

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER

Sospensione iniettabile

Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (virus intero, inattivato, preparato in coltura cellulare)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vaccino influenzale (virus intero inattivato) contenente antigene* di:
A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) 7,5 microgrammi**
per ciascuna dose da 0,5 ml

* prodotto in cellule Vero

** emoagglutinina

Questo vaccino è conforme alle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e alla decisione dell'Unione Europea (UE) per la pandemia.

Il vaccino è disponibile in un contenitore multidose (vedere paragrafo 6.5 per il numero delle dosi contenute in ciascun flaconcino).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Il vaccino è una sospensione di colore avorio, opalescente e traslucida.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La profilassi di una influenza è una situazione dichiarata ufficialmente come pandemica. Il vaccino contro l'influenza pandemica deve essere impiegato secondo le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e bambini a partire da 6 mesi di età:

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

Una seconda dose di vaccino deve essere somministrata dopo un intervallo di almeno 3 settimane.

Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere eseguita tramite iniezione intramuscolare nel muscolo deltoide o nella regione anterolaterale della coscia, a seconda della massa muscolare.

Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

4.3 Controindicazioni

Precedente reazione anafilattica (con pericolo di vita) al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a suoi residui (ad es. formaldeide, benzonasi, saccarosio).

Tuttavia, in caso di pandemia, può essere opportuno somministrare il vaccino a condizione che, in caso di necessità, siano immediatamente disponibili le attrezzature necessarie per la rianimazione.

Vedere paragrafo 4.4.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

- Sono state riportate reazioni di ipersensibilità, tra cui anafilassi, secondarie all'uso di un vaccino antinfluenzale H1N1 derivato da cellule Vero, composto da un virus intero, somministrato durante una pandemia. Tali reazioni si sono verificate sia in pazienti con anamnesi di allergie multiple sia in pazienti senza alcuna allergia nota.
- È necessario prestare attenzione in caso di somministrazione del vaccino a soggetti con ipersensibilità nota (reazioni diverse dall'anafilassi) al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti e a residui quali formaldeide, benzonasi o saccarosio.
- Come per tutti i vaccini iniettabili, devono sempre essere prontamente disponibili i trattamenti e la supervisione medica appropriata nel raro caso di comparsa di reazioni anafilattiche in seguito alla somministrazione del vaccino.
- Se la situazione di pandemia lo consente, l'immunizzazione deve essere rimandata nei pazienti con grave affezione febbrile o infezione acuta.
- PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER non deve essere somministrato per alcuna ragione per via endovenosa.
- Non esistono dati circa la somministrazione di PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER per via sottocutanea. Pertanto, gli operatori sanitari sono tenuti a valutare i benefici e i potenziali rischi legati alla somministrazione del vaccino nelle persone affette da trombocitopenia o qualsiasi disturbo emorragico che presenti controindicazione a iniezione intramuscolare, se non dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio relativamente a emorragia.
- Nei pazienti con immunosoppressione endogena o iatrogena la risposta anticorpale può essere insufficiente.
- Può non essere ottenuta una risposta immunitaria protettiva in tutti i vaccinati (vedere paragrafo 5.1).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

- PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER non deve essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini. Se tuttavia, la cosomministrazione con un altro vaccino è indispensabile, l'immunizzazione deve essere eseguita in arti differenti. Deve essere noto che le reazioni avverse possono essere potenziate.
- Non si deve somministrare immunoglobulina con PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER. Se risulta necessario fornire immediata protezione, PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER si può somministrare contemporaneamente come immunoglobulina normale o specifica. Le iniezioni di PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER e immunoglobulina si devono effettuare in arti separati.
- La risposta immunologica può essere ridotta se il paziente riceve un trattamento immunosoppressivo.

- Dopo la vaccinazione influenzale, sono stati osservati risultati falsi positivi in test sierologici condotti con il metodo ELISA per il rilevamento di anticorpi diretti contro i virus HIV-1, HCV e soprattutto HTLV-1. La tecnica di Western Blot non conferma questi risultati. Le transitorie reazioni false positive potrebbero essere dovute alla risposta IgM indotta dal vaccino.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Nelle sperimentazioni cliniche non è stata valutata la sicurezza di PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER durante la gravidanza e l'allattamento. I dati di donne vaccinate con diversi vaccini stagionali disattivati e senza adiuvante non suggeriscono malformazioni né tossicità fetale o neonatale.

Gli studi di tossicità sullo sviluppo e sulla riproduzione animale con i vaccini del ceppo H5N1 (A/Vietnam/1203/2004 e A/Indonesia/05/2005) non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la fertilità femminile, la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER può essere considerato durante la gravidanza, se si ritiene sia necessario, prendendo in considerazione le raccomandazioni ufficiali. PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER può essere usato nelle donne che allattano.

Gli operatori sanitari devono considerare con attenzione i potenziali rischi e benefici per ogni specifica paziente prima di somministrare PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER.

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

Alcuni effetti indesiderati indicati nel paragrafo 4.8, quali capogiri e vertigini, possono condizionare la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Adulti, persone più anziane e speciali gruppi di rischio

Le sperimentazioni cliniche sono state condotte con questo vaccino H5N1 (per maggiori informazioni sui vaccini H5N1 vedere paragrafo 5.1) su circa 3500 soggetti (fasce di età tra 18 e 59 anni e 60 anni e superiore) e su speciali gruppi di rischio di circa 300 soggetti ognuno, composti da soggetti immunocompromessi e pazienti affetti da malattie croniche.

Il profilo di sicurezza in soggetti immunocompromessi e pazienti affetti da malattie croniche è simile al profilo di sicurezza in soggetti sani adulti e più anziani.

Neonati, bambini e adolescenti

Bambini e adolescenti di età compresa tra 3 e 17 anni:

In uno studio clinico il vaccino H5N1 è stato somministrato a 300 adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni e a 153 bambini di età compresa tra 3 e 8 anni. L'incidenza e la natura dei sintomi dopo la prima e la seconda vaccinazione erano simili a quelli osservati in soggetti sani adulti e più anziani.

Neonati e bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi:

In uno studio clinico il vaccino H5N1 è stato somministrato a 36 neonati e bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla frequenza.

Riepilogo delle reazioni avverse

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

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

Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Adulti e persone più anziane:

Reazioni avverse (adulti e persone più anziane)		
Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termine MedDRA preferito	Frequenza
INFEZIONI E INFESTAZIONI	Rinofaringite	Comune
PATOLOGIE DEL SISTEMA EMOLINFOPOIETICO	Linfoadenopatia	Non comune
DISTURBI PSICHIATRICI	Insonnia	Non comune
PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO	Cefalea Capogiro Sonnolenza Disturbo sensoriale (parestesia, disestesia, disestesia orale, ipoestesia, disgeusia e sensazione di bruciore) Sincope	Molto comune Non comune Non comune Comune Non comune
PATOLOGIE DELL'OCCHIO	Congiuntivite Irritazione oculare	Non comune Non comune
PATOLOGIE DELL'ORECCHIO E DEL LABIRINTO	Vertigini Dolore auricolare Perdita improvvisa dell'udito	Comune Non comune Non comune
PATOLOGIE VASCOLARI	Ipotensione	Non comune
PATOLOGIE RESPIRATORIE, TORACICHE E MEDIASTINICHE	Dolore orofaringeo Tosse Dispnea Congestione nasale Rinorrea Gola secca	Comune Comune Non comune Non comune Non comune Non comune
PATOLOGIE GASTROINTESTINALI	Diarrea Vomito Nausea Dolore addominale Dispepsia	Comune Non comune Non comune Non comune Non comune
PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	Iperidrosi Prurito Eruzioni Orticaria	Comune Comune Non comune Non comune
PATOLOGIE DEL SISTEMA MUSCOLOSCHILETRICO E DEL TESSUTO CONNETTIVO	Artralgia Mialgia	Comune Comune

Reazioni avverse (adulti e persone più anziane)		
Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termine MedDRA preferito	Frequenza
PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE	Affaticamento	Molto comune
	Piressia	Comune
	Brividi	Comune
	Malessere	Comune
	Malattia simil-influenzale	Non comune
	Fastidio al torace	Non comune
	Reazioni in sede di iniezione	
	• Dolore in sede di iniezione	Molto comune
	• Indurimento in sede di iniezione	Comune
	• Eritema in sede di iniezione	Comune
	• Tumefazione in sede di iniezione	Comune
	• Emorragia in sede di iniezione	Non comune
	• Irritazione in sede di iniezione	Non comune
• Prurito in sede di iniezione	Non comune	
• Limitazione del movimento in sede di iniezione	Non comune	

Neonati, bambini e adolescenti:

Reazioni avverse (neonati, bambini e adolescenti)				
Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termine MedDRA preferito	Frequenza		
		6 - 35 mesi	3 - 8 anni	9 - 17 anni
INFEZIONI E INFESTAZIONI	Rinofaringite	Comune	Comune	Comune
DISTURBI DEL METABOLISMO E DELLA NUTRIZIONE	Appetito ridotto	Comune	Non comune	Non comune
DISTURBI PSICHIATRICI	Insomnia	-	-	Non comune
	Disturbo del sonno	Comune	-	-
PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO	Capogiro	-	-	Non comune
	Cefalea	-	Comune	Molto comune
	Pianto	Comune	-	-
	Sonnolenza	Molto comune	-	-
	Ipoestesia	-	-	Non comune
PATOLOGIE DELL'OCCHIO	Irritazione oculare	-	Non comune	-
PATOLOGIE DELL'ORECCHIO E DEL LABIRINTO	Vertigini	-	-	Non comune
PATOLOGIE RESPIRATORIE, TORACICHE E MEDIASTINICHE	Tosse	-	Non comune	Non comune
	Dolore orofaringeo	-	Comune	Comune
	Rinorrea	-	Non comune	Non comune
PATOLOGIE GASTROINTESTINALI	Dolore addominale	-	-	Comune
	Nausea	Comune	Comune	Comune
	Vomito	Comune	Comune	Comune
	Diarrea	Comune	Non comune	Non comune
PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	Iperidrosi	Comune	Non comune	Comune
	Prurito	-	-	Non comune
PATOLOGIE DEL SISTEMA MUSCOLOSCHIELETTRICO E DEL TESSUTO CONNETTIVO	Artralgia	-	Comune	Comune
	Mialgia	-	Comune	Comune
	Dolore agli arti	-	-	Non comune

Reazioni avverse (neonati, bambini e adolescenti)				
Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termini MedDRA preferito	Frequenza		
		6 - 35 mesi	3 - 8 anni	9 - 17 anni
PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE	Dolore in sede di iniezione	Molto comune	Molto comune	Molto comune
	Indurimento in sede di iniezione	Comune	Comune	Comune
	Eritema in sede di iniezione	Comune	Comune	Comune
	Tumefazione in sede di iniezione	Comune	Comune	Comune
	Emorragia in sede di iniezione	Comune	Comune	Non comune
	Prurito in sede di iniezione	-	Non comune	Non comune
	Dolore ascellare	-	Non comune	Non comune
	Affaticamento	-	Comune	Comune
	Piressia	Molto comune	Comune	Non comune
	Brividi	-	-	Comune
	Irritabilità	Molto comune	-	-
	Malessere	-	Comune	Comune
	Sensazione di freddo	-	Non comune	Non comune

Sorveglianza postmarketing

Per PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER non sono attualmente disponibili dati relativi alla sorveglianza postmarketing.

