

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ambirix sospensione iniettabile in siringa preriempita  
Vaccino (adsorbito), antiepatite A (inattivato) ed antiepatite B (rDNA) (HAB)

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (1 ml) contiene:

virus dell'epatite A (inattivato) <sup>1,2</sup>	720 Unità ELISA
antigene di superficie dell'epatite B <sup>3,4</sup>	20 microgrammi

<sup>1</sup> Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)

<sup>2</sup> Adsorbito su alluminio idrossido idrato

0,05 milligrammi Al<sup>3+</sup>

<sup>3</sup> Prodotto su cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia ricombinante del DNA

<sup>4</sup> Adsorbito su alluminio fosfato

0,4 milligrammi Al<sup>3+</sup>

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Sospensione bianca torbida.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ambirix è indicato in bambini e adolescenti non immuni da 1 anno fino a 15 anni di età inclusi, per la protezione contro l'infezione da virus dell'epatite A e da epatite B.

La protezione contro l'infezione da epatite B non può essere ottenuta sino dopo la somministrazione della seconda dose (vedere paragrafo 5.1).

Pertanto:

- Ambirix deve essere usato solo qualora ci sia un rischio relativamente basso di infezione da epatite B durante il corso della vaccinazione.
- Si raccomanda di somministrare Ambirix secondo schemi tali da poter assicurare il completamento del corso di vaccinazione a due dosi.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

- Dosaggio

Si raccomanda una dose da 1,0 ml per soggetti da 1 anno fino a 15 anni di età inclusi.

- Schema di vaccinazione primario

Il ciclo standard di vaccinazione primario consiste in 2 dosi, la prima somministrata alla data stabilita e la seconda tra 6 e 12 mesi dopo la prima dose.

Il programma vaccinale raccomandato deve essere rispettato. Il ciclo di vaccinazione primario, una volta iniziato, deve essere completato con lo stesso vaccino.

#### - Dose di richiamo

In situazioni dove è consigliabile una dose di richiamo di vaccino anti-epatite A e/o anti-epatite B, può essere somministrato un vaccino monovalente o combinato. Non sono state valutate sicurezza ed immunogenicità di Ambirix qualora esso venga somministrato come dose di richiamo successivamente al corso delle due dosi primarie.

I titoli anticorpali dell'antigene di superficie del virus dell'epatite B (anti-HBs) e del virus dell'epatite A (anti-HAV) osservati dopo un ciclo di vaccinazione primario con Ambirix sono nel range di quanto osservato dopo vaccinazione con vaccini monovalenti per l'epatite A e B. Le linee guida generali per la vaccinazione booster possono quindi essere dedotte dall'esperienza con i vaccini monovalenti, come di seguito descritto.

Dati di persistenza anticorpale a lungo termine a seguito di vaccinazione con Ambirix sono attualmente disponibili fino a 15 anni dopo la vaccinazione (vedere paragrafo 5.1).

#### Epatite B

La necessità di una dose di richiamo di vaccino anti-epatite B in soggetti sani, che hanno ricevuto un ciclo di vaccinazione primario completo, non è stata stabilita; tuttavia alcuni programmi ufficiali di vaccinazione attualmente includono la raccomandazione per una dose di richiamo (booster) di vaccino anti-epatite B: tale raccomandazione deve essere seguita.

Per alcune categorie di soggetti a rischio di esposizione al virus dell'epatite B (HBV) (ad esempio pazienti sottoposti ad emodialisi o pazienti immunocompromessi) deve essere considerato un approccio cautelativo per assicurare che venga mantenuto un livello protettivo di anticorpi  $\geq 10$  mUI/ml.

#### Epatite A

Non è ancora stabilito se individui immunocompetenti che hanno risposto alla vaccinazione anti-epatite A richiedano dosi di richiamo, in quanto la memoria immunologica può assicurare una protezione in assenza di anticorpi rilevabili. Le linee guida per i richiami delle vaccinazioni si basano sul presupposto che, per assicurare una protezione, è richiesto un livello minimo di anticorpi.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Ambirix in bambini di età inferiore a 1 anno non sono state dimostrate. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Ambirix è indicato per iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide. Tuttavia, se preferito, nei soggetti molto piccoli può essere utilizzata la parte antero-laterale della coscia.

Eccezionalmente il vaccino può essere somministrato per via subcutanea in pazienti con trombocitopenia o disordini della coagulazione. Comunque, questa via di somministrazione può dare una risposta immunitaria al vaccino inferiore a quella ottimale (vedere paragrafo 4.4).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alla neomicina.

Ipersensibilità dopo una precedente somministrazione di vaccini antiepatite A e/o antiepatite B.

Come con altri vaccini, la somministrazione di Ambirix deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Come con tutti i vaccini iniettabili, in caso di rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino, devono essere sempre prontamente disponibili trattamento e assistenza medica adeguati.

Si può verificare sincope (svenimento) in seguito a, o anche prima di, qualsiasi vaccinazione soprattutto negli adolescenti 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.

E' possibile che alcuni soggetti possano essere nel periodo di post-esposizione all'infezione da virus di epatite A o di epatite B al momento della vaccinazione. Non è noto se Ambirix, in tali casi, possa prevenire l'epatite A e l'epatite B.

