

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Medicinale non più autorizzato

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arepanrix sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile.  
Vaccino influenzale pandemico (H1N1)v (virione frazionato, inattivato, adiuvato)

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

\* propagato in uova

\*\* emoagglutinina

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

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

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

Eccipienti: il vaccino contiene 5 microgrammi di tiomersale.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile.

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

L'emulsione è un liquido biancastro omogeneo.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

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

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

Ed anche da:

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

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

#### Adulti di età dai 18 ai 60 anni:

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

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

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

#### Anziani (>60 anni)

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

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

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

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

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

#### Bambini dai 6 mesi ai 9 anni

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

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

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

#### Bambini di età inferiore ai 6 mesi

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

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

#### Metodo di somministrazione

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

Vedere paragrafo 4.4 per Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Arepanrix può essere somministrato in donne che allattano.

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

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

## 4.8 Effetti indesiderati

- Studi clinici

Le reazioni avverse riportate sono elencate secondo le seguenti frequenze.

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

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

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

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Non comune: linfadenopatia

Disturbi psichiatrici:

Non comune: insonnia

Patologie del sistema nervoso:

Molto comune: cefalea

Non comune: vertigini, parestesia

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non comune: vertigini

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comune: dispnea

Patologie gastrointestinali:

Comune: nausea, diarrea

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: sudorazione

Non comune: prurito, rash

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Molto comune: dolore alle articolazioni, dolori muscolari

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comune: dolore al sito di iniezione, affaticamento

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

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

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

## Adulti

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

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

## Bambini di 10-17 anni di età

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

## Bambini di 3-9 anni di età

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

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

ND= non disponibile

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

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

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

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

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

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

- Sorveglianza successiva alla commercializzazione (post-marketing)

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

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

#### Disturbi del sistema immunitario

Anafilassi, reazioni allergiche

#### Patologie del sistema nervoso

Convulsioni febbrili

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Angioedema, reazioni generalizzate della pelle, orticaria

#### Vaccini interpandemici trivalenti

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

#### Raro:

Nevralgia, trombocitopenia transitoria.

#### Molto raro:

Vasculite con coinvolgimento renale transitorio.

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



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

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino influenzale, codice ATC: J07BB02

Questo medicinale è stato autorizzato in uno schema cosiddetto “Approvazione condizionata”. Ciò significa che devono essere fornite ulteriori prove su questo medicinale. L’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) esaminerà regolarmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Adulti tra i 18 e i 60 anni**

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

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

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

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

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

#### **Anziani (> 60 anni)**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Bambini di età tra i 3 e i 9 anni

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

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

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

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

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

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

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

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

		100]			100]	0]	100]
Tasso di sieroconversione <sup>2</sup>	94,1% [71,3;99,9 ]	100% [80,5; 100]	100% [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4; 100]	100% [79,4;10 0]	100% [80,5; 100]
Fattore di sieroconversione <sup>3</sup>	44,4 [24,1;81,5 ]	221,9 [102,6; 480,2]	70,67 [51,91;96,20 ]	76,9 [55,7;106,1 ]	378,0 [282,0; 506,7]	53,8 [40,7;71 ,1]	409,1 [320,7; 521,9]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Informazioni dagli studi non-clinici:

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

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Flaconcino contenente la sospensione:*

Tiomersale  
Sodio cloruro (NaCl)  
Sodio fosfato bibasico (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)  
Potassio fosfato monobasico (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)  
Potassio cloruro (KCl)  
Acqua per preparazioni iniettabili

*Flaconcino contenente l'emulsione:*

Sodio cloruro (NaCl)  
Sodio fosfato bibasico (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)  
Potassio fosfato monobasico (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)  
Potassio cloruro (KCl)  
Acqua per preparazioni iniettabili

Per gli adiuvanti, vedere paragrafo 2.

## **6.2 Incompatibilità**

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

## **6.3 Periodo di validità**

12 mesi.

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

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

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

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

*Una confezione contiene:*

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

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

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

Arepanrix è costituito da due contenitori:

Sospensione: flaconcino multidose contenente l'antigene,

Emulsione: flaconcino multidose contenente l'adiuvante.

Prima della somministrazione, i due componenti devono essere miscelati.

