

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Vaccino influenzale prepandemico (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Antigeni di superficie del virus dell'influenza (emoagglutinina e neuraminidasi)* del ceppo equivalente:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (NIBRG-14)

7,5 microgrammi** per dose da 0,5 ml

* propagato su uova

** espresso in microgrammi di emoagglutinina.

Adiuvante MF59C.1 contenente:

squalene	9,75 milligrammi per 0,5 ml
polisorbato 80	1,175 milligrammi per 0,5 ml
sorbitan trioleato	1,175 milligrammi per 0,5 ml

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Liquido bianco lattiginoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva contro il sottotipo H5N1 del virus A dell'influenza.

Questa indicazione si basa sui dati di immunogenicità da soggetti sani di età superiore ai 18 anni in seguito a somministrazione di due dosi di vaccino contenente un ceppo equivalente a A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (vedere paragrafo 5.1).

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics deve essere utilizzato in conformità alle Linee Guida ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

Adulti e anziani (di età superiore ai 18 anni):

Una dose da 0,5 ml a una data prescelta.

Una seconda dose da 0,5 ml deve essere somministrata dopo un intervallo di almeno 3 settimane.

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics è stato valutato in adulti sani (18-60 anni) e in anziani sani (sopra i 60 anni) dopo un ciclo di vaccinazione primaria al giorno 1 e al giorno 22, e una vaccinazione di richiamo (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

L'esperienza con anziani di età superiore ai 70 anni è limitata (vedere paragrafo 5.1).

In caso di pandemia influenzale ufficialmente dichiarata causata dal virus A/H5N1, i soggetti precedentemente vaccinati con una o due dosi di Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics contenenti l'antigene HA derivato da un clade diverso dello stesso sottotipo del ceppo della pandemia influenzale possono ricevere una singola dose di Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics anziché le due dosi richieste per i soggetti che non sono stati precedentemente vaccinati (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia di Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics nei soggetti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. I dati attualmente disponibili nei soggetti di età compresa tra 6 mesi e 18 anni sono descritti al paragrafo 5.1 ma non è possibile formulare raccomandazioni sulla posologia.

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

Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere eseguita tramite iniezione intramuscolare nel muscolo deltoide.

4.3 Controindicazioni

Precedente reazione anafilattica (con pericolo di vita) a uno qualsiasi dei componenti di questo vaccino o a residui in tracce (proteine di uova e di pollo, ovoalbumina, kanamicina e neomicina solfato, formaldeide e cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB)).

Ad ogni modo, in caso di pandemia dichiarata causata dal ceppo incluso in questo vaccino, può essere necessario somministrare questo vaccino a soggetti con una storia di anafilassi come precedentemente indicato, purché siano immediatamente disponibili le attrezzature per la rianimazione in caso di necessità.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'utilizzo

È necessario prestare attenzione in caso di somministrazione di questo vaccino a soggetti con ipersensibilità nota (reazioni diverse dall'anafilassi) al principio attivo, a uno qualsiasi degli eccipienti e a residui (proteine delle uova e di pollo, ovoalbumina, kanamicina e neomicina solfato, formaldeide e cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB)).

Per questo vaccino H5N1 sono disponibili dati molto limitati in soggetti con comorbidità, inclusi i soggetti immunocompromessi.

Come per tutti i vaccini iniettabili, devono sempre essere prontamente disponibili i trattamenti e la supervisione medica appropriati nel caso di rara comparsa di reazioni anafilattiche in seguito a somministrazione del vaccino.

L'immunizzazione deve essere rimandata nei pazienti con febbre o infezione acuta.

Il vaccino non deve essere somministrato per alcuna ragione per via intravascolare o intradermica.

Non sono disponibili dati sull'uso di Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics per via sottocutanea. È pertanto necessario che gli operatori sanitari valutino i benefici e i rischi potenziali della somministrazione del vaccino in soggetti con trombocitopenia o problemi ematici che potrebbero controindicare la somministrazione per via intramuscolare, a meno che il potenziale beneficio non sia maggiore del rischio di un'emorragia.

Nei pazienti con immunosoppressione endogena o iatrogena la risposta anticorpale può essere insufficiente.

È possibile che una risposta protettiva non venga prodotta in tutti i soggetti vaccinati (vedere paragrafo 5.1).

Negli studi clinici si è osservata una protezione crociata verso varianti del virus associate al ceppo H5N1 (vedere paragrafo 5.1).

Poiché la somministrazione di una seconda dose è raccomandata, si deve tener presente che non sono disponibili dati sulla sicurezza, l'immunogenicità o l'efficacia a supporto dell'intercambiabilità tra Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics e altri vaccini monovalenti H5N1.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

I dati ottenuti negli adulti hanno indicato che la somministrazione concomitante del vaccino H5N1 adiuvato insieme agli antigeni stagionali (di superficie inattivati, non adiuvati) non ha evidenziato alcuna interferenza né per i ceppi stagionali né per il ceppo H5N1. La risposta immunitaria determinata tramite test SRH verso un ceppo H5N1 Vietnam omologo al giorno 43 ha soddisfatto tutti i criteri stabiliti dal CHMP per tutti e 3 i ceppi. La somministrazione concomitante non è stata associata a una più elevata incidenza di reazioni locali o sistemiche rispetto alla somministrazione di Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics da solo.

Pertanto i dati indicano che Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics può essere somministrato in concomitanza con vaccini influenzali stagionali non adiuvati (con iniezioni in arti differenti).

Non sono disponibili dati sulla somministrazione concomitante di Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics con ad altri vaccini. Se viene presa in considerazione la somministrazione concomitante con un altro vaccino, l'immunizzazione deve essere eseguita in arti differenti. Va evidenziato che le reazioni avverse possono essere potenziate.

