

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

*Medicinale non più autorizzato*

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

A/California/07/2009 (H1N1) ceppo derivato utilizzato NYMC X-179A 3,75 microgrammi\*\*

\* propagato in uova

\*\* emoagglutinina

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

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

### Eccipienti con effetti noti

Il vaccino contiene 5 microgrammi di tiomersale.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile.

La sospensione è un liquido incolore leggermente opalescente.

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

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi dell'influenza causata dal virus A (H1N1)v 2009. Pandemrix deve essere somministrato solo se i vaccini influenzali trivalenti/quadrivalenti stagionali raccomandati non sono disponibili e se l'immunizzazione contro (H1N1)v è considerata necessaria (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Pandemrix deve essere impiegato in accordo con le Linee Guida ufficiali.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Le raccomandazioni relative al dosaggio tengono conto dei dati di sicurezza e immunogenicità provenienti da studi clinici in soggetti sani (Per i dettagli vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Non ci sono dati disponibili in bambini di età inferiore ai 6 mesi.

Adulti di età pari o superiore a 18 anni:

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

I dati di immunogenicità ottenuti a tre settimane dopo una dose di Pandemrix (H1N1)v suggeriscono che una dose singola possa essere sufficiente.

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

Vedere paragrafo 5.1 per quanto riguarda la risposta immunitaria ad una e a due dosi di Pandemrix(H1N1)v, compresi i livelli di anticorpi dopo 6 e 12 mesi.

*Popolazione pediatrica*

Bambini e adolescenti da 10 a 17 anni

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

Bambini dai 6 mesi ai 9 anni

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

Si ottiene una ulteriore risposta immunitaria ad una seconda dose da 0,25 ml somministrata dopo un intervallo di tre settimane.

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

Bambini di età inferiore ai 6 mesi

Non ci sono dati disponibili.

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

Metodo di somministrazione

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

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

### **4.3 Controindicazioni**

Storia di una reazione anafilattica (cioè pericolosa per la vita) ad uno qualsiasi dei costituenti o tracce residue di questo vaccino (proteine delle uova e del pollo, ovoalbumina, formaldeide, gentamicina solfato e sodio desossicolato).

L'immunizzazione deve essere rimandata nei soggetti con malattie febbrili gravi o infezioni acute.

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

Ci si attende che il vaccino possa proteggere solamente contro l'influenza causata da ceppi A/California/07/2009 (H1N1)v-equivalenti.

È necessaria cautela nella somministrazione di questo vaccino a persone con ipersensibilità nota (diversa dalla reazione anafilattica) al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, al tiomersale e ai residui (proteine delle uova e del pollo, ovoalbumina, formaldeide, gentamicina solfato e sodio desossicolato).

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

Pandemrix non deve essere somministrato in alcuna circostanza per via intravascolare.

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

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

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

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

Studi epidemiologici relativi a Pandemrix condotti in alcuni paesi Europei hanno indicato un aumento del rischio di narcolessia con o senza cataplessia in individui vaccinati rispetto a individui non vaccinati. In bambini/adolescenti (fino a 20 anni di età), questi studi hanno indicato un aumento da 1,4 a 8 casi aggiuntivi ogni 100.000 soggetti vaccinati. Dati epidemiologici disponibili sugli adulti di età superiore a 20 anni hanno indicato approssimativamente 1 caso aggiuntivo ogni 100.000 soggetti vaccinati.

Questi dati suggeriscono che il rischio in eccesso tende a declinare con l'aumento dell'età dei soggetti vaccinati.

La relazione fra Pandemrix e la narcolessia è ancora oggetto di analisi.

Pandemrix deve essere somministrato solo se i vaccini influenzali trivalenti/quadrivalenti stagionali raccomandati non sono disponibili e se l'immunizzazione contro il virus (H1N1)v è considerata necessaria (vedere paragrafo 4.8).

#### Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati di sicurezza e immunogenicità dagli studi clinici con Pandemrix (H1N1)v in bambini di età inferiore a 6 mesi. Non è raccomandata la vaccinazione in questo gruppo di età.

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

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

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

I dati ottenuti sulla co-somministrazione di Pandemrix (H1N1)v con un vaccino influenzale stagionale non adiuvato (Fluarix, un vaccino a virione frazionato) in soggetti sani di età superiore a 60 anni non

hanno suggerito alcuna interferenza significativa nella risposta immunitaria a Pandemrix (H1N1)v. La risposta immunitaria a Fluarix è stata soddisfacente.

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

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

I dati ottenuti a seguito della somministrazione di un vaccino influenzale stagionale non adiuvato (Fluarix, come sopra) tre settimane prima della somministrazione di una dose di Pandemrix (H1N1v) in adulti sani di età maggiore di 60 anni, non hanno evidenziato alcuna interferenza significativa nella risposta immunitaria a Pandemrix(H1N1)v. Pertanto, i dati indicano che Pandemrix può essere somministrato tre settimane dopo la somministrazione di vaccini influenzali stagionali non adiuvati.

In uno studio clinico in cui un vaccino influenzale stagionale non adiuvato (Fluarix, come sopra) è stato somministrato 3 settimane dopo una seconda dose di Pandemrix (le due dosi erano somministrate a distanza di 21 giorni l'una dall'altra), è stata osservata una risposta immunitaria a Fluarix inferiore rispetto a quella di soggetti che non avevano ricevuto precedentemente Pandemrix. Non è noto se gli effetti osservati si applichino alla somministrazione di un vaccino influenzale stagionale non adiuvato dopo una dose singola di Pandemrix, oppure quando sia trascorso un intervallo di tempo superiore dalla somministrazione di Pandemrix. E' preferibile che vaccini influenzali stagionali non adiuvati vengano somministrati prima o con la prima dose di Pandemrix.

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Pandemrix è stato somministrato a donne in ciascun trimestre di gravidanza. L'informazione sugli esiti relativi a un numero stimato di oltre 200.000 donne che sono state vaccinate durante la gravidanza è attualmente limitata. Non si era evidenziato un aumento del rischio di esiti negativi in oltre 100 gravidanze che sono state poste sotto osservazione in uno studio clinico prospettico.

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

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

##### Allattamento al seno

Pandemrix può essere somministrato in donne che allattano.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Studi clinici hanno valutato l’incidenza delle reazioni avverse in più di 1.000 soggetti di età uguale e superiore a 18 anni che hanno ricevuto Pandemrix (H1N1).

Negli adulti dai 18 ai 60 anni d’età, le reazioni avverse riportate più frequentemente dopo la vaccinazione erano dolore al sito di iniezione (87,8%), affaticamento (32,9%), cefalea (28,1%), artralgia (17,9%), mialgia (30,0%), brividi (19,4%), gonfiore al sito di iniezione (11,5%) e sudorazione (11,3%).

In soggetti di età > ai 60 anni, le reazioni avverse riportate più frequentemente dopo la vaccinazione erano dolore al sito di iniezione (59,0%), mialgia (20,6%), affaticamento (17,9%), cefalea (17,6%) e artralgia (14,3%).

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate sono elencate per dose secondo le seguenti frequenze.

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

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

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
<b>Studi clinici</b>		
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	Non comune	Linfoadenopatia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Non comune	Parestesia, capogiri
Patologie gastrointestinali	Comune	Sintomi gastrointestinali (quali diarrea, vomito, dolore addominale, nausea)
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	Molto comune	Aumento della sudorazione
	Non comune	Prurito, eruzioni cutanee
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>	Molto comune	Artralgia, mialgia
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	Molto comune	Gonfiore e dolore al sito di iniezione, affaticamento, brividi
	Comune	Rossore e prurito al sito di iniezione, febbre
	Non comune	Indurimento e calore al sito di iniezione, malattia simil influenzale, malessere
<b>Esperienza Post-marketing con Pandemrix (H1N1)v</b>		
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>		Anafilassi, reazioni allergiche

<u>Patologie del sistema nervoso</u>		Convulsioni febbrili
	Molto raro <sup>1</sup>	Narcolessia con o senza cataplessia (vedere paragrafo 4.4)
		Sonnolenza <sup>2</sup>
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>		Angioedema, reazioni generalizzate della pelle, orticaria
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>		Reazioni al sito di iniezione (quali infiammazione, nodulo duro, ecchimosi)
<b>Esperienza Post-marketing con vaccino trivalente per l'influenza stagionale</b>		
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	Raro	Trombocitopenia transitoria
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	Raro	Nevralgia
	Molto raro	Disordini neurologici, quali encefalomyelite, neurite e sindrome di Guillain Barré
Patologie vascolari	Molto raro	Vasculite con coinvolgimento renale transitorio

<sup>1</sup> frequenza basata sul rischio attribuibile stimato derivato da studi epidemiologici in alcuni paesi Europei (vedere paragrafo 4.4).

