

## **ALLEGATO I**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Arepanrix sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile.

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

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

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

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

\* propagato in uova

\*\* emoagglutinina

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

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

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

Eccipienti: il vaccino contiene 5 microgrammi di tiomersale.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile.

La sospensione è una sospensione con un colore che va da traslucido a bianco opalescente, che può presentare un leggero sedimento.

L'emulsione è un liquido biancastro omogeneo.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

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

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

Le raccomandazioni relative al dosaggio tengono conto dei dati disponibili provenienti da:

- Studi clinici in corso in soggetti sani che hanno ricevuto una singola dose di Arepanrix (H1N1),
- Studi clinici in soggetti sani (inclusi gli anziani) che hanno ricevuto due dosi di una versione di Arepanrix contenente 3,75 µg di HA derivato dal ceppo A/Indonesia/05/2005 (H5N1),

Ed anche da:

- Studi clinici in corso in soggetti sani che hanno ricevuto una singola dose o due dosi di un vaccino con AS03 contenente HA derivata da H1N1v prodotto utilizzando un processo differente
- Studi clinici in soggetti sani che hanno ricevuto due dosi di un vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H5N1 prodotto utilizzando un processo differente.

In alcuni gruppi di età i dati da studi clinici disponibili sono limitati (adulti di età tra i 60 e i 79 anni e bambini di età tra i 10 e i 17 anni), molto limitati (adulti di età pari o superiore a 80 anni, bambini di età tra i 6 mesi e i 9 anni) o non ci sono dati (bambini di età inferiore a 6 mesi) con un vaccino con AS03 contenente HA derivato dal ceppo H5N1 o dal ceppo H1N1v prodotto utilizzando un processo differente come dettagliato nei paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1.

#### Adulti di età dai 18 ai 60 anni:

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

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

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

#### Anziani (>60 anni)

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

I dati di immunogenicità ottenuti in studi clinici a tre settimane dalla somministrazione di un vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1v prodotto utilizzando un processo differente suggeriscono che una dose singola possa essere sufficiente.

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

#### Bambini e adolescenti da 10 a 17 anni

I dati di immunogenicità ottenuti in studi clinici a tre settimane dalla somministrazione di un vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1v prodotto utilizzando un processo differente suggeriscono che il dosaggio può essere in accordo a quanto raccomandato per gli adulti.

#### Bambini dai 6 mesi ai 9 anni

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

Dati preliminari di immunogenicità ottenuti con un vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1v prodotto utilizzando un processo differente in un numero limitato di bambini con età compresa tra i 6 e i 35 mesi mostrano che si ottiene una ulteriore risposta immunitaria ad una seconda dose da 0,25 ml somministrata dopo un intervallo di tre settimane.

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

#### Bambini di età inferiore ai 6 mesi

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

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

#### Metodo di somministrazione

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

Vedere paragrafo 4.4 per Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.

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

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

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

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

Arepanrix non deve essere somministrato in alcuna circostanza per via intravascolare.

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

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

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

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

Non sono disponibili dati di sicurezza e immunogenicità dagli studi clinici con Arepanrix o con un vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1v prodotto utilizzando un processo differente in bambini di età inferiore a 6 mesi. I dati disponibili da uno studio clinico con un vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1v prodotto utilizzando un processo differente in bambini sani di età compresa tra i 10 e i 17 anni sono limitati, i dati disponibili con il vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1v prodotto utilizzando un processo differente in bambini sani di età compresa tra i 6 e i 35 mesi sono molto limitati e i dati relativi ad uno studio con una versione di un vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H5N1 prodotto utilizzando un processo differente in bambini tra i 3 e i 9 anni di età, sono limitati.

Dati molto limitati con un vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1v prodotto utilizzando un processo differente in bambini con età compresa tra i 6 e i 35 mesi (N=51) che hanno ricevuto due dosi da 0,25 ml (metà della dose per adulti) con un intervallo di tre settimane tra le dosi indicano un aumento nei tassi delle reazioni al sito di iniezione e nei sintomi generali (vedere paragrafo 4.8). In particolare i tassi della febbre (temperatura ascellare  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) possono aumentare in modo considerevole dopo la seconda dose. Pertanto, nei bambini piccoli (ad esempio fino a circa 6 anni di età), si raccomanda di monitorare la temperatura ed adottare delle misure per abbassare la febbre dopo ogni vaccinazione (ad esempio un farmaco antipiretico qualora si ritenga clinicamente necessario).

