

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca
spray nasale, sospensione
Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (vivo attenuato, nasale)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,2 ml) contiene:

Virus dell'influenza ricombinante* (vivo attenuato) del seguente ceppo**:

ceppo A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)
(A/Vietnam/1203/2004, MEDI 0141000136) $10^{7,0\pm 0,5}$ UF***

- * propagato in uova fertilizzate di gallina provenienti da allevamenti sani.
- ** prodotto in cellule VERO mediante ingegneria genetica inversa. Il prodotto contiene organismi geneticamente modificati (OGM).
- *** unità fluorescenti

Il vaccino è conforme alle raccomandazioni dell'OMS e alla decisione dell'UE per la pandemia.

Il vaccino può contenere residui delle seguenti sostanze: proteine dell'uovo (ad es. ovoalbumina) e gentamicina. La quantità massima di ovoalbumina è inferiore a 0,024 microgrammi per dose di 0,2 ml (0,12 microgrammi per ml).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Spray nasale, sospensione.

La sospensione è incolore o giallo pallido, da limpida a opalescente con pH approssimativamente di 7.2. Possono essere presenti piccole particelle bianche.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi dell'influenza nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 12 mesi e <18 anni in una situazione di pandemia ufficialmente dichiarata.

Il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca deve essere usato secondo le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Bambini e adolescenti di età compresa tra 12 mesi e <18 anni di età
0,2 ml (0,1 ml somministrati per ogni narice).

Si raccomanda di usare due dosi in tutti i bambini e gli adolescenti. La seconda dose deve essere somministrata dopo un intervallo di almeno 4 settimane.

Bambini di età inferiore a 12 mesi

Il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 12 mesi a causa di problematiche connesse alla sicurezza riguardanti l'aumentato tasso di ospedalizzazione e dispnea in questa popolazione (vedere paragrafo 4.8).

Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere effettuata tramite somministrazione nasale.

Non iniettare il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca.

Il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca è somministrato sotto forma di una dose suddivisa nelle due narici. Dopo avere somministrato metà della dose in una narice, somministrare l'altra metà della dose nell'altra narice immediatamente o dopo poco tempo. Il paziente può respirare normalmente durante la somministrazione del vaccino; non è necessario inspirare attivamente o inalare.

Per le istruzioni sulla somministrazione vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Anamnesi positiva per una reazione anafilattica (ossia pericolosa per la vita) al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (ad es. gelatina), o a gentamicina (un possibile residuo presente in tracce), alle uova o alle proteine dell'uovo (ad es. ovalbumina). Tuttavia, in caso di pandemia, può essere opportuno somministrare il vaccino a questi soggetti, a condizione che le apparecchiature per la rianimazione siano immediatamente disponibili in caso di necessità.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome ed il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Bisogna prestare cautela quando si somministra questo vaccino a soggetti con ipersensibilità nota (ad eccezione della reazione anafilattica) al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o ai residui presenti in tracce (gentamicina, uova o proteine dell'uovo, ovalbumina). Un trattamento medico appropriato e supervisione devono essere sempre disponibili in caso di comparsa di un evento anafilattico o un evento di ipersensibilità in seguito alla somministrazione del vaccino.

Non esistono dati sull'uso del Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni in terapia con salicilati. Data l'associazione riscontrata tra la sindrome di Reye, i salicilati e l'influenza causata da ceppi wild-type, gli operatori sanitari devono valutare i potenziali rischi connessi alla somministrazione del vaccino a fronte dei potenziali benefici in caso di una pandemia (vedere paragrafo 4.5).

La risposta immunitaria nei pazienti con immunosoppressione endogena o iatrogena potrebbe essere insufficiente.

Non sono disponibili dati per i soggetti con una significativa immunodeficienza clinica. In caso di pandemia, gli operatori sanitari devono valutare i potenziali benefici, le alternative e i rischi connessi alla somministrazione del vaccino nei bambini e negli adolescenti con una significativa

immunodeficienza clinica causata da malattie o da una terapia immunosoppressiva quali: leucemie acute e croniche; linfoma; infezione da HIV sintomatica; immunodeficienza cellulare; trattamento con alte dosi di corticosteroidi.

La sicurezza del vaccino influenzale vivo attenuato stagionale (*live attenuated influenza vaccine*, LAIV) nei bambini con asma grave e dispnea attiva non è stata studiata adeguatamente. Gli operatori sanitari devono valutare i benefici e i potenziali rischi connessi alla somministrazione del Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca in questi soggetti.

In uno studio con il vaccino influenzale trivalente stagionale vivo, intranasale (T/LAIV) è stata osservata un'augmentata incidenza di dispnea clinicamente significativa in bambini tra 12 e 23 mesi di età (vedere paragrafo 4.8).

I soggetti che ricevono il vaccino devono essere informati del fatto che il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca contiene un virus vivo attenuato e c'è possibilità di trasmissione del virus a soggetti immunocompromessi. I soggetti che ricevono il vaccino devono cercare di evitare, laddove possibile, il contatto ravvicinato con soggetti gravemente immunocompromessi (ad es. persone sottoposte a un trapianto di midollo osseo che devono stare in isolamento) per 1-2 settimane dopo la vaccinazione. La diffusione del virus vaccinale H5N1 negli adulti è risultata estremamente limitata. Nell'ambito di studi clinici sull'impiego del Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca, la massima incidenza di recupero del virus contenuto nel vaccino è stata registrata 1-2 giorni dopo la vaccinazione. Nei casi in cui sia inevitabile il contatto con soggetti gravemente immunocompromessi, deve essere valutato il possibile rischio di trasmissione del virus contenuto nel vaccino influenzale rispetto al rischio di acquisire e trasmettere il virus dell'influenza wild-type.

I soggetti che ricevono il vaccino trattati con medicinali antivirali contro l'influenza non devono ricevere il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca prima di 48 ore dall'interruzione della terapia antivirale contro l'influenza.

Non esistono dati riguardanti la sicurezza della somministrazione intranasale del Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca nei bambini con malformazioni cranio-facciali non corrette.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I bambini e gli adolescenti di età inferiore a 18 anni in terapia con salicilati devono evitare la vaccinazione con il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca (vedere paragrafo 4.4). L'uso di salicilati nei bambini e negli adolescenti deve essere evitato per 4 settimane dopo la vaccinazione a meno che sia indicato dal medico, poiché è stata riscontrata l'insorgenza della sindrome di Reye in seguito all'impiego di salicilati durante l'infezione influenzale da ceppi wild-type.

La co-somministrazione del Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca con vaccini inattivati o con vaccino stagionale Fluenz Tetra non è stata studiata.

Sono disponibili dati relativi alla co-somministrazione del vaccino influenzale trivalente stagionale vivo, intranasale (T/LAIV) con vaccini vivi attenuati [vaccino contro morbillo, parotite e rosolia (MPR), vaccino contro la varicella, vaccino contro il poliovirus somministrato per via orale], i quali suggeriscono che la co-somministrazione del Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca e questi vaccini vivi può essere accettabile.