Effetti per classe:

A seguito della sorveglianza postmarketing con il vaccino H1N1 derivato da cellule Vero, composto da un virus intero, sono state segnalate le seguenti reazioni avverse (le frequenze di tali reazioni avverse non sono note e non possono essere stimate dai dati noti):

Disturbi del sistema immunitario: reazione anafilattica, ipersensibilità

Patologie del sistema nervoso: convulsione

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: angioedema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: dolore agli arti

Vaccini influenzali stagionali trivalenti

Le reazioni avverse gravi seguenti sono state riportate dalla sorveglianza postmarketing su vaccini inter pandemici trivalenti coltivati su uova:

Non comuni: reazioni cutanee generalizzate

Rare: nevralgia, trombocitopenia transitoria

Molto rare: vasculite con transitorio coinvolgimento renale. Disturbi neurologici, come encefalomielite, neurite e sindrome di Guillain Barré

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini influenzali, codice ATC J07BB01

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER è stato autorizzato in ‘circostanze eccezionali’. Ciò significa che per motivi scientifici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L’Agenzia europea dei medicinali (EMA) esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile sul medicinale e questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

Questo paragrafo descrive l’esperienza clinica ottenuta con vaccini mock-up dopo somministrazione di due dosi.

I vaccini mock-up contengono antigeni influenzali differenti da quelli presenti nei virus influenzali attualmente disponibili. Tali antigeni possono essere considerati antigeni “nuovi” e con essi è possibile simulare una situazione nella quale la popolazione target per la vaccinazione è immunologicamente naive. I dati ottenuti con un vaccino mock-up saranno di sostegno alla strategia di vaccinazione che verosimilmente sarà applicata: i dati clinici di immunogenicità, sicurezza e reattogenicità ottenuti con i vaccini mock-up sono rilevanti per i vaccini pandemici.

Adulti, persone più anziane e speciali gruppi di rischio

Risposta immunitaria al ceppo pandemico contenuto in PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER (A/Vietnam/1203/2004)

Tre studi clinici hanno valutato l’immunogenicità di PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER (ceppo A/Vietnam/1203/2004) in adulti di età compresa tra 18 e 59 anni (N=961) e in soggetti più anziani di età superiore ai 60 anni (N=391), seguendo uno schema di somministrazione di 0, 21 giorni. Inoltre l’immunogenicità è stata valutata in uno studio di fase 3 in gruppi a rischio specifico composti da soggetti immunocompromessi (N=122) e pazienti affetti malattie croniche (N=123) seguendo uno schema di somministrazione di 0, 21 giorni.

Immunogenicità in adulti con età compresa tra 18 e 59 anni (N=961) e in soggetti di età uguale o superiore a 60 anni (N=391)

In seguito a vaccinazione primaria, il tasso di sieroprotezione, il tasso di sieroconversione e il fattore di sieroconversione degli anticorpi anti-HA, determinati tramite emolisi radiale singola (SRH), in soggetti adulti di età compresa tra 18 e 59 anni e in soggetti più anziani di età superiore ai 60 anni, sono stati i seguenti:

Test SRH	18-59 anni 21 giorni dopo		60 anni e oltre 21 giorni dopo	
	Prima dose	Seconda dose	Prima dose	Seconda dose
Tasso di sieroprotezione*	53,2%	66,8%	47,7%	59,0%
Tasso di sieroconversione*	39,8%	53,7%	41,9%	52,2%
Fattore di sieroconversione***	2,5	3,4	2,7	3,5

* Area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ (con campione basale negativo) o aumento del 50% nell’area SRH con campione basale $> 4 \text{ mm}^2$

*** aumento delle medie geometriche

In seguito a vaccinazione primaria, il tasso di soggetti con titoli di anticorpi neutralizzanti ≥ 20 , il tasso di sieroconversione e il fattore di sieroconversione determinati mediante microneutralizzazione (MN), in soggetti adulti di età compresa tra 18 e 59 anni e in soggetti più anziani di età superiore ai 60 anni, sono stati i seguenti:

Test di microneutralizzazione	18-59 anni 21 giorni dopo		60 anni e oltre 21 giorni dopo	
	Prima dose	Seconda dose	Prima dose	Seconda dose
Tasso di sieroneutralizzazione*	44,4%	69,7%	51,9%	69,2%
Tasso di sieroconversione**	32,7%	56,0%	13,3%	23,9%
Fattore di sieroconversione***	3,0	4,5	2,0	2,6

* titolo MN ≥ 20

** aumento ≥ 4 volte nel titolo MN

*** aumento delle medie geometriche

Immunogenicità in soggetti immunocompromessi (N=122) e in pazienti affetti da malattie croniche (N=123)

In seguito a vaccinazione il tasso di soggetti con titoli di anticorpi neutralizzanti ≥ 20 , il tasso di sieroconversione e il fattore di sieroconversione determinati mediante microneutralizzazione (MN) in soggetti immunocompromessi e in pazienti affetti da malattie croniche erano i seguenti:

Saggio di microneutralizzazione	Soggetti immunocompromessi 21 giorni dopo		Pazienti affetti da malattie croniche 21 giorni dopo	
	Prima dose	Seconda dose	Prima dose	Seconda dose
Tasso di sieroneutralizzazione*	24,8%	41,5%	44,3%	64,2%
Tasso di sieroconversione**	9,1%	32,2%	17,2%	35,0%
Fattore di sieroconversione***	1,6	2,5	2,3	3,0

* titolo MN ≥ 20

** aumento ≥ 4 volte nel titolo MN

*** aumento delle medie geometriche

Persistenza anticorpale

La persistenza anticorpale dopo vaccinazione con una formulazione di PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER (ceppo A/Vietnam/1203/2004) senza adiuvante da 7,5 μg è stata valutata in uno studio clinico su adulti con età compresa tra 18 e 59 anni e in soggetti con età uguale o superiore a 60 anni a 6 mesi, 12 - 15 mesi e 24 mesi dall'inizio della serie di vaccinazioni primarie. I risultati indicano una riduzione totale dei livelli anticorpali nel tempo.

Tasso di sieroprotezione* sieroneutralizzazione**	Soggetti con età compresa tra 18 e 59 anni		Soggetti con età uguale o superiore a 60 anni	
	Saggio SRH	Saggio MN	Saggio SRH	Saggio MN
Mese 6	23,9%	35,0%	26,7%	40,5%
Mese 12-15	20,7%	34,2%	18,9%	36,2%
Mese 24	22,4%	18,4%	12,3%	22,8%

* Area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Titolo MN ≥ 20

Risposta immunitaria cross-reattiva ai ceppi H5N1 correlati

In uno studio di fase 3 su soggetti adulti (N=270) e più anziani (N=272) in seguito a vaccinazione con il vaccino del ceppo A/Vietnam/1203/2004, il tasso di soggetti con anticorpi cross-neutralizzanti, determinati mediante microneutralizzazione (titolo ≥ 20) è stato il seguente:

Testati rispetto a	Soggetti con età compresa tra 18 e 59 anni		Soggetti con età uguale o superiore a 60 anni	
	Giorno 42 ^a	Giorno 180	Giorno 42 ^a	Giorno 180
Tasso di sieroneutralizzazione*	35,1%	14,4%	54,8%	28,0%
* Titolo MN ≥ 20				
^a 21 giorni dopo la seconda dose				

Vaccinazioni di richiamo eterologhe

In tre studi clinici è stata somministrata una vaccinazione di richiamo con 7,5 μg di un ceppo di vaccino A/Indonesia/05/2005 eterologo in una finestra temporale di 12 - 24 mesi dopo la vaccinazione primaria con due dosi di vaccino ceppo A/Vietnam/1203/2004 a soggetti adulti con età compresa tra 18 e 59 anni e persone più anziane di età uguale o superiore a 60 anni. Una vaccinazione di richiamo eterologa a 12 - 24 mesi è stata somministrata anche a soggetti immunocompromessi e pazienti con malattie croniche.

I tassi di sieroneutralizzazione (titolo MN ≥ 20) 21 giorni dopo la vaccinazione di richiamo a 12 - 24 mesi con una dose di 7,5 μg di vaccino, ceppo A/Indonesia/05/2005, rispetto i ceppi omologhi ed eterologhi erano i seguenti:

Tasso di sieroneutralizzazione* testato rispetto	Soggetti con età compresa tra 18 e 59 anni		Soggetti con età uguale o superiore a 60 anni	
	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
richiamo a 12 - 24 mesi	89,8%	86,9%	82,9%	75,3%
* Titolo MN ≥ 20				

Tasso di sieroneutralizzazione* testato rispetto	Soggetti immunocompromessi		Pazienti con malattie croniche	
	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
richiamo a 12 - 24 mesi	71,6%	65,7%	77,5%	70,8%
* Titolo MN ≥ 20				

Neonati, bambini e adolescenti

Risposta immunitaria ad A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)

L'immunogenicità del vaccino ceppo A/Vietnam/1203/2004 è stata valutata in uno studio clinico in bambini e adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni (N=288), in bambini di età compresa tra 3 e 8 anni (N=146) e in neonati e bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi (N=33) seguendo uno schema di somministrazione di 0, 21 giorni.

In seguito a vaccinazione, il tasso di sieroprotezione, il tasso di sieroconversione e il fattore di sieroconversione degli anticorpi anti-HA, determinati tramite emolisi radiale singola (SRH), in neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 6 mesi e 17 anni, sono stati i seguenti:

Test SRH	9 - 17 anni		3 - 8 anni		6 - 35 mesi	
	21 giorni dopo		21 giorni dopo		21 giorni dopo	
	Prima dose	Seconda dose	Prima dose	Seconda dose	Prima dose	Seconda dose
Tasso di sieroprotezione*	63,8%	75,1%	46,1%	75,4%	13,8%	63,0%
Tasso di sieroconversione**	48,4%	63,5%	43,3%	78,3%	13,8%	77,8%
Fattore di sieroconversione***	3,3	4,7	2,9	5,9	1,4	4,6
* area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$						
** area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ con campione al basale negativo o aumento del 50% nell'area SRH con campione basale $> 4 \text{ mm}^2$						
*** aumento delle medie geometriche						

In seguito a vaccinazione, il tasso di soggetti con titoli di anticorpi neutralizzanti ≥ 20 , il tasso di sieroneutralizzazione e il fattore di sieroneutralizzazione determinati tramite microneutralizzazione (MN), in neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 6 mesi e 17 anni, sono stati i seguenti:

Test di microneutralizzazione	9 - 17 anni		3 - 8 anni		6 - 35 mesi	
	21 giorni dopo		21 giorni dopo		21 giorni dopo	
	Prima dose	Seconda dose	Prima dose	Seconda dose	Prima dose	Seconda dose
Tasso di sieroneutralizzazione*	52,6%	85,4%	17,1%	72,9%	3,0%	68,8%
Tasso di sieroneutralizzazione**	9,1%	31,8%	16,4%	72,2%	9,1%	65,6%
Fattore di sieroneutralizzazione***	1,6	3,1	2,1	6,3	1,4	6,8

* titolo MN ≥ 20

** aumento ≥ 4 volte nel titolo MN

*** aumento delle medie geometriche

Vaccinazioni di richiamo eterologhe

Una vaccinazione di richiamo eterologa con 7,5 μg di formulazione non adiuvata di vaccino ceppo A/Indonesia/05/2005 è stata somministrata 12 mesi dopo una vaccinazione primaria con due dosi di vaccino ceppo A/Vietnam/1203/2004 a bambini e adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni (N=196), a bambini di età compresa tra 3 e 8 anni (N=79) e a neonati e bambini di età compresa tra 6 mesi e 35 mesi (N=25).

