

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pandemrix sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile.

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

* propagato in uova

** emoagglutinina

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

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

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

Eccipienti: il vaccino contiene 5 microgrammi di tiomersale.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile.

La sospensione è un liquido incolore leggermente opalescente.

L'emulsione è un liquido biancastro omogeneo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

In alcuni gruppi di età i dati 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 una o entrambe le versioni di Pandemrix come dettagliato nei paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1.

Adulti di età dai 18 anni in poi:

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

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

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

Bambini e adolescenti da 10 a 17 anni

Il dosaggio può essere in accordo a quanto raccomandato per gli adulti.

Bambini dai 6 mesi ai 9 anni

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

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

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

Bambini di età inferiore ai 6 mesi

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

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

Metodo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

Vedere paragrafo 4.4 per Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

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

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

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

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

Non sono disponibili dati di sicurezza e immunogenicità dagli studi clinici con Pandemrix (H1N1) in bambini di età inferiore a 6 mesi. I dati disponibili da uno studio clinico con Pandemrix (H1N1) in bambini sani di età compresa tra i 10 e i 17 anni sono limitati, i dati disponibili da uno studio clinico con Pandemrix (H1N1) in bambini sani di età compresa tra i 6 e i 35 mesi sono molto limitati e i dati relativi ad uno studio con una versione di Pandemrix contenente gli antigeni H5N1 in bambini tra i 3 e i 9 anni di età, sono limitati.

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

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 Pandemrix (H1N1) in adulti sani di età maggiore di 60 anni, non hanno evidenziato alcuna interferenza significativa nella risposta immunitaria a Pandemrix H1N1. Pertanto, i dati indicano che Pandemrix può essere somministrato tre settimane dopo la somministrazione di vaccini influenzali stagionali non adiuvati.

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

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

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

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

4.6 Gravidanza e allattamento

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

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

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

Pandemrix può essere somministrato in donne che allattano.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

- Studi clinici

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 di seguito elencate in circa 5.000 soggetti di età maggiore o uguale a 18 anni che avevano ricevuto formulazioni contenenti il ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

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

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Comune: linfadenopatia

Disturbi psichiatrici:

Non comune: insonnia

Patologie del sistema nervoso:

Molto comune: cefalea

Non comune: parestesia, sonnolenza, vertigini

Patologie gastrointestinali:

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: ecchimosi al sito di iniezione, aumento della sudorazione

Non comune: prurito, rash

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Molto comune: artralgia e mialgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

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

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

Non comune: malessere

Dati addizionali sulla reattogenicità sono disponibili da studi clinici in soggetti sani di vari gruppi di età a partire da 6 mesi che hanno ricevuto Pandemrix H1N1. I dati disponibili sono i seguenti:

Adulti

In uno studio clinico che ha valutato la reattogenicità della prima dose da 0,5ml di Pandemrix (H1N1) in adulti sani di età tra i 18 e i 60 anni (N=120) e di età superiore a 60 anni (N=120), la frequenza delle reazioni avverse osservate in entrambi i gruppi di età è stata simile, ad eccezione del rossore (più frequente nei soggetti >60 anni) e di brividi e sudorazione (più frequenti nei soggetti di età tra i 18 e i 60 anni).

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 da 0,5ml (a 21 giorni di distanza l'una dall'altra) di Pandemrix H1N1, dopo la seconda dose sono state riportate frequenze maggiori dei sintomi più comunemente indagati (quali affaticamento, cefalea, artralgia, brividi, sudorazione e febbre) se confrontate con quanto riportato dopo la prima dose.

Bambini dai 10 ai 17 anni

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 distanza l'una dall'altra) di Pandemrix H1N1, non c'è stato un aumento della reattogenicità dopo la seconda dose in confronto alla prima dose. Sintomi gastrointestinali e brividi sono stati riportati con tassi più alti in confronto alle frequenze sopra riportate derivanti dagli studi con la formulazione del vaccino H5N1.