A causa della possibilità che i medicinali antivirali contro l'influenza riducano l'efficacia clinica del Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca, si raccomanda di non somministrare il vaccino prima di 48 ore dall'interruzione della terapia antivirale contro l'influenza. La somministrazione di medicinali antivirali contro l'influenza nelle due settimane successive alla vaccinazione può influenzare la risposta al vaccino.

In caso di co-somministrazione di medicinali antivirali contro l'influenza e del Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca, la tempistica e la necessità di ripetere la vaccinazione devono essere considerate in base al giudizio clinico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso del Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca in donne in gravidanza non esistono.

È disponibile una quantità moderata di dati riguardanti l'uso di T/LAIV e del vaccino stagionale Fluenz Tetra in donne in gravidanza. Non sono emerse evidenze di esiti avversi materni significativi in 138 donne in gravidanza per le quali era stato documentato il vaccino stagionale T/LAIV in un database statunitense di richieste di indennizzo alle assicurazioni sanitarie.

In più di 300 casi segnalati nel database di sicurezza di AstraZeneca per la somministrazione del vaccino a donne in gravidanza, non sono state osservate tipologie insolite di complicanze della gravidanza o di esiti per il feto.

Analogamente al VAERS, in 113 casi segnalati di donne in gravidanza che avevano ricevuto il vaccino monovalente vivo 2009 (H1N1) intranasale di AstraZeneca, non sono stati osservati tipi insoliti di complicanze durante la gravidanza o di esiti per il feto.

Studi di tossicità sullo sviluppo negli animali, condotti con T/LAIV e Fluenz Tetra, non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla tossicità riproduttiva. Dati post-marketing inerenti l'uso accidentale sporadico dei vaccini stagionali durante la gravidanza offrono una certa rassicurazione.

Gli operatori sanitari devono valutare il beneficio e i potenziali rischi connessi alla somministrazione del Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca in donne in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca sia escreto nel latte materno. Pertanto, poiché alcuni virus sono escreti nel latte materno, questo vaccino non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sui possibili effetti del Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca sulla fertilità maschile e femminile.

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

Il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La valutazione del profilo di sicurezza per il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca è basata su un numero limitato di soggetti adulti.

Negli studi clinici il profilo di sicurezza del Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca è risultato paragonabile a quello dei vaccini stagionali T/LAIV e Fluenz Tetra (per maggiori informazioni vedere paragrafo 5.1).

Studi clinici hanno valutato l'incidenza delle reazioni avverse in 59 adulti di età compresa tra 18 e 49 anni che hanno ricevuto almeno una dose di Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca. Ulteriori dati sono stati ricavati da 289 adulti arruolati in studi riguardanti vaccini candidati per altri

7 sottotipi di influenza e da 240 adulti e 259 bambini arruolati in studi sul vaccino pandemico monovalente 2009 H1N1.

Le reazioni avverse più comuni, osservate in studi clinici condotti con il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca in adulti sani, sono state la cefalea (25,4%) e l'infezione delle vie respiratorie superiori (10,2%).

Popolazione pediatrica

Elenco delle reazioni avverse

In base a studi clinici e alla sorveglianza post-marketing con T/LAIV and Fluenz Tetra in oltre 110.000 bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e 17 anni, sono riportate le seguenti frequenze delle reazioni avverse:

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 ($< 1/10.000$)

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: Reazioni di ipersensibilità (fra cui edema facciale, orticaria e reazioni anafilattiche molto rare)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: Diminuzione dell'appetito

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto comune: congestione nasale/rinorrea

Non comune: epistassi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: rash

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: malessere

Comune: piressia

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Bambini di età inferiore a 12 mesi di età

L'uso del Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca non è indicato nei bambini di età inferiore a 12 mesi di età (vedere paragrafo 4.2). La sicurezza e l'efficacia del vaccino in questa popolazione non sono state stabilite. Non sono disponibili dati.

In uno studio clinico controllato verso trattamento attivo (MI-CP111) condotto con T/LAIV in confronto a vaccino antinfluenzale trivalente iniettabile, è stato osservato un aumento della percentuale di ricoveri ospedalieri (dovuto a qualunque causa) nei 180 giorni successivi alla vaccinazione finale nei bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi (6,1% con T/LAIV rispetto a 2,6% con il vaccino antinfluenzale iniettabile). La maggior parte dei ricoveri ospedalieri era dovuta a infezioni gastrointestinali e delle vie respiratorie e si verificava più di 6 settimane dopo la vaccinazione. La percentuale di ricoveri ospedalieri non era aumentata nei soggetti di età pari o

superiore a 12 mesi che avevano ricevuto T/LAIV e le percentuali per i bambini di età compresa tra i 12 e i 23 mesi erano del 3,2% con T/LAIV rispetto a 3,5% con il vaccino antinfluenzale iniettabile).

Dispnea nei bambini di età inferiore a 24 mesi

Nello stesso studio è stato osservato un aumento delle percentuali dei casi di dispnea nell'arco di 42 giorni in neonati e bambini di età compresa tra 6 e 23 mesi (5,9% con T/LAIV rispetto a 3,8% con il vaccino antinfluenzale iniettabile). Per i bambini di età compresa tra i 12 e i 23 mesi, la percentuale corrispondente era 5,4% con T/LAV e 3,6% con vaccino antinfluenzale iniettabile. In totale, 20 soggetti (12 vaccinati con T/LAIV, 0,3%; 8 vaccinati con il vaccino influenzale iniettabile, 0,2%) sono stati ricoverati in ospedale in seguito alla comparsa di dispnea clinicamente significativa. Non sono stati segnalati decessi causati da questi eventi e nessuno dei bambini ospedalizzati ha richiesto la ventilazione meccanica o il ricovero in un'unità di terapia intensiva. Il tasso di dispnea non era aumentato nei soggetti di età pari o superiore a 24 mesi di età che avevano assunto T/LAIV.

Malattie croniche

Benché la sicurezza nei bambini e negli adolescenti con asma di entità da lieve a moderata sia stata stabilita per T/LAIV, i dati riguardanti i bambini affetti da altre malattie polmonari o malattie cardiovascolari, metaboliche o renali croniche sono limitati.

In uno studio (D153-P515) condotto su bambini di 6 – 17 anni di età con asma (T/LAIV stagionale: n=1.114, vaccino antinfluenzale stagionale iniettabile: n=1.115), non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi di trattamento per quanto riguarda l'incidenza di esacerbazioni dell'asma, velocità media di picco di flusso espiratorio, punteggi dei sintomi di asma o punteggi relativi ai risvegli notturni. L'incidenza di dispnea nei 15 giorni successivi alla vaccinazione era minore nei soggetti che avevano ricevuto T/LAIV rispetto ai soggetti che avevano ricevuto il vaccino stagionale inattivato (19,5% vs. 23,8%, P=0,02).