I tassi di sieroprotezione (area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$) 21 giorni dopo una vaccinazione di richiamo a 12 mesi con una dose di 7,5 μg di vaccino ceppo A/Indonesia/05/2005 rispetto ai ceppi omologhi ed eterologhi erano i seguenti:

Tasso di sieroprotezione*	9 - 17 anni		3 - 8 anni		6 - 35 mesi	
	Testato rispetto A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
Richiamo a 12 mesi	81,6%	86,2%	87,5%	86,1%	96,0%	96,0%

* area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

I tassi di sieroneutralizzazione (titolo MN ≥ 20) 21 giorni dopo una vaccinazione di richiamo con una dose di 7,5 μg di vaccino ceppo A/Indonesia/05/2005 rispetto ai ceppi omologhi ed eterologhi erano i seguenti:

Tasso di sieroneutralizzazione* e*	9 - 17 anni		3 - 8 anni		6 - 35 mesi	
	Testato rispetto A/Vietnam	A/Indonesi	A/Vietnam	A/Indonesi	A/Vietnam	A/Indonesi
	m	a	m	a	m	a
Richiamo a 12 mesi	94,1%	93,1%	94,7%	97,2%	100,0%	100,0%

* titolo MN ≥ 20

Informazioni di studi non clinici

L'efficacia protettiva di PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER per morbilità e mortalità indotta dall'infezione con dosi letali di virus H5N1 di influenza aviaria altamente patogenico è stata valutata a livello non-clinico, utilizzando il furetto come modello di inoculazione. Sono stati condotti due studi che utilizzavano il vaccino H5N1 A/Vietnam/1203/2004 o A/Indonesia/05/2005.

In uno studio, sedici furetti sono stati suddivisi in due coorti e vaccinati ai giorni 0 e 21 con 7,5 μg di vaccino A/Vietnam/1203/2004 o simulazione di vaccino. Tutti i furetti sono stati inoculati per via intranasale al giorno 35 con un'alta dose di ceppo virale H5N1 ad alta virulenza A/Vietnam/1203/2004 e monitorati per 14 giorni. I furetti vaccinati con la dose da 7,5 μg del vaccino A/Vietnam/1203/2004 hanno mostrato un alto tasso di sieroneutralizzazione. Il vaccino A/Vietnam/1203/2004 ha fornito protezione da inoculazione di omologo, così come evidenziato dalla totale sopravvivenza, dalla perdita di peso ridotta, dall'aumento meno pronunciato e meno duraturo della temperatura, dalla riduzione meno marcata della conta dei linfociti e dalla riduzione

di infiammazione e necrosi cerebrale e del bulbo olfattivo nelle coorti vaccinate rispetto agli animali del controllo. Tutti gli animali del controllo sono deceduti in seguito all'infezione.

In un secondo studio, sessantasei furetti sono stati suddivisi in 6 coorti di 11 furetti ciascuna e immunizzati ai giorni 0 e 21 con 3,75 µg o 7,5 µg di vaccino Indonesia o simulazione di vaccino. I furetti sono stati inoculati per via intranasale al giorno 35 con un'alta dose di virus A/Indonesia/05/2005 H5N1 clade 2 o virus A/Vietnam/1203/2004 H5N1 clade 1 e monitorati per 14 giorni. Il vaccino A/Indonesia/05/2005 si è dimostrato efficace mostrando il 100% di sopravvivenza, incidenza ridotta di febbre, minore perdita di peso, riduzione della carica virale e delle modifiche ematologiche (leucopenia e linfopenia) nelle coorti vaccinate in seguito a inoculazione di omologo. Analogamente, il vaccino A/Indonesia/05/2005 è risultato efficace rispetto a inoculazione di eterologo, mostrando una sopravvivenza dipendente dalla dose di vaccino nelle coorti vaccinate, rispetto alla coorte del controllo. Così come l'inoculazione di omologo, la vaccinazione per inoculazione di eterologo ha ridotto la carica virale e le modifiche ematologiche (leucopenia) associate a infezione da influenza aviaria ad alta patogenicità.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi non clinici hanno mostrato alterazioni minori negli enzimi epatici e nei livelli di calcio in uno studio sulla tossicità con dosi ripetute nei ratti. Ad oggi negli studi clinici su soggetti umani non sono state osservate alterazioni clinicamente significative negli enzimi epatici e nei livelli di calcio.

Gli studi di tossicità sullo sviluppo e sulla riproduzione animale non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la fertilità femminile, la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo postnatale. Negli studi di tossicità sullo sviluppo e sulla riproduzione non è stata studiata la fertilità maschile, tuttavia gli studi sulla tossicità con dosi ripetute non indicano variazioni dei tessuti del tratto riproduttivo maschile correlate a qualsiasi vaccino.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Trometamolo
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

1 anno

Dopo l'apertura, il medicinale deve essere usato immediatamente. Tuttavia, la stabilità in uso chimica e fisica è stata dimostrata per 3 ore a temperatura ambiente.

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 da 20 flaconcini multidose (vetro di tipo I) di sospensione da 5 ml (dosi 10 x 0,5 ml) con tappo (gomma butilica).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima dell'uso portare il vaccino alla temperatura ambiente. Agitare prima dell'uso. Dopo essere stato agitato, il vaccino è una sospensione di colore avorio, opalescente e traslucida.

Sottoporre a ispezione visiva la sospensione per escludere la presenza di materiale particolato estraneo e/o variazioni dell'aspetto fisico prima della somministrazione. In caso di riscontro positivo, smaltire il vaccino.

Ciascuna dose di vaccino da 0,5 ml viene aspirata in una siringa per l'iniezione.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Resilience Biomanufacturing Ireland Limited
2 Shelbourne Buildings
Crampton Avenue
Dublin 4
D04 W3V6
Irlanda

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

EU/1/09/571/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 ottobre 2009

Data del rinnovo più recente: 14 maggio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

GG/MM/AAAA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER

Sospensione iniettabile

Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (virus intero, inattivato, preparato in coltura cellulare)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vaccino influenzale (virus intero inattivato) contenente antigene* di:
A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) 7,5 microgrammi**
per ciascuna dose da 0,5 ml

* prodotto in cellule Vero

** emoagglutinina

Questo vaccino è conforme alle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e alla decisione dell'Unione Europea (UE) per la pandemia.

Il vaccino è disponibile in una siringa monodose preriempita.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Il vaccino è una sospensione di colore avorio, opalescente e traslucida.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La profilassi di una influenza è una situazione dichiarata ufficialmente come pandemica. Il vaccino contro l'influenza pandemica deve essere impiegato secondo le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e bambini a partire da 6 mesi di età:

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

Una seconda dose di 0,5 ml deve essere somministrata dopo un intervallo di almeno tre settimane.

Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere eseguita tramite iniezione intramuscolare nel muscolo deltoide o nella regione anterolaterale della coscia, a seconda della massa muscolare.

Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

4.3 Controindicazioni

Precedente reazione anafilattica (con pericolo di vita) al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a suoi residui (ad es. formaldeide, benzonasi, saccarosio). Tuttavia, in caso di pandemia, può essere opportuno somministrare il vaccino a condizione che, in caso di necessità, siano immediatamente disponibili le attrezzature necessarie per la rianimazione.

Vedere paragrafo 4.4.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

- Sono state riportate reazioni di ipersensibilità, tra cui anafilassi, secondarie all'uso di un vaccino antinfluenzale H1N1 derivato da cellule Vero, composto da un virus intero, somministrato durante una pandemia. Tali reazioni si sono verificate sia in pazienti con anamnesi di allergie multiple sia in pazienti senza alcuna allergia nota.
- È necessario prestare attenzione in caso di somministrazione del vaccino a soggetti con ipersensibilità nota (reazioni diverse dall'anafilassi) al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti e a residui quali formaldeide, benzonasi o saccarosio.
- Come per tutti i vaccini iniettabili, devono sempre essere prontamente disponibili i trattamenti e la supervisione medica appropriata nel raro caso di comparsa di reazioni anafilattiche in seguito alla somministrazione del vaccino.
- Se la situazione di pandemia lo consente, l'immunizzazione deve essere rimandata nei pazienti con grave affezione febbrile o infezione acuta.
- PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER non deve essere somministrato per alcuna ragione per via endovenosa.
- Non esistono dati circa la somministrazione di PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER per via sottocutanea. Pertanto, gli operatori sanitari sono tenuti a valutare i benefici e i potenziali rischi legati alla somministrazione del vaccino nelle persone affette da trombocitopenia o qualsiasi disturbo emorragico che presenti controindicazione a iniezione intramuscolare, se non dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio relativamente a emorragia.
- Nei pazienti con immunosoppressione endogena o iatrogena la risposta anticorpale può essere insufficiente.
- Può non essere ottenuta una risposta immunitaria protettiva in tutti i vaccinati (vedere paragrafo 5.1).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

- PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER non deve essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini. Se tuttavia, la cosomministrazione con un altro vaccino è indispensabile, l'immunizzazione deve essere eseguita in arti differenti. Deve essere noto che le reazioni avverse possono essere potenziate.
- Non si deve somministrare immunoglobulina con PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER. Se risulta necessario fornire immediata protezione, PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER si può somministrare contemporaneamente come immunoglobulina normale o specifica. Le iniezioni di PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER e immunoglobulina si devono effettuare in arti separati.
- La risposta immunologica può essere ridotta se il paziente riceve un trattamento immunosoppressivo.

- Dopo la vaccinazione influenzale, sono stati osservati risultati falsi positivi in test sierologici condotti con il metodo ELISA per il rilevamento di anticorpi diretti contro i virus HIV-1, HCV e soprattutto HTLV-1. La tecnica di Western Blot non conferma questi risultati. Le transitorie reazioni false positive potrebbero essere dovute alla risposta IgM indotta dal vaccino.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Nelle sperimentazioni cliniche non è stata valutata la sicurezza di PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER durante la gravidanza e l'allattamento. I dati di donne vaccinate con diversi vaccini stagionali disattivati e senza adiuvante non suggeriscono malformazioni né tossicità fetale o neonatale.

Gli studi di tossicità sullo sviluppo e sulla riproduzione animale con i vaccini del ceppo H5N1 (A/Vietnam/1203/2004 e A/Indonesia/05/2005) non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la fertilità femminile, la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER può essere considerato durante la gravidanza, se si ritiene sia necessario, prendendo in considerazione le raccomandazioni ufficiali. PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER può essere usato nelle donne che allattano.

Gli operatori sanitari devono considerare con attenzione i potenziali rischi e benefici per ogni specifica paziente prima di somministrare PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER.

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

Alcuni effetti indesiderati indicati nel paragrafo 4.8, quali capogiri e vertigini, possono condizionare la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Adulti, persone più anziane e speciali gruppi di rischio

Le sperimentazioni cliniche sono state condotte con questo vaccino H5N1 (per maggiori informazioni sui vaccini H5N1 vedere paragrafo 5.1) su circa 3500 soggetti (fasce di età tra 18 e 59 anni e 60 anni e superiore) e su speciali gruppi di rischio di circa 300 soggetti ognuno, composti da soggetti immunocompromessi e pazienti affetti da malattie croniche.

Il profilo di sicurezza in soggetti immunocompromessi e pazienti affetti da malattie croniche è simile al profilo di sicurezza in soggetti sani adulti e più anziani.

