

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Adjupanrix, sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile.
Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (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/VietNam/1194/2004 (H5N1) ceppo equivalente (NIBRG-14) 3,75 microgrammi**

* propagato in uova

** emoagglutinina (HA)

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

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

La sospensione e i flaconcini di emulsione, una volta miscelati, costituiscono un contenitore multidose. Vedere paragrafo 6.5 per il numero delle dosi per flaconcino.

Eccipienti con effetti noti

Il vaccino contiene 5 microgrammi di tiomersale e 5 milligrammi di polisorbato 80 (vedere paragrafo 4.4.).

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 lattiginoso omogeneo di colore da biancastro a giallastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi dell'influenza in una situazione di pandemia dichiarata ufficialmente.

Adjupanrix deve essere impiegato in accordo con le linee guida ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti a partire dai 18 anni

Una dose da 0,5 mL in un giorno stabilito.

Una seconda dose da 0,5 mL deve essere somministrata dopo un intervallo di almeno tre settimane e fino a dodici mesi dopo la prima dose per la massima efficacia.

Sulla base di dati molto limitati, gli adulti con età >80 anni possono richiedere, allo scopo di ottenere una risposta immunitaria, una doppia dose di Adjupanrix sia alla prima somministrazione che alla seconda somministrazione dopo un intervallo di almeno tre settimane, (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

Bambini di età dai 6 mesi a < 36 mesi:

Una dose da 0,125mL (equivalente a un quarto della dose da adulto per iniezione) in un giorno stabilito.

Una seconda dose da 0,125 mL almeno tre settimane dopo la prima dose per la massima efficacia.

Bambini e adolescenti di età dai 36 mesi a < 18 anni:

Una dose da 0,25 mL (equivalente a metà della dose da adulto per iniezione) in un giorno stabilito.

Una seconda dose da 0,25 mL almeno tre settimane dopo la prima dose per la massima efficacia.

Bambini di età < 6 mesi:

La sicurezza e l'efficacia di Adjupanrix nei bambini di età inferiore a 6 mesi non sono state ancora stabilite.

Metodo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere effettuata tramite iniezione intramuscolare.

Se viene somministrata una doppia dose, le iniezioni devono essere somministrate in due arti opposti preferibilmente nel muscolo deltoide o nella parte anterolaterale della coscia (in funzione della massa muscolare).

Per le istruzioni sulla miscelazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

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). Tuttavia in una situazione di pandemia è appropriato somministrare il vaccino, a condizione che siano immediatamente disponibili in caso di necessità idonee strutture per la rianimazione. Vedere paragrafo 4.4.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come per tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento e controllo medico devono essere sempre prontamente disponibili nel caso di una reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

Tracciabilità

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

Ipersensibilità

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 elencati al paragrafo 6.1, al tiomersale e ai residui (proteine delle uova e del pollo, ovoalbumina, formaldeide, gentamicina solfato e sodio desossicolato).

Malattia concomitante

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

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Adjupanrix non deve essere somministrato in alcuna circostanza per via intravascolare. Non sono disponibili dati per la somministrazione di Adjupanrix per via sottocutanea. Pertanto, gli operatori sanitari devono valutare i benefici ed i potenziali rischi della somministrazione di Adjupanrix 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.

Protezione

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

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

E' possibile che la risposta protettiva non sia raggiunta da tutti i soggetti vaccinati (vedere paragrafo 5.1).

Sincope

Si può verificare sincope (svenimento) in seguito a, o anche prima di, qualsiasi vaccinazione come risposta psicogena all'iniezione con ago. Essa può essere accompagnata da diversi segni neurologici quali disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. E' importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare lesioni conseguenti allo svenimento.

Narcolessia

Gli studi epidemiologici relativi a un altro vaccino adiuvato con AS03 (Pandemrix H1N1, prodotto nella stessa officina di Adjupanrix), hanno indicato un aumento del rischio di narcolessia in diversi paesi europei, con o senza cataplessia nei vaccinati rispetto a individui non vaccinati. In bambini / adolescenti (di età fino a 20 anni), questi studi hanno indicato 1,4-8 casi aggiuntivi su 100.000 soggetti vaccinati. Dati epidemiologici disponibili negli adulti di età superiore a 20 anni hanno indicato circa 1 caso aggiuntivo ogni 100.000 soggetti vaccinati. Questi dati suggeriscono che il rischio in eccesso tende a diminuire con l'aumentare dell'età al momento della vaccinazione. Negli studi clinici con Adjupanrix non è stata osservata narcolessia, tuttavia gli studi clinici non sono in grado di rilevare eventi avversi molto rari con tassi di incidenza bassi come la narcolessia ($\approx 1.1/100.000$ Persone-Anno).

Popolazione pediatrica

Dati clinici in bambini con meno di 6 anni di età che hanno ricevuto due dosi di vaccino contro la pandemia o vaccino contro l'influenza (H5N1), indicano un aumento della frequenza di febbre (ascellare $\geq 38^{\circ}\text{C}$) dopo la somministrazione della seconda dose. Pertanto, il monitoraggio della temperatura e l'adozione di misure per abbassare la febbre (come ad esempio i medicinali antipiretici se clinicamente necessario) sono raccomandati nei bambini piccoli (ad esempio fino a circa 6 anni di età) post-vaccinazione.

Eccipienti

Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

Questo vaccino contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè essenzialmente ‘senza potassio’.

Questo vaccino contiene 5 milligrammi di polisorbato 80 per dose. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non ci sono dati sulla co-somministrazione di Adjupanrix con altri vaccini. Se viene considerata la co-somministrazione con un altro vaccino, l’immunizzazione deve essere effettuata su arti separati. Deve essere considerato 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 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono attualmente dati disponibili sull’impiego di Adjupanrix in gravidanza.

Un vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1 è stato somministrato a donne in ogni trimestre di gravidanza. Le informazioni sugli esiti derivanti da una stima di oltre 200.000 donne che sono state vaccinate durante la gravidanza sono attualmente limitate. In uno studio clinico prospettico, che seguiva più di 100 gravidanze, non ci sono state evidenze di un aumento del rischio di reazioni avverse.

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

Dati da donne in gravidanza vaccinate con differenti vaccini, per l’influenza stagionale, inattivati e non-adiuvati, non suggeriscono il verificarsi di malformazioni o di tossicità fetale o neonatale.

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

Allattamento

Adjupanrix può essere somministrato in donne che allattano.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità

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

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli studi clinici hanno valutato l'incidenza delle reazioni avverse sotto elencate in circa 5000 soggetti di 18 anni e più che hanno ricevuto le formulazioni del vaccino H5N1 contenenti il ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) con almeno 3,75 microgrammi di HA/AS03.

Due studi clinici hanno valutato l'incidenza delle reazioni avverse in approssimativamente 824 bambini di età dai 3 anni a < 18 anni che hanno ricevuto metà della dose da adulto, 0,25 mL, contenente il ceppo A/Indonesia/2005 (H5N1) con almeno 1,9 microgrammi di HA/AS03.

Tre studi clinici hanno valutato l'incidenza delle reazioni avverse in approssimativamente 437 bambini di età dai 6 mesi a < 36 mesi che hanno ricevuto o metà della dose da adulto (n=400), 0,25 mL, o un quarto della dose da adulto, 0,125 mL (n=37).

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate sono elencate secondo le seguenti frequenze.

Le frequenze sono riportate come:

Molto comune ($\geq 1/10$)

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

Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Molto raro ($< 1/10\ 000$)

Gli effetti indesiderati raccolti negli studi clinici condotti con il vaccino pre-pandemico (vaccino prototipo) sono elencati di seguito (vedere paragrafo 5.1 per maggiori informazioni sui vaccini pre-pandemici).