<sup>2</sup> Riportato in pazienti con narcolessia e come evento temporaneo a seguito della vaccinazione

Negli studi clinici che hanno valutato la reattogenicità negli adulti con età uguale e superiore a 18 anni, che hanno ricevuto due dosi da 0,5 ml di Pandemrix (H1N1)v, sono stati osservati tassi più elevati dei sintomi più comunemente indagati (quali affaticamento, cefalea, artralgia, mialgia, brividi, sudorazione e febbre) dopo la seconda dose rispetto alla prima dose.

#### Popolazione pediatrica

##### **Bambini di età compresa fra i 10 e i 17 anni**

Negli studi clinici che hanno valutato la reattogenicità in bambini di età compresa fra i 10 e i 17 anni che hanno ricevuto due dosi da 0,5 ml (dose da adulto) o due dosi da 0,25 ml (mezza dose da adulto) (a distanza di 21 giorni) di Pandemrix (H1N1)v, la frequenza per-dose delle seguenti reazioni avverse erano come mostrato nella tabella:

Reazioni avverse	10-17 anni			
	Mezza dose da adulto		Dose da adulto	
	Dopo la dose 1 N=118	Dopo la dose 2 N=117	Dopo la dose 1 N=98	Dopo la dose 2 N=93
Dolore	73,7%	68,4%	92,9%	96,8%
Rossore	22,9%	31,6%	21,4%	28,0%
Gonfiore	30,5%	25,6%	41,8%	53,8%
Brividi	20,3%	16,2%	14,3%	26,9%
Sudorazione	7,6%	6,8%	5,1%	7,5%
Febbre >38°C	1,7%	5,1%	3,1%	9,7%
Febbre >39°C	1,7%	1,7%	0,0%	1,1%
Artralgia	9,3%	15,4%	26,5%	34,4%
Mialgia	22,0%	23,1%	34,7%	47,3%
Affaticamento	28,0%	27,4%	40,8%	51,6%
Sintomi gastrointestinali	11,0%	12,0%	6,1%	6,5%
Cefalea	35,6%	35,0%	41,8%	53,8%

### Bambini di età compresa fra i 3 e i 9 anni

Negli studi clinici che hanno valutato la reattogenicità nei bambini di età compresa tra 3 e 5 e tra 6 e 9 anni, che hanno ricevuto o due dosi da 0,25 ml (mezza dose da adulto) o due dosi da 0,5 ml (dose da adulto) (a distanza di 21 giorni) di Pandemrix (H1N1)v, la frequenza per dose delle seguenti reazioni avverse era come mostrato nella tabella:

Reazioni avverse	3-5 anni				6-9 anni			
	Mezza dose da adulto		Dose da adulto		Mezza dose da adulto		Dose da adulto	
	Dopo la dose 1 N=60	Dopo la dose 2 N=56	Dopo la dose 1 N=53	Dopo la dose 2 N=52	Dopo la dose 1 N=65	Dopo la dose 2 N=63	Dopo la dose 1 N=57	Dopo la dose 2 N=57
Dolore	60,0%	55,4%	75,5%	84,6%	63,1%	65,1%	94,7%	96,5%
Rossore	26,7%	41,1%	28,3%	34,6%	23,1%	33,3%	24,6%	33,3%
Gonfiore	21,7%	28,6%	34,0%	30,8%	23,1%	25,4%	28,1%	45,6%
Brividi	13,3%	7,1%	3,8%	9,6%	10,8%	6,3%	7,0%	22,8%
Sudorazione	10,0%	5,4%	1,9%	7,7%	6,2%	7,9%	1,8%	7,0%
Febbre >38°C	10,0%	14,3%	5,7%	32,6%	4,6%	6,4%	1,8%	12,3%
Febbre >39°C	1,7%	5,4%	0,0%	3,8%	0,0%	3,2%	0,0%	1,8%
Diarrea	5,0%	5,4%	1,9%	5,8%	ND	ND	ND	ND
Sonnolenza	23,3%	17,9%	15,1%	28,8%	ND	ND	ND	ND
Irritabilità	20,0%	26,8%	18,9%	26,9%	ND	ND	ND	ND
Perdita di appetito	20,0%	17,9%	15,1%	32,7%	ND	ND	ND	ND
Artralgia	ND	ND	ND	ND	15,4%	14,3%	14,0%	22,8%
Mialgia	NA	ND	ND	ND	16,9%	17,5%	22,8%	28,1%
Affaticamento	NA	ND	ND	ND	27,7%	20,6%	35,1%	49,1%
Sintomi gastrointestinali	NA	ND	ND	ND	13,8%	7,9%	15,8%	14,0%
Cefalea	ND	ND	ND	ND	21,5%	20,6%	42,1%	45,6%

ND= non disponibile

### Bambini di età compresa fra i 6 e i 35 mesi

In uno studio clinico che ha valutato la reattogenicità in bambini di età compresa fra 6 e 35 mesi che hanno ricevuto o due dosi da 0,25 ml (mezza dose da adulto) o due dosi da 0,5 ml (dose da adulto) (a distanza di 21 giorni) di Pandemrix (H1N1)v vi è stato un incremento delle reazioni avverse al sito di iniezione e dei sintomi generali dopo la seconda dose rispetto alla prima dose in particolare nei tassi della febbre ascellare (>38°C). La frequenza per-dose delle seguenti reazioni avverse era come mostrato nella tabella:

Reazioni avverse	Mezza dose da adulto		Dose da adulto	
	Dopo la dose 1 N=104	Dopo la dose 2 N=104	Dopo la dose 1 N=53	Dopo la dose 2 N=52
Dolore	35,6%	41,3%	58,5%	51,9%
Rossore	18,3%	32,7%	32,1%	44,2%
Gonfiore	11,5%	28,8%	20,8%	32,7%
Febbre (>38°C) ascellare	6,8%	41,4%	7,6%	46,1%
Febbre (>39°C) ascellare	1,0%	2,9%	1,9%	17,3%
Sonnolenza	16,3%	33,7%	20,8%	42,3%
Irritabilità	26,9%	43,3%	22,6%	51,9%
Perdita di appetito	17,3%	39,4%	20,8%	50,0%

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino influenzale, codice ATC: J07BB02.

##### Effetti farmacodinamici

*Risposta immunitaria a Pandemrix (H1N1)v*

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

Due studi clinici hanno valutato l'immunogenicità di Pandemrix in soggetti sani di età da 18 a 60 anni. Tutti i soggetti hanno ricevuto due dosi da 0,5 ml a 21 giorni di distanza, ed eccezione dello studio D-Pan H1N1-008 in cui metà dei soggetti hanno ricevuto solo una dose da 0,5 ml. Le risposte anticorpali anti-HA sono state le seguenti:

Anticorpo anti-HA	Risposta immunitaria ad A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente							
	D-Pan H1N1-007				D-Pan H1N1-008			
	21 giorni dopo la 1 <sup>a</sup> dose		21 giorni dopo la 2 <sup>a</sup> dose		21 giorni dopo la 1 <sup>a</sup> dose		21 giorni dopo la 2 <sup>a</sup> dose	
	Soggetti arruolati totali N=60 [95% IC]	Soggetti sieronegati vi prima della vaccinazione N=37 [95% IC]	Soggetti arruolati totali N=59 [95% IC]	Soggetti sieronegati vi prima della vaccinazione N=37 [95% IC]	Soggetti arruolati totali N=120 [95% IC]	Soggetti sieronegati vi prima della vaccinazione N=76 [95% IC]	Soggetti arruolati totali N=66 [95% IC]	Soggetti sieronegati vi prima della vaccinazione N=42 [95% IC]
Tasso di sieroprotezione <sup>1</sup>	100% [94,0;100]	100% [90,5;100]	100% [93,9;100]	100% [90,5;100]	97,5% [92,9;99,5]	96,1% [88,9;99,2]	100% [94,6;100]	100% [91,6;100]
Tasso di sieroconversione <sup>2</sup>	98,3% [91,1;100]	100% [90,5;100]	98,3% [90,9;100]	100% [90,5;100]	95,0% [89,4;98,1]	96,1% [88,9;99,2]	98,5% [91,8;100]	100% [91,6;100]
Fattore di sieroconversione <sup>3</sup>	38,1	47,0	72,9	113,3	42,15 [33,43;53,16]	50,73 [37,84;68,02]	69,7 [53,79;90,32]	105,9 [81,81;137,08]

