato su cellule Vero, inattivato)

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

Virus intero per il vaccino dell'influenza, inattivato, contenente antigene di ceppo\*:

A/California/07/2009 (H1N1)v                      7,5 microgrammi\*\*  
per ciascuna dose da 0,5 ml

\*     propagato in cellule Vero (linea cellulare continua di origine mammifera)

\*\*    emoagglutinina espressa in microgrammi

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Trometamolo,  
Sodio cloruro,  
Acqua per preparazioni iniettabili,  
Polisorbato 80.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile.  
20 flaconcini multidose (10 dosi per flaconcino – 0,5 ml per dose)

#### **5. MODO E VIA(F) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso intramuscolare.  
Prima dell'uso portare il vaccino a temperatura ambiente.  
Agitare prima dell'uso.  
Dopo l'apertura, il flaconcino va utilizzato al massimo entro 3 ore.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Non iniettare per via intravascolare.

**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 in conformità alla normativa locale vigente.

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

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.

Bohumil 138

28163 Jevany

Repubblica Ceca

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

EU/1/08/506/001

**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**

**ETICHETTATURA FLACONCINO 10 DOSI**

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

Celvapan sospensione iniettabile  
Vaccino influenzale (H1N1)v (virione intero, coltivato su cellule Vero, inattivato)

Uso intramuscolare

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Agitare prima dell'uso

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

Flaconcino multidose (10 dosi per flaconcino – 0,5 ml per dose)

**6. ALTRO**

Dopo l'apertura, il flaconcino va utilizzato al massimo entro 3 ore.

Nanotherapeutic Bohumil, s.r.o.  
Bohumil 138  
28163 Jevany  
Republic, Czecha

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato



## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### CELVAPAN sospensione iniettabile

Vaccino influenzale (H1N1)v (virione intero, coltivato su cellule Vero, inattivato)

**Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Che cos'è Celvapan e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Celvapan
3. Come viene somministrato Celvapan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Celvapan
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Celvapan e a che cosa serve**

Celvapan è un vaccino per la prevenzione dell'influenza causata dal virus A(H1N1)v 2009.

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

#### **2. Cosa deve sapere prima di ricevere Celvapan**

##### **Non deve ricevere Celvapan:**

- Se ha avuto precedentemente una reazione allergica improvvisa con pericolo di vita a qualsiasi componente di Celvapan o ad una qualsiasi delle sostanze che è possibile siano presenti in tracce come segue: formaldeide, benzonasi, saccarosio.
  - I segni di una reazione allergica possono comprendere: una reazione pruriginosa della pelle, sensazione di respiro corto e rigonfiamento della faccia o della lingua.

Se ha dubbi, si rivolga al medico o all'infermiere prima di prendere questo vaccino.

##### **Fa particolare attenzione con Celvapan:**

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere Celvapan se

- ha avuto qualsiasi reazione allergica diversa da un'improvvisa reazione allergica con pericolo di vita a qualsiasi componente contenuto in questo vaccino, a formaldeide, benzonasi o saccarosio (vedere paragrafo 6. Altre Informazioni);
- ha un'infezione grave con temperatura elevata (oltre 38°C). In tale evenienza la vaccinazione verrà solitamente rimandata finché non si sentirà meglio. Un'infezione di livello minore, come un raffreddore, non dovrebbe rappresentare un problema, ma spetterà al medico o all'infermiere decidere se si potrà procedere con la vaccinazione con Celvapan;
- ha problemi al sistema immunitario, poiché la sua risposta al vaccino in questo caso potrebbe essere insufficiente;

- deve eseguire un esame del sangue allo scopo di rilevare la presenza di infezione relativa a determinati virus. Nelle prime settimane successive alla vaccinazione con Celvapan è possibile che i risultati di questi test non siano corretti. Faccia presente al medico che richiede tali esami che di recente le è stato somministrato Celvapan;
- soffre di disturbi o problemi di coagulazione o se sviluppa facilmente lividi.

Se uno qualsiasi di questi casi la riguarda (o se non ne è sicuro), si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere Celvapan, perché la vaccinazione potrebbe non essere raccomandata, o potrebbe essere necessario posticiparla.