Istruzioni per la miscelazione e la somministrazione del vaccino:

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



riscontri una qualsiasi di tali anomalie (compresa la presenza di particelle di gomma provenienti dal tappo), scartare il vaccino.

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

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

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

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

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

Data della prima autorizzazione: 23/03/2010

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

EU/1/10/624/001

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

**ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- C. OBBLIGHI SPECIFICI PER IL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

IB Biomedical Corporation of Quebec doing business as  
GlaxoSmithKline Biologicals North America  
2323 du parc Technologique Blvd.  
Saint-Foy, Quebec,  
Canada G1P 4R8

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 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

Arepanrix 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 per Arepanrix tenga in giusta considerazione il ceppo virale dichiarato ufficialmente pandemico.

**• CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- Il Richiedente/Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio concorderà con gli Stati Membri le misure per facilitare l'identificazione e la tracciabilità del vaccino pandemico A/H1N1 somministrato a ciascun paziente, in modo da minimizzare gli errori medici ed aiutare i pazienti ed i professionisti sanitari a riportare le reazioni avverse. Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve controllare per quanto riguarda il layout la possibile confusione con altri vaccini pandemici forniti in EU.
- Il Richiedente/Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio concorderà con gli Stati Membri meccanismi per consentire ai pazienti ed ai professionisti sanitari di avere un accesso continuo alle informazioni aggiornate riguardo Arepanrix.
- Il Richiedente/Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio concorderà con gli Stati Membri la fornitura di una comunicazione indirizzata ai professionisti sanitari che deve trattare i seguenti argomenti:
  - La modalità corretta per preparare il vaccino prima della somministrazione.
  - Gli eventi avversi che devono essere segnalati con priorità, cioè le reazioni avverse fatali e che comportano rischio di vita, le reazioni avverse inattese gravi, gli eventi avversi di particolare interesse (AESI).

- Gli elementi relativi ai dati minimi da trasmettere nei rapporti di sicurezza sul caso individuale, in modo da facilitare la valutazione e l'identificazione del vaccino somministrato a ciascun soggetto, compresi la denominazione di fantasia, il produttore del vaccino ed il numero del lotto.
- Come riportare le reazioni avverse, se è stato posto in essere uno specifico sistema di notifica.

- **ALTRE CONDIZIONI**

*Rilascio ufficiale dei lotti:* in conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/EC e successive modifiche, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

*Sistema di farmacovigilanza*

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve garantire che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 3,05 (datata settembre 2009) presentata nel Modulo 1.8.1 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima che il prodotto sia posto in commercio e per tutto il tempo in cui il medicinale commercializzato rimane in uso.

Presentazione dello PSUR durante la pandemia influenzale:

Durante una situazione pandemica, la frequenza della presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza secondo quanto specificato nell'articolo 24 del Regolamento (EC) No 726/2004, non sarà adeguata al monitoraggio della sicurezza di un vaccino pandemico per il quale sono attesi alti livelli di esposizione in un periodo di tempo molto breve: questa situazione richiede una rapida comunicazione delle informazioni di sicurezza che, in caso di pandemia, possono avere la maggior rilevanza nella valutazione del rapporto rischio/beneficio. Una rapida analisi di tutte le informazioni di sicurezza, alla luce dell'ampiezza dell'esposizione, sarà di fondamentale importanza per le decisioni regolatorie e per la protezione della popolazione da vaccinare. Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve presentare con cadenza mensile un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza semplificato, secondo la tempistica, con un formato ed un contenuto definiti nel documento "CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza Vaccine" (EMEA/359381/2009) ed ogni suo successivo aggiornamento.

*Piano di gestione del rischio*

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritte nel Piano di Farmacovigilanza, come concordato nella versione 4 (datata Gennaio 2010) del Piano di Gestione del Rischio (RMP, *Risk Management Plan*) incluso nel modulo 1.8.2 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP concordato con il CHMP.

**C. OBBLIGHI SPECIFICI PER IL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Il Richiedente/Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve completare entro i tempi stabiliti il seguente programma di studi, i cui risultati formeranno la base del riesame continuo del rapporto rischio/beneficio.