Il vaccino non previene l'infezione causata da altri agenti come epatite C ed epatite E ed altri agenti patogeni noti per infettare il fegato.

Ambirix non è raccomandato per la profilassi post-esposizione (esempio lesioni da punture di ago).

Nel caso sia richiesta una rapida protezione contro l'epatite B, si raccomanda un regime standard di tre dosi di vaccino combinato contenente 360 Unità ELISA di virus epatite A inattivato con formalina e 10 microgrammi di antigene di superficie ricombinante del virus dell'epatite B. Questo perché una maggiore proporzione di soggetti risulta protetta nell'intervallo tra la seconda e la terza delle tre dosi di vaccino combinato, rispetto ai soggetti hanno ricevuto una singola dose di Ambirix. Questa differenza non è più presente dopo la seconda dose di Ambirix (vedere paragrafo 5.1 per i tassi di sieroprotezione).

Si raccomanda che il regime di due dosi di Ambirix sia completato prima dell'inizio della attività sessuale.

Il vaccino non è stato studiato in pazienti con un sistema immunitario compromesso. In pazienti emodializzati e in pazienti con sistema immunitario compromesso, dopo un ciclo di vaccinazione primario, possono non essere raggiunti adeguati titoli anticorpali anti-HAV e anti-HBs.

L'inoculazione intradermica e la somministrazione intramuscolare nel gluteo devono essere evitate in quanto possono portare ad una risposta non ottimale al vaccino. Comunque, eccezionalmente, Ambirix può essere somministrato per via sottocutanea nei soggetti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, perché in tali soggetti può manifestarsi emorragia a seguito della somministrazione intramuscolare.

Ambirix non deve essere mai somministrato per via intravascolare.

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

#### Tracciabilità

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono disponibili dati relativi alla concomitante somministrazione di Ambirix con immunoglobuline specifiche per l'epatite A o per l'epatite B. Tuttavia, quando i vaccini monovalenti antiepatite A e antiepatite B sono stati somministrati in concomitanza con immunoglobuline specifiche, non è stato osservato alcun effetto sui tassi di sierconversione. La somministrazione concomitante di immunoglobuline può dar luogo a titoli anticorpali più bassi.

Quando Ambirix è stato somministrato contemporaneamente, ma con un'iniezione separata, a vaccini combinati contro difterite, tetano, pertosse acellulare, poliomielite inattivata ed *Haemophilus influenzae* di tipo b (DTPa-IPV+Hib) o con un vaccino combinato contro parotite-rosolia-morbillo nel secondo anno di vita, le risposte immunitarie a tutti gli antigeni sono state soddisfacenti (vedere paragrafo 5.1).

La somministrazione concomitante di Ambirix e vaccini diversi da quelli sopra elencati non è stata studiata. Si consiglia che Ambirix non venga somministrato in contemporanea ad altri vaccini se non strettamente necessario.

I vaccini somministrati in concomitanza devono essere sempre somministrati in siti di iniezione separati e preferibilmente in arti differenti.

Si prevede che in pazienti in trattamento con farmaci immunosoppressori o in pazienti affetti da immunodeficienza, sia possibile che non venga raggiunta una risposta adeguata.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### Gravidanza

Ambirix può essere usato durante la gravidanza solo quando chiaramente necessario, e i possibili vantaggi superano i potenziali rischi per il feto.

##### Allattamento

Ambirix deve essere usato durante l'allattamento al seno solo quando i possibili vantaggi superano i potenziali rischi.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

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

Ambirix non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### **Riassunto del profilo di sicurezza**

Studi clinici hanno implicato la somministrazione di 2.029 dosi di Ambirix a 1.027 soggetti di età compresa tra gli 1 e i 15 anni.

In due studi clinici di confronto condotti in soggetti di età tra gli 1 e i 15 anni, le incidenze dei sintomi locali e generali sollecitati dopo un regime a due dosi di Ambirix, erano globalmente simili a quelle riscontrate con il vaccino combinato a tre dosi contenente 360 Unità ELISA di HAV e 10 µg di HBsAg.

Le reazioni avverse più comunemente riportate dopo la somministrazione di Ambirix sono fatica e dolore che si sono verificate approssimativamente con una frequenza per dose rispettivamente del 50% e 30%.

## Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse locali e generali riportate a seguito della vaccinazione primaria con Ambirix sono state classificate in base alla frequenza.