### **Altri medicinali e Celvapan**

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica, o se recentemente le è stato somministrato qualsiasi altro vaccino.

Non esistono informazioni circa la somministrazione del vaccino Celvapan con altri vaccini. Tuttavia, se non lo si può evitare, i vaccini devono essere iniettati in arti separati. In tal caso, deve sapere che gli effetti indesiderati possono essere più intensi.

### **Gravidanza e allattamento**

Informi il medico se è in stato di gravidanza, se pensa di esserlo o se sta pianificando di avere un bambino. Il suo medico le dirà se le può essere somministrato Celvapan.

Il vaccino può essere usato durante l'allattamento al seno.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

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

## **3. Come viene somministrato Celvapan**

Il medico o l'infermiere le somministrerà il vaccino in accordo alle raccomandazioni ufficiali. Il vaccino sarà somministrato come iniezione intramuscolare (di solito nel muscolo superiore del braccio). Il vaccino non deve essere mai somministrato in una vena. Il vaccino le verrà somministrato dal medico o dall'infermiere.

#### Soggetti adulti e più anziani:

Verrà somministrata una dose (0,5 ml) del vaccino.  
 Il vaccino non deve mai essere somministrato in vena (per via intravascolare).  
 Una seconda dose di vaccino deve essere somministrata dopo un intervallo di almeno tre settimane.

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

Verrà somministrata una dose di 0,5 ml del vaccino.  
 Una seconda dose di vaccino deve essere somministrata dopo un intervallo di almeno tre settimane.

#### Bambini di età inferiore a 6 mesi:

La vaccinazione non è attualmente raccomandata in questo gruppo di età.

Quando Celvapan è somministrato per la prima dose, si raccomanda che Celvapan (e non altri vaccini anti (H1N1)v) sia somministrato per l'intero programma di vaccinazione.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

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

A seguito della vaccinazione sono state osservate reazioni allergiche, in casi rari con shock. I medici sono al corrente di tale possibilità e dispongono di trattamenti di emergenza da utilizzare in questi casi.

##### **Effetti indesiderati osservati in studi clinici condotti in soggetti adulti e più anziani**

Gli effetti indesiderati elencati di seguito si sono verificati con Celvapan (H1N1)v in studi clinici su adulti, compresi i soggetti più anziani. Negli studi clinici la maggior parte degli effetti indesiderati era lieve e di breve durata.

##### Molto comune:

- Cefalea
- Sensazione di stanchezza

##### Comune:

- Rinorrea e dolore alla gola
- Insonnia (sonno difficoltoso)
- Capogiro
- Irritazione oculare
- Dolore allo stomaco
- Aumento della sudorazione
- Eruzione cutanea, orticaria
- Dolore articolare e muscolare
- Febbre, tremore, sensazione generale di malessere
- Dolore, rossore, tumefazione o indurimento nel punto in cui è stata praticata l'iniezione, movimento ridotto del braccio in cui è stata eseguita l'iniezione

##### **Effetti indesiderati osservati in studi clinici condotti nei bambini**

###### Bambini e adolescenti da 6 mesi a 17 anni

In uno studio clinico la frequenza e il tipo di effetti indesiderati dopo la prima e la seconda iniezione sono stati sostanzialmente simili a quelli osservati nella popolazione adulta e più anziana usando Celvapan. Tuttavia si sono osservate alcune differenze nella frequenza e nel tipo di effetti indesiderati. Specificamente nei bambini e adolescenti si sono osservati comunemente cefalea, vertigini (sensazione di svenimento), tosse, nausea, vomito, diarrea, dolore alle braccia o alle gambe e stanchezza.

Inoltre nei soggetti con età compresa tra 9 e 17 anni era molto comune il dolore in sede d'iniezione.

Nei bambini con età compresa tra 6 e 35 mesi si sono osservati con frequenza molto comune sonno disturbato e febbre e con frequenza comune minor appetito, irrequietezza, irritabilità, pianto e sonnolenza.