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

Adulti

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate per dose:

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni Avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Linfoadenopatia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Non comune	Capogiri, sonnolenza, parestesia
Patologie gastrointestinali	Non comune	Sintomi gastrointestinali (quali nausea, diarrea, vomito, dolore addominale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Ecchimosi al sito di iniezione, aumento della sudorazione
	Non comune	Prurito, eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Mialgia, artralgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Dolore, rossore, gonfiore e indurimento al sito di iniezione, affaticamento, febbre
	Comune	Calore al sito di iniezione e prurito al sito di iniezione, malattia simil influenzale, brividi
	Non comune	Malessere

Popolazione pediatricaLe seguenti reazioni avverse sono state riportate:

Bambini da 6 a < 36 mesi

I dati per questo gruppo di età sono stati derivati da un pool di dati sulla sicurezza di tre studi (D-PAN-H5N1-013, Q-PAN-H5N1-021 e Q-PAN-H5N1-023).

da 6 a < 36 (mesi)		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Perdita dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Irritabilità/Nervosismo
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sonnolenza
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Sintomi gastrointestinali (come diarrea e vomito)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzione cutanea/Eruzione maculare
	Non comune	Orticaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune ¹	Febbre ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)
	Molto comune	Dolore al sito di iniezione
	Comune	Rossore al sito di iniezione
	Comune	Gonfiore al sito di iniezione
	Non comune	Indurimento al sito di iniezione

	Non comune	Crosta al sito di iniezione
	Non comune	Gonfiore al viso
	Non comune	Lividi al sito di iniezione
	Non comune	Eczema al sito di iniezione
	Non comune	Noduli al sito della vaccinazione

¹ Una frequenza più alta di febbre si è verificata dopo la dose 2 rispetto alla dose 1 in ciascun gruppo di età.

Bambini da 36 mesi a < 18 anni

I dati per questo gruppo di età sono stati derivati da un pool di dati sulla sicurezza di 2 studi (D-PAN-H5N1-032 e Q-PAN-H5N1-021).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza		Reazioni avverse
	Da 3 a < 6 (anni)	Da 6 a < 18 (anni)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Non comune	Perdita dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Non comune	Irritabilità/Nervosismo
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Non comune	Sonnolenza
	Non comune	Molto comune	Cefalea
	N/R	Non comune	Ipoestesia
	N/R	Non comune	Vertigini
	N/R	Non comune	Sincope
	N/R	Non comune	Tremori
Patologie gastrointestinali	Comune		Sintomi gastrointestinali (inclusi nausea, diarrea, vomito, dolore addominale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune		Eruzione cutanea
	N/R	Comune	Iperidrosi
	N/R	Non comune	Ulcera cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Molto comune	Mialgia
	N/R	Non comune	Rigidità muscoloscheletrica
	N/R	Molto comune	Artralgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune		Dolore al sito di iniezione
	Comune ¹		Febbre ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)
	Comune		Rossore al sito di iniezione
	Comune		Gonfiore al sito di iniezione
	Non comune	Molto comune	Stanchezza
	Non comune	Comune	Brividi
	Non comune	N/R	Lividi al sito di iniezione
	Non comune		Prurito al sito di iniezione
	N/R	Non comune	Dolore ascellare

¹ Una frequenza più alta di febbre si è verificata dopo la dose 2 rispetto alla dose 1 in ciascun gruppo di età.

N/R = Non riportato

Risultati simili di reattogenicità sono stati ottenuti in uno studio clinico (D-PAN-H5N1-009) condotto in bambini dai 3 ai 5 anni e dai 6 ai 9 anni di età; dei quali 102 soggetti hanno ricevuto 2 dosi da 0,25 mL di Adjupanrix; in questo studio la febbre era comune senza incremento nell'incidenza dopo la seconda dose del ciclo primario. Inoltre, sono state osservate anche le seguenti reazioni avverse: ecchimosi al sito di iniezione, brividi e sudorazione aumentata. Tutte e tre le reazioni erano comuni.

- Sorveglianza successiva alla commercializzazione (post-marketing)

Non sono disponibili dati di sorveglianza post-marketing a seguito della somministrazione di Adjupanrix.

Vaccini con AS03 contenenti 3,75 microgrammi HA derivata da A/California/7/2009(H1N1)

Dall'esperienza post-marketing con vaccini con AS03 contenenti 3,75 microgrammi HA derivata da A/California/7/2009(H1N1) sono state riportate le seguenti reazioni avverse:

Disturbi del sistema immunitario

Anafilassi, reazioni allergiche

Patologie del sistema nervoso

Convulsioni febbrili

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Angioedema, reazioni cutanee generalizzate, orticaria

Vaccini influenzali stagionali trivalenti

In aggiunta, a seguito della sorveglianza Post-marketing con vaccini trivalenti interpandemici, sono stati riportati 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)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino influenzale, codice ATC: J07BB02

Effetti farmacodinamici

Questo paragrafo descrive l'esperienza clinica a seguito della somministrazione di vaccini-pre - pandemici.

I vaccini-pre-pandemici contengono antigeni influenzali che sono differenti da quei 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-pre-pandemico 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-pre-pandemico sono specifici per i vaccini pandemici.

Adulti

Adulti di età 18-60 anni

In studi clinici che hanno valutato l'immunogenicità del vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75microgrammi di HA derivato dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 in soggetti con età compresa tra i 18 e i 60 anni, le risposte anticorpali anti-emoglobulina (anti-HA) erano le seguenti:

anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria al ceppo A/Vietnam/1194/2004				
	schedula a 0,21 giorni (D-Pan-H5N1-002)		schedula a 0,6 mesi (D-Pan-H5N1-012)		
	21 giorni dopo la 1 ^a dose N=925	21 giorni dopo la 2 ^a dose N=924	21 giorni dopo la 1 ^a dose N=55	7 giorni dopo la 2 ^a dose N=47	21 giorni dopo la 2 ^a dose N=48
Tasso di Sieroprotezione ¹	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Tasso di Sieroconversione ²	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Fattore di Sieroconversione ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

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

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

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

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

I soggetti dello studio D-Pan-H5N1-002 sono stati seguiti per verificare la persistenza della risposta immunitaria. I tassi di sieroprotezione 6, 12, 24, 36 mesi dopo la prima dose erano i seguenti:

anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria al ceppo A/Vietnam/1194/2004			
	6 mesi dopo la 1 ^a dose N=256	12 mesi dopo la 1 ^a dose N=559	24 mesi dopo la 1 ^a dose N=411	36 mesi dopo la 1 ^a dose N=387
Tasso di Sieroprotezione ¹	40,2%	23,4%	16,3%	16,3%

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

In uno studio clinico (Q-Pan-H5N1-001) nel quale due dosi di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 microgrammi di HA derivato dal ceppo A/Indonesia/05/2005 era stato somministrato ai giorni 0 e 21 a 140 soggetti di età compresa tra i 18 e i 60 anni, le risposte anticorpali anti-HA erano le seguenti:

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

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

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

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

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

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

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

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

Anticorpi anti-HA	A/Indonesia/5/2005		
	Schedula a 0,21 giorni (D-Pan-H5N1-002)	Schedula a 0,6 mesi (D-Pan-H5N1-012)	
	21 giorni dopo la 2 ^a dose N=924	7 giorni dopo la 2 ^a dose N=47	21 giorni dopo la 2 ^a dose N=48
Tasso di sieroprotezione ¹	50,2%	74,5%	83,3%
Tasso di sieroconversione ²	50,2%	74,5%	83,3%
Fattore di sieroconversione ³	4,9	12,9	18,5

*anti-HA $\geq 1:40$

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

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

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

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

I soggetti dello studio (D-Pan-H5N1-002) sono stati seguiti per verificare la persistenza degli anticorpi anti-HA contro il ceppo A/Indonesia/5/2005. I tassi di sieroprotezione erano del 2,2%, 4,7%, 2,4% e 7,8% al mese 6, 12, 24 e 36 rispettivamente.