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

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

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

Sei mesi dopo la prima dose il tasso di sieroprotezione era il seguente:

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria ad A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente					
	D-Pan H1N1-007		D-Pan H1N1-008			
	6 mesi dopo la 2 <sup>a</sup> dose da 0,5 ml		6 mesi dopo la 2 <sup>a</sup> dose da 0,5 ml		6 mesi dopo la 1 <sup>a</sup> dose da 0,5 ml	
	Soggetti arruolati totali N=59 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=35 [95% IC]	Soggetti arruolati totali N=67 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=43 [95% IC]	Soggetti arruolati totali N=51 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=32 [95% IC]
Tasso di sieroprotezione <sup>1</sup>	100% [93,9;100]	100% [90,0;100]	97,0% [89,6;99,6]	95,3% [84,2;99,4]	86,3% [73,7;94,3]	78,1% [60,0;90,7]

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

Dodici mesi dopo la prima dose, il tasso di sieroprotezione era il seguente:

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria ad A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente					
	D-Pan H1N1-007		D-Pan H1N1-008			
	12 mesi dopo la 2 <sup>a</sup> dose da 0,5 ml		12 mesi dopo la 2 <sup>a</sup> dose da 0,5 ml		12 mesi dopo la 1 <sup>a</sup> dose da 0,5 ml	
	Soggetti arruolati totali N=59 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=36 [95% IC]	Soggetti arruolati totali N=67 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=43 [95% IC]	Soggetti arruolati totali N=52 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=32 [95% IC]
Tasso di sieroprotezione <sup>1</sup>	78,0% [65,3;87,7]	66,7% [49,8;80,9]	79,1% [67,4;88,1]	69,8% [53,9;82,8]	65,4% [50,9;78,0]	53,1% [34,7;70,9]

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

Nello studio D-Pan-H1N1-008, le risposte anticorpali di neutralizzazione erano le seguenti:

Anticorpi neutralizzanti nel siero	Risposta immunitaria a A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-equivalente <sup>1</sup>					
	Dopo 2 dosi da 0,5 ml			Dopo 1 dose da 0,5 ml		
	Giorno 21 N=22	Giorno 42 N=22	6° mese N=22	Giorno 21 N=17	Giorno 42 N=17	6° mese N=17
Tasso di risposta al vaccino <sup>2</sup>	68,2% [45,1;86,1]	90,9% [70,8;98,9]	81,8% [59,7;94,8]	70,6% [44,0;89,7]	64,7% [38,3;85,8]	35,3% [14,2;61,7]

<sup>1</sup>antigenicamente simile a A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente

<sup>2</sup>percentuale di vaccinati che, se inizialmente sieronegativi hanno raggiunto un titolo anticorpale  $\geq 32$  I/DIL dopo la vaccinazione o, se inizialmente sieropositivi hanno raggiunto un titolo anticorpale  $\geq 4$ -volte il titolo anticorpale pre-vaccinazione

## Anziani (> 60 anni)

Le risposte anticorpali anti-HA, in soggetti sani di età >60 anni che hanno ricevuto una o due dosi da 0,5 ml a 21 giorni di distanza, sono state le seguenti:

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria ad A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente							
	61-70 anni				71-80 anni			
	21 giorni dopo la 1 <sup>a</sup> dose		21 giorni dopo la 2 <sup>a</sup> dose		21 giorni dopo la 1 <sup>a</sup> dose		21 giorni dopo la 2 <sup>a</sup> dose	
	Soggetti arruolati totali N=75 [95% IC]	Soggetti sieronegativi vi prima della vaccinazione N=43 [95% IC]	Soggetti arruolati totali N=40 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=23 [95% IC]	Soggetti arruolati totali N=40 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=23 [95% IC]	Soggetti arruolati totali N=24 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=15 [95% IC]
Tasso di sieroprotezione <sup>1</sup>	88,0% [78,4;94,4]	81,4% [66,6;91,6]	97,5% [86,8;99,9]	95,7% [78,1;99,9]	87,5% [73,2;95,8]	82,6% [61,2;95,0]	100% [85,8;100]	100% [78,2;100]
Tasso di sieroconversione <sup>2</sup>	80,0% [69,2;88,4]	81,4% [66,6;91,6]	95,0% [83,1;99,4]	95,7% [78,1;99,9]	77,5% [61,5;89,2]	82,6% [61,2;95,0]	91,7% [73,0;99,0]	100% [78,2;100]
Fattore di sieroconversione <sup>3</sup>	13,5 [10,3;17,7]	20,3 [13,94;28,78]	37,45 [25,29;55,46]	62,06 [42,62;90,37]	13,5 [8,6;21,1]	20,67 [11,58;36,88]	28,95 [17,02;49,23]	50,82 [32,97;78,35]

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

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

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

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria ad A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente			
	>80 anni			
	21 giorni dopo la 1 <sup>a</sup> dose		21 giorni dopo la 2 <sup>a</sup> dose	
	Soggetti arruolati totali N=5 [95% IC]	Soggetti arruolati totali N=3 [95% IC]	Soggetti arruolati totali N=3 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=1 [95% IC]
Tasso di sieroprotezione <sup>1</sup>	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]	100% [29,2;100]	100% [2,5;100]
Tasso di sieroconversione <sup>2</sup>	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]	100% [29,2;100]	100% [2,5;100]
Fattore di sieroconversione <sup>3</sup>	18,4 [4,3;78,1]	17,95 [0,55;582,25]	25,49 [0,99;654,60]	64,0

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

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

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

Sei mesi dopo la prima dose il tasso di sieroprotezione era il seguente:

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria ad A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente							
	61-70 anni				71-80 anni			
	6 mesi dopo la 2 <sup>a</sup> dose da 0,5 ml		6 mesi dopo la 1 <sup>a</sup> dose da 0,5 ml		6 mesi dopo la 2 <sup>a</sup> dose da 0,5 ml		6 mesi dopo la 1 <sup>a</sup> dose da 0,5 ml	
	Soggetti arruolati totali N=41 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=23 [95% IC]	Soggetti arruolati totali N=33 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=19 [95% IC]	Soggetti arruolati totali N=24 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=15 [95% IC]	Soggetti arruolati totali N=15 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=7 [95% IC]
Tasso di sieroprotezione <sup>1</sup>	92,7% [80,1; 98,5]	91,3% [72,0; 98,9]	51,5% [33,5; 69,2]	31,6% [12,6; 56,6]	83,3% [62,6; 95,3]	73,3% [44,9; 92,2]	66,7% [38,4; 88,2]	28,6% [3,7; 71,0]

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

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria ad A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente		
	>80 anni		
	6 mesi dopo la 2 <sup>a</sup> dose da 0,5 ml		6 mesi dopo la 1 <sup>a</sup> dose da 0,5 ml
	Soggetti arruolati totali N=3 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=1 [95% IC]	Soggetti arruolati totali <sup>2</sup> N=2 [95% IC]
Tasso di sieroprotezione <sup>1</sup>	100% [29,2;100]	100% [2,5;100]	50,0% [1,3;98,7]

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

<sup>2</sup>tutti i soggetti sieronegativi prima della vaccinazione

Dodici mesi dopo la prima dose, il tasso di sieroprotezione era il seguente:

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria ad A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente							
	61-70 anni				71-80 anni			
	12 mesi dopo la 2 <sup>a</sup> dose da 0,5 ml		12 mesi dopo la 1 <sup>a</sup> dose da 0,5 ml		12 mesi dopo la 2 <sup>a</sup> dose da 0,5 ml		12 mesi dopo la 1 <sup>a</sup> dose da 0,5 ml	
	Soggetti arruolati totali N=40 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione e N=23 [95% IC]	Soggetti arruolati totali N=33 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione e N=19 [95% IC]	Soggetti arruolati totali N=25 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione e N=16 [95% IC]	Soggetti arruolati totali N=15 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=7 [95% IC]
Tasso di sieroprotezione <sup>1</sup>	55,0% [38,5;70,7]	34,8% [16,4;57,3]	39,4% [22,9;57,9]	21,1% [6,1;45,6]	48,0% [27,8;68,7]	25,0% [7,3;52,4]	53,3% [26,6;78,7]	14,3% [0,4;57,9]