##### **Effetti indesiderati osservati nello studio osservazionale pandemico con CELVAPAN (H1N1)v**

I risultati di uno studio clinico condotto con il vaccino disponibile sul mercato hanno confermato il profilo di sicurezza osservato negli studi clinici. Le seguenti reazioni avverse rientravano in una categoria di frequenza più alta che in altri studi clinici:

Adulti con almeno 18 anni:

Molto comuni: dolore e arrossamento nel punto in cui è stata praticata l'iniezione, dolori muscolari  
Non comuni: malattia simil-influenzale

Bambini e adolescenti con età compresa tra 5 e 17 anni:

Molto comuni: sensazione di stanchezza, mal di testa  
Non comuni: tosse

Bambini con età compresa tra 6 mesi e 5 anni:

Molto comuni: arrossamento nel punto in cui è stata praticata l'iniezione, sonnolenza, irritabilità, perdita di appetito, pianto

• **Studi clinici con un vaccino simile**

In uno studio condotto con un vaccino anti-influenzale simile (contenente il ceppo vaccinale H5N1), in cui sono stati inclusi soggetti adulti e più anziani sani, soggetti con sistema immunitario indebolito e pazienti con malattie di lunga durata, il profilo di sicurezza è risultato simile a quello osservato negli adulti sani.

• **Effetti indesiderati osservati durante la sorveglianza postmarketing**

Gli effetti indesiderati elencati di seguito si sono verificati con Celvapan (H1N1)v in adulti e bambini durante il programma di vaccinazione antinfluenzale pandemico.

- Reazioni allergiche, tra cui reazioni anafilattiche che hanno portato a una pericolosa diminuzione della pressione arteriosa, che se non trattata, poteva provocare shock. I medici sanno che questo effetto può verificarsi e avranno immediatamente a disposizione dei trattamenti di emergenza.
- Convulsioni causati dalla febbre
- Minor sensibilità cutanea
- Dolore a braccia e/o gambe (nella maggior parte dei casi riportata come dolore al braccio della vaccinazione)
- Malattia simil-influenzale
- Tumefazione del tessuto sottocutaneo.

• **Effetti indesiderati osservati in caso di vaccini antinfluenzali somministrati regolarmente ogni anno**

Gli effetti indesiderati di seguito riportati si sono verificati nei giorni o settimane successivi alla vaccinazione con vaccini somministrati di routine ogni anno per prevenire l'influenza. Si possono verificare anche con Celvapan.

Non comuni:

- Reazioni cutanee generalizzate compresa orticaria

Rari:

- Dolore intenso lancinante o pulsante lungo uno o più nervi
- Bassa conta piastrinica che può dar luogo a sanguinamento o a formazione di lividi

### Molto rari:

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

Se si verifica uno qualsiasi di questi effetti indesiderati, parli immediatamente con il suo medico o infermiere.

### Segnalazione di effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Celvapan**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Celvapan 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 l'apertura, il flaconcino va utilizzato al massimo entro 3 ore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Celvapan**

#### Principio attivo:

virus intero per il vaccino dell'influenza, inattivato, contenente antigene di ceppo\*:

A/California/07/2009 (H1N1)v                      7,5 microgrammi\*\*  
per ciascuna dose da 0,5 ml

\* propagato in cellule Vero (linea cellulare continua di origine mammifera)

\*\* emoagglutinina

#### Eccipienti:

Gli eccipienti sono: Trometamolo, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili, polisorbato 80.

### **Descrizione dell'aspetto di Celvapan e contenuto della confezione**

Celvapan è un liquido che varia da limpido a opalescente e traslucido.

Una confezione di Celvapan contiene 20 flaconcini multidose di sospensione iniettabile da 5 ml per 10 dosi.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.  
Bohumil 138  
28163 Jevany  
Repubblica Ceca

**Produttore:**

Baxter AG  
Uferstrasse 15  
A-2304 Orth/Donau  
Austria

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il { mese AAAA }

**Altre fonti di informazioni**

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

---

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

Prima della somministrazione, portare il vaccino a temperatura ambiente e agitare bene il flaconcino.

Dopo l'apertura, il flaconcino va utilizzato al massimo entro 3 ore.

Ciascuna dose di vaccino da 0,5 ml è aspirata in una siringa per l'iniezione.

Il vaccino non deve essere somministrato per via intravascolare.

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