In uno studio (AV010) condotto in bambini e adolescenti di età compresa tra i 9 e i 17 anni con asma di entità da moderata a grave (T/LAIV stagionale: n=24, placebo: n=24), il criterio di sicurezza primario, la variazione percentuale del volume espiratorio massimo in 1 secondo (FEV₁) misurato prima e dopo la vaccinazione, non differiva tra i bracci di trattamento.

Altre popolazioni speciali:

Pazienti immunocompromessi

Nel complesso, il profilo di sicurezza di T/LAIV osservato in un numero limitato di soggetti con funzione immunitaria da moderatamente a gravemente compromessa non correlata a HIV, infezione da HIV asintomatica o lievemente sintomatica o tumore (tumori solidi e neoplasie ematologiche) è risultato comparabile a quello rilevato in soggetti sani e non indica alcun effetto avverso. Non sono disponibili dati su soggetti con immunocompromissione grave (vedere paragrafo 4.4). In caso di pandemia, l'uso del Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca nei soggetti con immunosoppressione da lieve a moderata può essere preso in considerazione valutando i benefici previsti a fronte dei potenziali rischi per il singolo soggetto.

Esperienza post-marketing con T/LAIV stagionale

Sono stati segnalati anche casi molto rari di sindrome di Guillain-Barré e di esacerbazione dei sintomi della sindrome di Leigh (encefalomiopatia mitocondriale).

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

La somministrazione di una dose superiore a quella raccomandata di Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca non è stata segnalata nel piccolo numero di soggetti che hanno ricevuto il vaccino durante gli studi clinici pre-registrativi. Sulla base dell'esperienza con il vaccino influenzale stagionale attenuato vivo, la somministrazione di una dose superiore a quella raccomandata dovrebbe comportare un profilo di reazione avversa comparabile a quello osservato con la dose raccomandata di Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini antinfluenzali, virus influenzale vivo attenuato; codice ATC: J07BB03

Il ceppo del virus influenzale contenuto nel Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca è (a) *adattato al freddo (ca)*; (b) *sensibile alla temperatura (ts)*; e (c) *attenuato (att)*. Il virus deve infettare e riprodursi tramite replicazione nelle cellule che rivestono internamente la rinofaringe del soggetto vaccinato per poter conferire l'immunità protettiva.

Studi clinici

In questo paragrafo è descritta l'esperienza clinica osservata in tre studi principali condotti con il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca in adulti. Inoltre, anche studi condotti con il vaccino pandemico LAIV 2009 H1N1 di AstraZeneca e il vaccino stagionale T/LAIV sono considerati di supporto perché tutti questi vaccini sono prodotti usando lo stesso procedimento, sono somministrati attraverso la stessa via e sono studiati principalmente in soggetti non vaccinati in precedenza.

Studi nella popolazione pediatrica

Vaccino LAIV pandemico H1N1 impiegato nei bambini di età compresa tra 2 e 17 anni

Nello studio clinico MI-CP217 la sicurezza e l'immunogenicità descrittiva di un vaccino monovalente contenente un virus influenzale vivo attenuato (derivato da A/California/7/2009) sviluppato per il virus pandemico 2009 H1N1 sono state valutate in un totale di 326 soggetti randomizzati (259 soggetti trattati con vaccino monovalente; 65 soggetti trattati con placebo) e 324 soggetti hanno ricevuto una dose del prodotto in studio. Di questi soggetti, 319 hanno ricevuto una seconda dose (256 soggetti trattati con vaccino monovalente; 63 soggetti trattati con placebo).

Nei bambini, a prescindere dallo stato sierologico al basale, le percentuali di risposta sierologica dopo la somministrazione del vaccino monovalente erano pari rispettivamente al 7,8% e all'11,1% per i giorni 15 e 29, e al 32,0% al giorno 57. Per i soggetti trattati con il placebo, a prescindere dallo stato sierologico al basale, le percentuali di risposta sierologica era pari al 6,3% nei giorni 15 e 29 e al 14,5% al giorno 57. Le percentuali di risposta sierologica erano leggermente più alte nei soggetti sieronegativi al basale. In uno studio di sorveglianza condotto dall'ente statunitense CDC (Griffin et al., 2011), l'efficacia nella pratica clinica del vaccino LAIV H1N1 pandemico nei bambini di età compresa tra 2 e 9 anni era stimata pari all'81,9% (IC al 95%:13,6;96,2).

Efficacia di T/LAIV

I dati relativi all'efficacia di T/LAIV nella popolazione pediatrica derivano da 9 studi controllati comprendenti oltre 20.000 bambini piccoli, bambini e adolescenti, condotti durante 7 stagioni influenzali. Quattro studi controllati verso placebo prevedevano la ripetizione della vaccinazione in una seconda stagione. T/LAIV ha dimostrato la sua superiorità in 3 studi controllati verso trattamento attivo con il vaccino influenzale iniettabile. Vedere le Tabelle 1 e 2 per il riassunto dei risultati di efficacia nella popolazione pediatrica.

Tabella 1 Efficacia di T/LAIV in studi pediatrici controllati verso placebo

Numero dello studio	Regione	Range di età ^a	Numero dei partecipanti allo studio ^b	Stagione influenzale	Efficacia (IC al 95%) ^c ceppi accoppiati	Efficacia (IC al 95%) ^c tutti i ceppi a prescindere dall'accoppiamento
D153-P502	Europa	6-35 M	1.616	2000-2001	85,4% (74,3; 92,2)	85,9% (76,3; 92,0)
			1.090	2001-2002	88,7% (82,0; 93,2)	85,8% (78,6; 90,9)
D153-P504	Africa, America Latina	6-35 M	1.886	2001	73,5% (63,6; 81,0) ^d	72,0% (61,9; 79,8) ^d
			680	2002	73,6% (33,3; 91,2)	46,6% (14,9; 67,2)
D153-P513	Asia/Oceania	6-35 M	1.041	2002	62,2% (43,6; 75,2)	48,6% (28,8; 63,3)
D153-P522	Europa, Asia/Oceania, America Latina	11-24 M	1.150	2002-2003	78,4% (50,9; 91,3)	63,8% (36,2; 79,8)
D153-P501	Asia/Oceania	12-35 M	2.764	2000-2001	72,9% (62,8; 80,5)	70,1% (60,9; 77,3)
			1.265	2001-2002	84,3% (70,1; 92,4) ^e	64,2% (44,2; 77,3) ^e
AV006	USA	15-71 M	1.259	1996-1997	93,4% (87,5; 96,5)	93,4% (87,5; 96,5)
			1.358	1997-1998	100% (63,1; 100)	87,1% (77,7; 92,6) ^f

^aM = mesi

^bNumero di partecipanti allo studio per l'analisi di efficacia primaria all'anno 1 o all'anno 2.

^cRiduzione della malattia influenzale confermata da coltura rispetto al placebo.