Area	Descrizione	Data di scadenza
Qualità	Il richiedente/Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si impegna a non rilasciare lotti preparati utilizzando una formulazione estesa/processo di	31-Gennaio-2010

	riempimento fino a quando i relativi dati validati siano stati presentati e approvati (RR#7Q5)	
Qualità	Il Richiedente/ Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si impegna a definire una diminuzione massima del 20% del contenuto di HA per la sostanza attiva e ad effettuare una revisione quando i dati per H1N1 saranno disponibili (Derivano da Q1 RR#13)	26-Febraio 2010
Clinica	Il richiedente/ Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si impegna a fornire report in forma abbreviata per lo studio seguente effettuato nei bambini Studio Q-Pan H1N1-003 (6 mesi-8 anni, definizione della dose  <ul style="list-style-type: none"> <li>- Report in forma abbreviata "post dose 1, prima scadenza"(dati immunologici, e sintomi sollecitati e non sollecitati, eventi avversi gravi (SAEs))</li> <li>- Report in forma abbreviata "post dose 2, prima e seconda scadenza "(dati immunologici, e sintomi sollecitati e non sollecitati, eventi avversi gravi (SAEs))</li> </ul>	05 Marzo 2010  04 Giugno 2010
Clinica	Il richiedente/ Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si impegna a fornire un report riassuntivo per il seguente studio eseguito in adulti: Studio Q-Pan H1N1-001 report riassuntivo post dose 1 e post dose 2(≥18 anni, definizione della dose, vaccino adiuvato verso non adiuvato)	30 Aprile 2010
Clinica	Il richiedente/ Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si impegna a fornire un report riassuntivo per il seguente studio eseguito in adulti: Studio Q-Pan H1N1-019 (18-60 anni, effetto TIV e co-somministrazione)  - rapporto riassuntivo post dose 3 (immunologia e sintomi sollecitati e non sollecitati, eventi avversi gravi (SAEs))	04 Giugno 2010
Clinica	Il richiedente/ Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si impegna a fornire un report riassuntivo per il seguente studio eseguito in bambini Studio Q-Pan H1N1-031 (9-17 anni, sicurezza e immunogenecità)  - rapporto riassuntivo post dose 1 & post dose 2 (immunologia e sintomi sollecitati e non sollecitati, eventi avversi gravi (SAEs))	04 Giugno 2010
Clinica	Il richiedente/ Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si impegna a fornire un report riassuntivo per il seguente studio eseguito in bambini Study Q-Pan H1N1-032 (2-5 mesi, sicurezza e immunogenecità)  - rapporto riassuntivo post dose 1 & post dose 2	08 Luglio 2010 (In relazione a arruolamento dei soggetti e disponibilità dei dati)

	(immunologia e sintomi sollecitati e non sollecitati, eventi avversi gravi ( SAEs))	
Farmacovigilanza	Il richiedente/ Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio dovrà realizzare uno studio di coorte prospettico e uno retrospettivo di sicurezza con Arepanrix, in almeno 9.000 pazientisecondo i protocolli depositati con il piano di gestione del rischio (Risk Management Plan)(RMP). I risultati ad interim e quelli finali saranno depositati la settimana successiva alla loro disponibilità.	Pianificazione temporale descritta nel RMP  <i>Coorte prospettica:</i> iniziata il 23.10.09; primi endpoints disponibili in Feb 2010 <i>Coorte retrospettiva:</i> deve essere iniziata in Feb 2010; analisi preliminare in aprile
Farmacovigilanza	Il richiedente/ Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si impegna a fornire i risultati di uno studio relativo al registro gravidanze condotto con Arepanrix	I risultati, incluse tutte le analisi preliminari, devono essere forniti nello PSUR (semplificato)
Farmacovigilanza	Il richiedente/ Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si impegna a portare a termine uno studio di "Effectiveness" con Arepanrix in corso e di fornire i risultati una settimana dopo che si siano resi disponibili	Risultati devono essere forniti una settimana dopo che si siano resi disponibili.  Studio iniziato nell'Ottobre 2009; Rapporto finale atteso nell'Aprile 2010
Farmacovigilanza	Il richiedente/ Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si impegna a supportare uno studio successivo all'autorizzazione in soggetti immunocompromessi (adulti con HIV) da condursi a cura del PCRN (Public Health Agency of Canada- Canadian Institutes of Health Research Influenza Research Network) e a fornire il risultato finale	Lo stato di aggiornamento ed I risultati disponibili, inclusa tutta l'analisi preliminare, deve essere fornita nello PSUR (semplificato)
Farmacovigilanza	Il richiedente/ Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si impegna a definire i meccanismi per analizzare prontamente i problemi che possano interessare il bilancio rischi-benefici del vaccino.  Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve fornire un inventario di tutti i database rilevanti, disponibili per essere impiegati al fine di analizzare prontamente problemi che interessino il bilancio rischio-beneficio del vaccino. Dovranno essere riportati i dettagli che riguardino i database ( Fonte dei dati, caratteristiche dei dati, analisi potenziali	Le caratteristiche e la validità di queste fonti viene concordata con EMEA entro un mese dalla decisione della commissione che rilascia l'autorizzazione all'immissione in commercio in modo da condurre studi aggiuntivi per la valutazione emergente del rischio-beneficio.