Sono limitati i dati provenienti da studi clinici con un vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1v prodotto utilizzando un processo differente in adulti di età superiore a 60 anni e sono molto limitati i dati in adulti di età superiore a 80 anni.

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

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

I dati ottenuti sulla co-somministrazione di un vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1v prodotto utilizzando un processo differente con un vaccino influenzale stagionale non adiuvato (Fluarix, un vaccino a virione frazionato) in adulti sani di età superiore a 60 anni non hanno suggerito alcuna interferenza significativa nella risposta immunitaria al vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1v. La risposta immunitaria a Fluarix è stata soddisfacente.

La co-somministrazione non è stata associata a tassi più elevati di reazioni locali o sistemiche rispetto alla somministrazione del solo vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1v.

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

I dati ottenuti a seguito della somministrazione di un vaccino influenzale stagionale non adiuvato (Fluarix, un vaccino a virione frazionato) tre settimane prima della somministrazione di una dose di un vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1v prodotto utilizzando un processo differente in adulti sani di età maggiore di 60 anni, non hanno evidenziato alcuna interferenza significativa nella risposta immunitaria al vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1v. Pertanto, i dati indicano che Arepanrix può essere somministrato tre settimane dopo la somministrazione di vaccini influenzali stagionali non adiuvati.

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

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

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

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

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

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

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

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

Arepanrix può essere somministrato in donne che allattano.

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

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

## 4.8 Effetti indesiderati

- Studi clinici

Le reazioni avverse riportate sono elencate secondo le seguenti frequenze.

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Gli studi clinici hanno valutato l'incidenza delle reazioni avverse sotto elencate in circa 4.500 soggetti di 18 anni e più che hanno ricevuto una versione di Arepanrix contenente 3,75 microgrammi di HA derivata dal ceppo A/Indonesia/5/2005 (H5N1).

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

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Non comune: linfadenopatia

Disturbi psichiatrici:

Non comune: insonnia

Patologie del sistema nervoso:

Molto comune: cefalea

Non comune: vertigini, parestesia

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non comune: vertigini

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comune: dispnea

Patologie gastrointestinali:

Comune: nausea, diarrea

Non comune: dolore addominale, vomito, dispepsia, dolori di stomaco

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: sudorazione

Non comune: prurito, rash

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Molto comune: dolore alle articolazioni, dolori muscolari

Non comune: mal di schiena, rigidità muscolare, dolore al collo, spasmi muscolari, dolore alle estremità

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comune: dolore al sito di iniezione, affaticamento

Comune: rossore al sito di iniezione, gonfiore al sito di iniezione, febbre, brividi

Non comune: reazioni al sito di iniezione (quali lividi, indurimento, prurito, calore), astenia, dolore al petto, malessere

Dati aggiuntivi sulla reattogenicità sono disponibili da studi clinici in soggetti sani di vari gruppi di età a partire da 6 mesi che avevano ricevuto un vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1v prodotto utilizzando un processo differente. I dati disponibili sono i seguenti:

## Adulti

Uno studio clinico ha valutato la reattogenicità della prima dose 0,5 mldi un vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1v prodotto utilizzando un processo differente in adulti sani di età tra i 18 e i 60 anni (N=120) e di età superiore a 60 anni (N=120). La frequenza delle reazioni avverse osservate in entrambi i gruppi di età è stata simile, ad eccezione del rossore (più frequente nei soggetti >60 anni) e di brividi e sudorazione (più frequenti nei soggetti di età tra i 18 e i 60 anni).

In uno studio clinico che ha valutato la reattogenicità in adulti sani di età tra i 18 e i 60 anni che hanno ricevuto due dosi 0,5 ml (a 21 giorni di differenza l'una dall'altra) di un vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1v prodotto utilizzando un processo differente, sono state riportate frequenze maggiori dei sintomi più comunemente indagati (quali affaticamento, cefalea, artralgia, brividi, sudorazione e febbre) dopo la seconda dose se confrontata con la prima dose.

## Bambini di 10-17 anni di età

In uno studio clinico che ha valutato la reattogenicità in bambini di età tra i 10 e i 17 anni che hanno ricevuto due dosi da 0,5 ml (a 21 giorni di differenza l'una dall'altra) di un vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1v prodotto utilizzando un processo differente, non è stato osservato un aumento della reattogenicità dopo la seconda dose comparata con la prima dose. Sintomi gastrointestinali e brividi sono stati riportati con frequenze maggiori comparati con frequenze riportate da studi con un vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H5N1 prodotto utilizzando un processo differente.