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

Dopo la vaccinazione anti-influenzale, è possibile ottenere risultati falsi positivi in test sierologici con il metodo ELISA per il rilevamento di anticorpi contro il virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1), il virus dell'epatite C e soprattutto HTLV-1. In questi casi, il metodo Western Blot risulta negativo. Questi risultati falsi positivi transitori potrebbero essere dovuti alla produzione di IgM indotta dal vaccino.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Uno studio effettuato sui conigli non ha evidenziato una tossicità per la riproduttività e lo sviluppo (vedere paragrafo 5.3).

Sono disponibili dati limitati ottenuti da donne che hanno iniziato una gravidanza durante la partecipazione a studi clinici con Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics o con vaccini H1N1v adiuvati con MF59C.1.

Si stima che le donne vaccinate in gravidanza con il vaccino Focetria H1N1v, contenente la stessa quantità di adiuvante MF59C.1 di Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics, siano state più di 90.000. Tuttavia le informazioni sugli esiti sono attualmente limitate. I dati preliminari provenienti da eventi segnalati

spontaneamente e riportati durante gli studi post-marketing in corso (registro delle gravidanze e studio interventistico prospettico) non suggeriscono effetti dannosi diretti o indiretti dei vaccini influenzali adiuvati con MF59 sulla di gravidanza, sulla fertilità, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale.

Poiché l'uso di Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics non è previsto in situazioni di emergenza, la sua somministrazione durante la gravidanza può essere rinviata come misura precauzionale.

Gli operatori sanitari devono valutare i benefici e i rischi potenziali della somministrazione del vaccino in donne in gravidanza tenendo presente le raccomandazioni ufficiali.

Non esistono dati sull'utilizzo di Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics durante l'allattamento. Prima di somministrare Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics durante l'allattamento devono essere valutati i benefici potenziali per la madre e i rischi per il bambino.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Reazioni avverse da studi clinici in adulti (di età pari o superiore ai 18 anni).

L'incidenza delle reazioni avverse è stata valutata in sei studi clinici che hanno coinvolto circa 4.000 adulti e anziani che hanno ricevuto Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics (almeno 7,5 µg di emoagglutinina, con adiuvante). Erano coinvolti 3.678 soggetti tra i 18-60 anni, 264 soggetti tra i 61-70 anni, e 41 soggetti di età superiore ai 70 anni.

Coerentemente con i dati da studi clinici relativi alle reazioni la cui osservazione è sollecitata, è stata notata una tendenza generale verso una diminuzione delle segnalazioni delle reazioni locali dopo la seconda vaccinazione rispetto alla prima iniezione.

A prescindere dal dosaggio dell'antigene, quasi tutte le reazioni sistemiche sono state segnalate il giorno della vaccinazione (giorno 1) o durante i 3 giorni immediatamente successivi.

I dati sulla sicurezza di una dose di richiamo della formulazione attuale di Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics sono limitati a tre studi (V87P1, V87P2 e V87P1E1) che includevano 116 adulti e 56 anziani. Non è stato riportato alcun aumento nelle reazioni quando è stata somministrata una dose di richiamo 6-18 mesi dopo la schedula di somministrazione primaria. È stato riportato un lieve aumento delle reazioni negli adulti quando una dose di richiamo veniva somministrata 18 mesi dopo la schedula di somministrazione primaria. Negli anziani, le reazioni riportate sono aumentate con la terza dose di richiamo solo se confrontate con la seconda dose.

Le reazioni avverse riportate dopo ciascuna dose di vaccino (cioè 1^a, 2^a o dose di richiamo) sono simili e sono elencate secondo la seguente frequenza:

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 ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità:

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Raro: convulsioni

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: sudorazione

Non comune: orticaria

Raro: gonfiore agli occhi

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune: mialgia

Comune: artralgia

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: gonfiore nella sede d'iniezione, dolore della sede d'iniezione, indurimento della sede d'iniezione, rossore della sede d'iniezione, affaticamento

Comune: ecchimosi nella sede d'iniezione, febbre, malessere, brividi

Non comune: sindrome simil-influenzale

Raro: anafilassi

Questi effetti indesiderati scompaiono senza trattamento generalmente entro 1-2 giorni.

Reazioni avverse da studi clinici in bambini (di età compresa tra 6 mesi e 17 anni) (Studio V87P6)

Indipendentemente dall'età, la reattogenicità era più alta dopo la prima dose rispetto alla seconda vaccinazione. La reattogenicità dopo una terza dose, somministrata 12 mesi dopo la prima dose, è stata più alta rispetto alla prima e alla seconda dose. Le percentuali dei soggetti che hanno riportato reazioni locali era più alta nei gruppi più adulti principalmente a causa delle maggiori segnalazioni di dolore. Nei bambini ai primi passi l'eritema e la dolorabilità erano le reazioni locali la cui osservazione è sollecitata, più comunemente segnalate; l'irritabilità e il pianto insolito erano le reazioni sistemiche la cui osservazione è sollecitata, più comunemente segnalate. Nei bambini e negli adolescenti il dolore era la reazione locale la cui osservazione è sollecitata, più frequentemente segnalata, e l'affaticamento e la cefalea erano le reazioni sistemiche la cui osservazione è sollecitata, più comunemente segnalate. Per tutte le fasce d'età sono state riportate basse percentuali di stati febbrili.