Bambini dai 3 ai 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 hanno ricevuto una singola mezza dose da adulto (cioè 0,25 ml) di Pandemrix (H1N1) la frequenza delle reazioni avverse che si sono verificate era quella riportata 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 Pandemrix (H1N1) 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 Pandemrix (H1N1), 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 Pandemrix H1N1 c'è stato 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 ^a dose	Dopo la 2 ^a dose
Dolore	31,4%	41,2%
Rossore	19,6%	29,4%
Gonfiore	15,7%	23,5%
Febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) ascellare	5,9%	43,1%
Febbre ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) ascellare	0,0%	3,9%
Sonnolenza	7,8%	35,3%
Irritabilità	21,6%	37,3%
Perdita di appetito	9,8%	39,2%

- Sorveglianza successiva alla commercializzazione (post-marketing)

Pandemrix H1N1v

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

Disturbi del sistema immunitario

Anafilassi, reazioni allergiche

Patologie del sistema nervoso

Convulsioni febbrili

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Angioedema, reazioni generalizzate della pelle, orticaria

Vaccini interpandemici trivalenti

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

Raro:

Nevralgia, trombocitopenia transitoria.

Molto raro:

Vasculite con coinvolgimento renale transitorio.

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

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino influenzale, codice ATC: J07BB02

Questo medicinale è stato autorizzato in “Circostanze Eccezionali”.

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

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

Studi clinici nei quali una versione di Pandemrix contenente HA derivato da A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) è stata somministrata al giorno 0 e al giorno 21 forniscono:

- Dati di sicurezza e di immunogenicità in adulti sani, inclusi gli anziani
- Dati limitati di sicurezza ed immunogenicità in bambini sani di età dai 3 ai 9 anni che hanno ricevuto 0,5 ml o 0,25 ml (cioè metà della dose da adulto)
- Dati di immunogenicità in adulti sani di età dai 18 ai 60 anni che hanno ricevuto due dosi da 0,5 ml con un intervallo di 3 settimane o di 6 mesi fra le dosi
- Dati limitati di immunogenicità crociata contro A/Indonesia/5/2005 in adulti sani, inclusi gli anziani e in bambini sani di età dai 3 ai 9 anni
- Dati limitati di immunogenicità in adulti sani dai 18 ai 60 anni che hanno ricevuto una dose di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivata da A/Indonesia/05/2005 somministrati dopo una o due dosi di Pandemrix contenente HA derivata da A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Per informazioni ulteriori dagli studi H5N1 consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto del vaccino influenzale pandemico (H5N1) (virus frazionato, inattivato, adiuvato) GlaxoSmithKline Biologicals.

Risposta immunitaria a Pandemrix (H1N1)

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

- Dati limitati di sicurezza e immunogenicità ottenuti tre settimane dopo la somministrazione di una singola dose di Pandemrix (H1N1) in adulti sani di età tra i 18 e i 79 anni.
- Dati limitati di sicurezza e immunogenicità ottenuti dopo la somministrazione di due dosi di Pandemrix (H1N1) 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 di Pandemrix (H1N1) in adulti sani di età superiore a 80 anni.
- Dati limitati di immunogenicità ottenuti tre settimane dopo la somministrazione di una dose singola di 0,25 ml o 0,5 ml di Pandemrix (H1N1) bambini sani di età 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 Pandemrix (H1N1) in bambini sani tra i 10 e i 17 anni di età.
- Dati molto limitati di sicurezza e di immunogenicità ottenuti tre settimane dopo una singola somministrazione di metà della dose da adulto (cioè 0,25ml) di Pandemrix (H1N1) a bambini sani di età dai 3 ai 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) di Pandemrix (H1N1) in bambini sani tra i 6 e i 35 mesi.

Adulti tra i 18 e i 60 anni

In due studi clinici (D-Pan H1N1-007 e D-Pan H1N1-008) che hanno valutato l'immunogenicità di un vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivata da A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente in soggetti sani di età da 18 a 60 anni, 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 ^a dose		21 giorni dopo la 2 ^a dose		21 giorni dopo la 1 ^a dose	
	Soggetti arruolati totali N=60 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=37 [95% IC]	Soggetti arruolati totali N=59 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=37 [95% IC]	Soggetti arruolati totali N=120 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=76 [95% IC]
Tasso di sieroprotezione ¹	100% [94,0;100]	100% [90,5;100]	100% [93,9;100]	100% [90,5;100]	97,5% [92,9;99,5]	96,1% [88,9;99,2]
Tasso di sieroconversione ²	98,3% [91,1;100]	100% [90,5;100]	98,3% [90,9;100]	100% [90,5;100]	95,0% [89,4;98,1]	96,1% [88,9;99,2]
Fattore di sieroconversione ³	38,1	47,0	72,9	113,3	42,15 [33,43;53,16]	50,73 [37,84;68,02]