Neonati, bambini e adolescenti

Bambini e adolescenti di età compresa tra 3 e 17 anni:

In uno studio clinico il vaccino H5N1 è stato somministrato a 300 adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni e a 153 bambini di età compresa tra 3 e 8 anni. L'incidenza e la natura dei sintomi dopo la prima e la seconda vaccinazione erano simili a quelli osservati in soggetti sani adulti e più anziani.

Neonati e bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi:

In uno studio clinico il vaccino H5N1 è stato somministrato a 36 neonati e bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla frequenza.

Riepilogo delle reazioni avverse

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

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

Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Adulti e persone più anziane:

Reazioni avverse (adulti e persone più anziane)		
Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termine MedDRA preferito	Frequenza
INFEZIONI E INFESTAZIONI	Rinofaringite	Comune
PATOLOGIE DEL SISTEMA EMOLINFOPOIETICO	Linfoadenopatia	Non comune
DISTURBI PSICHIATRICI	Insonnia	Non comune
PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO	Cefalea	Molto comune
	Capogiro	Non comune
	Sonnolenza	Non comune
	Disturbo sensoriale (parestesia, disestesia, disestesia orale, ipoestesia, disgeusia e sensazione di bruciore)	Comune
	Sincope	Non comune
PATOLOGIE DELL'OCCHIO	Congiuntivite	Non comune
	Irritazione oculare	Non comune
PATOLOGIE DELL'ORECCHIO E DEL LABIRINTO	Vertigini	Comune
	Dolore auricolare	Non comune
	Perdita improvvisa dell'udito	Non comune
PATOLOGIE VASCOLARI	Ipotensione	Non comune
PATOLOGIE RESPIRATORIE, TORACICHE E MEDIASTINICHE	Dolore orofaringeo	Comune
	Tosse	Comune
	Dispnea	Non comune
	Congestione nasale	Non comune
	Rinorrea	Non comune
	Gola secca	Non comune
PATOLOGIE GASTROINTESTINALI	Diarrea	Comune
	Vomito	Non comune
	Nausea	Non comune
	Dolore addominale	Non comune
	Dispepsia	Non comune
PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	Iperidrosi	Comune
	Prurito	Comune
	Eruzioni	Non comune
	Orticaria	Non comune
PATOLOGIE DEL SISTEMA MUSCOLOSCHIELETRICO E DEL TESSUTO CONNETTIVO	Artralgia	Comune
	Mialgia	Comune

Reazioni avverse (adulti e persone più anziane)		
Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termine MedDRA preferito	Frequenza
PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE	Affaticamento	Molto comune
	Piressia	Comune
	Brividi	Comune
	Malessere	Comune
	Malattia simil-influenzale	Non comune
	Fastidio al torace	Non comune
	Reazioni in sede di iniezione	
	• Dolore in sede di iniezione	Molto comune
	• Indurimento in sede di iniezione	Comune
	• Eritema in sede di iniezione	Comune
	• Tumefazione in sede di iniezione	Comune
	• Emorragia in sede di iniezione	Comune
	• Irritazione in sede di iniezione	Non comune
• Prurito in sede di iniezione	Non comune	
• Limitazione del movimento in sede di iniezione	Non comune	

Neonati, bambini e adolescenti:

Reazioni avverse (neonati, bambini e adolescenti)				
Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termine MedDRA preferito	Frequenza		
		6 - 35 mesi	3 - 8 anni	9 - 17 anni
INFEZIONI E INFESTAZIONI	Rinofaringite	Comune	Comune	Comune
DISTURBI DEL METABOLISMO E DELLA NUTRIZIONE	Appetito ridotto	Comune	Non comune	Non comune
DISTURBI PSICHIATRICI	Insomnia	-	-	Non comune
	Disturbo del sonno	Comune	-	-
PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO	Capogiro	-	-	Non comune
	Cefalea	-	Comune	Molto comune
	Pianto	Comune	-	-
	Sonnolenza	Molto comune	-	-
	Ipoestesia	-	-	Non comune
PATOLOGIE DELL'OCCHIO	Irritazione oculare	-	Non comune	-
PATOLOGIE DELL'ORECCHIO E DEL LABIRINTO	Vertigini	-	-	Non comune
PATOLOGIE RESPIRATORIE, TORACICHE E MEDIASTINICHE	Tosse	-	Non comune	Non comune
	Dolore orofaringeo	-	Comune	Comune
	Rinorrea	-	Non comune	Non comune
PATOLOGIE GASTROINTESTINALI	Dolore addominale	-	-	Comune
	Nausea	Comune	Comune	Comune
	Vomito	Comune	Comune	Comune
	Diarrea	Comune	Non comune	Non comune
PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	Iperidrosi	Comune	Non comune	Comune
	Prurito	-	-	Non comune
PATOLOGIE DEL SISTEMA MUSCOLOSCELETRICO E DEL TESSUTO CONNETTIVO	Artralgia	-	Comune	Comune
	Mialgia	-	Comune	Comune
	Dolore agli arti	-	-	Non comune

Reazioni avverse (neonati, bambini e adolescenti)				
Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termine MedDRA preferito	Frequenza		
		6 - 35 mesi	3 - 8 anni	9 - 17 anni
PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE	Dolore in sede di iniezione	Molto comune	Molto comune	Molto comune
	Indurimento in sede di iniezione	Comune	Comune	Comune
	Eritema in sede di iniezione	Comune	Comune	Comune
	Tumefazione in sede di iniezione	Comune	Comune	Comune
	Emorragia in sede di iniezione	Comune	Comune	Non comune
	Prurito in sede di iniezione	-	Non comune	Non comune
	Dolore ascellare	-	Non comune	Non comune
	Affaticamento	-	Comune	Comune
	Piressia	Molto comune	Comune	Non comune
	Brividi	-	-	Comune
	Irritabilità	Molto comune	-	-
	Malessere	-	Comune	Comune
	Sensazione di freddo	-	Non comune	Non comune

Sorveglianza postmarketing

Per PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER non sono attualmente disponibili dati relativi alla sorveglianza postmarketing.

Effetti per classe:

A seguito della sorveglianza postmarketing con il vaccino H1N1 derivato da cellule Vero, composto da un virus intero, sono state segnalate le seguenti reazioni avverse (le frequenze di tali reazioni avverse non sono note e non possono essere stimate dai dati noti):

Disturbi del sistema immunitario: reazione anafilattica, ipersensibilità

Patologie del sistema nervoso: convulsione

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: angioedema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: dolore agli arti

Vaccini influenzali stagionali trivalenti

Le reazioni avverse gravi seguenti sono state riportate dalla sorveglianza postmarketing su vaccini inter pandemici trivalenti coltivati su uova:

Non comuni: reazioni cutanee generalizzate

Rare: nevralgia, trombocitopenia transitoria

Molto rare: vasculite con transitorio coinvolgimento renale. Disturbi neurologici, come encefalomielite, neurite e sindrome di Guillain Barré

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini influenzali, codice ATC J07BB01

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER è stato autorizzato in ‘circostanze eccezionali’. Ciò significa che per motivi scientifici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L’Agenzia europea dei medicinali (EMA) esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile sul medicinale e questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

Questo paragrafo descrive l’esperienza clinica ottenuta con vaccini mock-up dopo somministrazione di due dosi.

I vaccini mock-up contengono antigeni influenzali differenti da quelli presenti nei virus influenzali attualmente disponibili. Tali antigeni possono essere considerati antigeni “nuovi” e con essi è possibile simulare una situazione nella quale la popolazione target per la vaccinazione è immunologicamente naive. I dati ottenuti con un vaccino mock-up saranno di sostegno alla strategia di vaccinazione che verosimilmente sarà applicata: i dati clinici di immunogenicità, sicurezza e reattogenicità ottenuti con i vaccini mock-up sono rilevanti per i vaccini pandemici.

Adulti, persone più anziane e speciali gruppi di rischio

Risposta immunitaria al ceppo pandemico contenuto in PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER (A/Vietnam/1203/2004)

Tre studi clinici hanno valutato l’immunogenicità di PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER (ceppo A/Vietnam/1203/2004) in adulti di età compresa tra 18 e 59 anni (N=961) e in soggetti più anziani di età superiore ai 60 anni (N=391), seguendo uno schema di somministrazione di 0, 21 giorni. Inoltre l’immunogenicità è stata valutata in uno studio di fase 3 in gruppi a rischio specifico composti da soggetti immunocompromessi (N=122) e pazienti affetti malattie croniche (N=123) seguendo uno schema di somministrazione di 0, 21 giorni.

Immunogenicità in adulti con età compresa tra 18 e 59 anni (N=961) e in soggetti di età uguale o superiore a 60 anni (N=391)

In seguito a vaccinazione primaria, il tasso di sieroprotezione, il tasso di sieroconversione e il fattore di sieroconversione degli anticorpi anti-HA, determinati tramite emolisi radiale singola (SRH), in soggetti adulti di età compresa tra 18 e 59 anni e in soggetti più anziani di età superiore ai 60 anni, sono stati i seguenti:

Test SRH	18-59 anni 21 giorni dopo		60 anni e oltre 21 giorni dopo	
	Prima dose	Seconda dose	Prima dose	Seconda dose
Tasso di sieroprotezione*	53,2%	66,8%	47,7%	59,0%
Tasso di sieroconversione*	39,8%	53,7%	41,9%	52,2%
Fattore di sieroconversione***	2,5	3,4	2,7	3,5

* Area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ (con campione basale negativo) o aumento del 50% nell’area SRH con campione basale $> 4 \text{ mm}^2$

*** aumento delle medie geometriche

In seguito a vaccinazione primaria, il tasso di soggetti con titoli di anticorpi neutralizzanti ≥ 20 , il tasso di sieroconversione e il fattore di sieroconversione determinati mediante microneutralizzazione (MN), in soggetti adulti di età compresa tra 18 e 59 anni e in soggetti più anziani di età superiore ai 60 anni, sono stati i seguenti:

Test di microneutralizzazione	18-59 anni 21 giorni dopo		60 anni e oltre 21 giorni dopo	
	Prima dose	Seconda dose	Prima dose	Seconda dose
Tasso di sieroneutralizzazione*	44,4%	69,7%	51,9%	69,2%
Tasso di sieroconversione**	32,7%	56,0%	13,3%	23,9%
Fattore di sieroconversione***	3,0	4,5	2,0	2,6

* titolo MN ≥ 20
 ** aumento ≥ 4 volte nel titolo MN
 *** aumento delle medie geometriche

Immunogenicità in soggetti immunocompromessi (N=122) e in pazienti affetti da malattie croniche (N=123)

In seguito a vaccinazione il tasso di soggetti con titoli di anticorpi neutralizzanti ≥ 20 , il tasso di sieroconversione e il fattore di sieroconversione determinati mediante microneutralizzazione (MN) in soggetti immunocompromessi e in pazienti affetti da malattie croniche erano i seguenti:

Saggio di microneutralizzazione	Soggetti immunocompromessi 21 giorni dopo		Pazienti affetti da malattie croniche 21 giorni dopo	
	Prima dose	Seconda dose	Prima dose	Seconda dose
Tasso di sieroneutralizzazione*	24,8%	41,5%	44,3%	64,2%
Tasso di sieroconversione**	9,1%	32,2%	17,2%	35,0%
Fattore di sieroconversione***	1,6	2,5	2,3	3,0

* titolo MN ≥ 20
 ** aumento ≥ 4 volte nel titolo MN
 *** aumento delle medie geometriche

Persistenza anticorpale

La persistenza anticorpale dopo vaccinazione con una formulazione di PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER (ceppo A/Vietnam/1203/2004) senza adiuvante da 7,5 μg è stata valutata in uno studio clinico su adulti con età compresa tra 18 e 59 anni e in soggetti con età uguale o superiore a 60 anni a 6 mesi, 12 - 15 mesi e 24 mesi dall'inizio della serie di vaccinazioni primarie. I risultati indicano una riduzione totale dei livelli anticorpali nel tempo.