In un differente studio (D-Pan-H5N1-007) in 50 soggetti di età compresa tra i 18 e i 60 anni i tassi di sieroprotezione anticorpale anti-HA 21 giorni dopo la seconda dose di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 microgrammi di HA derivante dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 erano del 20% contro il ceppo A/Indonesia/5/2005, del 35% contro il ceppo A/Anhui/01/2005 e del 60% contro il ceppo A/Turkey/Turkey/1/2005.

Risposta immunitaria a reattività crociata suscitata dal vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 microgrammi di HA derivante dal ceppo A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

Dopo due dosi di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 microgrammi di HA derivato da A/Indonesia/05/2005 somministrato ai giorni 0 e 21 a 140 soggetti di età compresa tra i 18 e i 60 anni, le risposte anticorpali anti-HA al ceppo A/Vietnam/1194/2004 erano le seguenti:

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria al ceppo A/Vietnam/1194/2004	
	Giorno 21 N=140	Giorno 42 N=140
Tasso di sieroprotezione ¹	15%	59,3%
Tasso di sieroconversione ²	12,1%	56,4%
Fattore di sieroconversione ³	1,7	6,1

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

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

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

Al giorno 180, i tassi di sieroprotezione erano del 13%.

E' stato osservato un incremento pari a 4 volte dei titoli degli anticorpi sierici neutralizzanti contro il ceppo A/Vietnam nel 49% dei soggetti ventuno giorni dopo la prima dose, nel 67,3% ventuno giorni dopo la seconda dose e nel 44,9% sei mesi dopo la seconda dose.

Schedula alternativa

E' stato studiato un intervallo di dosaggio prolungato nello studio D-H5N1-012 in cui un gruppo di soggetti di 18-60 anni di età ha ricevuto due dosi di Adjuvanrix a 6 mesi o 12 mesi di distanza. Ventun giorni dopo la seconda dose, il tasso di sieroprotezione e il tasso di risposta al vaccino contro il ceppo A/Vietnam/1194/2004 in soggetti che avevano ricevuto il vaccino a distanza di 6 mesi erano 89,6% e 95,7%, rispettivamente. Ventun giorni dopo la seconda dose, il tasso di sieroprotezione e il tasso di risposta al vaccino nei soggetti che avevano ricevuto il vaccino a 12 mesi di distanza erano di 92,0% e 100%, rispettivamente.

In questo studio, sono state osservate risposte immunitarie crociate verso A/Indonesia/5/2005. Ventun giorni dopo la seconda dose, il tasso di sieroprotezione e il tasso di risposta al vaccino nei soggetti che avevano ricevuto il vaccino a 6 mesi di distanza erano 83,3% e 100%, rispettivamente. Ventun giorni dopo la seconda dose, il tasso di sieroprotezione e il tasso di risposta al vaccino nei soggetti che avevano ricevuto il vaccino a 12 mesi di distanza erano 84,0% e 100%, rispettivamente.

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

In uno studio clinico (D-Pan-H5N1-012), soggetti di età compresa tra i 18 e i 60 anni hanno ricevuto una dose di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 microgrammi di HA derivato dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 o dal ceppo A/Indonesia/05/2005 sei mesi dopo che questi soggetti avevano ricevuto uno o due dosi di priming (immunizzazione primaria) di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 microgrammi di HA derivato dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 al giorno 0 o ai giorni 0 e 21, rispettivamente. Le risposte anti-HA erano le seguenti:

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

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

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

³fattore di richiamo: rapporto tra la media geometria dei titoli post-richiamo (GMT) e la GMT pre-richiamo.

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

In un altro studio clinico (D-Pan-H5N1-015), 39 soggetti di età compresa tra i 18 e i 60 anni hanno ricevuto una dose di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 microgrammi di HA derivato dal ceppo A/Indonesia/05/2005 quattordici mesi dopo aver ricevuto due dosi di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 microgrammi di HA derivato dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 somministrato al giorno 0 e al giorno 21. Il tasso di sieroprotezione contro il ceppo A/Indonesia 21 giorni dopo la vaccinazione di richiamo era del 92% e del 69,2% al giorno 180.

In un altro studio clinico (D-Pan-H5N1-038), 387 soggetti di età compresa tra i 18 e i 60 anni hanno ricevuto 1 dose di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 microgrammi di HA derivato dal ceppo A/Indonesia/5/2005, 36 mesi dopo aver ricevuto due dosi del ceppo A/Vietnam/1194/2004. Il tasso di sieroprotezione, il tasso di sieroconversione dopo richiamo e il fattore di richiamo contro il ceppo A/Indonesia/5/2005, 21 giorni dopo la vaccinazione di richiamo erano rispettivamente del 100%, 99,7% e 123,8.

Anziani (>60 anni)

In un altro studio clinico (D-Pan-H5N1-010), 297 soggetti con età > 60 anni (suddivisi in classi di età da 61 a 70, da 71 a 80 e > 80 anni) hanno ricevuto o una singola dose o una doppia dose di vaccino

AS03-adiuvato contenente 3,75 microgrammi di HA derivato dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) ai giorni 0 e 21. Al 42° giorno, le risposte anticorpali anti- HA erano le seguenti:

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

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

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

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

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

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

I soggetti dello studio D-Pan-H5N1-010 sono stati seguiti per verificare la persistenza della risposta immunitaria. I tassi di siero protezione 6, 12, 24 mesi dopo la prima dose erano i seguenti:

anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria al ceppo A/Vietnam/1194/2004					
	6 mesi dopo la vaccinazione		12 mesi dopo la vaccinazione		24 mesi dopo la vaccinazione	
	Dose singola (N=140)	Doppia dose (N=131)	Dose singola (N=86)	Doppia dose (N=81)	Dose singola (N=86)	Doppia dose (N=81)
Tasso di sieroprotezione ¹	52,9%	69,5%	45,3%	44,4%	37,2%	30,9%

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

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

Dodici e ventiquattro mesi dopo la vaccinazione, i titoli anticorpali neutralizzanti erano i seguenti:

Anticorpi neutralizzanti nel siero	Risposta immunitaria al ceppo A/Vietnam/1194/2004			
	12 mesi dopo la vaccinazione		24 mesi dopo la vaccinazione	
	Dose singola N=51	Doppia dose N=54	Dose singola N=49	Doppia dose N=54

GMT ¹	274,8	272,0	391,0	382,8
Tasso di sieroconversione ²	27,5%	27,8%	36,7%	40,7%
≥1:80 ³	82,4%	90,7%	91,8%	100%

¹ Media Geometrica dei Titoli

² incremento di 4 volte nel titolo degli anticorpi neutralizzanti nel siero

³ % di soggetti che raggiungono un titolo di anticorpi neutralizzanti nel siero di almeno 1:80

In 297 soggetti di età > 60 anni i tassi di sieroprotezione anticorpali anti-HA e di sieroconversione contro il ceppo A/Indonesia/5/2005 al giorno 42 dopo due dosi di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 microgrammi di HA derivato dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 erano del 23% e il fattore di sieroconversione era 2,7. I titoli anticorpali neutralizzanti di almeno 1:40 o almeno 1:80 erano raggiunti nell'87% e nel 67% degli 87 soggetti testati, rispettivamente.

I soggetti dello studio D-Pan-H5N1-010 che hanno ricevuto una dose singola di vaccino sono stati seguiti per verificare la persistenza degli anticorpi anti-HA contro il ceppo A/Indonesia/5/2005. I tassi di sieroprotezione erano del 16,3% e del 4,7% al mese 12 e 24 rispettivamente. I tassi di sieroconversione per gli anticorpi neutralizzanti contro il ceppo A/Indonesia/5/2005 erano del 15,7% e 12,2% per il mese 12 e 24 rispettivamente. Le percentuali di soggetti che hanno raggiunto i titoli anticorpali neutralizzanti >1/80 erano del 54,9% e 44,9% al mese 12 e 24 rispettivamente.