	Iniezione 1	Iniezione 2	Iniezione 3
	Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics	Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics	Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics
Bambini ai primi passi (da 6 a 36 mesi)	N=145	N=138	N=124
Altre reazioni avverse	76%	68%	80%
Locale	47%	46%	60%

Sistemica	59%	51%	54%
Eventi febbrili $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	0%	0%	0%
Altri eventi avversi	54%	49%	35%
Bambini (da 3 a 9 anni)	N=96	N=93	N=85
Altre reazioni avverse	72%	68%	79%
Locale	66%	58%	74%
Sistemica	32%	33%	45%
Eventi febbrili $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	4%	2%	6%
Altri eventi avversi	36%	31%	19%
Adolescenti (da 9 a 18 anni)	N=93	N=91	N=83
Altre reazioni avverse	91%	82%	89%
Locale	81%	70%	81%
Sistemica	69%	52%	69%
Eventi febbrili $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	0%	1%	2%
Altri eventi avversi	30%	27%	22%

Sorveglianza post-marketing

Non sono disponibili dati di sorveglianza post-marketing a seguito della somministrazione di Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics.

I seguenti ulteriori eventi avversi sono stati segnalati dalla sorveglianza post-marketing con Focetria H1N1v (autorizzato per l'uso dai 6 mesi di età e con composizione simile a quella di Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics):

Patologie del sistema emolinfopoietico

Linfoadenopatia

Patologie cardiache

Palpitazioni, tachicardia

Patologie generali e condizioni del sito di somministrazione

Astenia

Patologie ossee, del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Debolezza muscolare, dolore alle estremità.

Patologie respiratorie

Tosse

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni cutanee generalizzate comprendenti prurito, orticaria o rush non specificato; angioedema

Patologie gastrointestinali

Patologie gastrointestinali quali nausea, vomito, dolore addominale e diarrea

Patologie del sistema nervoso

Cefalea, vertigini, sonnolenza, sincope. Patologie neurologiche quali neuralgia, parestesia, convulsioni e neurite

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche, anafilassi compresa dispnea, broncospasmo, edema laringeo, in rari casi portando shock.

I successivi ulteriori eventi avversi sono stati riportati nell'ambito della sorveglianza post-marketing di vaccini trivalenti stagionali non adiuvati in tutte le fasce di età e di un vaccino trivalente stagionale adiuvato con MF59 e con composizione simile a quella di Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics (antigene di superficie, inattivato, adiuvato con MF59C.1) autorizzato per la somministrazione in soggetti anziani di età uguale e superiore ai 65 anni:

Patologie del sistema emolinfopoietico

Trombocitopenia transitoria.

Disturbi del sistema immunitario

Vasculite con transitorio coinvolgimento renale ed eritema essudativo multiforme.

Patologie del sistema nervoso

Disturbi neurologici quali encefalomyelitis e sindrome di Guillain Barre.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino influenzale, codice ATC Code: J07BB02.

Questo paragrafo descrive l'esperienza clinica con Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics in seguito a somministrazione di due dosi e di una dose di richiamo.

Risposta immunitaria a A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

Adulti (18-60 anni)

È stato condotto uno studio clinico (Studio V87P1) con un vaccino H5N1 combinato con l'adiuvante MF59C.1 in 312 adulti sani. Due dosi del vaccino contenente H5N1 (A/Vietnam/1194/2004; 7,5 µg di emoagglutina [HA]/dose con adiuvante) sono state somministrate con un intervallo di tre settimane a 156 adulti sani. In un altro studio clinico (Studio V87P13) sono stati reclutati 2.693 soggetti adulti che hanno ricevuto due dosi di vaccino contenente H5N1 (A/Vietnam/1194/2004; 7,5 µg di emoagglutina HA/dose con adiuvante) somministrato con un intervallo di tre settimane. I risultati di immunogenicità sono stati valutati in un sottogruppo (n=197) della popolazione oggetto di studio.

Il tasso di sieroprotezione*, il tasso di sieroconversione* e il fattore di sieroconversione** dell'anticorpo anti-HA verso il ceppo H5N1 A/Vietnam/1194/2004 in soggetti adulti, determinati tramite test SRH sono stati i seguenti:

Anticorpo anti-HA (SRH)	Studio V87P1 21 giorni dopo la 2 ^a dose	Studio V87P13 21 giorni dopo la 2 ^a dose
-------------------------	---	--

	N=149	N=197
tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	85% (79-91)	91% (87-95)
tasso di sieroconversione (IC 95%)*	85% (78-90)	78% (72-84)
fattore di sieroconversione (IC 95%)**	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)
Anticorpo anti-HA (SRH)	Studio V87P13 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=69	Studio V87P13 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=128
stato sierologico basale	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	87% (77-94)	94% (88-97)
tasso di sieroconversione (IC 95%)*	87% (77-94)	73% (65-81)
fattore di sieroconversione (IC 95%)**	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)

* determinato tramite test SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** rapporti delle medie geometriche di SRH

I risultati del test di MN verso A/Vietnam/1194/2004 indicano un tasso di sieroprotezione e di sieroconversione che varia da 67% (60-74) a 85% (78-90) e da 65% (58-72) a 83% (77-89), rispettivamente. La risposta immunitaria alla vaccinazione determinata tramite test MN è in linea con i risultati ottenuti tramite test SRH.

La persistenza di anticorpi dopo la vaccinazione primaria in questa popolazione è stata determinata tramite i test di HI, SRH e MN. Rispetto ai livelli di anticorpi ottenuti al giorno 43 dopo il completamento dei cicli di vaccinazione primaria, i livelli di anticorpi al giorno 202 si erano ridotti da 1/5 a 1/2 rispetto ai livelli precedenti.