Le reazioni avverse riportate sono elencate secondo le seguenti frequenze:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Molto raro	$< 1/10.000$

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante studi clinici con Ambirix:

- Dati derivati da studi clinici

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comuni: perdita di appetito

Disturbi psichiatrici

Molto comuni: irritabilità

Patologie del sistema nervoso:

Molto comuni: cefalea

Comuni: sonnolenza

Patologie gastrointestinali:

Comuni: sintomi gastrointestinali

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comuni: fatica, dolore e rossore al sito di iniezione

Comuni: febbre, gonfiore al sito di iniezione

In aggiunta, le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante studi clinici con altri vaccini combinati anti epatite-A e anti-epatite B di GlaxoSmithKline (somministrati secondo una schedula a 3 o 4 dosi)

Infezioni e infestazioni

Non comuni: infezione del tratto respiratorio superiore

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rari: linfadenopatia

Patologie del sistema nervoso

Non comuni: capogiro

Rari: parestesia

Patologie vascolari

Rari: ipotensione

Patologie gastrointestinali

Comuni: diarrea, nausea

Non comuni: vomito, dolore addominale\*

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Rari: prurito, rush

Molto rari: orticaria

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

Non comuni: mialgia

Rari: artralgia

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

Comuni: malessere, reazione al sito di iniezione

Rari: brividi, malattia simil-influenzale

\*riferito a reazioni avverse osservate in studi clinici condotti con la formulazione pediatrica

- Dati di post-marketing

Poiché questi eventi sono stati riportati spontaneamente non è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante la sorveglianza post-marketing a seguito della vaccinazione con Ambirix.

#### Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche comprese reazioni anafilattiche e reazioni anafilattoidi

#### Patologie del sistema nervoso

Sincope o risposte vasovagali all'iniezione, ipoestesia localizzata

A seguito dell'ampio impiego sia dei vaccini combinati GlaxoSmithKline anti-epatite A e anti-epatite B sia dei vaccini monovalenti anti-epatite A e/o anti-epatite B, le seguenti reazioni avverse sono state riportate in aggiunta.

#### Infezioni e infestazioni

Meningite

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Porpora trombocitopenica, trombocitopenia

#### Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche che comprendono una condizione simile alla malattia da siero, edema angioneurotico

#### Patologie del sistema nervoso

Sclerosi multipla, encefalite, encefalopatia, polineurite come la sindrome di Guillain-Barré (con paralisi ascendente), mielite, convulsioni, paralisi, paralisi facciale, neurite, neurite ottica, neuropatia

#### Patologie vascolari

Vasculite

#### Patologie epatobiliari

Esami alterati della funzionalità del fegato

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Eritema multifforme, lichen planus

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

Artrite, debolezza muscolare

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

Dolore immediato al sito di iniezione, sensazione di puntura di spillo e di bruciore

#### 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**

Durante la sorveglianza post-marketing sono stati riportati casi di sovradosaggio con vaccini combinati GlaxoSmithKline anti-epatite A e anti-epatite B. Le reazioni avverse riportate a seguito di sovradosaggio sono state simili a quelle riportate con la normale somministrazione del vaccino.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Classificazione Farmaco-Terapeutica: Vaccini, vaccini anti-epatite, codice ATC: J07BC20.

#### *Meccanismo d'azione*

Ambirix conferisce immunità contro le infezioni da HAV e HBV inclusi gli anticorpi specifici anti-HAV e anti-HBs.

#### *Studi clinici*

#### Risposta immunitaria post-vaccinazione primaria

In studi clinici su soggetti di 1 anno fino a 15 anni di età inclusi, le percentuali di sieropositività per gli anticorpi anti-HAV sono stati del 99,1% 1 mese dopo la prima dose e del 100% dopo la seconda dose, data dopo sei mesi (7° mese). Le percentuali di sieropositività per gli anticorpi anti-HBs sono state del 74,2% 1 mese dopo la prima dose e del 100% dopo la seconda dose, data dopo sei mesi (7° mese). Le percentuali di sieroprotezione anti-HBs (titolo  $\geq 10$  ml U/ml) a questo punto sono state del 37,4% e del 98,2% rispettivamente.

In uno studio clinico di confronto condotto tra soggetti dai 12 anni fino ai 15 anni di età compresi, 142 di essi hanno ricevuto due dosi di Ambirix mentre 147 hanno ricevuto le tre dosi standard (0, 1, 6 mesi) di vaccino combinato HAB. Quest'ultimo conteneva 360 Unità ELISA di virus epatite A inattivato con formalina e 10 microgrammi di antigene di superficie ricombinante del virus dell'epatite B. Per i 289 soggetti valutabili per l'immunogenicità, i tassi di sieroprotezione (SP nella tabella sotto) contro l'epatite B sono stati significativamente più elevati al secondo e al sesto mese con il vaccino a tre dosi rispetto ad Ambirix. La risposta immunitaria suscitata da Ambirix al mese 7 (ovvero dopo il completamento del ciclo di vaccinazione) non era inferiore a quella del vaccino a 3 dosi.

<b>Vaccino</b>	<b>Anti-HBs 2 Mesi SP (%)</b>	<b>Anti-HBS 6 Mesi SP (%)</b>	<b>Anti-HBS 7 Mesi SP (%)</b>
Ambirix	38	68,3	97,9
Vaccino HAB combinato (360/10)*	85,6	98,0	100

\* contenente 360 Unità ELISA di virus epatite A inattivato con formalina e 10 microgrammi di antigene di superficie ricombinante del virus dell'epatite B.