Popolazione pediatrica (Bambini di età dai 6 mesi a <18 anni)

Bambini da 6 a < 36 mesi di età

In uno studio clinico (D-Pan-H5N1-023), due dosi da 0,125 ml contenenti il ceppo A/Indonesia/2005 sono state somministrate ai giorni 0 e 21 a 37 bambini da 6 a < 36 mesi di età.

Al Giorno 42 (21 giorni dopo la seconda dose), i tassi di sieroconversione per le risposte immunitarie anti-HA contro il ceppo omologo (A/Indonesia/05/2005) in questo gruppo di età erano le seguenti:

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria a A/Indonesia/05/2005 (0,125mL)
	21 giorni dopo la 2 ^a dose (Giorno 42) N ¹ =33
Tasso di sieroconversione ²	100%
Fattore di sieroconversione ³	168,2

¹ according-to-protocol (ATP) gruppo di immunogenicità;

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

³ fattore di sieroconversione: rapporto tra il titolo HI reciproco post-vaccinazione e il titolo HI reciproco pre-vaccinazione (giorno 0).

Nei bambini da 6 a < 36 mesi di età che hanno ricevuto una dose da 0,125 mL (Q-Pan H5N1-023), il 100% (N=31) ha avuto un tasso di risposta al vaccino per A/Indonesia/05/2005, 96,9% (N =32) ha avuto un tasso di risposta al vaccino per il ceppo eterologo A/Vietnam/1194/2004 e il 96,9% (N=32) ha avuto un tasso di risposta al vaccino per il ceppo eterologo A/duck/Bangladesh/19097/2013.

I soggetti reclutati in D-Pan-H5N1-023 sono stati seguiti per la persistenza della risposta immunitaria anti-HA contro il ceppo omologo A/Indonesia/05/2005 e il ceppo eterologo A/duck/Bangladesh/01/19097, i ceppi A/Vietnam/1194/2004 e il ceppo A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014 dopo 12 mesi. I tassi di sieroconversione 12 mesi dopo la seconda dose nei bambini da 6 a < 36 mesi di età erano i seguenti:

Anticorpi anti-HA	0,125 mL			
	Risposta immunitaria a A/Indonesia/05/2005	Risposta immunitaria a A/duck/Bangladesh/ 19097/2013	Risposta immunitaria a A/Vietnam/1194/2004	Risposta immunitaria a A/gyrfalcon/Washington/4108 8-6/2014
	12 mesi dopo la 2 ^a dose N ¹ =33	12 mesi dopo la 2 ^a dose N ¹ = 29	12 mesi dopo la 2 ^a dose N ¹ = 29	12 mesi dopo la 2 ^a dose N ¹ = 29
Tasso di sieroconversione ²	78,8%	20,7%	27,6%	0%

¹according-to-protocol (ATP) gruppo di immunogenicità al Giorno 385 (persistenza);

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. Per lo studio Q-PAN-H5N1-023, dopo la vaccinazione primaria con due dosi da 0,125 mL contenenti il ceppo A/Indonesia/2005 (H5N1), una dose di richiamo dello stesso vaccino Q-H5N1 è stata somministrata al mese 12. La risposta immunitaria anti-HA contro il ceppo A/Indonesia/05/2005 è stata valutata 7 giorni dopo la dose di richiamo. I tassi di sieroconversione erano i seguenti:

Anticorpi anti-HA	0,125 mL			
	Risposta immunitaria a A/Indonesia/05/2005	Risposta immunitaria a A/duck/Bangladesh/ 19097/2013	Risposta immunitaria a A/Vietnam/1194/2004	Risposta immunitaria a A/gyrfalcon/Washington/41088- 6/2014
	7 giorni dopo la dose di richiamo N ¹ =33	7 giorni dopo la dose di richiamo N ¹ = 29	7 giorni dopo la dose di richiamo N ¹ = 29	7 giorni dopo la dose di richiamo N ¹ = 29
Tasso di sieroconversione ²	100%	100%	100%	51,7%

¹according-to-protocol (ATP) gruppo di immunogenicità al Giorno 392 dopo la dose di richiamo;

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.

Bambini da 36 mesi a < 18 anni di età

In uno studio clinico (D-Pan-H5N1-032), due dosi da 0,25 mL contenenti il ceppo A/Indonesia/2005 H5N1 sono state somministrate ai giorni 0 e 21 a 312 bambini di età da 3 a < 18 anni. Il risultato seguente è presentato dal gruppo di soggetti che hanno ricevuto due dosi (giorno 0, giorno 21) di H5N1 Indonesia e 1 dose di richiamo (giorno 182) di H5N1 Turkey (1.9microgrammi HA + AS03_B), e 1 dose (giorno 364) di Havrix. Ventuno giorni dopo la seconda dose (giorno 42), le risposte immunitarie che si sono presentate nei termini del tasso di sieroconversione contro il ceppo omologo erano i seguenti:

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria al ceppo A/ Indonesia/05/2005		Risposta immunitaria al ceppo A /Turkey/01/2005	
	21 giorni dopo la 2 ^a dose N ¹ =155		21 giorni dopo la 2 ^a dose N ¹ =155	
	da 3 a < 10 anni N ² =79	da 10 a < 18 anni N ² =76	da 3 a < 10 anni N ² =79	da 10 a < 18 anni N ² =76
Seroconversion rate ²	100%	98,7%	100%	97,4%
Seroconversion factor ³	118,9	78,3	36,2	21,0

¹Giorno 42 coorte ATP per gruppo di immunogenicità;

²Giorno 42 coorte ATP per gruppo di immunogenicità per specifica categoria di età;³tasso 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 il titolo HI reciproco post-vaccinazione e il titolo HI reciproco pre-vaccinazione (giorno 0).

I soggetti dello studio D-Pan-H5N1-032 sono stati seguiti per la persistenza della risposta immunitaria contro il ceppo omologo A/Indonesia/05/2005 e il ceppo eterologo A /Turkey/01/2005 dopo 6 mesi. I tassi di sieroconversione al Giorno 182 nei bambini da 3 a < 18 anni erano i seguenti:

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria al ceppo A/ Indonesia/05/2005		Risposta immunitaria al ceppo A /Turkey/01/2005	
	schedula a 0, 21 giorni		schedula a 0, 21 giorni	
	Giorno 182 N ¹ =155		Giorno 182 N ¹ =155	
	da 3 a < 10 anni N ² =79	da 10 a < 18 anni N ² =76	da 3 a < 10 anni N ² =79	da 10 a < 18 anni N ² =76
Tasso di sieroconversione ²	83,5%	73,7%	55,7%	40,8%
Fattore di sieroconversione ³	10,2	8,1	6,2	5,1

¹Giorno 42 coorte ATP per gruppo di immunogenicità;

²Giorno 42 coorte ATP per gruppo di immunogenicità per specifica categoria di età;

³tasso 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 il titolo HI reciproco post-vaccinazione e il titolo HI reciproco pre-vaccinazione (giorno 0). Dopo la vaccinazione primaria con due dosi da 0,25 mL contenenti il ceppo A/Indonesia/2005 (H5N1), una dose di richiamo di D-H5N1 contenente A/Turkey/2005/HA è stata somministrata al mese 6 ai bambini di età da 3 a < 18 anni (D-PAN-H5N1-032). L'immunogenicità al post-richiamo contro A/Indonesia/2005 è stata valutata con gli anticorpi a 10 giorni dopo (giorno 192) e la persistenza agli anticorpi a 6 mesi dopo (giorno 364) dopo la dose di richiamo. Il tasso di sieroconversione e il fattore di sieroconversione in questi momenti erano i seguenti:

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria al ceppo A/ Indonesia/05/2005 ¹	
	Giorno 192 N ¹ =127	
	da 3 a < 10 anni N ² =68	da 10 a < 18 anni N ² =59
Tasso di sieroconversione ²	100%	100%
Fattore di sieroconversione ³	142,6	94,4
	Giorno 364 N ³ =151	
	da 3 a < 10 anni	da 10 a < 18 anni

	N ⁴ =79	N ⁴ =72
Tasso di sieroconversione ²	100%	100%
Fattore di sieroconversione ³	42,4	30,4

¹Mese 6 coorte ATP per gruppo di immunogenicità;

²Mese 6 coorte ATP per gruppo di immunogenicità per specifica categoria di età;

³Mese 12 coorte ATP per gruppo di immunogenicità;

⁴Mese 12 coorte ATP per gruppo di immunogenicità per specifica categoria di età;

⁵tasso 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

⁶fattore di sieroconversione: rapporto tra il titolo HI reciproco post-vaccinazione e il titolo HI reciproco pre-vaccinazione (giorno 0) Risultati simili di immunogenicità per la vaccinazione primaria erano stati ottenuti in uno studio clinico (D-PAN-H5N1-009) condotto in 102 bambini dai 3 ai 5 e dai 6 ai 9 anni di età che hanno ricevuto 2 dosi da 0,25 mL di Adjupanrix contenenti A/Vietnam/1194/2004. Inoltre, questo studio ha valutato la persistenza contro l'omologo A/Vietnam/1194/2004 fino a 24 mesi dopo la seconda dose. Il tasso di sieroconversione era 38,3% per 3-5 anni di età, e 22,9% per 6-9 anni di età al Mese 24. Erano osservate anche le risposte anticorpali cross-reattive contro il ceppo eterologo A/Indonesia/05/2005 e, nonostante il decremento, persistevano fino a 24 mesi dopo la seconda dose.

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 derivato 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 e 0,6 microgrammi di HA mentre nell'esperimento basato sull'esposizione all'infezione eterologa, sono state esaminate dosi da 15, 7,5, 3,8 e 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.

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che per motivi scientifici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia Europea dei Medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile sul medicinale e questo riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici 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
Octoxinolo-10
Tiomersale
Sodio cloruro (NaCl)
Sodio fosfato bibasico dodecaidrato ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$)
Potassio fosfato monobasico (KH_2PO_4)
Potassio cloruro (KCl)
Magnesio cloruro esaidrato ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$)
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 eccipienti, 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

5 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.

Per le condizioni di miscelazione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una confezione contiene:

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

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Adjupanrix 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 essere portate a temperatura ambiente (per un minimo di 15 minuti) ; 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 (comprese particelle di gomma provenienti dal tappo), non mescolare il vaccino.
2. Il vaccino si miscela prelevando con una siringa da 5 mL l'intero contenuto del flaconcino contenente l'adiuvante e aggiungendolo al flaconcino contenente l'antigene. Si raccomanda di inserire sulla siringa un ago 23-G. Tuttavia, nel caso in cui un ago di tale dimensione non sia disponibile, è possibile utilizzare un ago 21-G. Il flaconcino contenente l'adiuvante deve essere mantenuto in posizione capovolta in modo da facilitare il prelevamento dell'intero contenuto.
3. Dopo aver aggiunto l'adiuvante all'antigene, la miscela deve essere ben agitata. Il vaccino miscelato è un'emulsione lattiginosa omogenea di colore da biancastro a giallastro . Nel caso che si osservino altre variazioni, non somministrare il vaccino.
4. Il volume del flaconcino di Adjupanrix dopo la miscelazione è di almeno 5 mL. Il vaccino deve essere somministrato secondo quanto raccomandato dalla posologia (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 (comprese particelle di gomma provenienti dal tappo), non somministrare il vaccino.
6. Ogni dose di vaccino da 0,5 mL o 0,25 mL o 0,125 mL viene prelevata con una siringa per iniezione con appropriata graduazione e somministrata per via intramuscolare. Si raccomanda di inserire sulla siringa un ago di diametro non maggiore di 23-G.
7. Dopo aver agitato, somministrare il vaccino entro 24 ore. Il vaccino miscelato può venire 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 essere portato a temperatura ambiente (per un minimo di 15 minuti) prima di ogni 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/1/09/578/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione 19 Ottobre 2009
Data del rinnovo più recente: 31 Luglio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-
AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

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

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

GlaxoSmithKline Biologicals
Branch of the SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG
Zirkusstr 40
01069 Dresden
Germania

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

•

Rilascio ufficiale dei lotti:

In accordo con l'articolo 114 della Direttiva 2001/83/EC, il rilascio ufficiale dei lotti sarà effettuato da un laboratorio pubblico o da un laboratorio designato a questo scopo.

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

• **Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSURs)**

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

Al di fuori del periodo pandemico, la normale frequenza degli PSURs il formato saranno mantenuti, con una specifica revisione di EASI (Eventi avversi di speciale interesse) e dei possibili eventi avversi correlati agli adiuvanti. Questo deve includere i dati degli studi in corso o i dati derivanti dall'uso dove applicabile, o dei ceppi pre-pandemici e ogni altro dato di sicurezza rilevante relativo al sistema adiuvante.

Al fine di monitorare effettivamente il profilo di sicurezza di Adjupanrix durante una pandemia influenzale H5N1 ufficialmente dichiarata, GSK Biologicals preparerà mensilmente PSURs

semplificati, accompagnati da un riassunto della distribuzione vaccini, come descritto nelle raccomandazioni CHMP per i piani PhV dei vaccini dell'influenza pandemica (EMA/359381/2009). La preparazione e la sottomissione dei report di sicurezza sono descritte di seguito.

Obiettivi dello PSUR semplificato

Gli obiettivi dello PSUR semplificato, come indicato dal CHMP, sono i seguenti:

- notificare alle autorità regolatorie i AERs che sono stati ricevuti entro periodi di tempo prespecificati e che potrebbero avere le maggiori implicazioni sul rapporto rischio-beneficio in una pandemia;
- segnalare eventuali problemi preliminari di sicurezza e prioritizzarli per un'ulteriore valutazione entro un lasso di tempo appropriato.

Frequenza della sottomissione

- L'orologio partirà dal primo lunedì dopo la spedizione del primo lotto di vaccino
- Il primo data lock-point è 28 giorni dopo
- La sottomissione del report avverrà, in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) durante la pandemia influenzale H1N1, non più tardi del giorno 43 (15 giorni dopo il data lock point), perchè il Giorno 14 dopo il data lock point cadrà sempre di domenica.
- Il Rapporto sarà sottomesso mensilmente per i primi sei mesi della pandemia.
- La periodicità sarà rivista da GSK Biologicals e dal (Co-) Rapporteur a intervalli di 6 mesi.

.