In uno studio clinico di fase 2 (Studio V87P3) ai soggetti adulti tra i 18 e i 65 anni, immunizzati 6-8 anni prima con 2 dosi di vaccino contenente il ceppo H5N3 A/Duck/Singapore/97 adiuvato con MF59, sono state somministrate 2 dosi di richiamo di Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics. I risultati del test SRH dopo la prima dose, che mimano l'immunizzazione primaria prepandemica più la singola dose di richiamo con ceppi eterologi di vaccino, soddisfano tutti i criteri sierologici stabiliti dal CHMP.

Anziani (> 60 anni)

Il tasso di sieroprotezione*, il tasso di sieroconversione* e il fattore di sieroconversione** dell'anticorpo anti-HA verso il ceppo H5N1 A/Vietnam/1194/2004 in soggetti anziani oltre i 60 anni (un numero limitato di soggetti aveva più di 70 anni), misurati tramite test SRH determinati in due studi clinici, sono stati i seguenti:

Anticorpo anti-HA (SRH)	Studio V87P1 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=84	Studio V87P13 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=210
tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	80% (70-88)	82% (76-87)
tasso di sieroconversione (IC 95%)*	70% (59-80)	63% (56-69)
fattore di sieroconversione (IC 95%)**	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)
Anticorpo anti-HA (SRH)	Studio V87P1 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=66	Studio V87P13 21 giorni dopo la 2 ^a dose N=143
stato sierologico basale	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	82% (70-90)	82% (75-88)
tasso di sieroconversione (IC 95%)*	82% (70-90)	54% (45-62)
fattore di sieroconversione (IC 95%)**	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

* determinato tramite test SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** rapporti delle medie geometriche di SRH

I risultati MN verso A/Vietnam/1194/2004 indicano un tasso di sieroprotezione e di sieroconversione che varia da 57% (50-64) a 79% (68-87) e da 55% (48-62) a 58% (47-69), rispettivamente. I risultati MN, simili ai risultati del test SRH, hanno dimostrato una forte risposta immunitaria dopo il completamento dei cicli di vaccinazione primaria in una popolazione di soggetti anziani.

La persistenza di anticorpi dopo la vaccinazione primaria in questa popolazione come determinato tramite test HI, SRH e MN era ridotta da 1/2 a 1/5 rispetto ai loro livelli di post vaccinazione al giorno 202 rispetto al giorno 43 dopo il completamento dei cicli di vaccinazione primaria come determinato tramite test HI, SRH e MN. Fino al 50% dei soggetti anziani immunizzati con Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics risultava sieroprotetto a sei mesi.

Una terza dose (richiamo) di Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics è stata somministrata dai 6 mesi in poi dopo la vaccinazione primaria. I risultati sono dimostrati dal test SRH.

Il tasso di sieroprotezione*, il tasso di sieroconversione* e il fattore di sieroconversione** dell'anticorpo anti-HA verso il ceppo H5N1 A/Vietnam/1194/2004 determinati tramite test SRH sono stati i seguenti:

	Studio V87P1 Adulti richiamo dopo la 2 ^a dose	Studio V87P2 Adulti richiamo dopo la 2 ^a dose	Studio V87P1 Anziani richiamo dopo la 2 ^a dose
SRH	N=71	N=13	N=38
tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
tasso di sieroconversione (IC 95%)*	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
fattore di sieroconversione (IC 95%)**	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* determinato tramite test SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** rapporti delle medie geometriche di SRH

L'esperienza in soggetti anziani è limitata.

- Dati di supporto negli adulti

a) Reattività crociata

Si è rivelata una risposta immunitaria eterologa verso A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; clade 2.2) e A/H5N1/Indonesia (clade 2.1) sia dopo la seconda che la terza vaccinazione, indicando una reattività crociata del vaccino del clade 1 nei confronti dei ceppi del clade 2.

Il tasso di sieroprotezione*, il tasso di sieroconversione* e il fattore di sieroconversione** degli anticorpi anti-HA verso il ceppo H5N1 A/turkey/Turkey/05 dopo la 2^a dose in adulti dai 18 anni ai 60 anni, determinati tramite test SRH e HI sono stati i seguenti:

Anticorpo anti-HA	Studio V87P12 21 giorni dopo la 2 ^a	Studio V87P3 21 giorni dopo la 2 ^a	Studio V87P13 21 giorni dopo la 2 ^a
-------------------	---	--	---

		dose N=60	dose N=30	dose N=197
SRH	tasso di sieroprotezione (IC 95%)*	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	tasso di sieroconversione(IC 95%)*	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	fattore di sieroconversione (IC 95%)**	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=60	N=30	N=197
HI	tasso di sieroprotezione (IC 95%)°	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	tasso di sieroconversione (IC 95%)°	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	fattore di sieroconversione (IC 95%)°°	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* determinato tramite test SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** rapporti delle medie geometriche di SRH

° determinato tramite test HI ≥ 40

°° rapporti delle medie geometriche di HI

I risultati MN per i tre studi clinici nella precedente tabella hanno rivelato un tasso di sieroprotezione e un tasso di sieroconversione verso A/turkey/Turkey/05 che varia rispettivamente da 10% (2-27) a 39% (32-46) e da 10% (2-27) a 36% (29-43). I risultati MN hanno prodotto un GMR verso A/turkey/Turkey/05 che varia da 1,59 a 2,95.

b) Memoria immunitaria a lungo termine stimolata da una singola dose di richiamo

Una singola vaccinazione con Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics (H5N1, A/Vietnam/1194/2004) ha indotto una risposta sierologica alta e veloce in soggetti immunizzati 6-8 anni prima con due dosi di un diverso surrogato di vaccino contro l'H5N, avente la stessa formulazione di Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics ma con il ceppo H5N3.

c) Studio clinico su diversi programmi di vaccinazione:

In uno studio clinico che valuta 4 diversi programmi di vaccinazione in 240 soggetti dai 18 ai 60 anni, dove la seconda dose veniva somministrata dopo 1, 2, 3 o 6 settimane dopo la prima dose di Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics, i criteri SRH stabiliti dal CHMP sono stati soddisfatti in tutti i gruppi sottoposti a ciclo di vaccinazione dopo 3 settimane dalla seconda vaccinazione. La dimensione della risposta immunitaria era più bassa nel gruppo che aveva ricevuto la 2^a dose 1 settimana dopo ed era più alta nei gruppi con cicli di intervallo più lungo.