## Bambini di 3-9 anni di età

In uno studio clinico che ha valutato la reattogenicità in bambini da 3 a 5 e da 6 a 9 anni di età che avevano ricevuto una singola mezza dose da adulti (cioè 0,25ml) di un vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1 prodotto utilizzando un processo differente, la frequenza per dose delle seguenti reazioni avverse è stata come nella seguente tabella:

| Reazioni Avverse  | 3-5 anni | 6-9 anni |
|-------------------|----------|----------|
| Dolore            | 60,0%    | 63,1%    |
| Arrossamento      | 26,7%    | 23,1%    |
| Gonfiore          | 21,7%    | 23,1%    |
| Brividi           | 13,3%    | 10,8%    |
| Sudorazione       | 10,0%    | 6,2%     |
| Febbre >38°C      | 10,0%    | 4,6%     |
| Febbre >39°C      | 1,7%     | 0,0%     |
| Diarrea           | 5,0%     | ND       |
| Sonnolenza        | 23,3%    | ND       |
| Irritabilità      | 20,0%    | ND       |
| Perdita appetito  | 20,0%    | ND       |
| Artralgia         | ND       | 15,4%    |
| Mialgia           | ND       | 16,9%    |
| Affaticamento     | ND       | 27,7%    |
| Gastrointestinale | ND       | 13,8%    |
| Cefalea           | ND       | 21,5%    |

ND= non disponibile

Nessun dato risulta al momento disponibile sulla reattogenicità dopo una seconda dose di mezza dose da adulto (cioè 0,25 ml) di un vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1 prodotto utilizzando un processo differente in bambini dai 3 ai 9 anni di età. Tuttavia, in un altro studio clinico che valutava la reattogenicità in bambini dai 3 ai 9 anni di età che hanno ricevuto due dosi da adulto (cioè 0,5 ml) (a 21 giorni di distanza l'una dall'altra) di un vaccino con AS03 contenente HA

derivata dal ceppo H1N1 prodotto utilizzando un processo differente, c'è stato un aumento delle reazioni al sito di iniezione e dei sintomi generali dopo la seconda dose se confrontata con la prima.

#### Bambini di età tra i 6 e i 35 mesi.

In uno studio clinico che ha valutato la reattogenicità in bambini tra i 6 e i 35 mesi che hanno ricevuto due mezze dosi per adulti (cioè 0,25 ml) (a 21 giorni di distanza l'una dall'altra) di un vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1v prodotto utilizzando un processo differente è stato osservato un aumento nelle reazioni al sito di iniezione e nei sintomi generali dopo la seconda dose comparata con la prima, in particolare nei tassi della febbre ascellare ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ). La frequenza per-dose delle seguenti reazioni avverse era come riportato nella seguente tabella:

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

La reattogenicità è stata anche valutata in adulti sani dai 18 ai 60 anni di età che hanno ricevuto una prima dose 0,5 ml o di Arepanrix (H1N1) (N=167) o un vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1v prodotto utilizzando un processo differente (N=167). La frequenza delle reazioni avverse era simile tra i due gruppi.

- Sorveglianza successiva alla commercializzazione (post-marketing)

Vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1v prodotto utilizzando un processo differente

In aggiunta alle reazioni avverse riportate negli studi clinici, le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante l'esperienza post-marketing con un vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1v prodotto utilizzando un processo differente:

#### Disturbi del sistema immunitario

Anafilassi, reazioni allergiche

#### Patologie del sistema nervoso

Convulsioni febbrili

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Angioedema, reazioni generalizzate della pelle, orticaria

#### Vaccini interpandemici trivalenti

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

#### Raro:

Nevralgia, trombocitopenia transitoria.

#### Molto raro:

Vasculite con coinvolgimento renale transitorio.

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



Questo medicinale contiene tiomersale (un composto organomercuriale) come conservante e pertanto è possibile che si verifichino reazioni di sensibilizzazione (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino influenzale, codice ATC: J07BB02

Questo medicinale è stato autorizzato in uno schema cosiddetto “Approvazione condizionata”. Ciò significa che devono essere fornite ulteriori prove su questo medicinale.

L’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) esaminerà regolarmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

Uno studio clinico con Arepanrix (H1N1) ha fornito dati limitati di sicurezza e di immunogenicità ottenuti fino a tre settimane dopo la somministrazione di una dose singola di 0,5 ml in adulti sani di età tra i 18 e i 60 anni.