^dI dati presentati per lo studio clinico D153-P504 sono relativi ai partecipanti allo studio che hanno ricevuto due dosi del vaccino in studio o di placebo. Nei partecipanti allo studio precedentemente non vaccinati che hanno ricevuto una dose nell'anno 1, l'efficacia era pari rispettivamente al 57,7% (IC al 95%: 44,7; 67,9) contro i ceppi accoppiati e al 56,3% (IC al 95%: 43,1; 66,7) contro tutti i ceppi a prescindere dall'accoppiamento, confermando pertanto la necessità di somministrare due dosi di vaccino nei bambini precedentemente non vaccinati.

^eNei partecipanti allo studio che hanno ricevuto 2 dosi nell'anno 1 e il placebo nell'anno 2, l'efficacia nell'anno 2 era pari rispettivamente al 56,2% (IC al 95%: 30,5; 72,7) contro i ceppi accoppiati e al 44,8% (IC al 95%: 18,2; 62,9) contro tutti i ceppi a prescindere dall'accoppiamento nello studio D153-P501, confermando pertanto la necessità di ripetere la vaccinazione nella seconda stagione.

^fIl ceppo circolante principale era diverso dal punto di vista antigenico rispetto al ceppo H3N2 presente nel vaccino; l'efficacia contro il ceppo A/H3N2 disaccoppiato era pari all'85,9% (IC al 95%: 75,3; 91,9).

Tabella 2 Efficacia relativa di T/LAIV in studi pediatrici controllati verso trattamento attivo con il vaccino influenzale stagionale iniettabile

Numero dello studio	Regione	Range di età ^a	Numero dei partecipanti allo studio	Stagione influenzale	Maggiore efficacia (IC al 95%) ^b ceppi accoppiati	Maggiore efficacia (IC al 95%) ^b tutti i ceppi a prescindere dall'accoppiamento
MI-CP111	USA, Europa, Asia/Oceania	6-59 M	7.852	2004-2005	44,5% (22,4; 60,6) meno casi che con l'iniettabile	54,9% (45,4; 62,9) ^c meno casi che con l'iniettabile

D153-P514	Europa	6-71 M	2.085	2002-2003	52,7% (21,6; 72,2) meno casi che con l'iniettabile	52,4% (24,6; 70,5) ^d meno casi che con l'iniettabile
D153-P515	Europa	6-17 Y	2.211	2002-2003	34,7% (3,9; 56,0) meno casi che con l'iniettabile	31,9% (1,1; 53,5) meno casi che con l'iniettabile

^aM = mesi. Y = anni. Range di età come descritto nel protocollo di studio.

^bRiduzione della malattia influenzale confermata da coltura rispetto al vaccino influenzale iniettabile.

^cT/LAIV ha determinato il 55,7% (39,9; 67,6) di casi in meno rispetto al vaccino influenzale iniettabile in 3.686 bambini di età compresa tra 6 e 23 mesi, e il 54,4% (41,8; 64,5) di casi in meno in 4.166 bambini di età compresa tra 24 e 59 mesi.

^dT/LAIV ha determinato il 64,4% (1,4; 88,8) di casi in meno rispetto al vaccino influenzale iniettabile in 476 bambini di età compresa tra 6 e 23 mesi, e il 48,2% (12,7; 70,0) di casi in meno in 1.609 bambini di età compresa tra 24 e 71 mesi.

Vaccino pandemico (P/LAIV) H5N1

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione dell'infezione influenzale. Per informazioni sull'uso del vaccino nella popolazione pediatrica. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

Studi negli adulti

Adulti di età compresa tra 18 e 49 anni

Nello studio clinico CIR 217 la sicurezza, l'infettività e l'immunogenicità di un vaccino vivo attenuato derivato dal ceppo isolato del virus dell'influenza A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) sono state valutate in 21 soggetti che hanno ricevuto una dose infettiva media del tessuto in coltura (TCID₅₀) di 10^{6,7}, 18 di questi soggetti hanno ricevuto una seconda dose dopo 4-8 settimane. Altri 21 soggetti hanno ricevuto una dose del virus vaccinale a 10^{7,5} TCID₅₀, 19 di questi soggetti hanno ricevuto una seconda dose dopo 4-8 settimane. Dopo la somministrazione di 1 o 2 dosi di vaccino di 10^{6,7} TCID₅₀, le risposte sierologiche di inibizione dell'emoagglutinazione (HAI) e IgA sono state rilevate ciascuna nel 10% dei soggetti e nel 24% dei soggetti sono state rilevate le risposte di IgA al lavaggio nasale. Dopo 1 o 2 dosi di vaccino di 10^{7,5} TCID₅₀, le risposte sierologiche di HAI e IgA sono state rilevate ciascuna nel 10% e nel 52% dei soggetti e nel 19% dei soggetti sono state riscontrate le risposte di IgA a livello nasale.

Nello studio clinico CIR 239 la sicurezza, l'infettività e l'immunogenicità di un vaccino vivo attenuato ricavato dal ceppo isolato del virus dell'influenza A/Hong Kong/213/2003 (H5N1) sono state valutate in 17 soggetti che hanno ricevuto una dose di 10^{7,5} TCID₅₀ del vaccino per via intranasale in isolamento, 16 di questi soggetti hanno ricevuto una seconda dose dopo 4-8 settimane. Le risposte di HAI non sono state rilevate in nessuno dei soggetti dopo la somministrazione della prima o della seconda dose del vaccino. La risposta sierologica di IgA e la risposta al lavaggio nasale sono state rilevate ciascuna nel 18% dei soggetti.

Adulti di età compresa tra 22 e 54 anni

Lo studio clinico CIR 277 ha valutato se i soggetti vaccinati in precedenza con vaccini vivi attenuati contro l'influenza pandemica da H5N1 fossero sensibilizzati o avessero un'immunità duratura che poteva essere rilevata dopo la somministrazione successiva di un vaccino H5N1 inattivato. Lo studio

ha reclutato 69 soggetti suddivisi in 5 gruppi: il gruppo 1 comprendeva 11 soggetti che avevano ricevuto in precedenza 2 dosi del vaccino influenzale pandemico vivo attenuato H5N1 (P/LAIV) A/Vietnam/1203/2004 nel 2006-2007; il gruppo 2 includeva 10 soggetti che avevano ricevuto in precedenza 2 dosi del vaccino P/LAIV H5N1 A/Hong Kong/213/2003 nel 2007; il gruppo 3 comprendeva 8 soggetti che avevano ricevuto in precedenza 2 dosi del vaccino P/LAIV H7N3 A/British Columbia/CN-6/2004 nel 2010 (come gruppo di controllo trattato con P/LAIV); i gruppi 4 e 5 includevano ciascuno 20 soggetti che non erano stati vaccinati in precedenza con LAIV e non avevano mai contratto l'influenza causata da H5. I soggetti appartenenti ai gruppi da 1 a 4 hanno ricevuto una dose singola di 45- μ g del vaccino influenzale pandemico inattivato (P/IIV) A/Vietnam/1203/2004, mentre i soggetti nel gruppo 5 hanno ricevuto 2 dosi a distanza di circa 28 giorni.