Nella tabella seguente sono presentate le risposte immunitarie ottenute un mese dopo il ciclo di vaccinazione completo (e cioè al 7° mese) in uno studio clinico di confronto in bambini di età compresa tra gli 1 e gli 11 anni. Vengono inoltre mostrati i risultati ottenuti nello studio di confronto

eseguito nei soggetti dai 12 ai 15 anni di età. In entrambi gli studi i soggetti hanno ricevuto la schedula a due dosi di Ambirix oppure il regime a tre dosi del vaccino combinato HAB (360/10) contenente 360 Unità ELISA di virus epatite A inattivato con formalina e 10 microgrammi di antigene di superficie ricombinante del virus dell'epatite B.

Età	Vaccino	Anti-HAV		Anti-HBs	
		N	S+ (%)	N	SP (%)
1-5 anni	Ambirix	98	100	98	98
	Vaccino HAB combinato (360/10)*	92	100	92	100
6-11 anni	Ambirix	103	100	103	99
	Vaccino HAB combinato (360/10)*	96	100	96	100
12-15 anni	Ambirix	142	100	142	97,9
	Vaccino HAB combinato (360/10)*	147	100	147	100

\* contenente 360 Unità ELISA di virus epatite A inattivato con formalina e 10 microgrammi di antigene di superficie ricombinante del virus dell'epatite B.

#### Risposta immunitaria dopo vaccinazione primaria utilizzando la schedula 0-12 mesi

In uno studio clinico, 102 soggetti tra i 12 e i 15 anni di età compresi, hanno ricevuto la seconda dose di Ambirix al 12° mese. Le percentuali di seropositività per l'anti-HAV risultavano del 99,0% e le percentuali di sieropositività per anti-HBs risultavano del 99,0% al 13° mese con percentuali di siero protezione del 97,0%.

#### Persistenza della risposta immunitaria

La persistenza delle risposte immunitarie è stata valutata nei bambini fino a 15 anni dopo la vaccinazione primaria con Ambirix ed è presentata nella Tabella seguente.

Anno dopo la prima dose di vaccino	Età alla vaccinazione primaria	Schedula (Mesi)	Anti-HAV	Anti-HBs
			S+ (%)	SP (%)
6	12-15 anni di età	0, 6	100	84,8
		0, 12	100	92,9
10	1-11 anni di età	0, 6	100	77,3
15	12-15 anni di età	0, 6	100	81,1

Dopo 15 anni dalla prima somministrazione in soggetti di età compresa tra i 12 e 15 anni la concentrazione degli anticorpi anti-HAV e anti-HB è paragonabile ai gruppi che hanno ricevuto Ambirix o un regime combinato di 3 dosi di vaccino HAB (360/10). Nel gruppo Ambirix, una dose "challenge" di un vaccino contro l'HBV è stata somministrata a un numero limitato di soggetti (n = 8) le cui concentrazioni di anticorpi anti-HBs sono diminuite a <10 mIU / ml e tutte hanno prodotto una risposta anamnestic.

#### Vaccinazioni concomitanti

Le risposte immunitarie si sono dimostrate soddisfacenti a tutti gli antigeni quando la prima dose di Ambirix è stata somministrata contemporaneamente a una dose di richiamo di un vaccino combinato contro difterite, tetano, pertosse acellulare, poliomielite inattivata ed *Haemophilus influenzae* di tipo b

(DTPa-IPV+Hib) o con la prima dose di un vaccino combinato contro parotite-rosolia-morbillo nel secondo anno di vita.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non pertinente.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici basati sugli studi di sicurezza generale non hanno evidenziato particolare rischio per l'uomo.

# **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili.

Per gli adiuvanti, vedere paragrafo 2.

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

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

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

1 ml di sospensione in una siringa preriempita (vetro tipo I) con tappo dello stantuffo (gomma butilica) e con cappuccio in gomma.

Il cappuccio e il tappo dello stantuffo della siringa sono prodotti con gomma sintetica.

Confezioni da 1, 10, 50 con o senza aghi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Durante la conservazione, si può osservare un fine deposito bianco ed un surnatante limpido.

Il vaccino deve essere risospeso prima dell'uso. Una volta ricreata la sospensione, il vaccino avrà un aspetto bianco velato uniforme.

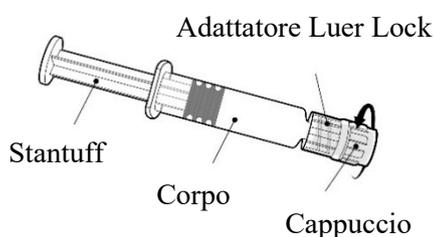
## **Preparazione della sospensione del vaccino per ottenere l'aspetto bianco velato uniforme**

Il vaccino viene risospeso seguendo i passaggi di seguito indicati.

1. Tenere la siringa in posizione verticale con la mano chiusa.
2. Agitare la siringa inclinando a testa in giù e viceversa.
3. Ripetere questa azione vigorosamente per almeno 15 secondi.
4. Controllare ancora il vaccino:
  - a. se il vaccino appare come una sospensione bianca velata uniforme, è pronto per l'uso - l'aspetto non dovrebbe essere chiaro.
  - b. se il vaccino non appare ancora come una sospensione bianca velata uniforme – agitare la siringa nuovamente a testa in giù e viceversa e poi di nuovo per almeno altri 15 secondi - poi ispezionare di nuovo.