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

Medicinale non più autorizzato

**A. ETICHETTATURA**

Medicinale non più autorizzato



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO  
CONFEZIONE CONTENENTE 1 CONFEZIONE DI 50 FLACONCINI DI SOSPENSIONE E  
2 CONFEZIONI DI 25 FLACONCINI DI EMULSIONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Arepanrix sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile  
Vaccino influenzale pandemico (H1N1) (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/California/7/2009 (H1N1)v ceppo analogo (X-179A) 3,75 microgrammi\*

Adiuvante AS03 composto di squalene, DL- $\alpha$ -tocoferolo e polisorbato 80.

\* emoagglutinina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Tiomersale  
Sodio cloruro (NaCl)  
Sodio fosfato bibasico (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)  
Potassio fosfato monobasico (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)  
Potassio cloruro (KCl)  
Acqua per preparazioni iniettabili

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile

50 flaconcini: sospensione (antigene)  
50 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** da 0,5 ml di vaccino

**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 PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista 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/1/10/624/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO  
CONFEZIONE DA 50 FLACONCINI DI SOSPENSIONE (ANTIGENE)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sospensione per emulsione iniettabile per Arepanrix  
Vaccino influenzale pandemico (H1N1) (virione frazionato, inattivato, adiuvato)

**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/California/7/2009 (H1N1)v ceppo analogo (X-179A)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: Tiomersale, sodio cloruro, sodio fosfato bibasico, potassio fosfato monobasico, potassio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile di antigene  
50 flaconcini: sospensione  
2,5 ml per flaconcino.  
Dopo la miscelazione con l'emulsione 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 PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Sospensione da miscelarsi esclusivamente all'emulsione 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 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, Rixensart - Belgio

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

EU/1/10/624/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO  
CONFEZIONE DA 25 FLACONCINI DI EMULSIONE (ADIUVANTE)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Emulsione per emulsione iniettabile per Arepanrix

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

Contenuto: adiuvante AS03 composto di squalene (10,69 milligrammi), DL- $\alpha$ -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 iniettabile di adiuvante  
25 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 PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista 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 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, Rixensart - Belgio

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

EU/1/10/624/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**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 Arepanrix  
Vaccino influenzale pandemico  
A/California/7/2009 (H1N1)v ceppo analogo (X-179A)  
Uso intramuscolare

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Miscelare con l'emulsione di adiuvante prima dell'uso

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Dopo la miscelazione: impiegare entro 24 ore e non conservare a temperatura superiore a 25°C.  
Data e ora della miscelazione:

**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**

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



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

**FLACONCINO DI EMULSIONE**

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

Emulsione adiuvante per Arepanrix  
Uso intramuscolare

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Miscelare nella 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**

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

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

**Arepanrix sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile**  
Vaccino influenzale pandemico (H1N1) (virione frazionato, inattivato, adiuvato)

**Per informazioni più aggiornate consultare il sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.**

**Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo vaccino.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere/a.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico.

**Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Arepanrix e a che cosa serve
2. Prima di usare Arepanrix
3. Come usare Arepanrix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Arepanrix
6. Altre informazioni

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

Arepanrix è un vaccino per la prevenzione di una influenza pandemica.

L'influenza pandemica è un tipo di influenza che ricorre ogni qualche decennio e che si diffonde rapidamente nel mondo. I sintomi (segni) dell'influenza pandemica sono simili a quelli dell'influenza "comune" ma possono essere più gravi.

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

Come con tutti i vaccini, Arepanrix potrebbe non proteggere completamente tutte le persone che sono state vaccinate.