- Dati disponibili nella popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio clinico (Studio V87P6) con un vaccino H5N1 combinato con l'adiuvante MF59C.1 in 471 bambini dai 6 mesi ai 17 anni di età. Due dosi di Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics sono state

somministrate con un intervallo di tre settimane e una terza dose 12 mesi dopo la prima dose. Dopo 3 settimane dalla seconda dose (giorno 43) tutte le fasce d'età (cioè 6-35 mesi, 3-8 anni e 9-17 anni) hanno raggiunto livelli elevati di anticorpi verso (A/Vietnam/1194/2004) come evidenziato dai test SRH e HI, e presentati nella tabella in basso*. In questi studi non sono stati osservati eventi avversi gravi associati al vaccino.

		Bambini ai primi passi (da 6 a 36 mesi)	Bambini (da 3 a 9 anni)	Adolescenti (da 9 a 18 anni)
		N=134	N=91	N=89
HI	% SP (IC 95%)	97%	97%	89%
	Giorno 43	(92-99)	(91-99)	(80-94)
	GMR	129	117	67
	da giorno 43 a Giorno 1	(109-151)	(97-142)	(51-88)
SRH	% SC (IC 95%)	97%	97%	89%
	Giorno 43	(92-99)	(91-99)	(80--94)
		N=133	N=91	N=90
	% SP (IC 95%)	100%	100%	100%
	Giorno 43	(97-100)	(96-100)	(96-100)
	GMR (IC 95%)	16	15	14
	da Giorno 43 a Giorno 1	(14-18)	(13-17)	(12-16)
	% SC (IC 95%)	98%	100%	99%
		(95-100)	(96-100)	(94-100)

* In assenza di criteri di immunogenicità del CHMP per i bambini, i criteri di immunogenicità stabiliti dal CHMP usati per valutare i vaccini antinfluenzali stagionali negli adulti sono stati applicati ai dati sierologici ottenuti dopo la vaccinazione dei bambini.

I risultati MN verso A/Vietnam/1194/2004 indicano un tasso di sieroprotezione di 99% (IC 95%: 94-100), un tasso di sieroconversione che varia da 97% (IC 95%: 91--99) a 99% (IC 95%: 96-100) e un intervallo di GMR che varia da 29 (IC 95%: 25-35) a 50 (IC 95%:44-58).

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha posticipato l'obbligo di presentare i risultati degli studi di Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics (H5N1, A/Vietnam/1194/2004) in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nell'immunizzazione attiva contro il virus dell'influenza A sottotipo H5N1. Vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

Informazioni da 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 di furetti all'infezione. Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics, contenente HA da A/Vietnam/1194/2004 (omologo al ceppo di controllo) e un vaccino H5N1 tipo Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics, contenente emoagglutinina dal tipo A/turkey/Turkey/1/2005 ceppo equivalente (NIBRG-23) (eterologo al ceppo di controllo) sono stati testati. Gruppi di 8 furetti hanno ricevuto una (giorno 21) o due (giorni 0 e giorno 21) dosi di vaccino contenente 3,75 o 7,5 microgrammi di antigene. Gli animali del gruppo di controllo hanno ricevuto il solo adiuvante. Gli animali sono stati esposti all'infezione per via intranasale al giorno 42 a una dose letale di A/Vietnam/1194/04. Gli animali sono stati monitorati per 16-17 giorni dopo l'esposizione all'infezione per permettere una valutazione completa della progressione della malattia includendo il tempo di insorgenza dei sintomi, la mortalità o la successiva guarigione.

Tutti (100%) gli animali che hanno ricevuto 2 dosi di Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics sono risultati protetti e il 94% degli animali che hanno ricevuto una singola dose di Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics sono risultati protetti. L'87% degli animali è risultato protetto contro l'esposizione eterologa al ceppo del vaccino dopo 2 dosi di vaccino e una singola dose di vaccino eterologo ha protetto il 56% degli animali. Tutti gli animali del gruppo di controllo erano morti entro 7 giorni dall'esposizione all'infezione. La vaccinazione ha protetto gli animali dall'esposizione all'infezione letale con virus omologo ed eterologo al vaccino.

In uno studio simile, l'esposizione per via intranasale è stata ritardata fino a circa 4 mesi dopo che la seconda dose del vaccino contenente sia 3,75 che 7,5 microgrammi dell'antigene era stata somministrata. In questo studio il 100% degli animali è stato protetto dall'esposizione omologa e l'81% degli animali è stato protetto dall'esposizione eterologa. La vaccinazione ha protetto gli animali dall'esposizione letale anche quando i titoli di anticorpo HI erano bassi o non osservabili.