I soggetti immunizzati con P/LAIV H5N1 hanno sviluppato risposte anticorpali forti al virus H5N1 wild-type in seguito alla successiva esposizione al vaccino H5N1 inattivato, sebbene tali risposte anticorpali non fossero rilevabili dopo la somministrazione delle 2 dosi principali nella maggior parte dei soggetti. I soggetti che erano immunizzati con il vaccino P/LAIV A/Vietnam/1203/2004 o il vaccino P/LAIV A/Hong Kong/213/2003 hanno manifestato una risposta significativamente migliore a una dose singola di vaccino H5N1 inattivato rispetto ai soggetti che non erano mai stati vaccinati con P/LAIV. La risposta anticorpale rilevata nei soggetti immunizzati con P/LAIV A/Vietnam/1203/2004 è risultata superiore anche rispetto a quella osservata dopo la somministrazione di 2 dosi di vaccino inattivato nei soggetti che non avevano mai ricevuto P/LAIV (vedere Tabella 3).

Tabella 3 Risposte anticorpali di microneutralizzazione (MN) nel siero e test di inibizione dell'emoagglutinazione (HAI) rilevate nei giorni 28 e 56 successivi alla somministrazione di un vaccino H5N1 inattivato

Gruppo di studio	Dose di immunizzazione di P/LAIV	Numero di dosi del vaccino inattivato o Vietnam 2004	Numero di soggetti	28 giorni dopo la somministrazione del vaccino inattivato ^a				56 giorni dopo la somministrazione del vaccino inattivato ^a			
				Titolo medio geometrico		Soggetti con aumento degli anticorpi pari a 4 volte (percentuale) ^b		Titolo medio geometrico		Soggetti con aumento degli anticorpi pari a 4 volte (percentuale) ^b	
				MN	HAI	MN	HAI	MN	HAI	MN	HAI
1	H5N1 Vietnam 2004	1	11	48	87	73	73	25	66	55	82
2	H5N1 Hong Kong 2003	1	10	31	29	60	50	22	21	60	40
4	Nessuna	1	20	7	8	10	10	4	8	10	10
5	Nessuna	2	20 ^c	11	15	30	40	19	21	56	50

I dati relativi al gruppo 3, soggetti vaccinati inizialmente con P/LAIV H7N3, non sono riportati.

^aI giorni sono calcolati a partire dalla somministrazione dell'unica dose di P/IIV per i gruppi 1-4 e dopo la prima delle 2 dosi di P/IIV per il gruppo 5.

^bRisposta sierologica definita come un aumento del titolo anticorpale ≥ 4 volte ($\geq 1:20$).

^cErano disponibili i campioni sierici di 7 soggetti nel gruppo 3 al giorno 28 e di 18 soggetti nel gruppo 5 al giorno 56.

La risposta anticorpale si è sviluppata rapidamente nei soggetti immunizzati con P/LAIV H5N1. Sette soggetti su 11 (64%) nel gruppo 1 [ca A/Vietnam/1204/2004 (H5N1)] hanno evidenziato aumenti del titolo anticorpale di HAI ≥ 4 volte entro il giorno 7 successivo alla somministrazione del vaccino

inattivato, registrando un titolo medio geometrico (GMT) di 165 e un range del titolo da 20 a 1280 nei soggetti responder. Soltanto il 10% dei soggetti che non erano mai stati vaccinati con P/LAIV ha presentato aumenti ≥ 4 volte entro il giorno 7. Anche le risposte anticorpali osservate nei soggetti immunizzati con P/LAIV H5N1 sono state più marcate. I soggetti immunizzati con P/LAIV H5N1 hanno sviluppato risposte anticorpali che hanno neutralizzato 2 o più clade dei virus H5N1 appartenenti al lineaggio H5N1 A/Goose/Guangdong/19696, mentre anche nel gruppo trattato con 2 dosi di vaccino H5N1 inattivato pochi soggetti hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti cross-clade. L'affinità degli anticorpi per il dominio HA1 dell'H5 HA nei gruppi immunizzati con P/LAIV H5N1 era significativamente più alta rispetto al gruppo trattato con 2 dosi di vaccino inattivato, ciò correlava alla neutralizzazione cross-clade di H5N1.

Sono state osservate risposte simili nei soggetti immunizzati con P/LAIV H7N7 e H7N9 che hanno sviluppato forti risposte anticorpali ai corrispondenti virus wild-type in seguito alla successiva esposizione al vaccino inattivato appartenente allo stesso sottotipo. Per quanto riguarda il vaccino P/LAIV H7N7, sono state rilevate forti risposte anticorpali tramite sia MN sia HAI in 9 soggetti su 13, con titoli di picco raggiunti entro il giorno 14. Per il vaccino P/LAIV H7N9, 8 soggetti su 14 che hanno ricevuto una dose singola di vaccino e 13 soggetti su 16 che hanno ricevuto due dosi di vaccino, hanno sviluppato forti risposte anticorpali; anche in questo caso sono stati registrati titoli di picco entro il giorno 14.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici riguardanti l'uso del Vaccino influenzale pandemico H5N1 **AstraZeneca** e dei vaccini stagionali T/LAIV e Fluenz Tetra non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali non clinici di tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione e dello sviluppo, tollerabilità locale e neurovirulenza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Fosfato bipotassico
Diidrogeno fosfato di potassio
Gelatina (porcina, tipo A)
Arginina cloridrato
Glutammato monosodico monoidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

18 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Conservare l'applicatore nasale nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima dell'uso, è possibile tenere il vaccino fuori dal frigorifero una sola volta per 12 ore al massimo a una temperatura non superiore a 25°C. I dati di stabilità indicano che i componenti del vaccino sono stabili per 12 ore se conservati a temperature comprese tra 8°C e 25°C. Alla fine di questo periodo, il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca deve essere usato immediatamente o gettato via.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca è fornito come sospensione da 0,2 ml in un applicatore nasale monouso (vetro di tipo I), dotato di erogatore (polipropilene con valvola di trasferimento in polietilene), capsula di protezione della punta dell'erogatore (gomma sintetica), asta dello stantuffo, tappo dello stantuffo (gomma butilica) e clip per la divisione delle dosi.

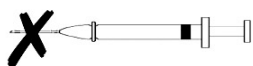
Confezione da 10.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Somministrazione

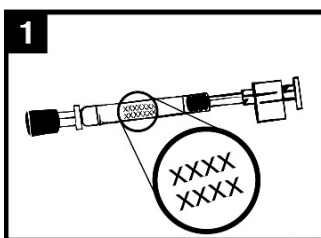
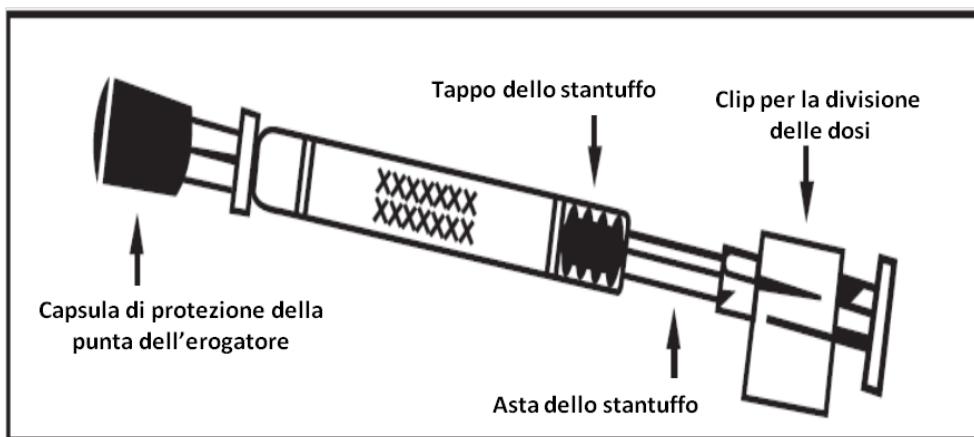
Il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca È SOLO PER USO NASALE.