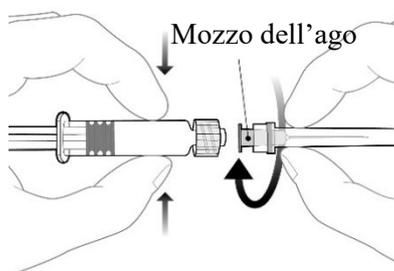
Il vaccino deve essere ispezionato visivamente per eventuali corpi estranei e / o cambiamento nell'aspetto fisico prima della somministrazione. Nel caso si osservi quanto sopra, non somministrare il vaccino.

### Istruzioni per la siringa pre-riempita



Tenere la siringa per il corpo, non per lo stantuffo.

Svitare il tappo della siringa ruotando in senso antiorario.



Per attaccare l'ago alla siringa, collegare delicatamente il mozzo dell'ago all'Adattatore Luer Lock e ruotare un quarto di giro in senso orario fino a quando se ne avverte il blocco.

Non estrarre lo stantuffo della siringa dal corpo. Se ciò accade, non somministrare il vaccino.

Smaltimento 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/1/02/224/001

EU/1/02/224/002

EU/1/02/224/003

EU/1/02/224/004

EU/1/02/224/005

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

Data della prima autorizzazione: 30 Agosto 2002

Data dell'ultimo rinnovo: 20 Luglio 2012

**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 DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B.     CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C.     ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D.     CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore dei principi attivi biologici

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Parc de la Noire Epine  
Avenue Fleming 20  
1300 Wavre  
Belgio

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut 89  
1330 Rixensart  
Belgio

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

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

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

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

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

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

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

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

Non pertinente

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

## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

**1 SIRINGA PRERIEMPITA SENZA AGO**

**1 SIRINGA PRERIEMPITA CON 1 AGO**

**10 SIRINGHE PRERIEMPITE SENZA AGHI**

**10 SIRINGHE PRERIEMPITE CON 10 AGHI**

**50 SIRINGHE PRERIEMPITE SENZA AGHI**

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ambirix sospensione iniettabile in siringa preriempita  
Vaccino (adsorbito) antiepatite A (inattivato) ed antiepatite B (rDNA) (HAB)

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (1 ml):  
virus dell'epatite A (inattivato)<sup>1,2</sup> 720 Unità ELISA  
Antigene di superficie dell'epatite B<sup>3,4</sup> 20 microgrammi

<sup>1</sup> Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)

<sup>2</sup> Adsorbito su alluminio idrossido idrato 0,05 milligrammi Al<sup>3+</sup>

<sup>3</sup> Prodotto su cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia ricombinante del DNA

<sup>4</sup> Adsorbito su alluminio fosfato 0,4 milligrammi Al<sup>3+</sup>

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro  
Acqua per preparazioni iniettabili

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile in siringa preriempita  
1 siringa preriempita  
1 dose (1ml)

1 siringa preriempita + 1 ago  
1 dose (1ml)

10 siringhe preriempite  
10 x 1 dose (1ml)

10 siringhe preriempite + 10 aghi  
10 x 1 dose (1ml)

50 siringhe preriempite  
50 x 1 dose (1 ml)

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

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso intramuscolare

Agitare bene prima dell'uso

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

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

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.: MM/AAAA

**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**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgio

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

EU/1/02/224/001 - confezione da 1 senza ago

EU/1/02/224/002 - confezione da 1 con 1 ago

EU/1/02/224/003 - confezione da 10 senza aghi

EU/1/02/224/004 - confezione da 10 con 10 aghi

EU/1/02/224/005 - confezione da 50 senza aghi

**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 MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI  
SIRINGA PRERIEMPITA**

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

Ambirix sospensione iniettabile  
Vaccino HAB  
IM

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

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

1 dose (1 ml)

**6. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Ambirix, sospensione iniettabile in siringa preriempita

Vaccino (adsorbito) antiepatite A (inattivato) ed antiepatite B (rDNA) (HAB)

**Legga attentamente questo foglio prima che lei/il bambino riceva il 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, all'infermiere o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei/il bambino. Non lo dia mai ad altri.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Questo foglio illustrativo è stato scritto supponendo che la persona che riceve il vaccino lo legga, ma questo vaccino può essere somministrato agli adolescenti e bambini quindi deve essere letto da lei per il suo bambino.

### Contenuto di questo foglio

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

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

Ambirix è un vaccino usato nei neonati, bambini e nelle persone giovani dall'età di 1 anno fino a 15 anni compresi. Esso è usato per prevenire due malattie: epatite A ed epatite B.