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

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria ad A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente		
	>80 anni		
	12 mesi dopo la 2 <sup>a</sup> dose da 0,5 ml		12 mesi dopo la 1 <sup>a</sup> dose da 0,5 ml
	Soggetti arruolati totali N=3 [95% IC]	Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=1 [95% IC]	Soggetti arruolati totali <sup>2</sup> N=2 [95% IC]
Tasso di sieroprotezione <sup>1</sup>	100% [29,2;100]	100% [2,5;100]	50,0% [1,3;98,7]

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

<sup>2</sup>tutti i soggetti sieronegativi prima della vaccinazione

Le risposte anticorpali di neutralizzazione in soggetti con età >60 anni erano le seguenti:

Anticorpi neutralizzanti nel siero	Risposta immunitaria a A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-equivalente <sup>1</sup>					
	Dopo 2 dosi da 0,5 ml			Dopo 1 dose da 0,5 ml		
	Giorno 21 N=22	Giorno 42 N=22	6° mese N=22	Giorno 21 N=18	Giorno 42 N=18	6° mese N=18
Tasso di risposta al vaccino <sup>2</sup>	68,2% [45,1;86,1]	86,4% [65,1;97,1]	63,6% [40,7;82,8]	33,3% [13,3;59,0]	27,8% [9,7;53,5]	38,9% [17,3;64,3]

<sup>1</sup>antigenicamente simile a A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente

<sup>2</sup>percentuale di vaccinati che, se inizialmente sieronegativi hanno raggiunto un titolo anticorpale  $\geq 32$  1/DIL dopo la vaccinazione o, se inizialmente sieropositivi hanno raggiunto un titolo anticorpale  $\geq 4$ -volte il titolo anticorpale pre-vaccinazione

### Popolazione pediatrica

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

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

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria ad A/California/7/2009 (H1N1)v equivalente							
	Metà dose (D-Pan-H1N1-023)				Dose intera (D-Pan-H1N1-010)			
	Soggetti totali <sup>4</sup> [95% IC]		Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione [95% IC]		Soggetti totali <sup>4</sup> [95% IC]		Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione [95% IC]	
	Dopo la 1 <sup>a</sup> dose N=54	Dopo la 2 <sup>a</sup> dose N=54	Dopo la 1 <sup>a</sup> dose N=37	Dopo la 2 <sup>a</sup> dose N=37	Dopo la 1 <sup>a</sup> dose N=92	Dopo la 2 <sup>a</sup> dose N=88	Dopo la 1 <sup>a</sup> dose N=59	Dopo la 2 <sup>a</sup> dose N=57
Tasso di sieroprotezione <sup>1</sup>	98,1% [90,1;100]	100% [93,4;100]	97,3% [85,8;99,9]	100% [90,5;100]	100% [96,1;100]	100% [95,9;100]	100% [93,9;100]	100% [93,7;100]
Tasso di		98,1%		100%		96,6%	100%	100%

sieroconversione <sup>2</sup>	96,3% [87,3; 99,5]	[90,1; 100]	97,3% [85,8;99, 9]	[90,5; 100]	96,7% [90,8; 99,3]	[90,4; 99,3]	[ 93,9;100]	[93,7; 100]
Fattore di sieroconversione <sup>3</sup>	48,29 [35,64; 65,42]	107,74 [76,64; 151,45]	67,7 [49,21;93 ,05]	187,92 [150,67; 234,38]	72,2 [57,2; 91,2]	139,1 [105,7; 183,1]	99,4 [81,0; 122,1]	249,8 [212,9; 293,2]

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

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

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

<sup>4</sup>secondo protocollo

Al giorno 180 il tasso di sieroprotezione nei bambini che avevano ricevuto due mezza dosi (0,25 ml) risultava del 100%. Dodici mesi dopo la prima dose, i tassi di sieroprotezione nei bambini che avevano ricevuto due mezza dosi (0,25 ml) erano del 90,2% e del 100% in quelli che avevano ricevuto due dosi piene da adulto (0,5 ml).

Le risposte anticorpali di neutralizzazione erano le seguenti:

Anticorpi neutralizzanti nel siero	Risposta immunitaria a A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-equivalente <sup>1</sup>					
	Mezza dose			dose piena		
	Dopo la dose 1 N=13	Dopo la dose 2 N=14	6 Mesi N=13	Dopo la dose 1 N=30	Dopo la dose 2 N=29	
Tasso di risposta al vaccino <sup>2</sup>	69,2% [38,6;90,9]	100% [76,8;100]	92,3% [64,0;99,8]	86,7% [69,3;96,2]	100% [88,1;100]	89,3% [71,8;97,7]

<sup>1</sup>antigenicamente simile a A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente

<sup>2</sup>percentuale di vaccinati che, se inizialmente sieronegativi hanno raggiunto un titolo anticorpale  $\geq 32$  1/DIL dopo la vaccinazione o, se inizialmente sieropositivi hanno raggiunto un titolo anticorpale  $\geq 4$ -volte il titolo anticorpale pre-vaccinazione

### Bambini di età tra i 3 e i 9 anni

In due studi clinici nel quale bambini di età tra i 3 e i 9 anni hanno ricevuto due dosi da 0,25 ml (mezza dose da adulto) o due dosi da 0,5 ml (dose da adulto) di Pandemrix, le risposte anticorpali anti-HA 21 giorni dopo la prima dose e la seconda dose sono state le seguenti:

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria ad A/California/7/2009 (H1N1)v equivalente					
	3-5 anni					
	Mezza dose da adulto (D-Pan-H1N1-023)				Dose da adulto <sup>5</sup> (D-Pan-H1N1-010)	
	Soggetti totali <sup>4</sup> N=28 [95% IC]		Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=26 [95% IC]		Soggetti totali <sup>4</sup> N=51 [95% IC]	
	Dopo la 1 <sup>a</sup> dose	Dopo la 2 <sup>a</sup> dose	Dopo la 1 <sup>a</sup> dose	Dopo la 2 <sup>a</sup> dose	Dopo la 1 <sup>a</sup> dose	Dopo la 2 <sup>a</sup> dose
Tasso di sieroprotezione <sup>1</sup>	100% [	100% [87,7;	100% [	100% [86,8;100]	100% [93,0;100]	100% [93,0;100]

	87,7; 100]	100]	86,8; 100]			
Tasso di sieroconversione <sup>2</sup>	100% [ 87,7; 100]	100% [87,7; 100]	100% [ 86,8; 100]	100% [86,8;100]	100% [93,0;100]	100% [93,0;100]
Fattore di sieroconversione <sup>3</sup>	33,62 [26,25; 43,05]	237,68 [175,28;322,29]	36,55 [29,01; 46,06]	277,31 [223,81; 343,59]	49,1 [41,9;57,6]	384,9 [336,4;440,3]

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

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

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

<sup>4</sup>secondo protocollo

<sup>5</sup>tutti i soggetti sieronegativi prima della vaccinazione

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria ad A/California/7/2009 (H1N1)v equivalente							
	6-9 anni							
	Metà dose da adulto (D-Pan-H1N1-023)				Dose da adulto (D-Pan-H1N1-010)			
	Soggetti totali <sup>4</sup> N=30 [95% IC]		Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=29 [95% IC]		Soggetti totali <sup>4</sup> N=55 [95% IC]		Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione N=48 [95% IC]	
	Dopo la 1 <sup>a</sup> dose	Dopo la 2 <sup>a</sup> dose	Dopo la 1 <sup>a</sup> dose	Dopo la 2 <sup>a</sup> dose	Dopo la 1 <sup>a</sup> dose	Dopo la 2 <sup>a</sup> dose	Dopo la 1 <sup>a</sup> dose	Dopo la 2 <sup>a</sup> dose
Tasso di sieroprotezione <sup>1</sup>	100% [88,4;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]	100% [88,1;100]	100% [93,5;100]	100% [93,5;100]	100% [92,6;100]	100% [92,6;100]
Tasso di sieroconversione <sup>2</sup>	100% [88,4;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]	100% [88,1;100]	100% [93,5;100]	100% [93,5;100]	100% [92,6;100]	100% [92,6;100]
Fattore di sieroconversione <sup>3</sup>	36,33 [27,96; 47,22]	185,25 [142,09;241,52]	37,7 [28,68; 48,71]	196,81 [154,32;239,30]	59,0 [48,3;72,0]	225,7 [182,7;278,2]	61,7 [49,9;76,3]	283,2 [246,0;326,0]

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

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

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

<sup>4</sup>secondo protocollo

Al giorno 180 il tasso di sieroprotezione nei bambini che avevano ricevuto due mezze dosi (0,25 ml) risultava del 100% in entrambi i gruppi d'età. Dodici mesi dopo la prima dose, il tasso di sieroprotezione era dell'85% in entrambi i gruppi d'età. Nei bambini che hanno ricevuto due dosi da adulto (0,5 ml), i tassi di sieroprotezione dodici mesi dopo la prima dose erano rispettivamente del 100% nei bambini di età tra i 3 e i 5 anni e del 98,0% in quelli di età tra i 6 e i 9 anni.