Tasso di sieroprotezione* sieroneutralizzazione**	Soggetti con età compresa tra 18 e 59 anni		Soggetti con età uguale o superiore a 60 anni	
	Saggio SRH	Saggio MN	Saggio SRH	Saggio MN
Mese 6	23,9%	35,0%	26,7%	40,5%
Mese 12-15	20,7%	34,2%	18,9%	36,2%
Mese 24	22,4%	18,4%	12,3%	22,8%

* Area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$
 ** Titolo MN ≥ 20

Risposta immunitaria cross-reattiva ai ceppi H5N1 correlati

In uno studio di fase 3 su soggetti adulti (N=270) e più anziani (N=272) in seguito a vaccinazione con il vaccino del ceppo A/Vietnam/1203/2004, il tasso di soggetti con anticorpi cross-neutralizzanti, determinati mediante microneutralizzazione (titolo ≥ 20) è stato il seguente:

Testati rispetto a	Soggetti con età compresa tra 18 e 59 anni		Soggetti con età uguale o superiore a 60 anni	
	Giorno 42 ^a	Giorno 180	Giorno 42 ^a	Giorno 180
Tasso di sieroneutralizzazione*	35,1%	14,4%	54,8%	28,0%

* Titolo MN ≥ 20
^a 21 giorni dopo la seconda dose

Vaccinazioni di richiamo eterologhe

In tre studi clinici è stata somministrata una vaccinazione di richiamo con 7,5 µg di un ceppo di vaccino A/Indonesia/05/2005 eterologo in una finestra temporale di 12 - 24 mesi dopo la vaccinazione primaria con due dosi di vaccino ceppo A/Vietnam/1203/2004 a soggetti adulti con età compresa tra 18 e 59 anni e persone più anziane di età uguale o superiore a 60 anni. Una vaccinazione di richiamo eterologa a 12 - 24 mesi è stata somministrata anche a soggetti immunocompromessi e pazienti con malattie croniche.

I tassi di sieroneutralizzazione (titolo MN \geq 20) 21 giorni dopo la vaccinazione di richiamo a 12 - 24 mesi con una dose di 7,5 µg di vaccino, ceppo A/Indonesia/05/2005, rispetto i ceppi omologhi ed eterologhi erano i seguenti:

Tasso di sieroneutralizzazione* testato rispetto	Soggetti con età compresa tra 18 e 59 anni		Soggetti con età uguale o superiore a 60 anni	
	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
richiamo a 12 - 24 mesi	89,8%	86,9%	82,9%	75,3%

* Titolo MN \geq 20

Tasso di sieroneutralizzazione* testato rispetto	Soggetti immunocompromessi		Pazienti con malattie croniche	
	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
richiamo a 12 - 24 mesi	71,6%	65,7%	77,5%	70,8%

* Titolo MN \geq 20

Neonati, bambini e adolescenti

Risposta immunitaria ad A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)

L'immunogenicità del vaccino ceppo A/Vietnam/1203/2004 è stata valutata in uno studio clinico in bambini e adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni (N=288), in bambini di età compresa tra 3 e 8 anni (N=146) e in neonati e bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi (N=33) seguendo uno schema di somministrazione di 0, 21 giorni.

In seguito a vaccinazione, il tasso di sieroprotezione, il tasso di sieroconversione e il fattore di sieroconversione degli anticorpi anti-HA, determinati tramite emolisi radiale singola (SRH), in neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 6 mesi e 17 anni, sono stati i seguenti:

Test SRH	9 - 17 anni		3 - 8 anni		6 - 35 mesi	
	21 giorni dopo		21 giorni dopo		21 giorni dopo	
	Prima dose	Seconda dose	Prima dose	Seconda dose	Prima dose	Seconda dose
Tasso di sieroprotezione*	63,8%	75,1%	46,1%	75,4%	13,8%	63,0%
Tasso di sieroconversione**	48,4%	63,5%	43,3%	78,3%	13,8%	77,8%
Fattore di sieroconversione***	3,3	4,7	2,9	5,9	1,4	4,6

* area SRH \geq 25 mm²

** area SRH \geq 25 mm² con campione al basale negativo o aumento del 50% nell'area SRH con campione basale \geq 4 mm²

*** aumento delle medie geometriche

In seguito a vaccinazione, il tasso di soggetti con titoli di anticorpi neutralizzanti ≥ 20 , il tasso di sieroneutralizzazione e il fattore di sieroneutralizzazione determinati tramite microneutralizzazione (MN), in neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 6 mesi e 17 anni, sono stati i seguenti:

Test di microneutralizzazione	9 - 17 anni		3 - 8 anni		6 - 35 mesi	
	21 giorni dopo		21 giorni dopo		21 giorni dopo	
	Prima dose	Seconda dose	Prima dose	Seconda dose	Prima dose	Seconda dose
Tasso di sieroneutralizzazione*	52,6%	85,4%	17,1%	72,9%	3,0%	68,8%
Tasso di sieroneutralizzazione**	9,1%	31,8%	16,4%	72,2%	9,1%	65,6%
Fattore di sieroneutralizzazione***	1,6	3,1	2,1	6,3	1,4	6,8

* titolo MN ≥ 20

** aumento ≥ 4 volte nel titolo MN

*** aumento delle medie geometriche

Vaccinazioni di richiamo eterologhe

Una vaccinazione di richiamo eterologa con 7,5 μg di formulazione non adiuvata di vaccino ceppo A/Indonesia/05/2005 è stata somministrata 12 mesi dopo una vaccinazione primaria con due dosi di vaccino ceppo A/Vietnam/1203/2004 a bambini e adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni (N=196), a bambini di età compresa tra 3 e 8 anni (N=79) e a neonati e bambini di età compresa tra 6 mesi e 35 mesi (N=25).

I tassi di sieroprotezione (area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$) 21 giorni dopo una vaccinazione di richiamo a 12 mesi con una dose di 7,5 μg di vaccino ceppo A/Indonesia/05/2005 rispetto ai ceppi omologhi ed eterologhi erano i seguenti:

Tasso di sieroprotezione*	9 - 17 anni		3 - 8 anni		6 - 35 mesi	
	Testato rispetto A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
Richiamo a 12 mesi	81,6%	86,2%	87,5%	86,1%	96,0%	96,0%

* area SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

I tassi di sieroneutralizzazione (titolo MN ≥ 20) 21 giorni dopo una vaccinazione di richiamo con una dose di 7,5 μg di vaccino ceppo A/Indonesia/05/2005 rispetto ai ceppi omologhi ed eterologhi erano i seguenti:

Tasso di sieroneutralizzazione*	9 - 17 anni		3 - 8 anni		6 - 35 mesi	
	Testato rispetto		Testato rispetto		Testato rispetto	
	A/Vietnam	A/Indonesi	A/Vietnam	A/Indonesi	A/Vietnam	A/Indonesi
Richiamo a 12 mesi	94,1%	93,1%	94,7%	97,2%	100,0%	100,0%

* titolo MN ≥ 20

Informazioni di studi non clinici

L'efficacia protettiva di PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER per morbilità e mortalità indotta dall'infezione con dosi letali di virus H5N1 di influenza aviaria altamente patogenico è stata valutata a livello non-clinico, utilizzando il furetto come modello di inoculazione. Sono stati condotti due studi che utilizzavano il vaccino H5N1 A/Vietnam/1203/2004 o A/Indonesia/05/2005.

In uno studio, sedici furetti sono stati suddivisi in due coorti e vaccinati ai giorni 0 e 21 con 7,5 μg di vaccino A/Vietnam/1203/2004 o simulazione di vaccino. Tutti i furetti sono stati inoculati per via intranasale al giorno 35 con un'alta dose di ceppo virale H5N1 ad alta virulenza A/Vietnam/1203/2004 e monitorati per 14 giorni. I furetti vaccinati con la dose da 7,5 μg del vaccino A/Vietnam/1203/2004 hanno mostrato un alto tasso di sieroneutralizzazione. Il vaccino A/Vietnam/1203/2004 ha fornito protezione da inoculazione di omologo, così come evidenziato dalla totale sopravvivenza, dalla perdita di peso ridotta, dall'aumento meno pronunciato e meno duraturo della temperatura, dalla riduzione meno marcata della conta dei linfociti e dalla riduzione

di infiammazione e necrosi cerebrale e del bulbo olfattivo nelle coorti vaccinate rispetto agli animali del controllo. Tutti gli animali del controllo sono deceduti in seguito all'infezione.

In un secondo studio, sessantasei furetti sono stati suddivisi in 6 coorti di 11 furetti ciascuna e immunizzati ai giorni 0 e 21 con 3,75 µg o 7,5 µg di vaccino Indonesia o simulazione di vaccino. I furetti sono stati inoculati per via intranasale al giorno 35 con un'alta dose di virus A/Indonesia/05/2005 H5N1 clade 2 o virus A/Vietnam/1203/2004 H5N1 clade 1 e monitorati per 14 giorni. Il vaccino A/Indonesia/05/2005 si è dimostrato efficace mostrando il 100% di sopravvivenza, incidenza ridotta di febbre, minore perdita di peso, riduzione della carica virale e delle modifiche ematologiche (leucopenia e linfopenia) nelle coorti vaccinate in seguito a inoculazione di omologo. Analogamente, il vaccino A/Indonesia/05/2005 è risultato efficace rispetto a inoculazione di eterologo, mostrando una sopravvivenza dipendente dalla dose di vaccino nelle coorti vaccinate, rispetto alla coorte del controllo. Così come l'inoculazione di omologo, la vaccinazione per inoculazione di eterologo ha ridotto la carica virale e le modifiche ematologiche (leucopenia) associate a infezione da influenza aviaria ad alta patogenicità.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi non clinici hanno mostrato alterazioni minori negli enzimi epatici e nei livelli di calcio in uno studio sulla tossicità con dosi ripetute nei ratti. Ad oggi negli studi clinici su soggetti umani non sono state osservate alterazioni clinicamente significative negli enzimi epatici e nei livelli di calcio.

Gli studi di tossicità sullo sviluppo e sulla riproduzione animale non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la fertilità femminile, la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo postnatale. Negli studi di tossicità sullo sviluppo e sulla riproduzione non è stata studiata la fertilità maschile, tuttavia gli studi sulla tossicità con dosi ripetute non indicano variazioni dei tessuti del tratto riproduttivo maschile correlate a qualsiasi vaccino.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Trometamolo
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

1 anno

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 da 1 siringa monodose preriempita (vetro di tipo I) contenente 0,5 ml di sospensione iniettabile con tappo dello stantuffo privo di lattice (gomma alogenobutilica) con o senza aghi.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima dell'uso portare il vaccino alla temperatura ambiente. Agitare prima dell'uso. Dopo essere stato agitato, il vaccino è una sospensione di colore avorio, opalescente e traslucida.