### **2. Prima di usare Arepanrix**

**Non prenda Arepanrix:**

- se ha avuto in precedenza una improvvisa reazione allergica pericolosa per la vita ad uno qualsiasi dei componenti di Arepanrix (essi sono elencati alla fine del foglio) oppure ad una qualsiasi delle sostanze che possono essere presenti in tracce, quali: proteine dell'uovo e del pollo, ovoalbumina, formaldeide 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 essere appropriato per lei ricevere il vaccino, assicurandosi che un trattamento medico adeguato sia immediatamente disponibile in caso di reazione allergica.

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

**Faccia particolare attenzione con Arepanrix:**

- se ha avuto una qualsiasi reazione allergica diversa da una reazione allergica improvvisa pericolosa per la vita ad uno qualsiasi degli ingredienti contenuti nel vaccino, al tiomersale, all'uovo e alle proteine del pollo, all'ovoalbumina, alla formaldeide o al sodio desossicolato (vedere paragrafo 6. Altre informazioni).
- 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 o l'infermiere/a la informerà in caso lei possa comunque essere vaccinato con Arepanrix.
- se ha una bassa risposta immunitaria (causata ad esempio da una terapia immunosoppressiva, cioè da trattamenti con corticosteroidi o chemioterapia per il tumore),
- se sta per sottoporsi ad esame del sangue alla ricerca di un'infezione causata da determinati virus. Nelle prime settimane dopo la vaccinazione con Arepanrix, i risultati di questi esami possono non essere corretti. Informi il medico che le ha prescritto tali esami che le è stato somministrato Arepanrix di recente.

In ciascuno di questi casi INFORMI IL MEDICO O L'INFERMIERE/A, in quanto la vaccinazione può non essere raccomandata o può essere necessario rimandarla.

Se il suo bambino riceve il vaccino, lei deve essere a conoscenza che gli effetti indesiderati possono essere più intensi dopo la seconda dose, in modo particolare la temperatura superiore ai 38°C. Pertanto si raccomanda di monitorare la temperatura e di adottare misure per abbassarla dopo la somministrazione di ciascuna dose (come ad esempio somministrare paracetamolo o altri medicinali che abbassano la febbre).

Informi il medico o l'infermiere/a se ha problemi di sanguinamento o le vengono facilmente dei lividi.

#### **Uso con altri medicinali**

Informi il medico o l'infermiere/a se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica o le sia stato somministrato recentemente un qualsiasi altro vaccino.

Arepanrix può essere somministrato contemporaneamente ad un vaccino influenzale stagionale privo di adiuvante.

Le persone che hanno ricevuto un vaccino influenzale stagionale che non contiene un adiuvante possono ricevere Arepanrix dopo un intervallo di almeno tre settimane.

Non c'è informazione sulla somministrazione di Arepanrix con altri vaccini e non ci sono informazioni sulla somministrazione del vaccino, con AS03 contenente HA derivato dal ceppo H1N1v prodotto utilizzando un processo differente, con qualsiasi altro vaccino se non il vaccino influenzale stagionale non adiuvato. Tuttavia, se questo non può essere evitato, i vaccini devono essere iniettati in arti diversi. In questi casi si deve essere consapevoli del fatto che gli effetti indesiderati possono essere più intensi.

#### **Gravidanza e allattamento**

Parli con il medico se lei è in gravidanza, pensa di esserlo, intende pianificare una gravidanza. Deve discutere con il medico se deve ricevere Arepanrix.

Il vaccino può essere usato durante l'allattamento.

#### **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.

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Arepanrix**

Questo vaccino contiene tiomersale come conservante ed è possibile che lei abbia una reazione allergica. Informi il medico se lei ha qualche allergia nota.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) e meno di 1 mmol di potassio (39 mg) per dose, quindi è essenzialmente senza sodio e senza potassio.

### **3. Come prendere Arepanrix**

Il medico o l'infermiere/a le somministrerà il vaccino in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

Il vaccino deve essere iniettato in un muscolo (normalmente nella parte superiore del braccio).

#### Adulti, compresi gli anziani e bambini dall'età di 10 anni in poi

Deve essere iniettata una dose (0,5 ml) del vaccino

Dati clinici con un vaccino con AS03 contenente HA derivato da un ceppo H1N1v prodotto utilizzando un processo differente suggeriscono che una singola dose può essere sufficiente.