- **Epatite A:** l'infezione con il virus dell'epatite A può causare l'ingrossamento (infiammazione) del fegato. Il virus è di solito trasmesso tramite cibo o bevande che lo contengono. Tuttavia, esso è talvolta trasmesso in altri modi, come nuotando in acque contaminate da fognature o tramite altre persone infette. Il virus si trova nei fluidi del corpo quali feci, siero o saliva. I sintomi iniziano 3-6 settimane dopo l'infezione. Alcune persone possono manifestare malessere, avere febbre, indolenzimento e dolori. Dopo alcuni giorni esse possono sentirsi molto stanche, avere urine di colore scuro, feci di colore chiaro, la pelle o gli occhi giallastri (ittero). La gravità ed il tipo di sintomi possono variare. I bambini piccoli possono non avere tutti i sintomi. La maggior parte dei bambini si ristabilisce completamente ma la malattia è usualmente abbastanza grave da durare circa 1 mese.
- **Epatite B:** l'infezione con il virus dell'epatite B può causare l'ingrossamento (infiammazione) del fegato. Il virus è di solito trasmesso da un'altra persona infetta. Esso si trova nei fluidi dell'organismo come sangue, fluido seminale, secrezioni vaginali o saliva (sputo). I sintomi possono non essere visibili da 6 settimane fino a 6 mesi dopo aver contratto l'infezione. Non sempre le persone che sono state infettate sembrano o si sentono ammalate. Alcune persone possono manifestare malessere, avere febbre, indolenzimento e dolori. Tuttavia, in altre persone può manifestarsi una vera e propria malattia. Queste persone possono sentirsi molto stanche, avere urine di colore scuro, feci chiare, la pelle o gli occhi giallastri (ittero). Alcune persone possono richiedere l'ospedalizzazione.

La maggior parte degli adulti si ristabilisce pienamente dalla malattia, ma alcune persone (in particolare i bambini) che possono non mostrare sintomi, rimangono infetti. Essi vengono chiamati "portatori" dell'epatite B e nel corso della loro vita possono ancora contagiare altre persone. I portatori sono anche a rischio di problemi gravi del fegato, come processo cicatriziale (cirrosi) o tumore al fegato.

## **Come agisce Ambirix**

- Ambirix aiuta il corpo a produrre anticorpi contro queste malattie. Il vaccino non contiene virus vivi (vedere paragrafo 6 per il contenuto del vaccino) e pertanto non può quindi causare infezioni da epatite A o B.
- Come per tutti i vaccini, alcune persone rispondono meno bene rispetto ad altre.
- Ambirix non la può proteggere dalla malattia se lei è già stato infettato dal virus dell'epatite A o B.
- Ambirix può solo essere di aiuto per proteggerla dall'infezione dei virus dell'epatite A o B. Esso non può proteggere da altre infezioni che colpiscono il fegato – anche se queste infezioni possono avere segni simili a quelli causati dal virus dell'epatite A o B.

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

### **Ambirix non deve essere somministrato se:**

- lei è allergico ad Ambirix o agli altri componenti di questo vaccino (elencati al paragrafo 6). I segni di reazione allergica possono comprendere eritema pruriginoso della cute, respiro corto, gonfiore del volto o della lingua
- lei ha precedentemente avuto una reazione allergica con qualsiasi altro vaccino contro epatite A o B
- lei ha un'infezione grave con temperatura elevata. Il vaccino può essere somministrato dopo la sua guarigione. Un'infezione lieve come un raffreddore non comporta problemi, ma bisogna dirlo prima al medico.

Ambirix non deve essere somministrato se una delle condizioni sopra elencate si applica al suo caso. Se non è sicuro, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista prima di ricevere Ambirix.

### **Avvertenze e precauzioni:**

Informi il medico, l'infermiere o il farmacista prima di ricevere Ambirix se:

- ha bisogno di essere completamente protetto contro l'infezione da epatite A e B nei successivi 6 mesi – il medico potrebbe raccomandare un vaccino differente
- ha problemi di sanguinamento o di facile formazione di lividi - l'iniezione può essere somministrata per via sottocutanea invece che nel muscolo per ridurre la quantità di sanguinamento o lividi.
- ha problemi al sistema immunitario (ad esempio a causa di una malattia, un trattamento o dialisi) – il vaccino potrebbe non agire completamente. Questo significa che lei può non essere completamente protetto contro uno o entrambi i virus dell'epatite A e B. Il medico eseguirà gli esami del sangue per vedere se sono necessarie più iniezioni per aiutarla ad essere maggiormente protetto.
- è svenuto prima o durante una iniezione precedente – nel caso ciò si potrebbe verificare di nuovo. Si può verificare svenimento (soprattutto negli adolescenti) in seguito a, o anche prima di qualsiasi iniezione con ago.

Se una delle condizioni sopra elencate si applica al suo caso (o non ne è sicuro), informi il medico, l'infermiere o il farmacista prima di ricevere Ambirix.

### **Altri medicinali e Ambirix**

Informi il medico se lei sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale o vaccino. Questo include medicinali senza prescrizione medica o medicinali a base di erbe. Chieda al medico, all'infermiere o al farmacista se non ne è sicuro.

Se lei sta assumendo medicinali che influenzano la risposta immunitaria, può comunque ricevere Ambirix se si ritiene che sia necessario. Tuttavia, il vaccino potrebbe non agire completamente. Questo significa che potrebbe non essere protetto contro uno o entrambi i virus dell'epatite A e B. Il medico eseguirà gli esami del sangue per vedere se sono necessarie più iniezioni per aiutarla ad essere maggiormente protetto.