- NON USARE CON UN AGO. Non iniettare.



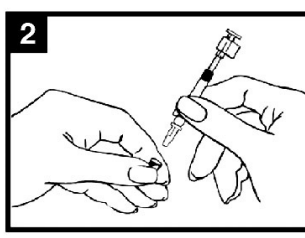
- Non usare il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca dopo la data di scadenza o se il nebulizzatore sembra danneggiato, ad esempio, se lo stantuffo è allentato o rimosso dal nebulizzatore oppure in presenza di eventuali segni di fuoriuscita del contenuto.
- Controllare l'aspetto del vaccino prima della somministrazione. La sospensione deve essere da incolore a giallo chiaro, da limpida a opalescente. Potrebbero essere presenti piccole particelle bianche.
- Il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca è somministrato sotto forma di una dose suddivisa nelle due narici.
- Dopo avere somministrato metà della dose in una narice, somministrare l'altra metà della dose nell'altra narice immediatamente o dopo poco tempo.
- Il paziente può respirare normalmente durante la somministrazione del vaccino; non è necessario inspirare attivamente o inalare.
- Fare riferimento allo schema di somministrazione del Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca (Figura 1) per le istruzioni passo dopo passo relative alla somministrazione.

Figura 1 Somministrazione del Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca



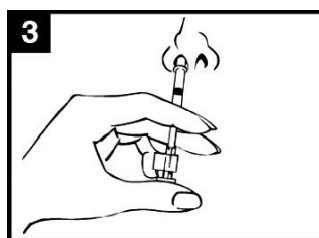
1 Controllare la data di scadenza

Il prodotto non deve essere usato dopo la data riportata sull'etichetta dell'applicatore.



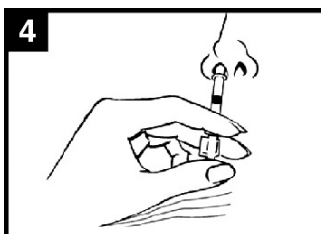
2 Preparare l'applicatore

Rimuovere la protezione in gomma dalla punta. Non rimuovere la clip per la divisione delle dosi all'altra estremità dell'applicatore.



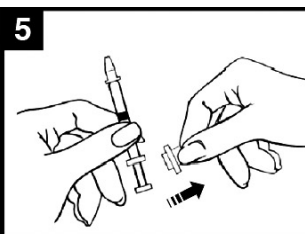
3 Posizionare l'applicatore

Con il paziente in posizione verticale, inserire la punta appena all'interno della narice per assicurare l'erogazione del Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca nel naso.



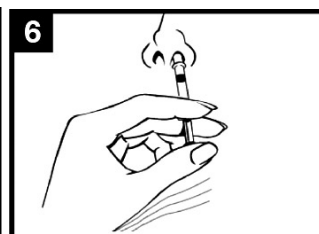
4 Premere lo stantuffo

Con un solo movimento, premere lo stantuffo **il più rapidamente possibile** finché la clip per la divisione delle dosi non impedisce di andare oltre.



5 Rimuovere la clip per la divisione delle dosi

Per la somministrazione nell'altra narice, stringere e rimuovere la clip per la divisione delle dosi dallo stantuffo.



6 Spruzzare nell'altra narice

Inserire la punta appena **all'interno dell'altra narice** e con un solo movimento premere lo stantuffo **il più rapidamente possibile** per erogare il vaccino rimanente.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

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

EU/1/16/1089/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 maggio 2016

Data del rinnovo più recente: 04 marzo 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO
BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL
RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
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**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE
MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER
L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

MedImmune UK Limited
Plot 6, Renaissance Way
Boulevard Industry Park
Speke,
Liverpool, L24 9JW
United Kingdom

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

AstraZeneca Nijmegen B.V.,
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG
Olanda

MedImmune UK Limited
Plot 6, Renaissance Way
Boulevard Industry Park
Speke,
Liverpool, L24 9JW
United Kingdom

Il foglio illustrativo stampato 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 UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE, 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)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Non pertinente.

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 7, del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): al fine di approfondire la tollerabilità del vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca e stimare l'incidenza di reazioni avverse di particolare interesse nei bambini e negli adolescenti. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre uno studio osservazionale prospettico di coorte, in un'ampia popolazione di bambini e adolescenti di età compresa tra 12 mesi e meno di 18 anni, durante la prossima pandemia dichiarata, per dimostrare la sicurezza del medicinale. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali di questo studio.	Dopo la dichiarazione nell'UE di una pandemia e dopo l'implementazione del vaccino pandemico
Al fine di corroborare ulteriormente l'efficacia del vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre uno studio osservazionale di efficacia nella pratica clinica contro l'influenza confermata in laboratorio, in bambini e adolescenti di età compresa tra 12 mesi e meno di 18 anni che vivono in comunità, durante la prossima pandemia dichiarata. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali di questo studio.	Dopo la dichiarazione nell'UE di una pandemia e dopo l'implementazione del vaccino pandemico

Descrizione	Termine
<p>Al fine di indagare ulteriormente la sicurezza e la reattogenicità del vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre uno studio interventistico in aperto, a singolo braccio, per valutare la sicurezza e l'immunogenicità in bambini e adolescenti di età compresa tra 12 mesi e meno di 18 anni, durante la prossima pandemia dichiarata. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali di questo studio.</p>	<p>Dopo la dichiarazione nell'UE di una pandemia e dopo l'implementazione del vaccino pandemico</p>
<p>Al fine di definire il periodo di validità del vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca sulla base del ceppo specifico, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire dati di stabilità ceppo-specifici per l'effettivo ceppo pandemico. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali di questo studio.</p>	<p>Al momento dell'approvazione della prossima variazione pandemica</p>

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE DA 10 APPLICATORI NASALI MONOUSO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca spray nasale, sospensione
Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (vivo attenuato, nasale)

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

Virus influenzale ricombinante (vivo attenuato) del seguente ceppo:

ceppo A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)	
(A/Vietnam/1203/2004, MEDI 0141000136)	10 ^{7,0±0,5} UF per 0,2 ml di dose

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, fosfato bipotassico, diidrogeno fosfato di potassio, gelatina (porcina, tipo A), arginina cloridrato, glutammato monosodico monoidrato, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Spray nasale, sospensione
10 applicatori nasali monouso (0,2 ml ciascuno)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso nasale. Non iniettare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

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

EU/1/16/1089/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

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

APPLICATORE NASALE MONOUSO

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

Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso nasale.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,2 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca spray nasale, sospensione Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (vivo attenuato, nasale)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio illustrativo prima della somministrazione del vaccino perché contiene informazioni importanti per lei o il bambino.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.
- Questo vaccino è stato prescritto soltanto per lei o per il bambino. Non lo dia ad altre persone.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima della somministrazione del Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca
3. Come si somministra il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca e a cosa serve

Il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca è un vaccino usato per prevenire l'influenza in caso di pandemia ufficialmente dichiarata. È usato nei bambini e negli adolescenti da 12 mesi a meno di 18 anni.