Formato dello PSUR semplificato

Il rapporto includerà le seguenti tabelle di dati aggregati utilizzando il formato specificato nelle raccomandazioni CHMP (EMA/359381/2009) nell'ordine elencato di seguito:

1. Una panoramica di tutte le segnalazioni spontanee per paese, stratificati in base al tipo di segnalazione (con conferma medica o senza conferma medica) e alla gravità, per il periodo coperto dal rapporto e cumulativamente.
2. Una panoramica di tutti gli eventi avversi spontanei in base a SOC (System Organ Class), High Level Term (HLT) e Preferred Term (PT), stratificati in base al tipo di segnalazione (con conferma medica o senza conferma medica) e contenente il numero di segnalazioni con esito fatale, per il periodo coperto dal rapporto e cumulativamente.
3. Eventi avversi di speciale interesse stratificati in base del tipo di segnalazione (con conferma medica o senza conferma medica). Eventi avversi di speciale interesse (EASI) saranno definiti come segue:
 - Neurite: PT "Neurite"
 - Convulsione: secondo standardised MedDra query (SMQ) "Convulsioni"
 - Anafilassi: secondo SMQ "Reazione anafilattica" e secondo SMQ "Angioedema"
 - Encefalite: secondo SMQ "Encefalite non infettiva"
 - Vasculite: secondo SMQ "Vasculite"
 - Sindrome di Guillain-Barré: secondo a SMQ "Sindrome di Guillain-Barré" (i PTs "Poliradiculoneuropatia cronica infiammatoria demielinizzante" e "Polineuropatia demielinizzante" saranno tabulati nella categoria "Demyelinizzazione")
 - Demyelinizzazione: secondo SMQ "Demyelinizzazione" (poiché la sindrome di Guillain-Barré è inclusa in questa secondo

- SMQ vi sarà una sovrapposizione del numero dei casi di queste due categorie)
- Paralisi di Bell: PT “Paralisi di Bell”
 - Narcolessia: PT Narcolessia; SMQ “Convulsioni”, SMQ “crisi convulsive generalizzate a seguito di immunizzazione”, SMQ “Patologie immunomediate/autoimmuni”
 - Epatite autoimmune: PT “Epatite autoimmune”, SMQ “Patologie immunomediate/autoimmuni”
 - Aumento delle concentrazioni di enzimi epatici: PT “Enzimi epatici aumentati”, SQM “diagnosi, segni e sintomi relativi al fegato”
 - Potenziali patologie immunomediate: GSKMQ pIMD
4. Reazioni avverse gravi non elencate (SOC, HLT, PTs) stratificate in base al tipo di segnalazione (con conferma medica o senza conferma medica), per il periodo coperto dal rapporto e cumulativamente.
 5. Tutte le reazioni avverse spontanee per gruppo di età, per SOC, HLT e PT, stratificati in base al tipo di segnalazione (con conferma medica o senza conferma medica), per il periodo coperto dal rapporto e cumulativamente. Saranno utilizzati i seguenti gruppi di età: < 2 anni, 2-8 anni, ≥9 anni ed età non nota.
 6. Tutte le reazioni avverse spontanee (SOC, HLT, PT) che si verifichino in donne in gravidanza, stratificate in base tipo di segnalazione (con conferma medica o senza conferma medica), per il periodo coperto dal rapporto e cumulativamente.

I seguenti principi saranno seguiti al momento della compilazione dei dati:

- La tabella 1 dello PSUR sarà basata sul numero delle segnalazioni mentre tutte le altre tabelle saranno basate sul numero di reazioni (presentate a livello PT, ordinate per SOC e HLT)
- Tutte le tabelle saranno basate su dati generici e non specifici per prodotto, basandosi sul presupposto che il nome del prodotto non sarà fornito in una porzione significativa di casi. I dati specifici per prodotto saranno valutati durante la valutazione del segnale.
- “Cumulativamente” significa tutti gli eventi avversi a partire dall’uso del vaccino.
- Tutti gli eventi senza conferma medica saranno quelli che sono stati inseriti nel database GSK mondiale della sicurezza clinica (indicato come ARGUS) entro il data lock point. Quelli che non sono stati inclusi saranno riportati nello PSUR successivo.

- “Grave” fa riferimento alla gravità usando criteri regolatori basati sugli esiti; questa definizione sarà usata in tutte le tabelle.

- I moduli CIOMS I per casi fatali e per le segnalazioni di GBS saranno forniti con gli allegati.

Sarà fornito un breve riassunto nel quale verrà riportato il numero totale delle nuove AERs dall’ultimo PSUR semplificato e verranno evidenziati i segnali validati e le aree di preoccupazione, la valutazione del segnale sarà prioritizzata (nel caso di eventi multipli) e saranno fornite le adeguate tempistiche per la sottomissione di un rapporto completo di valutazione del segnale.

I segnali che si verificano nelle donne in gravidanza saranno riassunti in una tabella che includerà i seguenti dati: età gestazionale al momento della vaccinazione, età gestazionale al momento del verificarsi dell’evento avverso, evento avverso ed esito.

Rapporto di distribuzione del vaccino

Per inserire il Rapporto di sicurezza nel contesto, sarà incluso un Riassunto della distribuzione del vaccino e saranno forniti i dettagli relativi al numero delle dosi di vaccino distribuite in

- i) Stati membri dell’Unione Europea per il periodo oggetto del rapporto in base al numero di lotto
- ii) Stati membri dell’Unione Europea cumulativamente

iii) il resto del mondo

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

• **Piano di Gestione del Rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali, pertanto ai sensi dell'articolo 14, par. 8 del regolamento (CE) 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività

Descrizione	Termine
Durante la pandemia, il richiedente raccoglierà i dati di sicurezza clinica e di efficacia del vaccino e sottometterà tali informazioni alla valutazione del CHMP	In funzione e a seguito dell'implementazione del vaccino quando si verificherà la prima pandemia
Durante la pandemia, il richiedente condurrà uno studio prospettico di coorte come previsto dal Piano di farmacovigilanza.	In funzione e a seguito dell'implementazione del vaccino quando si verificherà la prima pandemia

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
CONFEZIONE CONTENENTE 1 CONFEZIONE DI 10 FLACONCINI DI SOSPENSIONE E
1 CONFEZIONI DI 10 FLACONCINI DI EMULSIONE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Adjupanrix sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile
Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (virione frazionato, inattivato, adiuvato)

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

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

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

A/VietNam/1194/2004 (H5N1) ceppo equivalente (NIBRG-14) 3,75 microgrammi*

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

* emoagglutinina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polisorbato 80
Octoxinolo-10
Tiomersale
Sodio cloruro (NaCl)
Sodio fosfato bibasico dodecaidrato ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$)
Sodio fosfato bibasico (Na_2HPO_4)
Potassio fosfato monobasico (KH_2PO_4)
Potassio cloruro (KCl)
Magnesio cloruro esaidrato ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{H}_2\text{O}$)
Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile

10 flaconcini: sospensione (antigene)

10 flaconcini: emulsione (adiuvante)

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Miscelare la sospensione e l'emulsione prima della somministrazione

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

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

Smaltire secondo le disposizioni locali

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

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgio

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

EU/1/09/578/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC:

SN:

NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO CONFEZIONE DA 10 FLACONCINI DI SOSPENSIONE
--

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Sospensione per emulsione iniettabile per Adjupanrix

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

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

* antigene: A/VietNam/1194/2004 (H5N1) ceppo equivalente (NIBRG-14)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:

Polisorbato 80

Octoxynol-10

Tiomersale

Sodio cloruro

Sodio fosfato bibasico dodecaidrato

Potassio fosfato monobasico

Potassio cloruro

Magnesio cloruro esaidrato

Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO
--

Antigene sospensione iniettabile di antigene

10 flaconcini: sospensione

2,5 mL per flaconcino

Dopo miscelazione con l'emulsione di adiuvante: **10 dosi** da 0,5 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

Agitare prima dell'uso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Sospensione da miscelarsi esclusivamente all'emulsione di adiuvante prima della somministrazione

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

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

GSK Biologicals S.A., Rixensart - Belgio

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

EU/1/09/578/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO
CONFEZIONE DA 10 FLACONCINI DI EMULSIONE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Emulsione per emulsione iniettabile per Adjupanrix

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Emulsione di adiuvante iniettabile
10 flaconcini: emulsione
2,5 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Emulsione da miscelarsi esclusivamente alla sospensione di antigene prima della somministrazione

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

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

GSK Biologicals S.A., Rixensart - Belgio

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

EU/1/09/578/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI FLACONCINO DI SOSPENSIONE

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

Sospensione di antigene per
Adjupanrix
A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) ceppo equivalente (NIBRG-14)
IM

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Miscelare con l'emulsione di adiuvante prima dell'uso

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

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

6. ALTRO

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

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI FLACONCINODI EMULSIONE
--

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

Emulsione di adiuvante per
Adjupanrix
IM

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Miscelare con la sospensione di antigene prima dell'uso

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2,5 mL

6. ALTRO

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

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Adjupanrix, sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile

Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (virione frazionato, inattivato, adiuvato)

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.