Attualmente, gli studi clinici con un vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1v prodotto utilizzando un processo differente forniscono:

- Dati limitati di sicurezza e immunogenicità ottenuti tre settimane dopo la somministrazione di una singola dose in adulti sani di età tra i 18 e i 79 anni.
- Dati limitati di sicurezza e immunogenicità ottenuti dopo la somministrazione di due dosi in adulti sani di età tra i 18 e i 60 anni.
- Dati molto limitati di sicurezza e immunogenicità ottenuti tre settimane dopo la somministrazione di una singola dose in adulti sani di età superiore a 80 anni.
- Dati limitati di immunogenicità ottenuti tre settimane dopo la somministrazione di una singola dose di 0,25 ml o di 0,5 ml in bambini sani dai 10 ai 17 anni.
- Dati limitati di sicurezza ottenuti dopo la somministrazione di 0,25 ml o di due dosi da 0,5 ml di bambini sani di età dai 10 ai 17 anni.
- Dati molto limitati di sicurezza e immunogenicità ottenuti tre settimane dopo una singola somministrazione di mezza dose da adulti (cioè 0,25 ml) in bambini sani tra i 3 e i 9 anni.
- Dati molto limitati di sicurezza e immunogenicità ottenuti tre settimane dopo una singola somministrazione di metà della dose da adulti (cioè 0,25 ml) in bambini sani tra i 6 e i 35 mesi.

Studi clinici con una versione di Arepanrix contenente 3,75 µg di HA derivato dal ceppo A/Indonesia/05/2005 (H5N1) hanno fornito dati di sicurezza e di immunogenicità negli adulti sani, inclusi gli anziani.

#### **Risposta immunitaria ad Arepanrix (H1N1) negli adulti di età compresa tra i 18 e i 60 anni:**

In uno studio clinico che ha valutato l’immunogenicità negli adulti sani con età compresa tra i 18 e i 60 anni che hanno ricevuto Arepanrix (H1N1) (N=167) o un vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1v prodotto utilizzando un processo differente (N=167), le risposte anticorpali anti-HA 21 giorni dopo la prima dose sono state le seguenti:

| Anticorpi anti-HA                        | Risposta immunitaria al ceppo A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente |                                                                                                              |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                          | Arepanrix (H1N1)<br>N=164                                             | vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1v prodotto utilizzando un processo differente<br>N=164 |
| Tasso di sieroprotezione <sup>1</sup>    | 100%                                                                  | 97,6%                                                                                                        |
| Tasso di sieroconversione <sup>2</sup>   | 97,6%                                                                 | 93,9%                                                                                                        |
| Fattore di sieroconversione <sup>3</sup> | 41,5                                                                  | 32,0                                                                                                         |

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

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

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

Risposta immunitaria ad un vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1v prodotto utilizzando un processo differente

### Adulti tra i 18 e i 60 anni

In due studi clinici (D-Pan H1N1-007 e D-Pan H1N1-008) che hanno valutato l'immunogenicità in soggetti sani di età da 18 a 60 anni, le risposte anticorpali anti-HA sono state le seguenti:

| Anticorpo anti-HA                        | Risposta immunitaria ad A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente |                                                                     |                                               |                                                                     |                                                |                                                                     |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|                                          | D-Pan H1N1-007                                                  |                                                                     |                                               |                                                                     | D-Pan H1N1-008                                 |                                                                     |
|                                          | 21 giorni dopo la 1 <sup>a</sup> dose                           |                                                                     | 21 giorni dopo la 2 <sup>a</sup> dose         |                                                                     | 21 giorni dopo la 1 <sup>a</sup> dose          |                                                                     |
|                                          | Soggetti arruolati totali<br>N=60<br>[95% IC]                   | Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione<br>N=37<br>[95% IC] | Soggetti arruolati totali<br>N=59<br>[95% IC] | Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione<br>N=37<br>[95% IC] | Soggetti arruolati totali<br>N=120<br>[95% IC] | Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione<br>N=76<br>[95% IC] |
| Tasso di sieroprotezione <sup>1</sup>    | 100%<br>[94,0;100]                                              | 100%<br>[90,5;100]                                                  | 100%<br>[93,9;100]                            | 100%<br>[90,5;100]                                                  | 97,5%<br>[92,9;99,5]                           | 96,1%<br>[88,9;99,2]                                                |
| Tasso di sieroconversione <sup>2</sup>   | 98,3%<br>[91,1;100]                                             | 100%<br>[90,5;100]                                                  | 98,3%<br>[90,9;100]                           | 100%<br>[90,5;100]                                                  | 95,0%<br>[89,4;98,1]                           | 96,1%<br>[88,9;99,2]                                                |
| Fattore di sieroconversione <sup>3</sup> | 38,1                                                            | 47,0                                                                | 72,9                                          | 113,3                                                               | 42,15<br>[33,43;53,16]                         | 50,73<br>[37,84;68,02]                                              |