L'influenza pandemica è un tipo di influenza che insorge a intervalli di tempo che variano da meno di 10 anni a molti decenni e si diffonde rapidamente in tutto il mondo. I segni dell'influenza pandemica sono simili a quelli di un'influenza normale ma possono essere più gravi.

Come funziona il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca

Il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca è simile a Fluenz Tetra (vaccino influenzale nasale contenente quattro ceppi), ad eccezione del fatto che il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca conferisce protezione contro un solo ceppo dell'influenza in caso di pandemia ufficialmente dichiarata.

Quando il vaccino viene somministrato a una persona, il sistema immunitario (il sistema di difesa naturale del corpo) creerà la sua protezione contro il virus dell'influenza. Nessun componente del vaccino può causare l'influenza.

Il virus contenuto nel Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca è coltivato in uova di gallina. Il ceppo dell'influenza usato per il vaccino in caso di una pandemia dichiarata ufficialmente è raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

2. Cosa deve sapere prima della somministrazione del Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca

Il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca e non deve essere somministrato:

- **se ha avuto in precedenza una reazione allergica grave (ossia pericolosa per la vita)** a uova, proteine dell'uovo, gentamicina, gelatina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo vaccino (elencati al paragrafo 6 "Contenuto della confezione e altre informazioni"). Per sapere i segni delle reazioni allergiche, vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati". Tuttavia, in una situazione di pandemia, il medico può raccomandare la somministrazione del vaccino a condizione che sia immediatamente disponibile un trattamento medico appropriato in caso di comparsa di una reazione allergica.

Se rientra in uno dei casi sopra citati, **consulti il medico, l'infermiere o il farmacista.**

Avvertenze e precauzioni

Informi il medico, l'infermiere o il farmacista prima della vaccinazione:

- se il **bambino ha meno di 12 mesi**. I bambini di età inferiore a 12 mesi non devono ricevere questo vaccino a causa del rischio di comparsa di effetti indesiderati.
- se ha avuto **qualsiasi reazione allergica, ad eccezione di un'improvvisa reazione allergica pericolosa per la vita** a uova, proteine dell'uovo, gentamicina, gelatina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo vaccino (elencati al paragrafo 6 "Contenuto della confezione e altre informazioni").
- se sta **già assumendo l'acido acetilsalicilico** (una sostanza presente in molti medicinali usati per ridurre il dolore e abbassare la febbre) a causa del rischio di insorgenza di una malattia molto rara ma grave (*sindrome di Reye*).
- se ha una **malattia del sangue** o un **tumore che colpisce il sistema immunitario**.
- se **il medico le ha detto** che ha un **sistema immunitario indebolito** a causa di una malattia, un medicinale o un altro trattamento.
- se soffre di una **forma grave di asma** o di dispnea (affanno).
- se è a **stretto contatto con un soggetto che ha un sistema immunitario gravemente indebolito** (ad esempio, un paziente sottoposto a un trapianto di midollo osseo che deve stare in isolamento).

Se lei o il bambino rientra in uno dei casi sopra citati, **consulti il medico, l'infermiere o il farmacista prima della vaccinazione**. Il medico stabilirà se il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca è adatto a Lei.

Altri medicinali, altri vaccini e il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca

Informi il medico, l'infermiere o il farmacista se la persona che deve essere vaccinata sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi i medicinali che non richiedono la prescrizione del medico.

- **Non somministri l'acido acetilsalicilico** (una sostanza presente in molti medicinali usati per ridurre il dolore e abbassare la febbre) **ai bambini** nelle 4 settimane successive alla vaccinazione con il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca, salvo se diversamente indicato dal medico, dall'infermiere o dal farmacista. Questo a causa del rischio di insorgenza della sindrome di Reye, una malattia molto rara ma grave che può colpire il cervello e il fegato.
- **Si raccomanda di non somministrare il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca** in concomitanza con **medicinali antivirali** specifici per l'influenza, quali oseltamivir e zanamivir, in quanto l'efficacia del vaccino potrebbe essere ridotta.

Il medico, l'infermiere o il farmacista stabilirà se il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca può essere somministrato in concomitanza con altri vaccini.

Gravidanza e allattamento

- Se è in corso una **gravidanza**, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, **chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima della vaccinazione**. Il medico stabilirà se il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca è adatto a lei.

- L'uso del Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca **non è raccomandato** nelle donne che **allattano al seno**.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

3. Come si somministra il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca

Il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca sarà somministrato sotto la supervisione di un medico, un infermiere o un farmacista.

Il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca deve essere usato soltanto come spray nasale.

Il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca non deve essere iniettato.

Il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca sarà somministrato sotto forma di spray in entrambe le narici. Lei può respirare normalmente durante la somministrazione del Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca. Non è necessario inspirare attivamente o inalare.

Dosaggio

La dose raccomandata per i bambini e gli adolescenti è 0,2 ml di Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca, 0,1 ml somministrati per ogni narice. **Tutti i bambini** riceveranno una seconda dose di richiamo dopo un intervallo di almeno 4 settimane.

Se ha ulteriori domande su questo vaccino, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Negli studi clinici con il vaccino, nella maggior parte dei casi gli effetti indesiderati erano di lieve entità e di breve durata.

Si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista per avere maggiori informazioni sui possibili effetti indesiderati del Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi:

Molto raro

(può interessare fino a 1 persona su 10.000):

- reazione allergica grave: i segni di una reazione allergica grave possono includere respiro corto e gonfiore della faccia o della lingua.

Se manifesta uno qualsiasi degli effetti sopraindicati, **contatti immediatamente il medico o si rechi al più presto al pronto soccorso.**

In studi clinici condotti in adulti che hanno ricevuto il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca, gli effetti indesiderati più comuni sono stati il mal di testa e l'infezione delle vie aeree superiori (infiammazione del naso, della gola e dei seni paranasali).

Altri possibili effetti indesiderati del Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca nei bambini e negli adolescenti:

Molto comune

(può interessare più di 1 persona su 10):

- rinorrea o congestione nasale
- riduzione dell'appetito
- debolezza

Comune

(può interessare fino a 1 persona su 10):

- febbre
- dolori muscolari
- cefalea

Non comune

(può interessare fino a 1 persona su 100):

- eruzione sulla pelle (rash)
- perdita di sangue dal naso
- reazioni allergiche

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca

Conservi questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dell'applicatore dopo Scad.