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

Contenuto di questo foglio:

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

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

Adjupanrix è un vaccino indicato per la profilassi dell'influenza in una situazione di pandemia dichiarata ufficialmente.

L'influenza pandemica è un tipo di influenza che ricorre ad intervalli che variano da meno di 10 anni fino a diverse decadi. Essa si diffonde rapidamente nel mondo. I segni dell'influenza pandemica sono simili a quelli dell'influenza "comune" ma possono essere più gravi.

Come agisce Adjupanrix

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

Come con tutti i vaccini, Adjupanrix può non proteggere completamente tutte le persone vaccinate.

2. Cosa deve sapere prima di usare Adjupanrix

Adjupanrix non deve essere usato:

- Se lei ha avuto in precedenza un'improvvisa reazione allergica pericolosa per la vita ad uno qualsiasi dei componenti di Adjupanrix (elencati nel paragrafo 6) oppure ad altri che possono essere presenti in quantità molto piccole, quali: uova, proteine del pollo, ovoalbumina, formaldeide, gentamicina solfato (un antibiotico) o sodio desossicolato.
 - I segni di una reazione allergica possono comprendere eruzione cutanea che provoca prurito, respiro corto e gonfiore del viso o della lingua.
 - Comunque, in caso di pandemia, può ancora essere somministrato il vaccino. Questo a condizione che un trattamento medico adeguato sia immediatamente disponibile in caso di reazione allergica.

Non prenda Adjupanrix se una delle condizioni sopra riportate si applica al suo caso.

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

Avvertenze e precauzioni:

Prima della somministrazione di Adjupanrix verifichi con il medico o infermiere:

- se ha avuto una qualsiasi reazione allergica diversa da una reazione allergica improvvisa pericolosa per la vita ad uno qualsiasi dei componenti di Adjupanrix (vedere paragrafo 6) o al tiomersale, all'uovo o alle proteine del pollo, all'ovoalbumina, alla formaldeide, alla gentamicina solfato (antibiotico) o al sodio desossicolato .
- se ha un'infezione grave con temperatura elevata (oltre 38°C). Se questo è il suo caso, allora la sua vaccinazione verrà di solito posticipata fino a quando non starà meglio. Un'infezione minore come un raffreddore non dovrebbe essere un problema, ma il medico la informerà in caso lei possa comunque essere vaccinato con Adjupanrix.
- se ha problemi al sistema immunitario, poiché la sua risposta al vaccino può essere scarsa.
- se sta per sottoporsi ad esame del sangue alla ricerca di un'infezione causata da determinati virus. Nelle prime settimane dopo la vaccinazione con Adjupanrix, i risultati di questi esami possono non essere corretti. Informi il medico che le ha prescritto tali esami che le è stato somministrato Adjupanrix di recente.
- se ha un problema di sanguinamento o facilità di formazione di lividi.

Si può verificare svenimento in seguito a, o anche prima di, qualsiasi iniezione con ago. Pertanto informi il medico o l'infermiere se è svenuto con una iniezione precedente.

Se quanto detto sopra la riguarda (o non è sicuro) informi il medico o l'infermiere/a, prima di ricevere Adjupanrix. Questo perché la vaccinazione può non essere raccomandata o può essere necessario rimandarla.

Bambini di età < 6 anni

Se il bambino riceve il vaccino, deve essere consapevole che gli effetti indesiderati possono essere più intensi dopo la seconda dose, in particolare l'aumento della febbre superiore a 38 ° C. Pertanto, si raccomanda il monitoraggio della temperatura e l'utilizzo di misure per abbassarla dopo ogni dose (come dare paracetamolo o altri medicinali che abbassano la febbre).

Altri medicinali e Adjupanrix

Informi il medico o l'infermiere/a se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale o ha recentemente ricevuto un qualsiasi altro vaccino.

In particolare, parli con il medico o infermiera/e se sta effettuando trattamenti (come trattamenti con corticosteroidi o chemioterapia contro il cancro) che colpiscono il sistema immunitario. Adjupanrix può essere somministrato ma la risposta può essere debole.

Adjupanrix non è destinato ad essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini. Tuttavia, se questo dovesse accadere, l'altro vaccino sarà iniettato nell'altro braccio. Ogni effetto indesiderato che si manifesta può essere più grave.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni effetti elencati nel paragrafo 4. "Possibili effetti indesiderati" possono alterare la capacità di guidare o di usare macchinari. E' meglio verificare come Adjupanrix possa interessare le sue prestazioni prima di intraprendere queste attività.

Adjupanrix contiene tiomersale

Adjupanrix contiene tiomersale come conservante ed è possibile che si possa verificare una reazione allergica. Informi il medico se lei o suo figlio soffrite di allergie note.

Adjupanrix contiene sodio e potassio

Adjupanrix contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) e meno di 1 mmol di potassio (39 mg) per dose. E' essenzialmente senza sodio e senza potassio.

Adjupanrix contiene polisorbato 80

Questo medicinale contiene 5 milligrammi di polisorbato 80 per dose. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se lei o suo figlio soffrite di allergie note.

3. Come le verrà somministrato Adjupanrix

Adulti dai 18 anni di età e più

- Soggetti di età maggiore a 18 anni: riceverà due dosi di Adjupanrix (ciascuna 0,5 mL). La seconda dose deve essere somministrata dopo un intervallo di almeno tre settimane e fino a dodici mesi .dalla prima dose
- Soggetti di età maggiore a 80 anni: può ricevere due iniezioni doppie di Adjupanrix. Le prime due dosi devono essere somministrate in una determinata data e le altre due dosi devono essere somministrate preferibilmente dopo tre settimane.

Bambini da 6 mesi a < 36 mesi di età

Il suo bambino riceverà due dosi (ciascuna 0,125 mL equivalente a un quarto della dose da adulto per iniezione) di Adjupanrix. La seconda dose sarà somministrata preferibilmente almeno tre settimane dopo la prima dose.

Bambini e adolescenti dai 36 mesi ai 18 anni di età

Il suo bambino riceverà due dosi (ciascuna 0,25 mL equivalente a mezza dose da adulto per iniezione) di Adjupanrix. La seconda dose sarà somministrata preferibilmente almeno tre settimane dopo la prima dose.

Il medico o l'infermiere le somministrerà Adjupanrix.

- Adjupanrix deve essere iniettato in un muscolo
- ciò sarà effettuato normalmente nella parte superiore del braccio.
- Le iniezioni doppie saranno somministrate in arti opposti.

Se ha ulteriori domande sull'uso di questo vaccino, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi con questo medicinale:

Reazioni allergiche

Le reazioni allergiche possono causare un pericoloso abbassamento della pressione sanguigna. Se questo non viene curato può provocare shock. Il medico è consapevole che questo può accadere e avrà un trattamento di emergenza pronto per l'uso.