Sottoporre a ispezione visiva la sospensione per escludere la presenza di materiale particolato estraneo e/o variazioni dell'aspetto fisico prima della somministrazione. In caso di riscontro positivo, smaltire il vaccino.

Dopo aver tolto il tappo della siringa, collegare subito l'ago e togliere la protezione dell'ago prima della somministrazione.

Dopo il collegamento dell'ago, il vaccino deve essere somministrato immediatamente.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Resilience Biomanufacturing Ireland Limited
2 Shelbourne Buildings
Crampton Avenue
Dublin 4
D04 W3V6
Irlanda

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

EU/1/09/571/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 ottobre 2009

Data del rinnovo più recente: 14 maggio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

GG/MM/AAAA

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) 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**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE
POST-AUTORIZZATIVE IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Baxter BioScience s.r.o.
Jevany Bohumil 138
CZ-281 63 Kostelec nad Cernymi lesy
Czech Republic

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Austria

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Austria

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER può essere commercializzato solo qualora esista una dichiarazione ufficiale della Organizzazione Mondiale della Sanità/Unione Europea (OMS/UE) di una influenza pandemica a condizione che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER tenga in considerazione il ceppo ufficialmente dichiarato pandemico.

• **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, 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)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

Al di fuori del periodo pandemico saranno mantenuti la periodicità ed il formato normali dello PSUR, con una revisione specifica degli eventi avversi di particolare interesse (Adverse events of special interest, AESI). Ciò deve comprendere i dati degli studi in corso, o l'effettivo utilizzo, ove applicabile, dei ceppi "mock-up".

In una situazione di pandemia, le risorse devono essere concentrate su un monitoraggio tempestivo ed efficace del profilo di sicurezza dei vaccini influenzali utilizzati durante la pandemia. Inoltre, un

ciclo di 6 mesi può essere troppo lungo per consentire la valutazione della sicurezza di un vaccino per il quale sono attesi livelli elevati di esposizione in un breve periodo di tempo. Pertanto gli PSUR semestrali o annuali che ricadono all'interno del periodo di pandemia verranno sostituiti da "PSUR semplificati" (S-PSUR) mensili, accompagnati da un riassunto dei dati sulla distribuzione del vaccino.

Frequenza della presentazione

- L'orologio deve partire dal primo lunedì successivo alla spedizione del primo lotto di vaccino.
- Il primo data-lock point è 30 giorni dopo.
- La presentazione dello S-PSUR al Rapporteur ed ai membri del CHMP avviene il giorno 45.
- Il rapporto di valutazione del Rapporteur viene distribuito ai membri del CHMP il giorno 50.
- Il rapporto del CHMP viene distribuito al produttore del vaccino il giorno 55.
- La periodicità della presentazione dei rapporti deve essere mensile per i primi 6 mesi.
- La periodicità deve essere riesaminata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dal (Co-)Rapporteur ad intervalli di 6 mesi.

Quando è stabilito da parte del CHMP che non è più necessario lo S-PSUR, dovrà essere inviato, entro un lasso di tempo da concordare con il Rapporteur, uno PSUR completo che copra il periodo di tempo a partire dal data-lock point dell'ultimo PSUR di routine.

Formato dello PSUR semplificato

Nello S-PSUR devono essere inseriti solamente i dati delle segnalazioni spontanee. Il rapporto deve includere le seguenti Tabelle di dati aggregati (redatte sulla base degli schemi pre-definiti riportati in Allegato 2).

1. Una panoramica di tutte le reazioni spontanee per paese, stratificate in base al tipo di segnalazione (confermata o non confermata da personale sanitario) e gravità per il periodo coperto dal rapporto ed in modo cumulativo.
2. Una panoramica di tutte le reazioni avverse spontanee suddivise per SOC, High Level Term (HLT) e Preferred Term (PT), stratificate in base al tipo di segnalazione (confermata o non confermata da personale sanitario) e che comprenda il numero di eventi fatali per il periodo coperto dal rapporto ed in modo cumulativo.
3. Eventi Avversi di Particolare Interesse (AESI) stratificati in base al tipo di segnalazione (confermata o non confermata da personale sanitario). Gli AESI sono definiti come segue:

- Neurite:	PT "Neurite"
- Convulsioni:	SMQ in senso stretto "Convulsioni"
- Anafilassi:	SMQ in senso stretto "Reazione anafilattica" e SMQ in senso stretto "Angioedema"
- Encefalite:	SMQ in senso stretto "Encefalite non infettiva"
- Vasculite:	SMQ in senso stretto "Vasculite"
- Sindrome di Guillain-Barré:	SMQ in senso stretto "Sindrome di Guillain-Barré"
- Demielinizzazione:	SMQ in senso stretto "Demielinizzazione" (dato che anche la Sindrome di Guillain-Barré inclusa in questa SMQ, per queste due categorie ci sarà sovrapposizione nel numero dei casi).
- Paralisi di Bell:	PT "Paralisi di Bell"
- Fallimento della vaccinazione:	PT "Fallimento della vaccinazione".

4. Reazioni avverse gravi inattese (SOC, HLT, PT) stratificate in base al tipo di segnalazione (confermata da personale sanitario o non confermata da personale sanitario) per il periodo coperto dal rapporto ed in modo cumulativo.
5. Tutte le segnalazioni avverse spontanee per gruppo di età, per SOC, HLT e PT, stratificate in base al tipo di segnalazione (confermata da personale sanitario o non confermata da personale sanitario) per il periodo coperto dal rapporto ed in modo cumulativo. Si dovranno utilizzare i seguenti gruppi di età: < 2 anni, 2-8 anni, > 9 anni.
6. Tutte le reazioni avverse spontanee (SOC, HLT, PT) segnalate in donne in gravidanza, stratificate in base al tipo di segnalazione (confermata da personale sanitario o non confermata da personale sanitario) per il periodo coperto dal rapporto ed in modo cumulativo.

Nella compilazione dei dati si dovranno tenere in considerazione i seguenti principi:

- Eccetto che per la Tabella 1, tutte le tabelle si baseranno sul numero di reazioni (presentate come PT level, suddivise secondo la classificazione Organo Sistemica [SOC] e High Level Term [HLT]) e non sul numero di casi.
- Tutte le tabelle saranno basate su dati generici e non su dati specifici del prodotto¹. I dati specifici per prodotto possono essere valutati durante l'elaborazione del segnale.
- "In modo cumulativo" significa a partire dall'utilizzo vaccino; eventi non riportati durante il periodo di interesse non devono essere presentati nelle tabelle.
- Tutti gli eventi non confermati da personale sanitario sono quelli che sono stati inseriti nel database entro il data-lock point. Quelli che non sono ancora stati inseriti dovranno essere riportati nello S-PSUR successivo.
- Un elenco (line listing) degli eventi fatali dovrà essere fornito in Allegato.

Deve essere fornito un breve riassunto in cui siano evidenziati i segnali convalidati e le aree di interesse, tenendo conto delle informazioni provenienti dallo studio di coorte prospettico descritto nel paragrafo 4.3. In caso di molteplici segnali, è possibile assegnare la priorità all'elaborazione dei segnali e devono essere fornite tempistiche appropriate per la presentazione di un rapporto di valutazione completa dei segnali.

Rapporto sulla distribuzione del vaccino

Per contestualizzare il rapporto di sicurezza, deve essere incluso un riassunto dei dati distributivi del vaccino e devono essere forniti dettagli sul numero delle dosi di vaccino distribuite in

- i) Stati membri della UE per periodo di reporting secondo numero di lotto,
- ii) Stati membri della UE in maniera cumulativa e
- iii) Il resto del mondo.

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

- **Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan, RMP*)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RPM.

¹ Sulla base dell'assunzione che il nome del prodotto non verrà fornito in una significativa proporzione di casi.

Il RPM aggiornato deve essere presentato:

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

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l’aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

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

La presente autorizzazione all’immissione in commercio è definita in “circostanze eccezionali”, pertanto ai sensi dell’articolo 14(8) del Regolamento (EC) No 726/2004, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve completare, entro il termine stabilito, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Durante la pandemia, il richiedente raccoglierà i dati di sicurezza clinica e di efficacia del vaccino pandemico e fornirà questa informazione per la valutazione da parte del CHMP.	Sulla base ed a seguito della messa in atto del vaccino quando si verificherà la prima pandemia.
Durante la pandemia, il richiedente condurrà uno studio prospettico di coorte secondo quanto identificato nel piano di Farmacovigilanza.	Sulla base ed a seguito della messa in atto del vaccino quando si verificherà la prima pandemia.

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO - FLACONCINO DA 10 DOSI****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER sospensione iniettabile
Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (virus intero, inattivato, preparato in coltura cellulare)

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

Vaccino influenzale (virus intero inattivato) contenente antigene* di:

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) 7,5 microgrammi**
per ciascuna dose da 0,5 ml

* prodotto in cellule Vero
** emoagglutinina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Trometamolo,
sodio cloruro,
acqua per preparazioni iniettabili,
polisorbato 80

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile.
20 flaconcini multidose (10 dosi per flaconcino – 0,5 ml per dose)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso intramuscolare.
Prima dell'uso portare il vaccino alla temperatura ambiente.
Agitare prima dell'uso.
Dopo l'apertura, il flaconcino va utilizzato al massimo entro 3 ore.

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

Non iniettare per via intravascolare.

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

Smaltire in conformità alla normativa locale vigente.

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

Resilience Biomanufacturing Ireland Limited
2 Shelbourne Buildings
Crampton Avenue
Dublin 4
D04 W3V6
Irlanda

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

EU/1/09/571/001

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**IMBALLAGGIO ESTERNO – SIRINGA PRERIEMPITA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER, sospensione iniettabile
Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (virus intero, inattivato, preparato in coltura cellulare)

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

Vaccino influenzale (virus intero inattivato) contenente antigene* di:

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) 7,5 microgrammi**
per ciascuna dose da 0,5 ml

* prodotto in cellule Vero
** emoagglutinina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Trometamolo
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili
Polisorbato 80

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile.
Una siringa monodose preriempita (contenente 0,5 ml di sospensione)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso intramuscolare.
Prima dell'uso portare il vaccino alla temperatura ambiente.
Agitare 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

Non iniettare per via intravascolare.

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

Smaltire in conformità alla normativa locale vigente.

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

Resilience Biomanufacturing Ireland Limited
2 Shelbourne Buildings
Crampton Avenue
Dublin 4
D04 W3V6
Irlanda

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

EU/1/09/571/002

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

ETICHETTATURA FLACONCINO 10 DOSI

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

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER sospensione iniettabile
Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (virus intero, inattivato, preparato in coltura cellulare)
Uso intramuscolare

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Agitare prima dell'uso

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Flaconcino multidose (10 dosi per flaconcino – 0,5 ml per dose)

6. ALTRO

Dopo l'apertura, il flaconcino va utilizzato al massimo entro 3 ore.

Resilience Biomanufacturing Ireland Limited
2 Shelbourne Buildings
Crampton Avenue
Dublin 4
D04 W3V6
Irlanda

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA - SIRINGA MONODOSE PRERIEMPITA

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

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER sospensione iniettabile
Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (virus intero, inattivato, preparato in coltura cellulare)
Uso intramuscolare

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Agitare prima dell'uso

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Siringa monodose (0,5 ml)

6. ALTRO

Resilience Biomanufacturing Ireland Limited
2 Shelbourne Buildings
Crampton Avenue
Dublin 4
D04 W3V6
Irlanda

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER sospensione iniettabile

Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (virus intero, inattivato, preparato in coltura cellulare)

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

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio informativo

1. Che cos'è PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di essere vaccinato con PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER
3. Come prendere PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER e a che cosa serve

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER è un vaccino impiegato negli individui di età uguale e superiore a 6 mesi. Lo si utilizza per prevenire l'influenza in una situazione dichiarata ufficialmente come pandemica.