Le risposte anticorpali di neutralizzazione erano le seguenti:

Anticorpi neutralizzanti nel siero	Risposta immunitaria a A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-equivalente <sup>1</sup>					
	3-5 anni					
	Mezza dose da adulto			Dose da adulto		
	Dopo la dose 1 N=16	Dopo la dose 2 N=15	6 Mesi N=16	Dopo la dose 1 N=32	Dopo la dose 2 N=29	12 Mesi N=24
Tasso di risposta al vaccino <sup>2</sup>	50,0% [24,7; 75,3]	100% [78,2; 100]	100% [79,4; 100]	81,3% [63,6; 92,8]	100% [88,1; 100]	100% [85,8;100]

<sup>1</sup>antigenicamente simile a A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente

<sup>2</sup>percentuale di vaccinati che, se inizialmente sieronegativi hanno raggiunto un titolo anticorpale  $\geq 32$  I/DIL dopo la vaccinazione o, se inizialmente sieropositivi hanno raggiunto un titolo anticorpale  $\geq 4$ -volte il titolo anticorpale pre-vaccinazione

Anticorpi neutralizzanti nel siero	Risposta immunitaria a A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-equivalente <sup>1</sup>					
	6-9 anni					
	Mezza dose da adulto			Dose da adulto		
	Dopo la dose 1 N=14	Dopo la dose 2 N=15	6 Mesi N=15	Dopo la dose 1 N=37	Dopo la dose 2 N=37	12 mesi N=31
Tasso di risposta al vaccino <sup>2</sup>	71,4% [41,9; 91,6]	100% [78,2; 100]	93,3% [68,1; 99,8]	86,7% [69,3; 96,2]	100% [88,1; 100]	96,8% [83,3; 99,1]

<sup>1</sup>antigenicamente simile a A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente

<sup>2</sup>percentuale di vaccinati che, se inizialmente sieronegativi hanno raggiunto un titolo anticorpale  $\geq 32$  I/DIL dopo la vaccinazione o, se inizialmente sieropositivi hanno raggiunto un titolo anticorpale  $\geq 4$ -volte il titolo anticorpale pre-vaccinazione

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

In uno studio clinico (D-Pan-H1N1-009) in bambini sani tra i 6 e i 35 mesi (stratificati in fasce dai 6 agli 11 mesi, dai 12 ai 23 mesi, e dai 24 ai 35 mesi di età), le risposte anticorpali anti-HA 21 giorni dopo una prima e una seconda mezza dose da adulto (cioè 0,25 ml) o una dose da adulto (cioè 0,5 ml) di Pandemrix sono state le seguenti:

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria ad A/California/7/2009 (H1N1)v equivalente							
	6-11 mesi							
	Metà dose da adulto				Dose da adulto			
	Soggetti totali <sup>4</sup> [95% IC]		Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione [95% IC]		Soggetti totali <sup>4</sup> [95% IC]		Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione [95% IC]	
	Dopo la 1 <sup>a</sup> dose N=34	Dopo la 2 <sup>a</sup> dose N = 32	Dopo la 1 <sup>a</sup> dose N=30	Dopo la 2 <sup>a</sup> dose N=28	Dopo la 1 <sup>a</sup> dose N=15	Dopo la 2 <sup>a</sup> dose N=15	Dopo la 1 <sup>a</sup> dose N=14	Dopo la 2 <sup>a</sup> dose N=14
Tasso di sieroprotezione <sup>1</sup>	100% [89,7; 100]	100% [89,1; 100]	100% [88,4;100]	100% [87,7; 100]	100% [78,2;100]	100% [78,2;100]	100% [76,8;100]	100% [76,8;100]
Tasso di		100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

sieroconversione <sup>2</sup>	97,1% [84,7; 99,9]	[89,1; 100]	[ 88,4;100]	[87,7; 100]	[78,2;100 ]	[78,2;100 ]	[76,8;100 ]	[76,8;100 ]
Fattore di sieroconversione <sup>3</sup>	48,12 [34,34; 67,42]	276,14 [164,23; 455,99]	64,0 [52,3; 78,3]	441,3 [365,7; 532,6]	46,29 [38,83;59, 80]	370,48 [217,97;6 29,69]	49,9 [40,3;61,9 ]	452,4 [322,4;63 4,6]

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

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

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

<sup>4</sup>secondo protocollo.

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria ad A/California/7/2009 (H1N1)v equivalente							
	12-23 mesi							
	Metà dose da adulti				Dose da adulti			
	Soggetti totali <sup>4</sup> [95% IC]		Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione [95% IC]		Soggetti totali <sup>4</sup> [95% IC]		Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione [95% IC]	
	Dopo la 1 <sup>a</sup> dose	Dopo la 2 <sup>a</sup> dose	Dopo la 1 <sup>a</sup> dose	Dopo la 2 <sup>a</sup> dose	Dopo la 1 <sup>a</sup> dose	Dopo la 2 <sup>a</sup> dose	Dopo la 1 <sup>a</sup> dose	Dopo la 2 <sup>a</sup> dose
	N=34	N=32	N=33	N=31	N=16	N=17	N=15	N=16
Tasso di sieroprotezione <sup>1</sup>	100% [ 89,7; 100]	100% [ 89,1; 100]	100% [89,4; 100]	100% [88,8; 100]	100% [79,4;100 ]	100% [80,5;100 ]	100% [78,2;100 ]	100% [79,4;100 ]
Tasso di sieroconversione <sup>2</sup>	100% [89,7; 100]	100% [89,1; 100]	100% [89,4; 100]	100% [88,8; 100]	100% [79,4;100 ]	100% [80,5;100 ]	100% [78,2;100 ]	100% [79,4;100 ]
Fattore di sieroconversione <sup>3</sup>	63,37 [48,13; 83,43]	386,45 [308,54; 484,02]	66,7 [51,4; 86,7]	404,8 [327,8; 500,0]	64,06 [38,55;10 6,44]	472,16 [343,74;6 48,57]	75,3 [50,3;112, 5]	523,2 [408,5;67 0,1]

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

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

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

<sup>4</sup>secondo protocollo

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria ad A/California/7/2009 (H1N1)v equivalente					
	24-35 mesi					
	Metà dose da adulto <sup>4</sup>		Dose da adulto			
	Soggetti totali <sup>5</sup> [95% IC]		Soggetti totali <sup>5</sup> [95% IC]		Soggetti sieronegativi prima della vaccinazione [95% IC]	
	Dopo la 1 <sup>a</sup> dose	Dopo la 2 <sup>a</sup> dose	Dopo la 1 <sup>a</sup> dose	Dopo la 2 <sup>a</sup> dose	Dopo la 1 <sup>a</sup> dose	Dopo la 2 <sup>a</sup> dose
	N=33	N=33	N=16	N=16	N=12	N=12

Tasso di sieroprotezione <sup>1</sup>	100% [89,4; 100]	100% [89,4; 100]	100% [79,4;100]	100% [79,4;100]	100% [73,5;100]	100% [73,5;100]
Tasso di sieroconversione <sup>2</sup>	100% [89,4; 100]	100% [89,4; 100]	93,8 [69,8;99,8]	100% [79,4;100]	100% [73,5;100]	100% [73,5;100]
Fattore di sieroconversione <sup>3</sup>	52,97 [42,08; 66,68]	389,64 [324,25; 468,21]	33,44 [18,59;60,16]	189,16 [83,80;427,01]	55,4 [39,8;77,2]	406,4 [296,2;557,4]

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

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

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

<sup>4</sup>tutti soggetti sieronegativi prima della vaccinazione

<sup>5</sup>secondo protocollo

Dodici mesi dopo la prima dose, il tasso di sieroprotezione era del 100% in tutti i gruppi di età e per i diversi dosaggi.