È stata testata anche l'efficacia contro l'esposizione all'infezione con il virus eterologo A/Indonesia/5/05. I gruppi di 6 furetti hanno ricevuto una dose di vaccino (giorno 21) contenente 3,75 microgrammi di antigene o due dosi di vaccino (giorni 0 e 21) contenenti sia 1,0 che 3,75 microgrammi di antigene (A/Vietnam/1194/2004). Un'esposizione all'infezione letale è stata somministrata per via endotracheale al giorno 49. Due dosi di vaccino hanno protetto il 92% degli animali e una singola dose del vaccino ha protetto il 50% degli animali dal virus A/Indonesia/5/05. Se confrontato con il gruppo di controllo ausiliario, il danno ai polmoni era ridotto nei gruppi vaccinati. Anche lo spargimento virale e i titoli virali nei polmoni erano ridotti e questo suggerisce che la vaccinazione può ridurre il rischio di trasmissione virale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non applicabile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici ottenuti con Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics e con un vaccino stagionale contenente l'adiuvante MF59C.1 non hanno evidenziato rischi particolari per l'uomo in base a studi normalmente condotti sulla tossicità a dose ripetuta, sulla tolleranza locale, sulla fertilità femminile, sulla tossicità riproduttiva e dello sviluppo (fino alla fine del periodo dell'allattamento).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Potassio cloruro

Potassio fosfato monobasico

Sodio fosfato dibasico diidrato

Magnesio cloruro esaidrato

Calcio cloruro diidrato

Sodio citrato

Acido citrico

Acqua per preparazioni iniettabili.

Per informazioni sull'adiuvante, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml in siringa preriempita (vetro tipo I) con tappo munito di stantuffo (gomma bromobutile).

Confezioni da 1 o 10 siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Controllare visivamente la sospensione prima della somministrazione. In caso di particelle e/o aspetto anomalo, il vaccino deve essere scartato.

Attendere che il vaccino abbia raggiunto la temperatura ambiente prima dell'uso. Agitare delicatamente prima dell'uso.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1
Siena, Italia.

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

EU/1/10/657/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

29 novembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

.....

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

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)
BIOLOGICO(I) E TITOLARE(I)
DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1 – 53100 Siena
Italia

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Loc. Bellaria – 53018 Rosia – Sovicille (SI)
Italia

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Loc. Bellaria – 53018 Rosia – Sovicille (SI)
Italia

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

Non applicabile.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza presentato nel Modulo 1.8.1 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di Gestione del Rischio (*Risk Management Plan*, RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel piano di farmacovigilanza, come concordato nella versione 3 del RMP incluso nel Modulo 1.8.2. della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP).

In accordo con la linea guida del CHMP sui sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano, ogni aggiornamento del RMP deve essere presentato insieme al successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore

- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta della Agenzia Europea dei Medicinali.

Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR)

Presentazione degli PSUR quando si utilizza Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics durante un'influenza pandemica. Durante una situazione di pandemia, la frequenza di presentazione degli PSUR indicata nell'articolo 24 del Regolamento (CE) n. 726/2004 non sarà idonea per il monitoraggio sicuro di un vaccino pandemico per il quale si prevedono alti livelli di esposizione in un periodo di tempo breve. Questa situazione richiede una comunicazione immediata delle informazioni sulla sicurezza che possono avere importanti implicazioni sull'equilibrio rischio-beneficio durante una pandemia. L'analisi immediata delle informazioni cumulative sulla sicurezza, alla luce di un'esposizione ampia, sarà cruciale per le decisioni di controllo e la sicurezza della popolazione da vaccinare. Inoltre, durante una pandemia, le risorse necessarie per una valutazione approfondita degli PSUR nel formato definito nel Volume 9a della Legislazione europea per i medicinali ad uso umano e per la conduzione di sperimentazioni cliniche, possono non essere adeguate per una rapida identificazione di nuove questioni relative alla sicurezza.

Di conseguenza, non appena la pandemia è dichiarata e il vaccino prepandemico utilizzato, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà presentare gli PSUR più frequenti e semplificati nel formato e con una periodicità stabilita nelle "Raccomandazioni del CHMP per il sistema primario di gestione del rischio per i vaccini influenzali preparati da virus che possono potenzialmente causare una pandemia e destinati a essere utilizzati al di fuori del contesto del dossier pandemico primario" (EMA/49993/2008) e successivo aggiornamento.

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

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

ASTUCCIO DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics sospensione iniettabile in siringa preriempita.
Vaccino influenzale prepandemico H5N1 (antigene di superficie, inattivato, adiuvato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose da 0,5 ml contiene: **Principi attivi:** antigeni di superficie del virus dell'influenza (emoagglutinina e neuraminidasi), propagati su uova, del ceppo:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) ceppo equivalente (NIBRG-14) 7,5 microgrammi di emoagglutinina.

Adiuvante: MF59C.1 emulsione olio in acqua contenente squalene, polisorbato 80 e sorbitan trioleato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro
Potassio cloruro
Potassio fosfato monobasico
Sodio fosfato dibasico diidrato
Magnesio cloruro esaidrato
Calcio cloruro diidrato
Sodio citrato
Acido citrico
Acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile.

1 siringa preriempita monodose da 0,5 ml
10 siringhe preriempite monodose da 0,5 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Da somministrare per via intramuscolare nel muscolo deltoide.
Attenzione: non iniettare per via intravascolare o intradermica.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Attendere che il vaccino abbia raggiunto la temperatura ambiente prima dell'uso. Agitare delicatamente prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

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 in conformità alla normativa locale vigente.

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

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1
Siena, Italia.