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

Conservi l'applicatore nasale nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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 il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca

Il principio attivo è:

Virus dell'influenza ricombinante* (vivo attenuato) del seguente ceppo**:

ceppo A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)
(A/Vietnam/1203/2004, MEDI 0141000136) 10^{7,0±0,5} UF***

.....per 0,2 ml di dose

* propagato in uova fertilizzate di gallina provenienti da allevamenti sani.

** prodotto in cellule VERO mediante ingegneria genetica inversa. Il prodotto contiene organismi geneticamente modificati (OGM).

*** unità fluorescenti

Il vaccino è conforme alle raccomandazioni dell'OMS e alla decisione dell'UE per la pandemia.

Gli altri componenti sono: saccarosio, fosfato bipotassico, diidrogeno fosfato di potassio, gelatina (porcina, tipo A), arginina cloridrato, glutammato monosodico monoidrato e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto del Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca e contenuto della confezione

Questo vaccino si presenta sotto forma di sospensione nasale in spray contenuto in un applicatore nasale monouso (0,2 ml) in una confezione da 10.

La sospensione è incolore o giallo pallido, da limpida a leggermente torbida. Possono essere presenti piccole particelle bianche.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AstraZeneca AB,
SE-151 85
Södertälje,
Svezia

Produttore

AstraZeneca Nijmegen B.V.,
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG
Olanda

MedImmune, UK Limited,
Plot 6, Renaissance Way,
Boulevard Industry Park,
Speke,
Liverpool, L24 9JW,
Regno Unito

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB „AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенекa България
ЕООД
Тел: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2-10 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Istruzioni per gli operatori sanitari

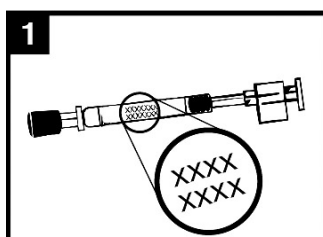
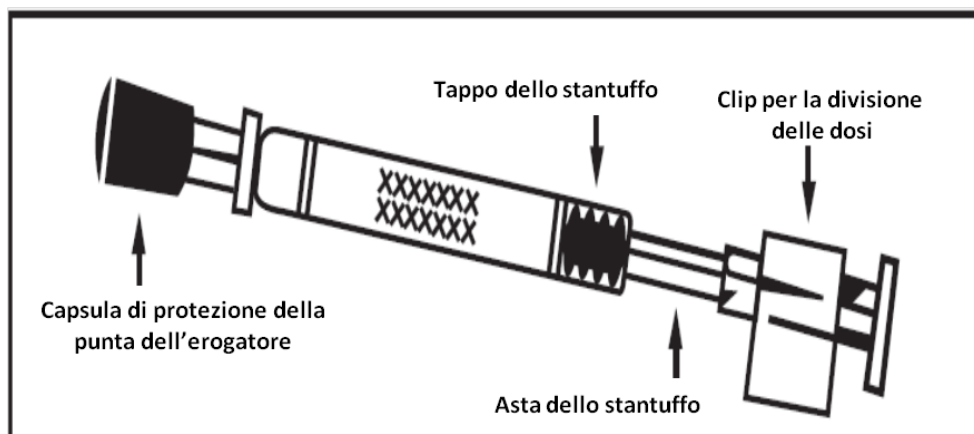
Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca è solo per uso nasale.

- **Non usare con un ago.** Non iniettare.

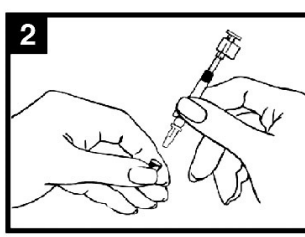


- Non usare il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca dopo la data di scadenza o se il nebulizzatore sembra danneggiato, ad esempio, se lo stantuffo è allentato o rimosso dal nebulizzatore oppure in presenza di eventuali segni di fuoriuscita del contenuto.
- Controllare l'aspetto del vaccino prima della somministrazione. La sospensione deve essere da incolore a giallo chiaro, da limpida a opalescente. Potrebbero essere presenti piccole particelle bianche.
- Il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca è somministrato sotto forma di una dose suddivisa nelle due narici come descritto sotto (vedere anche paragrafo 3 *Come si somministra il Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca*).
- Dopo avere somministrato metà della dose in una narice, somministrare l'altra metà della dose nell'altra narice immediatamente o dopo poco tempo.
- Il paziente può respirare normalmente durante la somministrazione del vaccino; non è necessario inspirare attivamente o inalare.



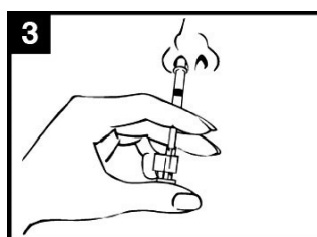
1 Controllare la data di scadenza

Il prodotto non deve essere usato dopo la data riportata sull'etichetta dell'applicatore.



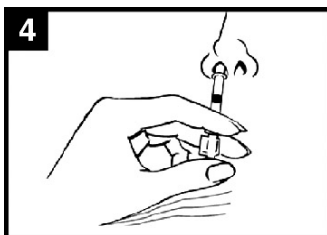
2 Preparare l'applicatore

Rimuovere la protezione in gomma dalla punta. Non rimuovere la clip per la divisione delle dosi all'altra estremità dell'applicatore.

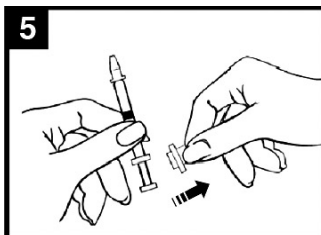


3 Posizionare l'applicatore

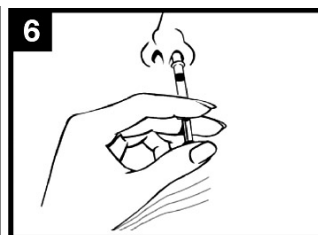
Con il paziente in posizione verticale, inserire la punta appena all'interno della narice per assicurare l'erogazione del Vaccino influenzale pandemico H5N1 AstraZeneca nel naso.



4
Premere lo stantuffo
Con un solo movimento, premere lo stantuffo **il più rapidamente possibile** finché la clip per la divisione delle dosi non impedisce di andare oltre.



5
Rimuovere la clip per la divisione delle dosi
Per la somministrazione nell'altra narice, stringere e rimuovere la clip per la divisione delle dosi dallo stantuffo.



6
Spruzzare nell'altra narice
Inserire la punta appena **all'interno dell'altra narice** e con un solo movimento premere lo stantuffo **il più rapidamente possibile** per erogare il vaccino rimanente.

Per consigli sulla conservazione e sullo smaltimento, vedere **paragrafo 5**.