L'influenza pandemica è un tipo di influenza che si verifica con un intervallo di alcuni decenni e che si propaga rapidamente fino a colpire la maggior parte dei paesi e delle regioni del mondo. I sintomi (segni) dell'influenza pandemica sono simili a quelli dell'influenza 'normale' ma sono solitamente più gravi.

Il vaccino funziona aiutando l'organismo a produrre la propria protezione (anticorpi) contro la malattia.

2. Cosa deve sapere prima di essere vaccinato con PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER

Non usi pandemico influenza vaccine h5n1 baxter

- se ha avuto precedentemente una reazione allergica grave (cioè con pericolo di vita) a PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER.
- se è allergico ad uno qualsiasi degli eccipienti contenuti in questo vaccino o a suoi residui (formaldeide, benzonasi, saccarosio). La sostanza attiva e altri componenti di PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER sono elencati nel paragrafo 6 alla fine del foglio illustrativo. I segni di una reazione allergica possono comprendere: una reazione pruriginosa della pelle, sensazione di respiro corto e rigonfiamento della faccia o della lingua. Tuttavia, in una situazione pandemica, è possibile che il medico ritenga appropriato somministrare il vaccino.

Avvertenze e precauzioni:

Prima della vaccinazione, deve informare il medico

- se ha un'infezione grave con temperatura elevata (oltre 38°C). In tale evenienza la vaccinazione verrà solitamente rimandata finché non si sentirà meglio. Un'infezione di livello minore, come un raffreddore, non dovrebbe rappresentare un problema, ma spetterà al medico decidere se si potrà procedere con la vaccinazione con PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER;
- se ha una qualsiasi reazione allergica a qualsiasi componente contenuto nel vaccino (vedere paragrafo 6 al termine del foglietto) o a formaldeide, benzonasi, saccarosio. Sono state riportate reazioni allergiche, tra cui reazioni allergiche improvvise e pericolose per la vita (anafilassi), con un vaccino antinfluenzale H1N1 simile (vaccino swine flu) durante una pandemia. Tali reazioni si sono verificate sia negli individui allergici che non;
- se ha una risposta immunitaria insufficiente (a causa di una terapia immunosoppressiva, ad es. trattamenti con corticosteroidi o chemioterapia contro i tumori);
- se deve eseguire un esame del sangue allo scopo di rilevare la presenza di infezione relativa a determinati virus. Nelle prime settimane successive alla vaccinazione con PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER è possibile che i risultati di questi test non siano corretti. Faccia presente al medico che richiede tali esami che di recente le è stato somministrato PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER;
- se ha problemi relativi a emorragie o facilità alle ecchimosi (lividi).

Il vaccino non deve essere mai somministrato in un vaso sanguigno.

Non sono disponibili informazioni sull'uso di PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER sotto la pelle.

Altri medicinali e PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica, o se ha ricevuto un altro vaccino di recente.

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER non deve essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini. Tuttavia, se non lo si può evitare, l'altro vaccino va iniettato nell'altro arto. Deve essere tenuto in considerazione che gli effetti indesiderati possono essere intensificati.

Se assume altri medicinali che limitano la protezione alle infezioni o è sottoposto a un altro tipo di trattamento (ad es. radioterapia) che condiziona il sistema immunitario, PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER può essere ancora somministrato, ma è possibile che la risposta al vaccino sia insufficiente.

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER non deve essere somministrato contemporaneamente ad immunoglobuline. Tuttavia, se non lo si può evitare, le immunoglobuline vanno iniettate nell'altro arto.

Gravidanza e allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico se deve ricevere PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER può procurare sensazione di stordimento o malessere alterando la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

3. Come usare PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER

Neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 6 mesi e 17 anni e adulti di età uguale o superiore a 18 anni:

Verrà somministrata una dose di 0,5 ml. Dopo un intervallo di almeno tre settimane deve essere somministrata una seconda dose di 0,5 ml.

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER viene somministrato come iniezione intramuscolare (di solito nel muscolo superiore del braccio o della coscia, a seconda della massa muscolare).

Il vaccino non deve mai essere somministrato in vena.

Se ha dubbi sull'impiego di questo vaccino consulti il medico o il farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

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

Negli studi clinici condotti negli adulti e nelle persone più anziane con PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER, la maggior parte degli effetti indesiderati è stata di entità lieve, di breve durata. Gli effetti indesiderati sono in genere simili a quelli provocati dai vaccini influenzali. Dopo la seconda dose si sono verificati meno effetti indesiderati che dopo la prima dose. L'evento indesiderato manifestatosi più di frequente è stato dolore, generalmente lieve, nella sede d'iniezione.

Negli studi clinici sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati negli adulti e nelle persone più anziane.

Molto comuni (possono interessare più di 1 soggetto vaccinato su 10):

- dolore nella sede d'iniezione
- affaticamento
- cefalea

Comuni (possono interessare fino ad 1 soggetto vaccinato su 10):

- gocciolamento al naso e dolore alla gola
- vertigini (malattia da movimento)
- dolore alla bocca e alla gola
- tosse
- diarrea
- aumento della sudorazione
- prurito
- dolori articolari o muscolari
- febbre
- brividi
- malessere (generale sensazione di non sentirsi bene)
- indurimento, arrossamento, gonfiore o sanguinamento minore alla sede d'iniezione
- Sensibilità anomala, ridotta

Non comuni (possono interessare fino ad 1 soggetto vaccinato su 100):

- rigonfiamento delle ghiandole
- insonnia (difficoltà a dormire)
- capogiri
- sonnolenza

- congiuntivite (infiammazione dell'occhio), irritazione dell'occhio
- improvvisa perdita dell'udito, dolore all'orecchio
- ipotensione (riduzione della pressione del sangue), sensazione di svenimento (sincope)
- respiro corto
- gola secca
- congestione nasale o gocciolamento al naso
- sensazione di malessere
- vomito
- dolore allo stomaco, indigestione
- eruzioni, orticaria
- irritazioni o prurito in sede d'iniezione, ecchimosi o irrigidimento del braccio
- fastidio al torace
- malattia simil-influenzale

Negli studi clinici condotti nei neonati, nei bambini e negli adolescenti, l'incidenza e la natura dei sintomi dopo la prima e la seconda vaccinazione erano simili a quelle osservate in soggetti sani adulti e più anziani.

In uno studio clinico sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati nei neonati di età compresa tra 6 e 35 mesi.

Molto comuni (interessano più di 1 soggetto vaccinato su 10):

- sonnolenza
- febbre
- irritabilità
- dolore nella sede d'iniezione

Comuni (interessano da 1 a 10 soggetti vaccinati su 100):

- gocciolamento al naso e dolore alla gola
- appetito ridotto
- disturbo del sonno
- pianto
- vomito
- nausea
- diarrea
- aumento della sudorazione
- indurimento, arrossamento, gonfiore o ecchimosi nella sede d'iniezione

Negli studi clinici sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati in bambini di età compresa tra 3 e 8 anni.

Molto comuni (interessano più di 1 soggetto vaccinato su 10):

- dolore nella sede d'iniezione

Comuni (interessano da 1 a 10 soggetti vaccinati su 100):

- gocciolamento al naso e dolore alla gola
- cefalea
- dolore alla bocca e alla gola
- vomito
- nausea
- dolori articolari o muscolari
- indurimento, arrossamento, gonfiore o ecchimosi nella sede d'iniezione
- affaticamento (sensazione di stanchezza)
- febbre
- malessere

Non comuni (interessano da 1 a 10 soggetti vaccinati su 1.000):

- appetito ridotto
- irritazione dell'occhio
- tosse
- gocciolamento al naso
- diarrea
- aumento della sudorazione
- dolori alle ascelle
- prurito nella sede d'iniezione
- sensazione di freddo

Negli studi clinici sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati in adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni.

Molto comuni (interessano più di 1 soggetto vaccinato su 10):

- cefalea
- dolore nella sede d'iniezione

Comuni (interessano da 1 a 10 soggetti vaccinati su 100):

- gocciolamento al naso e dolore alla gola
- dolore alla bocca e alla gola
- dolore allo stomaco
- nausea
- vomito
- aumento della sudorazione
- dolori articolari o muscolari
- indurimento, arrossamento o gonfiore nella sede d'iniezione
- affaticamento (sensazione di stanchezza)
- brividi
- malessere

Non comuni (interessano da 1 a 10 soggetti vaccinati su 1.000):

- appetito ridotto
- insonnia (difficoltà a dormire)
- capogiro
- sensazione anormale, di sensibilità ridotta
- vertigini (sensazione di giramento)
- tosse
- gocciolamento al naso
- diarrea
- prurito
- dolore agli arti
- dolori alle ascelle
- ecchimosi nella sede d'iniezione
- prurito nella sede d'iniezione
- febbre
- sensazione di freddo

Gli effetti indesiderati elencati di seguito si sono verificati con un vaccino antinfluenzale simile (Celvapan) in adulti e bambini durante il programma di vaccinazione antinfluenzale per la pandemia di H1N1. La frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili.

- reazioni allergiche tra cui reazioni gravi che determinano una riduzione grave della pressione del sangue, che se non trattata può provocare shock;
- crisi convulsive;
- dolore a braccia o gambe (nella maggior parte dei casi riportato come dolore al braccio in cui è stata eseguita la vaccinazione);
- tumefazione del tessuto sottocutaneo.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER

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

Non usi PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

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. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER

Principio attivo:

virus intero H5N1 per il vaccino dell'influenza, inattivato, contenente antigene* di:

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)	7,5 microgrammi**
per ciascuna dose da 0,5 ml	

* prodotto in cellule Vero

** emagglutinina

Gli eccipienti sono: Trometamolo, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili, polisorbato 80.

Descrizione dell'aspetto di PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER e contenuto della confezione

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER è un liquido di colore biancastro, opalescente e traslucido.

Il vaccino è disponibile sotto forma di 1 confezione contenente 20 flaconcini multidose (vetro di tipo I) di sospensione da 5 ml (10 dosi).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Resilience Biomanufacturing Ireland Limited
2 Shelbourne Buildings
Crampton Avenue
Dublin 4
D04 W3V6
Irlanda

Produttore:

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Austria

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER è stato autorizzato in “circostanze eccezionali”. Ciò significa che per motivi scientifici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali (EMA) esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti di informazioni

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente o agli operatori sanitari:

Portare il vaccino alla temperatura ambiente prima dell'uso. Agitare prima dell'uso.

Dopo essere stato agitato, il vaccino è una sospensione di colore avorio, opalescente e traslucida.

Sottoporre a ispezione visiva la sospensione per escludere la presenza di materiale particolato estraneo e/o variazioni dell'aspetto fisico prima della somministrazione. In caso di riscontro positivo, smaltire il vaccino.

Il vaccino non deve essere somministrato per via endovenosa.

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

Dopo l'apertura, il flaconcino va utilizzato al massimo entro 3 ore.