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

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

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

### Anziani (> 60 anni)

Lo studio D-Pan H1N1-008 ha valutato l'immunogenicità in soggetti sani (N=120) di età >60 anni (stratificati in fasce da 61 a 70 anni, 71 a 80 anni e >80 anni di età). Le risposte anticorpali anti-HA, 21 giorni dopo una prima dose, sono state le seguenti:

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

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

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

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

### Bambini di età tra i 10 e i 17 anni

Due studi clinici hanno valutato l'immunogenicità di mezza dose (0,25 ml) e di una dose intera da adulto (0,5 ml) in bambini sani tra i 10 e i 17 anni di età. Le risposte anticorpali anti-HA 21 giorni dopo la prima dose sono state le seguenti:

| Anticorpi anti-HA                        | Risposta immunitaria ad A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente |                                                                     |                                               |                                                                     |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|                                          | Metà dose                                                       |                                                                     | Dose Intera                                   |                                                                     |
|                                          | Soggetti arruolati totali<br>N=58<br>[95% IC]                   | Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione<br>N=38<br>[95% IC] | Soggetti arruolati totali<br>N=97<br>[95% IC] | Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione<br>N=61<br>[95% IC] |
| Tasso di sieroprotezione <sup>1</sup>    | 98,3%<br>[90,8;100]                                             | 97,4%<br>[86,2;99,9]                                                | 100%<br>[96,3;100]                            | 100%<br>[94,1;100]                                                  |
| Tasso di sieroconversione <sup>2</sup>   | 96,6%<br>[88,1;99,6]                                            | 97,4%<br>[86,2;99,9]                                                | 96,9%<br>[91,2;99,4]                          | 100%<br>[94,1;100]                                                  |
| Fattore di sieroconversione <sup>3</sup> | 46,7<br>[34,8;62,5]                                             | 67,0<br>[49,1;91,3]                                                 | 69,0<br>[52,9;68,4]                           | 95,8<br>[78,0;117,7]                                                |

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

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

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

### Bambini di età tra i 3 e i 9 anni

In uno studio clinico nel quale bambini di età tra i 3 e i 9 anni hanno ricevuto metà dose da adulto (0,25ml) di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg HA derivato da A/California/7/2009 (H1N1)v equivalente, le risposte anticorpali anti-HA 21 giorni dopo la prima dose sono state le seguenti:

| Anticorpi anti-HA                        | Risposta immunitaria ad A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente |                                                                     |                                               |                                                                     |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|                                          | 3-5 anni                                                        |                                                                     | 6-9 anni                                      |                                                                     |
|                                          | Soggetti arruolati totali<br>N=30<br>[95% IC]                   | Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione<br>N=27<br>[95% IC] | Soggetti arruolati totali<br>N=30<br>[95% IC] | Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione<br>N=29<br>[95% IC] |
| Tasso di sieroprotezione <sup>1</sup>    | 100%<br>[88,4;100]                                              | 100%<br>[87,2;100]                                                  | 100%<br>[88,4;100]                            | 100%<br>[88,1;100]                                                  |
| Tasso di sieroconversione <sup>2</sup>   | 100%<br>[88,4;100]                                              | 100%<br>[87,2;100]                                                  | 100%<br>[88,4;100]                            | 100%<br>[88,1;100]                                                  |
| Fattore di sieroconversione <sup>3</sup> | 32,4<br>[25,4;41,2]                                             | 36,4<br>[29,1;45,4]                                                 | 36,3<br>[28,0;47,2]                           | 37,4<br>[28,7;48,7]                                                 |