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

#### Bambini dai 6 mesi ai 9 anni di età

Somministrare una dose di vaccino (0,25 ml).

Se viene somministrata una seconda dose da 0,25 ml questa dovrà essere somministrata almeno tre settimane dopo la prima dose.

#### Bambini di età inferiore ai 6 mesi

La vaccinazione non è attualmente raccomandata in questa fascia di età.

Quando Arepanrix viene somministrato come prima dose, si raccomanda che venga somministrato Arepanrix (e non un altro vaccino contro il ceppo H1N1) per il ciclo completo di vaccinazione.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

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

A seguito della vaccinazione possono verificarsi delle reazioni allergiche, che in rari casi comportano shock anafilattico. I medici sono consapevoli di questa possibilità e hanno a disposizione un trattamento di emergenza da utilizzare in questi casi.

La frequenza dei possibili effetti indesiderati elencati di seguito è definita utilizzando la seguente convenzione:

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

Comune (si possono verificare da 1 a 10 casi ogni 100 vaccinati)

Non comune (si possono verificare da 1 a 10 casi ogni 1.000 vaccinati)

Raro (si possono verificare da 1 a 10 casi ogni 10.000 vaccinati)

Molto raro (si può verificare in meno di un caso ogni 10.000 vaccinati)

Gli effetti indesiderati elencati di seguito si sono verificati con Arepanrix (H5N1) negli studi clinici in adulti, compresi gli anziani. In questi studi clinici la maggior parte degli effetti indesiderati erano di entità moderata e di breve durata. Gli effetti indesiderati sono generalmente simili a quelli dei vaccini per l'influenza stagionale.

Questi effetti indesiderati sono stati osservati con una frequenza simile negli studi clinici in soggetti adulti compresi gli anziani e in bambini tra i 10 e i 17 anni di età con un vaccino simile (H1N1), ad eccezione di rossore (non comune negli adulti e comune negli anziani) e febbre (non comune negli adulti e negli anziani). Sintomi gastrointestinali e brividi sono stati osservati con frequenza maggiore nei bambini tra i 10 e i 17 anni di età. In bambini dai 3 ai 9 anni di età che hanno ricevuto una prima metà dose per adulti di vaccino simile (H1N1) gli effetti collaterali erano simili comparati agli effetti

collaterali riportati dagli adulti, con l'eccezione dei brividi, sudorazione e sintomi gastro- intestinali che sono stati osservati ad un tasso più elevato in bambini dai 3 ai 9 anni di età. Inoltre, in bambini dai 3 ai 5 anni di età, sonnolenza, irritabilità e perdita di appetito sono stati riportati molto comunemente.

**Molto comune:**

- Dolore al sito di iniezione
- Mal di testa
- Stanchezza
- Muscoli doloranti, dolore alle articolazioni

**Comune:**

- Rossore e gonfiore al sito di iniezione
- Febbre
- Sudorazione
- Brividi
- Diarrea, senso di nausea

**Non comune:**

- Reazioni al sito di iniezione quali lividi, noduli duri, prurito, calore
- Gonfiore delle ghiandole delle ascelle
- Capogiri
- Stato di malessere generale
- Debolezza inusuale
- Sensazione di nausea, mal di stomaco, acidità di stomaco
- Incapacità a dormire
- Formicolio o intorpidimento delle mani o dei piedi
- Respiro corto
- Male al petto
- Prurito, eruzione cutanea
- Dolore alla schiena o al collo, rigidità muscolare, spasmi muscolari, dolore alle estremità quali le gambe o le mani.

In bambini di età compresa tra i 6 e i 35 mesi che hanno ricevuto metà della dose da adulto (0,25 ml) di un vaccino simile (H1N1), si sono verificate febbre e irritabilità più frequentemente rispetto ai bambini di età compresa tra i 3 e i 9 anni che hanno ricevuto metà della dose da adulto (0,25 ml) di un vaccino simile (H5N1)

Nei bambini con età compresa tra i 6 e i 35 mesi che hanno ricevuto due dosi da 0,25 ml (metà della dose per adulto) gli effetti indesiderati dopo la seconda dose erano più intensi, soprattutto la febbre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), che si è presentata molto comunemente.