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

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

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

Anziani (> 60 anni)

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

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

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

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

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

Bambini di età tra i 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) del vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg HA derivata da A/California /7/2009 (H1N1)v-equivalente 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			
	Mezza dose		Dose Intera	
	Soggetti arruolati totali N=58 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=38 [95% IC]	Soggetti arruolati totali N=97 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=61 [95% IC]
Tasso di sieroprotezione ¹	98,3% [90,8;100]	97,4% [86,2;99,9]	100% [96,3;100]	100% [94,1;100]
Tasso di sieroconversione ²	96,6% [88,1;99,6]	97,4% [86,2;99,9]	96,9% [91,2;99,4]	100% [94,1;100]
Fattore di sieroconversione ³	46,7 [34,8;62,5]	67,0 [49,1;91,3]	69,0 [52,9;68,4]	95,8 [78,0;117,7]

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

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

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

Bambini di età tra i 3 e i 9 anni

In uno studio clinico nel quale bambini di età tra i 3 e i 9 anni di età 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 N=30 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=27 [95% IC]	Soggetti arruolati totali N=30 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=29 [95% IC]
Tasso di sieroprotezione ¹	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Tasso di sieroconversione ²	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Fattore di sieroconversione ³	32,4 [25,4;41,2]	36,4 [29,1;45,4]	36,3 [28,0;47,2]	37,4 [28,7;48,7]

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

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

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

Bambini di età tra i 6 e i 35 mesi

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 ⁴		24-35 mesi ⁴	
	Dopo la 1 ^a dose	Dopo la 2 ^a dose	Dopo la 1 ^a dose	Dopo la 1 ^a dose	Dopo la 2 ^a dose	Dopo la 1 ^a dose	Dopo la 2 ^a dose
	Soggetti arruolati totali [95% IC]		Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione [95% IC]	Soggetti arruolati totali [95% IC]		Soggetti arruolati totali [95% IC]	
	N=17	N=17	N=14	N=17	N=16	N=16	N=17
Tasso di sieroprotezione ¹	100% [80,5;100]	100% [80,5;100]	100% [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4;100]	100% [79,4;100]	100% [80,5;100]

Tasso di sieroconversione ²	94,1% [71,3;99,9]	100% [80,5; 100]	100% [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4; 100]	100% [79,4;10 0]	100% [80,5; 100]
Fattore di sieroconversione ³	44,4 [24,1;81,5]	221,9 [102,6; 480,2]	70,67 [51,91;96,2 0]	76,9 [55,7;106,1]	378,0 [282,0; 506,7]	53,8 [40,7;71 ,1]	409,1 [320,7; 521,9]

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

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

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

⁴Tutti soggetti sieronegativi prima della vaccinazione.

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

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

Informazioni dagli studi non-clinici:

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Flaconcino contenente la sospensione:

Polisorbato 80
Octoxynol-10
Tiomersale
Sodio cloruro (NaCl)
Sodio fosfato bibasico (Na_2HPO_4)
Potassio fosfato monobasico (KH_2PO_4)
Potassio cloruro (KCl)
Magnesio cloruro (MgCl_2)
Acqua per preparazioni iniettabili

Flaconcino contenente l'emulsione:

Sodio cloruro (NaCl)
Sodio fosfato bibasico (Na_2HPO_4)
Potassio fosfato monobasico (KH_2PO_4)
Potassio cloruro (KCl)
Acqua per preparazioni iniettabili

Per gli adiuvanti, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una confezione contiene:

- una confezione di 50 flaconcini (vetro tipo I) di 2,5 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

Pandemrix è costituito da due contenitori:

Sospensione: flaconcino multidose contenente l'antigene,

Emulsione: flaconcino multidose contenente l'adiuvante.

Prima della somministrazione, i due componenti devono essere miscelati.

Istruzioni per la miscelazione e la somministrazione del vaccino:

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/08/452/001

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

Data della prima autorizzazione: 20/05/2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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