Altri effetti indesiderati:

Effetti indesiderati che si sono verificati in adulti ≥ 18 anni di età

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

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

Comune: si può verificare in meno di 1 caso ogni 10 vaccinati

- Calore, prurito o lividi al sito di iniezione
- Sudorazione accentuata, brividi, sintomi simil-influenzali
- Gonfiore delle ghiandole del collo, delle ascelle o dell'inguine

Non comune: si può verificare in meno di 1 caso ogni 100 vaccinati

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

Effetti indesiderati che si sono verificati in bambini dai 6 a < 36 mesi di età

Molto comune: si può verificare in più di 1 caso ogni 10 dosi di vaccino

- Sintomi gastrointestinali (come diarrea e vomito)
- Perdita dell'appetito
- Sonnolenza
- Dolore al sito di iniezione
- Febbre
- Irritabilità/Nervosismo

Comune: si può verificare in meno di 1 caso ogni 10 dosi di vaccino

- Rossore, gonfiore al sito di iniezione

Non comune: si può verificare in meno di 1 caso ogni 100 dosi di vaccino

- Nodulo (duro), crosta, lividi ed eczema al sito di iniezione
- Gonfiore al viso
- Eruzione cutanea, incluse chiazze rossastre
- Orticaria

Effetti indesiderati che si sono verificati in bambini da 3 a < 6 anni di età

Molto comune: si può verificare in più di 1 caso ogni 10 dosi di vaccino

- Perdita dell'appetito
- Sonnolenza
- Dolore al sito di iniezione
- Irritabilità/Nervosismo

Comune: si può verificare in meno di 1 caso ogni 10 dosi di vaccino

- Sintomi gastrointestinali (come nausea, diarrea, vomito, dolore addominale)
- Febbre
- Rossore e gonfiore al sito di iniezione

Non comune: si può verificare in meno di 1 caso ogni 100 dosi di vaccino

- Mal di testa
- Eruzione cutanea
- Dolore ai muscoli
- Affaticamento
- Brividi
- Lividi e prurito al sito di iniezione

Effetti indesiderati che si sono verificati in bambini da 6 a < 18 anni di età

Molto comune: si può verificare in più di 1 caso ogni 10 dosi di vaccino

- Mal di testa
- Dolore ai muscoli
- Dolore alle articolazioni
- Dolore al sito di iniezione
- Affaticamento

Comune: si può verificare in meno di 1 caso ogni 10 dosi di vaccino

- Sintomi gastrointestinali (come nausea, diarrea, vomito, dolore addominale)
- Sudorazione eccessiva
- Febbre
- Rossore e gonfiore al sito di iniezione
- Brividi

Non comune: si può verificare in meno di 1 caso ogni 100 dosi di vaccino

- Perdita dell'appetito
- Irritabilità/Nervosismo
- Sonnolenza
- Intorpidimento
- Vertigini
- Sensazione di svenimento
- Agitazione
- Eruzione cutanea
- Ulcera cutanea
- Rigidità muscoloscheletrica
- Prurito al sito di iniezione
- Dolore ascellare

Nei bambini di età da 3 a 9 anni, sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati: lividi, brividi e sudorazione aumentata.

Gli effetti indesiderati sotto elencati si sono verificati con vaccino AS03 contenente H1N1. Possono verificarsi anche con Adjupanrix. Se questi effetti indesiderati si verificano consultate immediatamente il medico o infermiera/e:

- reazioni allergiche che possono causare un pericoloso abbassamento della pressione sanguigna. Se questo non viene curato può provocare shock. Il medico è consapevole che questo può accadere e avrà un trattamento di emergenza pronto per l'uso
- convulsioni
- reazioni generalizzate della pelle, inclusa orticaria

Gli effetti indesiderati elencati di seguito si sono verificati nei giorni o settimane successive alla vaccinazione con vaccini somministrati di routine ogni anno per prevenire l'influenza. Questi effetti

indesiderati si possono verificare con Adjupanrix. Se questi effetti indesiderati si verificano consulti immediatamente il medico o infermiera/e .

Molto rari: si può verificare in meno di 1 caso ogni 10.000 vaccinati

- Disturbi al cervello e nervi come infiammazione del sistema nervoso centrale (encefalomielite), infiammazione dei nervi (neurite) o un tipo di paralisi nota come Sindrome di Guillain-Barré
- Infiammazione dei vasi del sangue (vasculite). Può causare eruzioni cutanee, dolore alle articolazioni e problemi renali.

Rari: si può verificare in meno di 1 caso ogni 1000 vaccinati

- Grave dolore lancinante o pulsante lungo uno o più nervi
- Bassa conta piastrinica del sangue. Può causare ecchimosi o sanguinamento

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico , al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Adjupanrix

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

Prima di miscelare il vaccino:

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

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

Dopo aver miscelato il vaccino:

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

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Adjupanrix

- **Principio attivo:**

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) ceppo equivalente impiegato (NIBRG-14)
3,75 microgrammi** ogni dose da 0,5 mL

* propagato in uova

** espresso in microgrammi di emoagglutinina

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

- **Adiuvante:**

Il vaccino contiene un 'adiuvante' AS03. Questo adiuvante contiene squalene (10,69 milligrammi), DL- α -tocoferolo (11,86 milligrammi) e polisorbato 80 (4,86 milligrammi). Gli adiuvanti sono utilizzati per migliorare la risposta del corpo al vaccino.

- **Altri componenti:**

Gli altri componenti sono: polisorbato 80, octoxinolo-10, tiomersale, sodio cloruro (NaCl), sodio fosfato bibasico dodecaidrato ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$), potassio fosfato monobasico (KH_2PO_4), potassio cloruro (KCl), magnesio cloruro esaidrato ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$), acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Adjupanrix e contenuto della confezione

La sospensione è un liquido opalescente limpido incolore.

L'emulsione è un liquido lattiginoso omogeneo di colore da biancastro a giallastro.

Prima della somministrazione, i due componenti devono essere miscelati. Il vaccino miscelato è un'emulsione omogenea lattiginosa di colore da biancastro a giallastro.

Una confezione di Adjupanrix consiste in:

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart

Belgio

Per ulteriori informazioni su questo vaccino contatti il rappresentante locale del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

/ België /Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A./n.v.

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Тел. + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.

Tel: + 420 2 22 00 11 11

cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel.: + 3680088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Tlf.: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel: + 356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Tel: + 49 (0)89 360448701

produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV

Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti

Norge

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 371 80205045

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 (0)1 97075
at.info@gsk.com

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Sverige

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata una autorizzazione in “circostanze eccezionali”. Ciò significa che per motivi scientifici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione sul medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d’informazioni

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Adjupanrix 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 essere portati a temperatura ambiente (per un minimo di 15 minuti) ; 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 (comprese particelle di gomma provenienti dal tappo), non mescolare il vaccino.
2. Il vaccino si miscela prelevando con una siringa da 5 mL l'intero contenuto del flaconcino contenente l'adiuvante e aggiungendolo al flaconcino contenente l'antigene. Si raccomanda di inserire sulla siringa un ago 23-G. Tuttavia, nel caso in cui un ago di tale dimensioni non sia disponibile, è possibile utilizzare un ago 21-G. Il flaconcino contenente l'adiuvante deve essere mantenuto in posizione capovolta in modo da facilitare il prelevamento dell'intero contenuto.
3. Dopo aver aggiunto l'adiuvante all'antigene, la miscela deve essere ben agitata. Il vaccino miscelato è un'emulsione lattiginosa omogenea di colore da biancastro a giallastro. Nel caso che si osservino altre variazioni, non somministrare il vaccino.
4. Il volume del flaconcino di Adjupanrix dopo la miscelazione è di almeno 5 mL. Il vaccino deve essere somministrato secondo quanto raccomandato dalla posologia (vedere sezione 3 "Come le verrà somministrato Adjupanrix").
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 (comprese particelle di gomma provenienti dal tappo), non somministrare il vaccino.
6. Ogni dose di vaccino da 0,5 mL o 0,25 mL o da 0,125 mL viene prelevata con una siringa per iniezione con appropriata gradazione e somministrata per via intramuscolare. Si raccomanda di inserire sulla siringa un ago di diametro non maggiore di 23-G.
7. Dopo aver agitato, somministrare il vaccino entro 24 ore. Il vaccino miscelato può venire 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 essere portato a temperatura ambiente (per un minimo di 15 minuti) prima di ogni prelievo.

Il vaccino non deve essere somministrato per via intravascolare.

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