Questi effetti indesiderati di solito scompaiono entro 1-2 giorni senza necessità di trattamento. Se essi persistono, CONSULTI IL MEDICO.

Gli effetti indesiderati di seguito elencati si sono verificati durante la sorveglianza post-marketing con un vaccino simile (H1N1). Questi effetti indesiderati possono presentarsi con Arepanrix.

- Reazioni allergiche che hanno comportato una pericolosa diminuzione della pressione del sangue, che, se non trattata, può portare a shock. I medici sono consapevoli di questa eventualità e per questi casi hanno a disposizione un trattamento di emergenza.
- Reazioni generalizzate della pelle comprese gonfiore al viso e orticaria.
- Convulsioni dovute a febbre

Gli effetti indesiderati di seguito elencati si sono verificati nei giorni o nelle settimane successivi alla vaccinazione con vaccini somministrati abitualmente ogni anno per prevenire l'influenza. Questi effetti indesiderati possono verificarsi con Arepanrix.

### **Raro**

- Dolore lancinante o pulsante lungo uno o più nervi
- Bassa conta delle piastrine del sangue che può risultare in ecchimosi o sanguinamento

### **Molto raro**

- Vasculite (infiammazione dei vasi del sangue che può causare eruzioni cutanee, dolore alle articolazioni e problemi renali)
- Disturbi neurologici come encefalomyelite (infiammazione del sistema nervoso centrale), neurite (infiammazione dei nervi) e un tipo di paralisi nota come Sindrome di Guillain-Barré

Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si verifica, informi il medico o l'infermiere/a immediatamente.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico.

## **5. Come conservare Arepanrix**

Tenere 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.

I medicinali non devono essere gettati 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. Altre informazioni**

### **Cosa contiene Arepanrix**

- **Principio attivo:**

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

A/California/7/2009 (H1N1)v-virus equivalente ceppo (X-179A) 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 per stimolare una risposta migliore. Questo adiuvante contiene squalene (10,69 milligrammi), DL- $\alpha$ -tocoferolo (11,86 milligrammi) e polisorbato 80 (4,86 milligrammi).

- **Altri ingredienti:**  
Gli altri ingredienti sono: tiomersale, sodio cloruro, sodio fosfato bibasico, potassio fosfato monobasico, potassio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili

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

Sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile.

La sospensione è una sospensione opalescente da translucido a biancastro che può sedimentare leggermente.

L'emulsione è un liquido biancastro omogeneo.

Prima della somministrazione, i due componenti devono essere miscelati. Il vaccino miscelato è un'emulsione biancastra.

Una confezione di Arepanrix 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 medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

#### **България**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

#### **Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36-1-2255300

#### **Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
gsk.czmail@gsk.com

#### **Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

#### **Denmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
[dk-info@gsk.com](mailto:dk-info@gsk.com)

#### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 69 38 100  
[nlinfo@gsk.com](mailto:nlinfo@gsk.com)

#### **Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel: + 49 (0)89 360448701  
produkt.info@gsk.com

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

#### **Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: +372 667 6900  
estonia@gsk.com

#### **Österreich**

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

#### **Ελλάδα**

#### **Polska**



GlaxoSmithKline A.E.B.E  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0) 800 00 12 12  
[grippeA@gsk.com](mailto:grippeA@gsk.com)

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: +354-530 3700

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 04 59 21 81 11

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 30 70 00

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel. +370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

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

**Portugal**

GlaxoSmithKline, Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
[FL.PT@gsk.com](mailto:FL.PT@gsk.com)

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) SRL  
Tel: + 40 (0)21 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
[repcia.sk@gsk.com](mailto:repcia.sk@gsk.com)

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

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

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)808 100 9997  
customercontactuk@gsk.com

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

Arepanrix è stato autorizzato in "Approvazione Condizionata".

Ciò significa che devono essere fornite ulteriori prove su questo medicinale.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) esaminerà regolarmente qualsiasi nuova informazione sul medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

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

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:

Arepanrix è costituito da due contenitori:

Sospensione: flaconcino multidose contenente l'antigene,  
Emulsione: flaconcino multidose contenente l'adiuvante.

Prima della somministrazione, i due componenti devono essere miscelati.

Istruzioni per la miscelazione e la somministrazione del vaccino:

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

Il 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.