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

EU/1/10/657/001 1 siringa preriempita
EU/1/10/657/002 10 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

Medicinale non più autorizzato

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

ETICHETTATURA SIRINGA

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

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis
Vaccines and Diagnostics preparazione iniettabile
Vaccino influenzale H5N1
Somministrazione intramuscolare

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Agitare delicatamente prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,5 ml

6. ALTRO

Conservare in frigorifero.
Novartis V&D S.r.l. - Italia

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Vaccino influenzale prepandemico (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato)

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

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

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics e a che cosa serve
2. Prima di ricevere Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics
3. Come viene somministrato Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È PREPANDEMIC INFLUENZA VACCINE (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS E A CHE COSA SERVE

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics è un vaccino per adulti (dai 18 ai 60 anni) e anziani (oltre i 60 anni). È destinato a essere somministrato prima o durante la prossima influenza pandemica per prevenire l'influenza causata dal tipo di virus H5N1.

L'influenza pandemica è un tipo di influenza che si verifica con frequenza di qualche decennio e si diffonde rapidamente in tutto il mondo. I sintomi dell'influenza pandemica sono simili a quelli della comune influenza ma possono essere più gravi.

In seguito alla somministrazione del vaccino, il sistema immunitario (il sistema di difesa naturale del corpo) produce le proprie difese (anticorpi) contro la malattia. Nessuno dei componenti del vaccino può causare l'influenza.

Come tutti i vaccini, Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics può non proteggere completamente tutti i soggetti vaccinati.

2. PRIMA DI RICEVERE PREPANDEMIC INFLUENZA VACCINE (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS

Non prenda Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics :

- se ha avuto una precedente reazione allergica improvvisa con pericolo di vita a qualsiasi componente di Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato,

adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics (questi sono elencati alla fine del presente foglio illustrativo) o a qualsiasi eccipiente che potrebbe essere presente sotto forma di tracce come: proteine di uova o di pollo, ovalbumina, formaldeide, kanamicina e neomicina solfato (antibiotici) o cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB). I segni di una reazione allergica possono includere eruzione cutanea pruriginosa, respiro affannoso e rigonfiamento del viso o della lingua. Tuttavia, in presenza di influenza pandemica, potrebbe essere opportuno ricevere il vaccino a condizione che un'appropriate assistenza medica sia immediatamente disponibile in caso si verifichi una reazione allergica.

Se ha qualche dubbio, consulti il medico o l'infermiere prima della somministrazione del vaccino.

Medicinale non più autorizzato

Faccia particolare attenzione con Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics :

- in presenza di qualsiasi reazione allergica diversa da una reazione allergica improvvisa con pericolo di vita a qualsiasi componente del vaccino, alle proteine di uova o di pollo, a ovalbumina, formaldeide, kanamicina e neomicina solfato (antibiotici) o cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB) (vedere il paragrafo 6. “Altre informazioni”);
- in presenza di grave infezione accompagnata da febbre alta (oltre 38°C). In tale evenienza, la vaccinazione viene normalmente rimandata a quando si sentirà meglio. Infezioni minori come, ad esempio, il raffreddore, non rappresentano normalmente un problema; il medico o l’infermiere le comunicherà se potrà sottoporsi alla vaccinazione con Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics;
- se si richiede un esame del sangue per rilevare la presenza di un’eventuale infezione da determinati virus. Nelle prime settimane dalla vaccinazione con Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics gli esiti di tali esami potrebbero non risultare accurati. Informi il medico richiedente gli esami che ha recentemente assunto Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics;
- in presenza di immunodeficienza Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics può essere somministrato ma si potrebbe non ottenere la risposta immunitaria desiderata.

In questi casi INFORMI IL MEDICO O L’INFERMIERE, perché la vaccinazione potrebbe essere sconsigliata oppure potrebbe essere necessario rimandarla.

Informi il medico o l’infermiere se ha problemi di sanguinamento o se è soggetto con facilità a formazione di lividi.

Assunzione di Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics con altri medicinali

Informi il medico o l’infermiere se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica, o se le è stato somministrato un altro vaccino di recente.

I dati ottenuti negli adulti hanno dimostrato che Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics può essere somministrato in concomitanza con i vaccini influenzali stagionali non adiuvati, tramite iniezioni da effettuare in arti differenti. In questi casi deve sapere che gli effetti indesiderati possono essere più marcati.

Gravidanza e allattamento

Sono disponibili dati limitati ottenuti da donne che hanno iniziato una gravidanza durante gli studi clinici con Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics.

Il medico deve valutare i benefici e i potenziali rischi della somministrazione del vaccino se lei è incinta o sta allattando. Informi il medico se è in stato di gravidanza, se sospetta di esserlo o se programmi una gravidanza. Deve consultare il medico relativamente alla possibilità di ricevere Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics.

Informi il medico se sta allattando e segua le sue indicazioni.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) e meno di 1 mmol di potassio (39 mg) per dose da 0,5 ml; è quindi essenzialmente senza sodio e senza potassio.

3. COME PRENDERE PREPANDEMIC INFLUENZA VACCINE (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS

Il medico o l'infermiere le somministrerà il vaccino in conformità alle raccomandazioni ufficiali. Il vaccino verrà iniettato nel muscolo della parte superiore del braccio (muscolo deltoide). Il vaccino non deve essere mai somministrato in vena.

Adulti e anziani (soggetti di età superiore ai 18 anni):

Sarà somministrata una dose da 0,5 ml. Una seconda dose da 0,5 ml deve essere somministrata dopo un intervallo di almeno 3 settimane.

L'esperienza negli anziani oltre i 70 anni è limitata.

Uso nei bambini

L'esperienza nei bambini tra i 6 mesi e i 17 anni è limitata.

Ispezionare visivamente la sospensione prima della somministrazione. In caso di particelle e/o aspetto anomalo, il vaccino deve essere scartato.