Può essere necessario somministrare Ambirix contemporaneamente ad altri vaccini per morbillo, parotite e rosolia, difterite, tetano, tosse convulsa (pertosse), poliomielite, *Haemophilus influenzae* di tipo b o alcuni tipi di trattamento per le infezioni da epatite chiamate "immunoglobuline". Il medico si assicurerà che i vaccini siano iniettati in differenti parti del corpo.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza o se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico, all'infermiere o al farmacista prima di ricevere questo vaccino. Ambirix non è solitamente somministrato alle donne in gravidanza o che stanno allattando al seno.

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

Lei potrebbe sentirsi stanco o avere capogiri dopo la somministrazione di Ambirix. Se questo accade, non guidi, non vada in bicicletta o non usi nessun tipo di strumento o macchinario.

### **Ambirix contiene neomicina e sodio**

Questo vaccino contiene neomicina (un antibiotico). Ambirix non deve essere somministrato se lei è allergico alla neomicina.

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

## **3. Come ricevere Ambirix**

### **Come viene fatta l'iniezione**

- Il medico o l'infermiere somministrerà Ambirix mediante iniezione intramuscolare. Di solito nella parte superiore del braccio.
- Essi avranno cura affinché Ambirix non venga mai somministrato in vena.
- Nei bambini molto piccoli, l'iniezione può essere effettuata nel muscolo della coscia.

### **Quante volte viene somministrato**

- Lei riceverà un totale di 2 iniezioni. Queste verranno somministrate in due visite separate.
- Le iniezioni verranno somministrate entro 12 mesi:
  - La prima iniezione nella data concordata con il medico.
  - La seconda iniezione – tra i 6 e i 12 mesi dopo la prima iniezione.

Il medico la consiglierà sulla possibile necessità di dosi aggiuntive e di future dosi di richiamo.

### **Se salta una dose**

- Se lei salta la seconda iniezione, parli con il medico per concordare un'altra visita al più presto.

- Assicurarsi di aver terminato il ciclo completo di due iniezioni. In caso contrario, potrebbe non essere protetto contro le malattie.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

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

##### **Effetti indesiderati gravi**

**Informi immediatamente il medico se nota uno dei seguenti effetti indesiderati gravi – potrebbe aver bisogno di un trattamento medico urgente:**

- Reazioni allergiche e anafilattiche – i segni possono includere una eruzione cutanea che può essere pruriginosa o con vescicole, gonfiore agli occhi o viso, difficoltà a respirare o a deglutire, una caduta improvvisa della pressione sanguigna e perdita di conoscenza.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati sopra descritti.

**Effetti indesiderati che si sono verificati durante gli studi clinici condotti con Ambirix sono i seguenti:**

**Molto comune:** (Questi possono verificarsi in più di 1 caso ogni 10 dosi di vaccino): mal di testa, perdita di appetito, sensazione di stanchezza o irritabilità, dolore e rossore nel punto in cui è stata fatta l'iniezione.

**Comune:** (Questi possono verificarsi fino a 1 caso ogni 10 dosi di vaccino): febbre, sonnolenza, problemi digestivi e di stomaco, gonfiore nel punto in cui è stata fatta l'iniezione.

**Ulteriori effetti indesiderati che sono stati riportati durante studi clinici con altri vaccini combinati antiepatite A e antiepatite B molto simili, includono:**

**Comune:** (Questi possono verificarsi fino a 1 caso ogni 10 dosi di vaccino): sensazione di malessere generale, diarrea, nausea, reazione nel punto in cui è stata fatta l'iniezione.

**Non comune:** (Questi possono verificarsi fino a 1 caso ogni 100 dosi di vaccino): capogiri, dolore allo stomaco, vomito, infezioni alle vie aeree superiori, dolore ai muscoli (mialgia).

**Raro:** (Questi possono verificarsi fino a 1 caso ogni 1000 dosi di vaccino): bassa pressione del sangue, dolore alle articolazioni (artralgia), prurito, eruzione cutanea, formicolio (parestesia), gonfiore delle ghiandole del collo, delle ascelle o delinguine (linfadenopatia), sintomi simil-influenzali, quali temperatura elevata, mal di gola, naso che cola, tosse e brividi.

**Molto raro:** (Questi possono verificarsi fino a 1 caso ogni 10.000 dosi di vaccino): orticaria.

Contatti il medico se si manifestano effetti indesiderati simili

**Gli effetti indesiderati che sono stati riportati durante un uso di routine di Ambirix sono i seguenti:** svenimento, insensibilità cutanea al dolore o al tatto (ipoestesia).