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

Le risposte anticorpali neutralizzanti erano le seguenti:

Anticorpi neutralizzanti nel siero	Risposta immunitaria a A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-equivalente <sup>1</sup>					
	6-11 mesi					
	Mezza dose			Dose da Adulto		
	Dopo la dose 1 N=28	Dopo la dose 2 N=28	12 Mesi N=22	Dopo la dose 1 N=14	Dopo la dose 2 N=14	12 Mesi N=10
Tasso di risposta al vaccino <sup>2</sup>	57,1% [37,2; 75,5]	96,4% [81,7; 99,9]	86,4% [65,1;97,1]	57,1% [28,9; 82,3]	100% [76,8; 100]	100% [69,2;100]

<sup>1</sup> antigenicamente simile a A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente

<sup>2</sup> percentuale di vaccinati che, se inizialmente sieronegativi hanno raggiunto un titolo anticorpale  $\geq 32$  I/DIL dopo la vaccinazione o, se inizialmente sieropositivi hanno raggiunto un titolo anticorpale  $\geq 4$ -volte il titolo anticorpale pre-vaccinazione

Anticorpi neutralizzanti nel siero	Risposta immunitaria a A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-equivalente <sup>1</sup>					
	12-23 mesi					
	Mezza dose			Dose da Adulto		
	Dopo la dose 1 N=14	Dopo la dose 2 N=16	12 Mesi N=13	Dopo la dose 1 N=7	Dopo la dose 2 N=8	12 Mesi N=7
Tasso di risposta al vaccino <sup>2</sup>	57,1% [28,9; 82,3]	100% [79,4; 100]	92,3% [64,0;99,8]	71,4% [29,0; 96,3]	100% [63,1; 100]	100% [59,0;100]

<sup>1</sup> antigenicamente simile a A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente

<sup>2</sup>percentuale di vaccinati che, se inizialmente sieronegativi hanno raggiunto un titolo anticorpale  $\geq 32$  1/DIL dopo la vaccinazione o, se inizialmente sieropositivi hanno raggiunto un titolo anticorpale  $\geq 4$ - volte il titolo anticorpale pre-vaccinazione

Anticorpi neutralizzanti nel siero	Risposta immunitaria a A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-equivalente <sup>1</sup>					
	24-35 mesi					
	Mezza dose			Dose da Adulto		
	Dopo la dose 1 N=17	Dopo la dose 2 N=17	12 Mesi N=14	Dopo la dose 1 N=8	Dopo la dose 2 N=7	12 Mesi N=5
Tasso di risposta al vaccino <sup>2</sup>	58,8% [32,9;81,6]	100% [80,5;100]	100% [76,8;100]	62,5% [24,5;91,5]	100% [59,0;100]	100% [47,8;100]

<sup>1</sup>antigenicamente simile a A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente

<sup>2</sup>percentuale di vaccinati che, se inizialmente sieronegativi hanno raggiunto un titolo anticorpale  $\geq 32$  1/DIL dopo la vaccinazione o, se inizialmente sieropositivi hanno raggiunto un titolo anticorpale  $\geq 4$ - volte il titolo anticorpale pre-vaccinazione

L'Agenzia europea dei medicinali ha differito l'obbligo di depositare i risultati degli studi con Pandemrix in uno o più sottogruppi di popolazione pediatrica nella prevenzione delle infezioni influenzali (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

*Informazioni dagli studi non-clinici:*

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

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

Sono disponibili ulteriori informazioni da studi condotti con un vaccino simile per composizione a Pandemrix ma contenente antigene derivato da virus H5N1. Si prega di consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del vaccino influenzale Pandemico (H5N1) (virus frazionato, inattivato, adiuvato).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Flaconcino contenente la sospensione:*

Polisorbato 80

Octoxynol-10

Tiomersale

Sodio cloruro (NaCl)

Sodio fosfato bibasico (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)

Potassio fosfato monobasico (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)

Potassio cloruro (KCl)

Magnesio cloruro (MgCl<sub>2</sub>)

Acqua per preparazioni iniettabili

*Flaconcino contenente l'emulsione:*

Sodio cloruro (NaCl)

Sodio fosfato bibasico (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)

Potassio fosfato monobasico (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)

Potassio cloruro (KCl)

Acqua per preparazioni iniettabili

Per gli adiuvanti, vedere paragrafo 2.

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

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

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

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

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

*Una confezione contiene:*

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

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

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

Pandemrix è costituito da due contenitori:

Sospensione: flaconcino multidose contenente l'antigene,

Emulsione: flaconcino multidose contenente l'adiuvante.

Prima della somministrazione, i due componenti devono essere miscelati.

### Istruzioni per la miscelazione e la somministrazione del vaccino:

1. Prima di miscelare i due componenti, l'emulsione (adiuvante) e la sospensione (antigene) devono essere portati a temperatura ambiente (calcolare un minimo di 15 minuti); ciascun flaconcino deve essere agitato e ispezionato visivamente per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale. Nel caso in cui si riscontri una qualsiasi di tali anomalie (compresa la presenza di particelle di gomma provenienti dal tappo), scartare il vaccino.
2. Il vaccino si miscela prelevando con una siringa da 5 ml l'intero contenuto del flaconcino contenente l'adiuvante e aggiungendolo al flaconcino contenente l'antigene. Si consiglia di dotare la siringa con un ago da 23-G. Tuttavia, nel caso in cui l'ago precedentemente indicato non sia disponibile, può essere usato un ago da 21-G. Il flaconcino contenente l'adiuvante deve essere mantenuto in posizione capovolta per facilitare il prelievo dell'intero contenuto.
3. Dopo aver aggiunto l'adiuvante all'antigene, la miscela deve essere ben agitata. Il vaccino miscelato è un'emulsione lattiginosa omogenea di colore da biancastro a giallastro. Nel caso si osservino variazioni dell'aspetto, scartare il vaccino.
4. Il volume del flaconcino di Pandemrix dopo la miscelazione è di almeno 5 ml. Il vaccino deve essere somministrato secondo la posologia raccomandata (vedere paragrafo 4.2).
5. Il flaconcino deve essere agitato prima di ogni somministrazione e ispezionato visivamente per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale. Nel caso in cui si riscontri una qualsiasi di tali anomalie (compresa la presenza di particelle di gomma provenienti dal tappo), scartare il vaccino.
6. Ogni dose di vaccino di 0,5 ml (dose piena) o di 0,25 ml (mezza dose) viene prelevata con una siringa da 1ml per iniezione e somministrata per via intramuscolare. E' consigliato dotare la siringa con un ago di dimensioni non superiori a 23-G.
7. Dopo la miscelazione, impiegare il vaccino entro 24 ore. Il vaccino miscelato può essere conservato sia in frigorifero (2°C - 8°C) sia ad una temperatura ambiente non superiore a 25°C. Se il vaccino miscelato viene conservato in frigorifero, deve essere portato a temperatura ambiente (calcolare un minimo di 15 minuti) prima di ciascun prelievo.

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

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

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

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

EU/1/08/452/001

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

Data della prima autorizzazione: 20 maggio 2008

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

*Medicinale non più autorizzato*

**ALLEGATO II**

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

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

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

GlaxoSmithKline Biologicals  
Branch of SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG  
Zirkustraße 40, D-01069 Dresden  
Germania

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

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

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

• **Rilascio ufficiale dei lotti**

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

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

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

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

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

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio 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 RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

• **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorderà con gli Stati Membri le misure per facilitare l'identificazione e la tracciabilità del vaccino A/H1N1 somministrato a ciascun paziente, in modo da minimizzare gli errori medici ed aiutare i pazienti ed i professionisti sanitari a riportare le reazioni avverse. Ciò può includere la fornitura da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di etichette adesive riportanti la denominazione commerciale ed il numero del lotto di produzione per ciascuna confezione del vaccino.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorderà con gli Stati Membri meccanismi per consentire ai pazienti ed ai professionisti sanitari di avere un accesso continuo alle informazioni aggiornate riguardo Pandemrix.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorderà con gli Stati Membri la fornitura di una comunicazione indirizzata ai professionisti sanitari che deve trattare i seguenti argomenti:

- La modalità corretta per preparare il vaccino prima della somministrazione.
- Gli eventi avversi che devono essere segnalati con priorità, cioè le reazioni avverse fatali e che comportano rischio di vita, le reazioni avverse inattese gravi, gli eventi avversi di particolare interesse (AESI).
- Gli elementi relativi ai dati minimi da trasmettere nei rapporti di sicurezza sul caso individuale, in modo da facilitare la valutazione e l'identificazione del vaccino somministrato a ciascun soggetto, compresi la denominazione commerciale, il produttore del vaccino ed il numero del lotto.
- Come riportare le reazioni avverse, se è stato posto in essere uno specifico sistema di notifica.
- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Data di scadenza
<p>Condurre studi non-clinici (inclusi meccanicistici) per chiarire il ruolo del vaccino e i suoi adiuvanti nell'associazione tra Pandemrix e narcolessia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identificare la tipologia di cellule T dei pazienti con narcolessia attraverso il sequenziamento profondo delle cellule T CD4 totali ottenute da pazienti con narcolessia e da soggetti sani non vaccinati "matched" per DQ0602 e, se identificata, verificare se la tipologia si ritrova nelle cellule T CD4 dei soggetti sani dopo vaccinazione con Pandemrix o con vaccino H1N1v non adiuvato.</li> <li>- Verificare l'influenza-specificità delle cellule T CD4 specifiche per ipocretina da pazienti con narcolessia mediante test di complementarità e verificare se la cross-reattività delle cellule T CD4 si trovano tra le cellule T CD4 influenza-specifiche provenienti da soggetti sani dopo vaccinazione con Pandemrix o con vaccino H1N1v non adiuvato.</li> <li>- Caratterizzazione fenotipica dell'ipocretina e delle cellule T influenza-specifiche dopo stimolazione con ipocretina o peptidi di influenza.</li> </ul>	<p>Agosto 2015</p> <p>Agosto 2015</p> <p>Agosto 2015</p>

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha depositato i dati richiesti il 5 Agosto 2015 ed è stata adottato un parere positivo dal CHMP il 28 Aprile 2016. Sulla base della valutazione dei dati presentati, il CHMP ritiene che siano state soddisfatte le misure post-autorizzative di cui alla tabella sopra riportata. Si prega di prendere visione della valutazione del CHMP EMEA / H / C / 000832 / II / 0079 pubblicato sul sito EMA.

*Medicinale non più autorizzato*

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

*Medicinale non più autorizzato*

*Medicinale non più autorizzato*

**A. ETICHETTATURA**

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

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

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

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

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

A/California/07/2009 (H1N1) ceppo derivato utilizzato NYMC X-179A 3,75  
microgrammi\*

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

\* emoagglutinina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Polisorbato 80  
Octoxynol-10  
Tiomersale  
Sodio cloruro (NaCl)  
Sodio fosfato bibasico ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )  
Potassio fosfato monobasico ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )  
Potassio cloruro (KCl)  
Magnesio cloruro ( $\text{MgCl}_2$ )  
Acqua per preparazioni iniettabili

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile

50 flaconcini: sospensione (antigene)

50 flaconcini: emulsione (adiuvante)

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

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

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Miscelare la sospensione e l'emulsione prima della somministrazione

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero

Non congelare

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

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

Smaltire secondo le disposizioni locali

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgio

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

EU/1/08/452/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

*Medicinale non più autorizzato*

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

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sospensione per emulsione iniettabile per Pandemrix  
Vaccino influenzale (H1N1)v (virione frazionato, inattivato, adiuvato)

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

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

\* Antigene: A/California/07/2009 (H1N1) ceppo derivato utilizzato NYMC X-179A

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti:  
Polisorbato 80  
Octoxynol-10  
Tiomersale  
Sodio cloruro  
Sodio fosfato bibasico  
Potassio fosfato monobasico  
Potassio cloruro  
Magnesio cloruro  
Acqua per preparazioni iniettabili

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile di antigene  
50 flaconcini: sospensione  
2,5 ml per flaconcino.  
Dopo la miscelazione con l'emulsione adiuvante: **10 dosi** da 0,5 ml

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

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Sospensione da miscelarsi esclusivamente all'emulsione adiuvante prima della somministrazione

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero

Non congelare

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce

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

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

GSK Biologicals, Rixensart - Belgio

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

EU/1/08/452/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

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

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Emulsione per emulsione iniettabile per Pandemrix

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

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

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

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

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Emulsione iniettabile di adiuvante  
25 flaconcini: emulsione  
2,5 ml

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

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Emulsione da miscelarsi esclusivamente alla sospensione di antigene prima della somministrazione

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

GSK Biologicals, Rixensart - Belgio

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

EU/1/08/452/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

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

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

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

**FLACONCINO DI SOSPENSIONE**

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

Sospensione di antigene per Pandemrix  
Vaccino influenzale  
A/California/07/2009 (H1N1) ceppo derivato utilizzato NYMC X-179A  
Uso intramuscolare

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Miscelare con l'emulsione di adiuvante prima dell'uso

**3. DATA DI SCADENZA**

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

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

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

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

**6. ALTRO**

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

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

**FLACONCINO DI EMULSIONE**

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

Emulsione adiuvante per Pandemrix  
Usò intramuscolare

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Miscelare nella sospensione di antigene prima dell'uso

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

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

2,5 ml

**6. ALTRO**

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

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

*Medicinale non più autorizzato*

## Foglio illustrativo: Informazioni per l'utente

### **Pandemrix sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile** Vaccino influenzale (H1N1)v (virione frazionato, inattivato, adiuvato)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.**

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

#### **Contenuto di questo foglio:**

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

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

##### **Che cos'è Pandemrix e a cosa serve**

Pandemrix è un vaccino per la prevenzione di una influenza causata dal virus A(H1N1)v 2009.

Il medico le raccomanderà un vaccino differente (vaccino influenzale trivalente/quadrivalente stagionale) invece di Pandemrix, ma se i vaccini trivalenti/quadrivalenti non sono disponibili Pandemrix può ancora essere una opzione se lei necessita di una protezione contro il virus dell'influenza A(H1N1)v (vedere Faccia particolare attenzione con Pandemrix).

##### **Come agisce Pandemrix**

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

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare Pandemrix**

##### **Pandemrix non deve essere somministrato:**

- se ha avuto in precedenza un' improvvisa reazione allergica pericolosa per la vita ad uno qualsiasi dei componenti di questo vaccino (elencati al paragrafo 6) oppure ad una qualsiasi delle sostanze che possono essere presenti in tracce, quali: proteine dell'uovo e del pollo, ovoalbumina, formaldeide, gentamicina solfato (un antibiotico) o sodio desossicolato. I segni di una reazione allergica possono comprendere eruzione cutanea che provoca prurito, respiro corto e gonfiore del viso o della lingua.

- se ha un'infezione grave con temperatura elevata (oltre 38°C). Se questo è il suo caso, allora la vaccinazione verrà di solito posticipata fino a quando non starà meglio. Un'infezione minore come un raffreddore non dovrebbe essere un problema, ma il medico o l'infermiere/a la informerà in caso lei possa comunque essere vaccinato con Pandemrix.

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

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare Pandemrix:

- se ha avuto una qualsiasi reazione allergica diversa da una reazione allergica improvvisa pericolosa per la vita ad uno qualsiasi degli ingredienti contenuti in questo vaccino (elencati al paragrafo 6), al tiomersale, all'uovo e alle proteine del pollo, all'ovoalbumina, alla formaldeide, alla gentamicina solfato (antibiotico) o al sodio desossicolato.
- se sta per sottoporsi ad esame del sangue alla ricerca di un'infezione causata da determinati virus. Nelle prime settimane dopo la vaccinazione con Pandemrix, i risultati di questi esami possono non essere corretti. Informi il medico che le ha prescritto tali esami che le è stato somministrato Pandemrix di recente.
- Se ha problemi di sanguinamento o le vengono facilmente dei lividi.

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

Eccessiva sonnolenza durante il giorno, spesso nei momenti sbagliati (condizione a lungo termine chiamata narcolessia), è stata riportata molto raramente a seguito di vaccinazione con Pandemrix in diversi paesi Europei. La narcolessia può comparire con o senza debolezza muscolare che può causare cadute (condizione chiamata cataplessia).

### **Bambini e adolescenti**

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

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

### **Altri medicinali e Pandemrix**

Informi il medico o l'infermiere/a se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale o le sia stato somministrato recentemente un qualsiasi altro vaccino.

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

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

Non c'è informazione sulla somministrazione di Pandemrix con altri vaccini. Tuttavia, se questo non può essere evitato, i vaccini devono essere iniettati in arti diversi. In questi casi si deve essere consapevoli del fatto che gli effetti indesiderati possono essere più intensi.

### **Gravidanza e allattamento**

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

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

Alcuni effetti elencati nel paragrafo 4. “Possibili effetti indesiderati” possono alterare la capacità di guidare o di usare macchinari.

### **Pandemrix contiene tiomersale**

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

### **Pandemrix contiene sodio e potassio**

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

## **3. Come prendere Pandemrix**

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

### Adulti, compresi gli anziani

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

Dati clinici suggeriscono che una singola dose può essere sufficiente.

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

### **Uso in bambini e adolescenti**

#### Bambini dai 10 anni di età in poi

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

Dati clinici suggeriscono che una dose singola può essere sufficiente.