Attendere che il vaccino abbia raggiunto la temperatura ambiente prima dell'uso. Agitare delicatamente prima dell'uso.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Dopo la vaccinazione possono verificarsi reazioni allergiche, raramente con comparsa di shock. Il medico è consapevole di questa eventualità e ha a disposizione le misure d'emergenza necessarie per questi casi.

Studi clinici condotti con il vaccino hanno evidenziato che gli effetti indesiderati sono lievi e di breve durata. Gli effetti indesiderati sono generalmente simili a quelli associati alla somministrazione di vaccini influenzali stagionali.

La frequenza di possibili effetti indesiderati elencati di seguito viene definita in base alla seguente convenzione:

Molto comune (più di 1 soggetto su 10)

Comune (1-10 soggetti su 100)

Non comune (1-10 soggetti su 1.000)

Raro (1-10 soggetti su 10.000)

Molto raro (meno di 1 soggetto su 10.000)

Gli effetti indesiderati elencati di seguito sono stati rilevati con l'uso di Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics in studi clinici condotti su adulti, compresi gli anziani:

Molto comune:

Dolore, indurimento della pelle in corrispondenza del sito di iniezione, arrossamento, gonfiore o dolore nel sito di iniezione, dolore a livello muscolare, mal di testa, sudorazione, affaticamento.

Comune:

Lividi in corrispondenza del sito di iniezione, febbre e nausea, senso di malessere generale e brividi.

Non comune:

Sintomi simili a quelli dell'influenza.

Raro:

Convulsioni, gonfiore agli occhi e anafilassi (grave reazione allergica).

Questi effetti indesiderati scompaiono generalmente entro 1-2 giorni senza trattamento. Se dovessero persistere, CONSULTI IL MEDICO.

Effetti indesiderati risultanti da studi clinici condotti su bambini (da 6 mesi a 17 anni)

È stato condotto uno studio clinico con lo stesso vaccino sui bambini. Gli effetti indesiderati molto comuni riportati nella fascia di età compresa tra 6 e 35 mesi sono risultati arrossamento nel sito di iniezione, dolore a livello muscolare, irritabilità, pianto insolito. Gli eventi sistemici molto comuni riscontrati nella fascia d'età compresa tra 36 mesi e 17 anni comprendevano dolore, mal di testa e affaticamento.

Altri effetti indesiderati rari osservati dopo la somministrazione di routine:

Gli effetti indesiderati elencati di seguito si sono verificati nei giorni o nelle settimane successivi alla vaccinazione con il vaccino H1N1v Focetria.

Reazioni cutanee generalizzate inclusi prurito, orticaria, eruzioni o gonfiore della pelle e delle membrane mucose.

Disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, dolore addominale e diarrea.

Mal di testa, vertigini, sonnolenza, svenimento.

Disturbi neurologici quali forti dolori lancinanti o pulsanti a livello di uno o più nervi, formicolio, convulsioni e neurite (infiammazione dei nervi).

Linfonodi gonfi, palpitazioni, debolezza, dolori alle estremità e tosse.

Reazioni allergiche con eventuale respiro affannoso, sibilo, rigonfiamento della gola o che causano un pericoloso aumento della pressione del sangue che, se non trattato, può portare a shock. Il medico è consapevole di questa possibilità e ha a disposizione trattamenti di emergenza da usare in tali casi.

I dati su bambini e adolescenti suggeriscono una lieve diminuzione della reattogenicità dopo la seconda dose di vaccino, senza alcun aumento delle percentuali di febbre.

Inoltre, gli effetti indesiderati elencati di seguito si sono verificati nei giorni o nelle settimane successivi alla vaccinazione con vaccini somministrati di routine ogni anno per prevenire l'influenza. Questi effetti indesiderati potrebbero insorgere con Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics.

Bassa numero di piastrine che potrebbe portare emorragia o lividi.

Vasculite (infiammazione dei vasi sanguigni che può causare eruzioni cutanee, dolori alle articolazioni e problemi renali) ed eritema multiforme essudativo (forma di reazione allergica della pelle che si verifica in risposta a medicinali, infezioni o malattia).
Disturbi neurologici, come encefalomyelitis (infiammazione del sistema nervoso centrale) e una forma di paralisi nota come sindrome di Guillain-Barré.

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

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

5. COME CONSERVARE PREPANDEMIC INFLUENZA VACCINE (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usare Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione e sull'etichetta. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al suo farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics

- Principio attivo:
Antigeni di superficie del virus dell'influenza (emoagglutinina e neuraminidasi)* del ceppo: A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) ceppo equivalente (NIBRG-14) 7,5 microgrammi** per dose da 0,5 ml
* propagato su uova
** espresso in microgrammi di emoagglutinina.
- Adiuvante MF59C.1:
Il vaccino contiene 9,75 mg di squalene, 1,175 mg di polisorbato 80 e 1,175 mg di sorbitan trioleato per 0,5 ml.
- Eccipienti:
Gli eccipienti sono: sodio cloruro, potassio cloruro, potassio fosfato monobasico, sodio fosfato dibasico diidrato, magnesio cloruro esaidrato, calcio cloruro diidrato, sodio citrato, acido citrico, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics e contenuto della confezione

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics è una sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Novartis Vaccines and Diagnostics è un liquido bianco lattiginoso.

Viene fornito in siringa preriempita pronta per l'uso contenente una singola dose iniettabile da 0,5ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1
Siena, Italia.

Produttore

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Loc. Bellaria - 53018 Rosia
Sovicille (SI), Italia.

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

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

Medicinale non più autorizzato