Ciascuna dose di vaccino da 0,5 ml è aspirata in una siringa per l'iniezione.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER sospensione iniettabile

Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (virus intero, inattivato, preparato in coltura cellulare)

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

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio informativo

1. Che cos'è PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di essere vaccinato con PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER
3. Come prendere PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER e a che cosa serve

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER è un vaccino impiegato negli individui di età uguale e superiore a 6 mesi. Lo si utilizza per prevenire l'influenza in una situazione dichiarata ufficialmente come pandemica.

L'influenza pandemica è un tipo di influenza che si verifica con un intervallo di alcuni decenni e che si propaga rapidamente fino a colpire la maggior parte dei paesi e delle regioni del mondo. I sintomi (segni) dell'influenza pandemica sono simili a quelli dell'influenza 'normale' ma sono solitamente più gravi.

Il vaccino funziona aiutando l'organismo a produrre la propria protezione (anticorpi) contro la malattia.

2. Cosa deve sapere prima di essere vaccinato con PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER

Non usi PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER

- se ha avuto precedentemente una reazione allergica grave (cioè con pericolo di vita) a PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER.
- se è allergico ad uno qualsiasi degli eccipienti contenuti in questo vaccino o a suoi residui (formaldeide, benzonasi, saccarosio). La sostanza attiva e altri componenti di PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER sono elencati nel paragrafo 6 alla fine del foglio illustrativo. I segni di una reazione allergica possono comprendere: una reazione pruriginosa della pelle, sensazione di respiro corto e rigonfiamento della faccia o della lingua. Tuttavia, in una situazione pandemica, è possibile che il medico ritenga appropriato somministrare il vaccino.

Avvertenze e precauzioni:

Prima della vaccinazione, deve informare il medico

- se ha un'infezione grave con temperatura elevata (oltre 38°C). In tale evenienza la vaccinazione verrà solitamente rimandata finché non si sentirà meglio. Un'infezione di livello minore, come un raffreddore, non dovrebbe rappresentare un problema, ma spetterà al medico decidere se si potrà procedere con la vaccinazione con PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER;
- se ha una qualsiasi reazione allergica a qualsiasi componente contenuto nel vaccino (vedere paragrafo 6 al termine del foglietto) o a formaldeide, benzonasi, saccarosio. Sono state riportate reazioni allergiche, tra cui reazioni allergiche improvvise e pericolose per la vita (anafilassi), con un vaccino antinfluenzale H1N1 simile (vaccino swine flu) durante una pandemia. Tali reazioni si sono verificate sia negli individui allergici che non;
- se ha una risposta immunitaria insufficiente (a causa di una terapia immunosoppressiva, ad es. trattamenti con corticosteroidi o chemioterapia contro i tumori);
- se deve eseguire un esame del sangue allo scopo di rilevare la presenza di infezione relativa a determinati virus. Nelle prime settimane successive alla vaccinazione con PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER è possibile che i risultati di questi test non siano corretti. Faccia presente al medico che richiede tali esami che di recente le è stato somministrato PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER;
- se ha problemi relativi a emorragie o facilità alle ecchimosi (lividi).

Il vaccino non deve essere mai somministrato in un vaso sanguigno.

Non sono disponibili informazioni sull'uso di PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER sotto la pelle.

Altri medicinali e PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica, o se ha ricevuto un altro vaccino di recente.

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER non deve essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini. Tuttavia, se non lo si può evitare, l'altro vaccino va iniettato nell'altro arto. Deve essere tenuto in considerazione che gli effetti indesiderati possono essere intensificati.

Se assume altri medicinali che limitano la protezione alle infezioni o è sottoposto a un altro tipo di trattamento (ad es. radioterapia) che condiziona il sistema immunitario, PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER può essere ancora somministrato, ma è possibile che la risposta al vaccino sia insufficiente.

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER non deve essere somministrato contemporaneamente ad immunoglobuline. Tuttavia, se non lo si può evitare, le immunoglobuline vanno iniettate nell'altro arto.

Gravidanza e allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico se deve ricevere PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER può procurare sensazione di stordimento o malessere alterando la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

3. Come usare PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER

Neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 6 mesi e 17 anni e adulti di età uguale o superiore a 18 anni:

Verrà somministrata una dose di 0,5 ml. Dopo un intervallo di almeno tre settimane deve essere somministrata una seconda dose di 0,5 ml.

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER viene somministrato come iniezione intramuscolare (di solito nel muscolo superiore del braccio o della coscia, a seconda della massa muscolare).

Il vaccino non deve mai essere somministrato in vena.

Se ha dubbi sull'impiego di questo vaccino consulti il medico o il farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

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

Negli studi clinici condotti negli adulti e nelle persone più anziane con PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER, la maggior parte degli effetti indesiderati è stata di entità lieve, di breve durata. Gli effetti indesiderati sono in genere simili a quelli provocati dai vaccini influenzali. Dopo la seconda dose si sono verificati meno effetti indesiderati che dopo la prima dose. L'evento indesiderato manifestatosi più di frequente è stato dolore, generalmente lieve, nella sede d'iniezione.

Negli studi clinici sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati negli adulti e nelle persone più anziane.

Molto comuni (possono interessare più di 1 soggetto vaccinato su 10):

- dolore nella sede d'iniezione
- affaticamento
- cefalea

Comuni (possono interessare fino ad 1 soggetto vaccinato su 10):

- gocciolamento al naso e dolore alla gola
- vertigini (malattia da movimento)
- dolore alla bocca e alla gola
- tosse
- diarrea
- aumento della sudorazione
- prurito
- dolori articolari o muscolari
- febbre
- brividi
- malessere (generale sensazione di non sentirsi bene)
- indurimento, arrossamento, gonfiore o sanguinamento minore alla sede d'iniezione
- Sensibilità anomala, ridotta

Non comuni (possono interessare fino ad 1 soggetto vaccinato su 100):

- rigonfiamento delle ghiandole
- insonnia (difficoltà a dormire)
- capogiri
- sonnolenza

- congiuntivite (infiammazione dell'occhio), irritazione dell'occhio
- improvvisa perdita dell'udito, dolore all'orecchio
- ipotensione (riduzione della pressione del sangue), sensazione di svenimento (sincope)
- respiro corto
- gola secca
- congestione nasale o gocciolamento al naso
- sensazione di malessere
- vomito
- dolore allo stomaco, indigestione
- eruzioni, orticaria
- irritazioni o prurito in sede d'iniezione, ecchimosi o irrigidimento del braccio
- fastidio al torace
- malattia simil-influenzale

Negli studi clinici condotti nei neonati, nei bambini e negli adolescenti, l'incidenza e la natura dei sintomi dopo la prima e la seconda vaccinazione erano simili a quelli osservati in soggetti sani adulti e più anziani.

In uno studio clinico sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati nei neonati di età compresa tra 6 e 35 mesi.

Molto comuni (interessano più di 1 soggetto vaccinato su 10):

- sonnolenza
- febbre
- irritabilità
- dolore nella sede d'iniezione

Comuni (interessano da 1 a 10 soggetti vaccinati su 100):

- gocciolamento al naso e dolore alla gola
- appetito ridotto
- disturbo del sonno
- pianto
- vomito, nausea, diarrea
- aumento della sudorazione
- indurimento, arrossamento, gonfiore o ecchimosi nella sede d'iniezione

Negli studi clinici sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati in bambini di età compresa tra 3 e 8 anni.

Molto comuni (interessano più di 1 soggetto vaccinato su 10):

- dolore nella sede d'iniezione

Comuni (interessano da 1 a 10 soggetti vaccinati su 100):

- gocciolamento al naso e dolore alla gola
- cefalea
- dolore alla bocca e alla gola
- vomito
- nausea
- dolori articolari o muscolari
- indurimento, arrossamento, gonfiore o ecchimosi nella sede d'iniezione
- affaticamento (sensazione di stanchezza)
- febbre
- malessere

Non comuni (interessano da 1 a 10 soggetti vaccinati su 1.000):

- appetito ridotto
- irritazione dell'occhio
- tosse
- gocciolamento al naso
- diarrea
- aumento della sudorazione
- dolori alle ascelle
- prurito nella sede d'iniezione
- sensazione di freddo

Negli studi clinici sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati in adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni.

Molto comuni (interessano più di 1 soggetto vaccinato su 10):

- cefalea
- dolore nella sede d'iniezione

Comuni (interessano da 1 a 10 soggetti vaccinati su 100):

- gocciolamento al naso e dolore alla gola
- dolore alla bocca e alla gola
- dolore allo stomaco
- nausea
- vomito
- aumento della sudorazione
- dolori articolari o muscolari
- indurimento, arrossamento o gonfiore nella sede d'iniezione
- affaticamento (sensazione di stanchezza)
- brividi
- malessere

Non comuni (interessano da 1 a 10 soggetti vaccinati su 1.000):

- appetito ridotto
- insonnia (difficoltà a dormire)
- capogiro
- sensazione anormale, di sensibilità ridotta
- vertigini (sensazione di giramento)
- tosse
- gocciolamento al naso
- diarrea
- prurito
- dolore agli arti
- dolori alle ascelle
- ecchimosi nella sede d'iniezione
- prurito nella sede d'iniezione
- febbre
- sensazione di freddo

Gli effetti indesiderati elencati di seguito si sono verificati con un vaccino antinfluenzale simile (Celvapan) in adulti e bambini durante il programma di vaccinazione antinfluenzale per la pandemia di H1N1. La frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili.

- reazioni allergiche tra cui reazioni gravi che determinano una riduzione grave della pressione del sangue, che se non trattata può provocare shock;

- crisi convulsive;
- dolore a braccia o gambe (nella maggior parte dei casi riportato come dolore al braccio in cui è stata eseguita la vaccinazione);
- tumefazione del tessuto sottocutaneo.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER

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

Non usi PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

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. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER

Principio attivo:

virus intero H5N1 per il vaccino dell'influenza, inattivato, contenente antigene* di:

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)	7,5 microgrammi**
per ciascuna dose da 0,5 ml	

* prodotto in cellule Vero

** emagglutinina

Gli eccipienti sono: Trometamolo, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili, polisorbato 80.

Descrizione dell'aspetto di PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER e contenuto della confezione

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER è un liquido di colore biancastro, opalescente e traslucido.

Il vaccino è disponibile sotto forma di 1 confezione di 1 siringa monodose preriempita (vetro di tipo I) contenente 0,5 ml di sospensione iniettabile con tappo dello stantuffo privo di lattice (gomma alogenobutilica) con o senza aghi.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Resilience Biomanufacturing Ireland Limited
2 Shelbourne Buildings
Crampton Avenue
Dublin 4
D04 W3V6
Irlanda

Produttore:

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Austria

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER è stato autorizzato in “circostanze eccezionali”. Ciò significa che per motivi scientifici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali (EMA) esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti di informazioni

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente o agli operatori sanitari:

Portare il vaccino alla temperatura ambiente prima dell'uso. Agitare prima dell'uso.

Dopo essere stato agitato, il vaccino è una sospensione di colore avorio, opalescente e traslucida.

Sottoporre a ispezione visiva la sospensione per escludere la presenza di materiale particolato estraneo e/o variazioni dell'aspetto fisico prima della somministrazione. In caso di riscontro positivo, smaltire il vaccino.

Il vaccino non deve essere somministrato per via endovenosa.

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

Dopo aver tolto il tappo della siringa, collegare subito l'ago e togliere la protezione dell'ago prima della somministrazione.

Dopo il collegamento dell'ago, il vaccino deve essere somministrato immediatamente