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

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

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

### Bambini di età tra i 6 e i 35 mesi

In uno studio clinico in bambini sani tra i 6 e i 35 mesi (stratificati in fasce dai 6 agli 11 mesi, dai 12 ai 23 mesi, e dai 24 ai 35 mesi di età), le risposte anticorpali anti-HA 21 giorni dopo una prima e una seconda mezza dose da adulto (cioè. 0,25 ml) sono state le seguenti:

| Anticorpi anti-HA                     | Risposta immunitaria ad A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente |                             |                                                                 |                                       |                             |                                       |                             |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
|                                       | 6-11 mesi                                                       |                             |                                                                 | 12-23 mesi <sup>4</sup>               |                             | 24-35 mesi <sup>4</sup>               |                             |
|                                       | Dopo la 1 <sup>a</sup> dose                                     | Dopo la 2 <sup>a</sup> dose | Dopo la 1 <sup>a</sup> dose                                     | Dopo la 1 <sup>a</sup> dose           | Dopo la 2 <sup>a</sup> dose | Dopo la 1 <sup>a</sup> dose           | Dopo la 2 <sup>a</sup> dose |
|                                       | Soggetti arruolati totali<br>[95% IC]                           |                             | Soggetti sieronegativi i prima della vaccinazione e<br>[95% IC] | Soggetti arruolati totali<br>[95% IC] |                             | Soggetti arruolati totali<br>[95% IC] |                             |
|                                       | N=17                                                            | N=17                        | N=14                                                            | N=17                                  | N=16                        | N=16                                  | N=17                        |
| Tasso di sieroprotezione <sup>1</sup> | 100%<br>[80,5;100]                                              | 100%<br>[80,5;              | 100%<br>[76,8;100]                                              | 100%<br>[80,5;100]                    | 100%<br>[79,4;              | 100%<br>[79,4;10                      | 100%<br>[80,5;              |

|                                          |                      |                        |                        |                      |                        |                     |                        |
|------------------------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|---------------------|------------------------|
|                                          |                      | 100]                   |                        |                      | 100]                   | 0]                  | 100]                   |
| Tasso di sieroconversione <sup>2</sup>   | 94,1%<br>[71,3;99,9] | 100%<br>[80,5;100]     | 100%<br>[76,8;100]     | 100%<br>[80,5;100]   | 100%<br>[79,4;100]     | 100%<br>[79,4;100]  | 100%<br>[80,5;100]     |
| Fattore di sieroconversione <sup>3</sup> | 44,4<br>[24,1;81,5]  | 221,9<br>[102,6;480,2] | 70,67<br>[51,91;96,20] | 76,9<br>[55,7;106,1] | 378,0<br>[282,0;506,7] | 53,8<br>[40,7;71,1] | 409,1<br>[320,7;521,9] |

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

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

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

<sup>4</sup>Tutti soggetti sieronegativi prima della vaccinazione.

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

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

#### Risposta immunitaria ad una versione di Arepanrix contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Indonesia/05/2005 (H5N1):

Tre studi clinici hanno valutato l'immunogenicità di una versione di Arepanrix contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Indonesia/05/2005 (H5N1) in soggetti dall'età di 18 anni ed oltre seguendo una schedula a 0, 21 giorni.

In uno studio di consistenza, le risposte anticorpali anti-emoagglutinina (anti-HA) ventun giorni e sei mesi dopo la seconda dose erano le seguenti:

| Anticorpi anti-HA                        | Risposta immunitaria al ceppo A/Indonesia/5/2005 |                     |                    |                     |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------|--------------------|---------------------|
|                                          | 18-60 anni                                       |                     | >60 anni           |                     |
|                                          | Giorno 42<br>N=1.488                             | Giorno 180<br>N=353 | Giorno 42<br>N=479 | Giorno 180<br>N=104 |
| Tasso di sieroprotezione <sup>1</sup>    | 91%                                              | 62%                 | 76,8%              | 63,5%               |
| Tasso di sieroconversione <sup>2</sup>   | 91%                                              | 62%                 | 76,4%              | 62,5%               |
| Fattore di sieroconversione <sup>3</sup> | 51,4                                             | 7,4                 | 17,2               | 7,8                 |

<sup>1</sup>tasso di sieroprotezione (cioè quota di soggetti con titolo HI  $\geq 1:40$ );

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

<sup>3</sup>fattore di sieroconversione (cioè rapporto tra la GMT post-vaccinazione e la GMT pre-vaccinazione)

Ventun giorni dopo la seconda dose, un incremento pari a 4 volte negli anticorpi sierici neutralizzanti contro il ceppo A/Indonesia/5/2005 era stato raggiunto nel 94,4% dei soggetti di età tra i 18 e i 60 anni e nell'80,4% dei soggetti con età superiore ai 60 anni.