Se viene somministrata una seconda dose deve essere rispettato l’intervallo di almeno tre settimane tra la prima e la seconda dose.

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

Deve essere iniettata una dose di vaccino (0,25 ml).

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

#### Bambini di età inferiore ai 6 mesi

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

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

Se ha dubbi sull’uso di questo vaccino, consulti il medico o l’infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

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

### **Reazioni allergiche:**

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

### **Altri effetti indesiderati:**

Gli effetti indesiderati elencati di seguito si sono verificati con Pandemrix negli studi clinici in adulti, compresi gli anziani.

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

- Mal di testa
- Stanchezza
- Dolore e gonfiore al sito di iniezione
- Brividi
- Aumento della sudorazione
- Muscoli doloranti, dolore alle articolazioni

**Comune: si possono verificare fino a 1 ogni 10 vaccinati**

- Rossore e prurito al sito di iniezione
- Febbre
- Nausea, diarrea, vomito, mal di stomaco

**Non comune: si possono verificare fino a 1 ogni 100 vaccinati):**

- Nodulo duro e sensazione di calore al sito di iniezione
- Gonfiore delle ghiandole del collo, delle ascelle o dell'inguine
- Formicolio o insensibilità alle mani o ai piedi
- Insonnia
- Capogiri
- Prurito, eruzione cutanea
- Sensazione generale di malessere
- Sintomi simil influenzali

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

**Ulteriori effetti indesiderati in bambini e adolescenti**

Bambini di età compresa tra i 10 e i 17 anni

Gli effetti indesiderati elencati di sopra sono anche stati osservati con frequenze simili in studi clinici condotti in bambini di età compresa tra i 10 e i 17 anni, ad eccezione del rossore al sito di iniezione il quale era molto comune e della sudorazione che era comune.

Bambini di età compresa tra i 3 e i 9 anni

Nei bambini di età compresa tra i 3 e i 9 anni che hanno ricevuto due dosi da 0,25 ml di Pandemrix (H1N1) gli effetti indesiderati riportati erano simili a quelli riportati negli adulti, ad eccezione del rossore al sito di iniezione e dei sintomi gastrointestinali i quali erano molto comuni e dei brividi e della sudorazione che erano comuni.

Inoltre, la febbre era molto comune in bambini di età compresa tra i 3 e i 5 anni. Alcuni effetti indesiderati (inclusi rossore locale e febbre) si verificavano più frequentemente dopo la seconda dose rispetto alla prima dose.

Bambini di età compresa tra i 6 e i 35 mesi

Nei bambini di età compresa tra i 6 e i 35 mesi che hanno ricevuto due dosi da 0,25 ml di Pandemrix (H1N1), c'era stato un aumento nelle segnalazioni di dolore, rossore e gonfiore al sito di iniezione oltre alla febbre (superiore a 38°C), sonnolenza, irritabilità e perdita di appetito dopo la seconda dose rispetto alla prima dose. Tutti questi effetti indesiderati sono stati riportati molto comunemente dopo ogni dose.

Gli effetti indesiderati di seguito elencati si sono verificati dopo la commercializzazione di Pandemrix (H1N1)v:

- Reazioni allergiche che hanno comportato una pericolosa diminuzione della pressione del sangue, che, se non trattata, può portare a shock. I medici sono consapevoli di questa eventualità e per questi casi hanno a disposizione un trattamento di emergenza.
- Reazioni generalizzate della pelle comprese gonfiore al viso e orticaria.
- Convulsioni dovute a febbre.
- Una condizione che porta a sonnolenza diurna eccessiva (narcolessia), e che può ricomparire anche a distanza di tempo, con o senza improvvisa debolezza (cataplessia), che possono portare a cadute senza perdita di coscienza.
- Sonnolenza di breve durata dopo la vaccinazione.
- Reazioni al sito di iniezione come dolore, rossore, lividi, gonfiore e calore (infiammazione), nodulo duro (massa)

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

**Raro: si possono verificare fino a 1 ogni 1.000 vaccinati**

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

**Molto raro: si può verificare fino a 1 ogni 10.000 vaccinati):**

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

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

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

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

## 5. Come conservare Pandemrix

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

**Prima di miscelare il vaccino:**

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

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

**Dopo aver miscelato il vaccino:**

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

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. 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 Pandemrix

- **Principio attivo:**  
Virus influenzale frazionato, inattivato, contenente l'antigene\* equivalente a:  
  
A/California/07/2009 (H1N1) ceppo derivato utilizzato NYMC X-179A3,75 microgrammi\*\*  
ogni dose da 0,5 ml  
  
\* propagato in uova  
\*\* espresso in microgrammi di emoagglutinina
- **Adiuvante:**  
Il vaccino contiene un 'adiuvante' AS03 per stimolare una risposta migliore. Questo adiuvante contiene squalene (10,69 milligrammi), DL- $\alpha$ -tocoferolo (11,86 milligrammi) e polisorbato 80 (4,86 milligrammi).
- **Altri ingredienti:**  
Gli altri ingredienti sono: polisorbato 80, octoxynol-10, tiomersale, sodio cloruro, sodio fosfato bibasico, potassio fosfato monobasico, potassio cloruro, magnesio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili

### Descrizione dell'aspetto di Pandemrix e contenuto della confezione

Sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile.  
La sospensione è un liquido opalescente chiaro incolore.  
L'emulsione è un liquido lattiginoso omogeneo di colore da biancastro a giallastro.

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

Una confezione di Pandemrix consiste in:

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

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

#### **Lietuva**

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

#### **България**

ГлаксосмитКлайн ЕООД  
Тел. + 359 2 953 10 34

#### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

#### **Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.

#### **Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.

Tel: + 420 2 22 00 11 11  
cz.info@gsk.com

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel.: + 385 (0)1 6051999

**Ireland**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: +354 530 3700

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

Tel.: + 36-1-2255300

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**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 seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Pandemrix è costituito da due contenitori:

Sospensione: flaconcino multidose contenente l'antigene,

Emulsione: flaconcino multidose contenente l'adiuvante.

Prima della somministrazione, i due componenti devono essere miscelati.

**Istruzioni per la miscelazione e la somministrazione del vaccino:**

1. Prima di miscelare i due componenti, l'emulsione (adiuvante) e la sospensione (antigene) devono essere portati a temperatura ambiente (calcolare un minimo di 15 minuti); ciascun flaconcino deve essere agitato e ispezionato visivamente per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale. Nel caso in cui si riscontri una qualsiasi di tali anomalie (compresa la presenza di particelle di gomma provenienti dal tappo), scartare il vaccino.
2. Il vaccino si miscela prelevando con una siringa da 5 ml l'intero contenuto del flaconcino contenente l'adiuvante e aggiungendolo al flaconcino contenente l'antigene. Si consiglia di usare la siringa con un ago da 23-G. Tuttavia, nel caso in cui l'ago precedentemente indicato non sia disponibile, può essere usato un ago da 21-G. Il flaconcino contenente l'adiuvante deve essere mantenuto in posizione capovolta per facilitare il prelievo dell'intero contenuto.
3. Dopo aver aggiunto l'adiuvante all'antigene, la miscela deve essere ben agitata. Il vaccino miscelato è un'emulsione lattiginosa omogenea di colore da biancastro a giallastro. Nel caso si osservino variazioni dell'aspetto, scartare il vaccino.
4. Il volume del flaconcino di Pandemrix dopo la miscelazione è di almeno 5 ml. Il vaccino deve essere somministrato secondo la posologia raccomandata (vedere paragrafo 3 "Come prendere Pandemrix").
5. Il flaconcino deve essere agitato prima di ogni somministrazione e ispezionato visivamente per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale. Nel caso in cui si riscontri una qualsiasi di tali anomalie (compresa la presenza di particelle di gomma provenienti dal tappo), scartare il vaccino.
6. Ogni dose di vaccino di 0,5 ml (dose piena) o di 0,25 ml (mezza dose) viene prelevata con una siringa da 1 ml per iniezione e somministrata per via intramuscolare. E' consigliato usare la siringa con un ago di dimensioni non superiori a 23-G.
7. Dopo la miscelazione impiegare il vaccino entro 24 ore. Il vaccino miscelato può essere conservato sia in frigorifero (2°C - 8°C) sia ad una temperatura ambiente non superiore a 25°C. Se il vaccino miscelato viene conservato in frigorifero, (deve essere portato a temperatura ambiente (calcolare un minimo di 15 minuti) prima di ciascun prelievo.

Il vaccino non deve essere somministrato per via intravascolare.

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