**Ulteriori effetti indesiderati che si sono verificati durante l'uso di routine di vaccini combinati o non combinati antiepatite A e antiepatite B molto simili, sono i seguenti:** sclerosi multipla, gonfiore del midollo spinale (mielite), esami alterati della funzionalità del fegato, gonfiore o infezione del cervello (encefalite), infiammazione di alcuni vasi sanguigni (vasculite), una malattia degenerativa del cervello (encefalopatia), gonfiore del viso, della bocca e della gola (edema angioneurotico), forte mal di testa con rigidità del collo e sensibilità alla luce (meningite), infiammazione temporanea dei nervi, che causa dolore, debolezza e paralisi alle braccia e gambe e che spesso progredisce al petto e al viso (sindrome di Guillain-Barré), convulsioni o accessi epilettici, infiammazione dei nervi (neurite),

malattia dei nervi degli occhi (neurite ottica), intorpidimento o debolezza delle braccia e delle gambe (neuropatia), dolore immediato al sito di iniezione, sensazione di puntura e di bruciore, paralisi, abbassamento delle palpebre e cedimento dei muscoli in un lato del viso (paralisi facciale), malattia che colpisce prevalentemente le articolazioni con dolore e gonfiore (artrite), debolezza muscolare, rigonfiamenti sulla pelle di colore viola o viola rossastro (lichen planus), eruzioni cutanee grave (eritema multiforme), diminuzione delle piastrine nel sangue, che aumenta il rischio di sanguinamento o di formazione di lividi (trombocitopenia), macchie color viola o rosso bruno visibili attraverso la pelle (porpora trombocitopenica).

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.<sup>\*</sup> Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Ambirix**

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

Non usi questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Il congelamento distrugge il vaccino. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

## **6. Altre informazioni**

### **Cosa contiene Ambirix :**

• I principi attivi sono:

- |  |                 |
|--|-----------------|
| - virus dell'epatite A (inattivato) <sup>1,2</sup>     | 720 Unità ELISA |
| - antigene di superficie dell'epatite B <sup>3,4</sup> | 20 microgrammi  |

<sup>1</sup> Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)

<sup>2</sup> Adsorbito su alluminio idrossido idrato 0,05 milligrammi Al<sup>3+</sup>

<sup>3</sup> Prodotto su cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia ricombinante del DNA

<sup>4</sup> Adsorbito su alluminio fosfato 0,4 milligrammi Al<sup>3+</sup>

• Gli altri eccipienti contenuti in Ambirix sono: sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.

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

Ambirix è un liquido bianco leggermente lattiginoso.

Ambirix è disponibile in siringhe preriempite da 1 dose con o senza aghi separati, confezioni da 1, 10 e 50.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**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 Ambirix, contatti il rappresentante locale del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

**België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV  
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 SA/NV  
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.: +36 80088309

**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**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +372 8002640

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 1 970 75-0  
at.info@gsk.com

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

Smith Kline & French Portuguesa - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline Biologicals SA

**România**

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 04 57741 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +371 80205045

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 (0)10 30 30 30

**Sverige**

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

**United Kingdom (Irlanda del Nord)**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +44 (0)800 221 441  
customercontactuk@gsk.com

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il:**

**Altre fonti di informazioni**

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Durante la conservazione, si può osservare un fine deposito bianco ed un surnatante limpido.

Il vaccino deve essere risospeso prima dell'uso. Una volta ricreata la sospensione, il vaccino avrà un aspetto bianco velato uniforme.

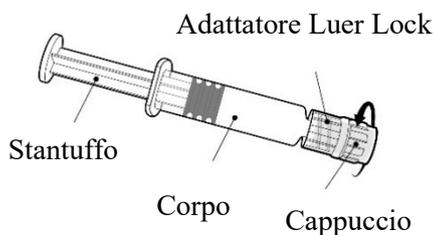
**Preparazione della sospensione del vaccino per ottenere l'aspetto bianco velato uniforme**

Il vaccino viene risospeso seguendo i passaggi di seguito indicati.

1. Tenere la siringa in posizione verticale con la mano chiusa.
2. Agitare la siringa inclinando a testa in giù e viceversa.
3. Ripetere questa azione vigorosamente per almeno 15 secondi.
4. Controllare ancora il vaccino:
  - a. se il vaccino appare come una sospensione bianca velata uniforme, è pronto per l'uso - l'aspetto non deve essere limpido.
  - b. se il vaccino non appare ancora come una sospensione bianca velata uniforme – agitare la siringa nuovamente a testa in giù e viceversa e poi di nuovo per almeno altri 15 secondi - poi ispezionare di nuovo.

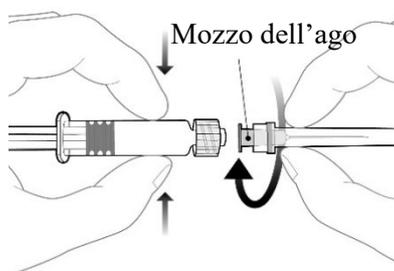
Il vaccino deve essere ispezionato visivamente per eventuali corpi estranei e / o cambiamento nell'aspetto fisico prima della somministrazione. Nel caso si osservi quanto sopra, non somministrare il vaccino.

### Istruzioni per la siringa pre-riempita



Tenere la siringa per il corpo, non per lo stantuffo.

Svitare il tappo della siringa ruotando in senso antiorario.



Per attaccare l'ago alla siringa, collegare delicatamente il mozzo dell'ago all'Adattatore Luer Lock e ruotare un quarto di giro in senso orario fino a quando se ne avverte il blocco.

Non estrarre lo stantuffo della siringa dal corpo. Se ciò accade, non somministrare il vaccino.

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