In un altro studio clinico, le risposte anticorpali anti-emoagglutinina (anti-HA) in soggetti di età dai 18 ai 64 anni erano le seguenti:

| Anticorpi anti-HA                        | Risposta immunitaria al ceppo A/Indonesia/5/2005 |                    |                     |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------|---------------------|
|                                          | Giorno 21<br>N=145                               | Giorno 42<br>N=145 | Giorno 180<br>N=141 |
| Tasso di sieroprotezione <sup>1</sup>    | 42,1%                                            | 97,2%              | 54,6%               |
| Tasso di sieroconversione <sup>2</sup>   | 42,1%                                            | 97,2%              | 54,6%               |
| Fattore di sieroconversione <sup>3</sup> | 4,5                                              | 92,9               | 5,6                 |

<sup>1</sup>tasso di sieroprotezione (cioè quota di soggetti con titolo HI  $\geq 1:40$ );

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

<sup>3</sup>fattore di sieroconversione (cioè rapporto tra la GMT post-vaccinazione e la GMT pre-vaccinazione)

Un incremento pari a 4 volte dei titoli degli anticorpi sierici neutralizzanti contro il ceppo A/Indonesia/5/2005 era stato raggiunto nel 76,6% dei soggetti al giorno 21, nel 97,9% al giorno 42 e nel 91,5% al giorno 180.

Risposte immunitarie a reattività crociata fornite da una versione di Arepanrix contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Indonesia/05/2005 (H5N1):

In uno studio di consistenza, un incremento pari a 4 volte negli anticorpi sierici neutralizzanti contro il ceppo A/Vietnam/1194/2004 era stato raggiunto al giorno 42 nel 65,5% dei soggetti di età tra i 18 e i 60 anni e nel 24,1% dei soggetti con età superiore ai 60 anni.

In un altro studio clinico, le risposte anti-HA contro il ceppo A/Vietnam/1194/2004 a seguito della somministrazione di una versione di Arepanrix contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Indonesia/05/2005 (H5N1) erano le seguenti:

| Anticorpi anti-HA                        | Risposta immunitaria al ceppo A/Vietnam/1194/2004 |                    |                     |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------|---------------------|
|                                          | Giorno 21<br>N=145                                | Giorno 42<br>N=145 | Giorno 180<br>N=141 |
| Tasso di sieroprotezione <sup>1</sup>    | 15,2%                                             | 64,1%              | 10,6%               |
| Tasso di sieroconversione <sup>2</sup>   | 13,1%                                             | 62,1%              | 9,2%                |
| Fattore di sieroconversione <sup>3</sup> | 1,9                                               | 7,6                | 1,7                 |

<sup>1</sup>tasso di sieroprotezione (cioè quota di soggetti con titolo HI  $\geq 1:40$ );

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

<sup>3</sup>fattore di sieroconversione (cioè rapporto tra la GMT post-vaccinazione e la GMT pre-vaccinazione)

Un incremento pari a 4 volte negli anticorpi sierici neutralizzanti contro il ceppo A/Vietnam/1194/2004 era stato raggiunto nel 44,7% dei soggetti al giorno 21, nel 53,2% al giorno 42 e nel 38,3% al giorno 180.

Informazioni dagli studi non-clinici:

È stata valutata non clinicamente la capacità del vaccino di indurre una protezione contro i ceppi vaccinali omologhi ed eterologhi con il ceppo A/Indonesia/05/05 (H5N1) impiegando un modello basato sull'esposizione all'infezione dei furetti.

- Modello con un ceppo pandemico H5N1 omologo (A/Indonesia/5/05)

In questo esperimento di protezione, i furetti (sei furetti/gruppo) sono stati immunizzati per via intramuscolare con il vaccino candidato contenente tre differenti dosi di antigeni H5N1 (7,5; 3,8 e 1,9 µg di antigene HA) adiuvati con una dose standard o metà dose di AS03.

I gruppi di controllo comprendevano furetti immunizzati con il solo adiuvante e con il vaccino non adiuvato (7,5 microgrammi di HA).

I furetti immunizzati con il vaccino per l'influenza H5N1 non adiuvato non risultavano protetti contro la morte e mostravano cariche virali al polmone e gradi di diffusioni virali nel tratto respiratorio superiore simili a quelle mostrate dai furetti immunizzati con il solo adiuvante. Viceversa la combinazione di una gamma di dosi di antigeni H5N1 con adiuvante AS03 era in grado di proteggere contro la mortalità e di ridurre le cariche virali al polmone e le diffusioni virali dopo il modello intra-tracheale con un virus omologo ceppo selvaggio H5N1. I test sierologici hanno indicato una correlazione diretta tra i vaccini che inducono HI e i titoli anticorpali neutralizzanti negli animali protetti in confronto ai controlli con antigeni e adiuvanti.

#### - Modello con un ceppo pandemico H5N1 eterologo (A/Hong Kong/156/97)

In questo esperimento di protezione, i furetti (sei furetti/gruppo) sono stati immunizzati per via intramuscolare con il vaccino candidato contenente quattro dosi differenti di antigeni H5N1 (3,75; 1,5; 0,6 e 0,24 µg di antigeni HA) adiuvati con metà dose di AS03. In aggiunta, un gruppo di sei furetti è stato immunizzato con un vaccino candidato contenente 3,75 µg di H5N1 + una dose completa di AS03 e un gruppo di controllo che includeva furetti immunizzati con un vaccino non adiuvato (3,75 microgrammi di HA). I risultati di questo modello eterologo indicano una protezione del 80,7%-100% in tutti i vaccini candidati adiuvati in confronto ad una protezione del 43% con un vaccino non adiuvato, dimostrando il beneficio dell'utilizzo dell'adiuvante AS03.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici ottenuti con una versione di Arepanrix contenente 3,75 µg di HA derivato dal ceppo A/Indonesia/05/2005 (H5N1) non rivelano un rischio particolare per l'essere umano sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità acuta e per dosi ripetute, tollerabilità locale, fertilità femminile, tossicità embrio-fetale e post-natale (fino alla fine del periodo di allattamento).

# 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

## 6.1 Elenco degli eccipienti

*Flaconcino contenente la sospensione:*

Tiomersale

Sodio cloruro (NaCl)

Sodio fosfato bibasico (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)

Potassio fosfato monobasico (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)

Potassio cloruro (KCl)

Acqua per preparazioni iniettabili

*Flaconcino contenente l'emulsione:*

Sodio cloruro (NaCl)

Sodio fosfato bibasico (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)

Potassio fosfato monobasico (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)

Potassio cloruro (KCl)

Acqua per preparazioni iniettabili

Per gli adiuvanti, vedere paragrafo 2.

## **6.2 Incompatibilità**

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

## **6.3 Periodo di validità**

18 mesi.

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

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

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

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

*Una confezione contiene:*

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

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

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

Arepanrix è costituito da due contenitori:

Sospensione: flaconcino multidose contenente l'antigene,

Emulsione: flaconcino multidose contenente l'adiuvante.

Prima della somministrazione, i due componenti devono essere miscelati.

### Istruzioni per la miscelazione e la somministrazione del vaccino:

1. Prima di miscelare i due componenti, l'emulsione (adiuvante) e la sospensione (antigene) devono raggiungere la temperatura ambiente. Si possono osservare sedimenti biancastri nel flaconcino di sospensione; questi sedimenti sono parte dell'aspetto fisico normale della sospensione. L'emulsione si presenta con un aspetto biancastro.
2. Ciascun flaconcino deve essere agitato e ispezionato visivamente per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea (diverse dai sedimenti bianchi sopra descritti) e/o aspetto fisico anormale. Nel caso in cui si riscontri una qualsiasi di tali anomalie (compresa la presenza di particelle di gomma provenienti dal tappo), scartare il vaccino.
3. Il vaccino si miscela prelevando con una siringa l'intero contenuto del flaconcino contenente l'adiuvante e aggiungendolo al flaconcino contenente l'antigene.
4. Dopo aver aggiunto l'adiuvante all'antigene, la miscela deve essere ben agitata. Il vaccino miscelato è un'emulsione biancastra. Nel caso che si osservino altre variazioni, scartare il vaccino.
5. Il volume del flaconcino di Arepanrix dopo la miscelazione è di almeno 5 ml. Il vaccino deve essere somministrato secondo la posologia raccomandata (vedere paragrafo 4.2).
6. Il flaconcino deve essere agitato prima di ogni somministrazione e ispezionato visivamente per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale. Nel caso in cui si



- riscontri una qualsiasi di tali anomalie (compresa la presenza di particelle di gomma provenienti dal tappo), scartare il vaccino.
7. Ogni dose di vaccino di 0,5 ml (dose piena) o di 0,25 ml (mezza dose) viene prelevata con una siringa per iniezione e somministrata per via intramuscolare.
  8. Dopo la miscelazione, impiegare il vaccino entro 24 ore. Il vaccino miscelato può essere conservato sia in frigorifero (2°C - 8°C) sia ad una temperatura ambiente non superiore a 25°C. Se il vaccino miscelato viene conservato in frigorifero, deve raggiungere la temperatura ambiente prima di ciascun prelievo.

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

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

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

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

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

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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