

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pumarix, sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile.

Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (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/Indonesia/05/2005 (H5N1) ceppo equivalente impiegato (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 microgrammi\*\*

\* propagato in uova

\*\* emoagglutinina

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

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

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

Eccipiente con effetto noto: il vaccino contiene 5 microgrammi di tiomersale.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile.

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

L'emulsione è un liquido biancastro omogeneo.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

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

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

*Adulti a partire dai 18 anni di età:*

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

Deve essere somministrata una seconda dose da 0,5 ml dopo un intervallo di almeno tre settimane.

*Persone precedentemente vaccinate con una o due dosi di vaccino con l'adiuvante AS03 contenente l'antigene HA derivato da differenti clade dello stesso sottotipo.*

Adulti a partire dai 18 anni di età: una dose da 0,5 ml ad una determinata data.

#### *Popolazione pediatrica*

Ci sono pochi dati disponibili, circa la sicurezza e l'immunogenicità di un vaccino AS03 adiuvato contenenti 3,75 µg HA derivata da A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) prodotto utilizzando un processo differente e sulla somministrazione di metà dose dello stesso vaccino (cioè 1,875 µg HA e metà quantità dell'adiuvante AS03) a 0 e 21 giorni in bambini dai 3 ai 9 anni di età. Vedere paragrafi 4.8 e 5.1

La sicurezza e l'efficacia di Pumarix in bambini di età inferiore ai 3 anni di età e in bambini e adolescenti dai 10 ai 17 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.1

Si raccomanda che i soggetti che ricevono una prima dose di Pumarix, completino il ciclo di vaccinazione con Pumarix.

#### 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 e sodio desossicolato). Tuttavia, in una situazione di pandemia, può essere necessario somministrare il vaccino a condizione che siano immediatamente disponibili le idonee strutture di rianimazione.

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

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

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

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

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

Non sono disponibili dati per la somministrazione di Pumarix per via sottocutanea. Pertanto, le persone responsabili della somministrazione del vaccino debbono valutare i benefici ed i rischi potenziali della sua somministrazione in persone con trombocitopenia o qualsiasi disturbo della

coagulazione che possa controindicare la somministrazione per iniezione intramuscolare a meno che i benefici potenziali superino i rischi del sanguinamento.

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

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

Una risposta immunitaria protettiva può non essere sviluppata in tutti i vaccinati (vedere paragrafo 5.1).

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

#### Popolazione pediatrica

Dati clinici in bambini con meno di 6 anni di età che hanno ricevuto due dosi di un altro vaccino pandemico influenzale (H5N1 prodotto a Dresda Germania), indicano un aumento della frequenza di febbre (ascellare  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) dopo la somministrazione della seconda dose. Pertanto, il monitoraggio della temperatura e l'adozione di misure per abbassare la febbre (come ad esempio i farmaci antipiretici se clinicamente necessario) sono raccomandati nei bambini piccoli (ad esempio fino a circa 6 anni di età) post-vaccinazione.

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

Non ci sono dati sulla co-somministrazione di Pumarix 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

Non vi sono attualmente dati disponibili sull'impiego di Pumarix in gravidanza.

Un vaccino con AS03 contenente HA derivata dal ceppo H1N1v è stato somministrato a donne in ogni trimestre di gravidanza. Sono attualmente limitate le informazioni sugli esiti derivanti da una stima di oltre 200.000 donne che sono state vaccinate durante la gravidanza. In uno studio clinico prospettico, che seguiva più di 100 gravidanze, non ci sono state evidenze di un aumento del rischio di reazioni avverse.

Gli studi negli animali con Pumarix 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.

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

#### Allattamento

Pumarix 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 circa 4.500 soggetti dai 18 anni in poi che hanno ricevuto Pumarix o placebo.

Negli adulti dai 18 ai 64 anni di età, le reazioni avverse più frequentemente riportate dopo la vaccinazione erano dolore al sito di iniezione (80,5%), dolori muscolari (37,2%), fatica (25,2%), cefalea (25,1%), dolori articolari (17,7%) e brividi (11,1%).

Nei soggetti con età > 64 anni, le reazioni avverse più frequentemente riportate dopo la vaccinazione erano dolore al sito di iniezione (58,0%), dolori muscolari (19,7%), fatica (13,5%), cefalea (12,4%) e dolori articolari (10,3%).

#### Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate sono elencate secondo le seguenti frequenze.

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Le reazioni avverse derivate dagli studi clinici con il vaccino mock-up sono elencate di seguito (vedere paragrafo 5.1 per maggiori informazioni sui vaccini mock-up)

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

#### Patologie del sistema emolinfopoietico:

Non comune: linfadenopatia

#### Disturbi psichiatrici:

Non comune: insonnia

#### Patologie del sistema nervoso:

Molto comune: cefalea

Non comune: vertigini, parestesia

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non comune: vertigini

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comune: dispnea

Patologie gastrointestinali:

Comune: nausea, diarrea

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: sudorazione

Non comune: prurito, rash

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Molto comune: dolore alle articolazioni, dolori muscolari

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comune: dolore al sito di iniezione, affaticamento

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

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

Non sono disponibili dati di sorveglianza post-marketing riguardanti la somministrazione di Pumarix.

Dall'esperienza post-marketing con vaccini con AS03 contenenti 3,75 µg HA derivata da A/California/7/2009(H1N1) sono state riportate le seguenti reazioni avverse:

Disturbi del sistema immunitario

Anafilassi, reazioni allergiche

Patologie del sistema nervoso

Convulsioni Febrili

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Angioedema, reazioni cutanee generalizzate, orticaria

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

Raro:

Nevralgia, trombocitopenia transitoria

Molto raro:

Vasculite con coinvolgimento renale transitorio.

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

Popolazione pediatrica

Uno studio clinico (D-H5N1-009) ha valutato la reattogenicità in bambini da 3 a 5 e da 6 a 9 anni di età che hanno ricevuto due dosi da adulto (cioè 0,5 ml) o due mezze dosi da adulto (cioè 0,25 ml) (a 21 giorni di distanza l'una dall'altra) di un altro vaccino pandemico (H5N1 A/Vietnam/1194/2004 prodotto a Dresda Germania..

La frequenza per dose delle reazioni avverse sollecitate locali e generali osservate nei gruppi di bambini che hanno ricevuto due dosi da adulto (0,5 ml) è stata più elevata di quella osservata nei gruppi di bambini che hanno ricevuto due mezze dosi da adulto (cioè 0,25 ml) ad eccezione del rossore nel gruppo dei bambini da 6 a 9 anni di età. La somministrazione di una seconda mezza dose da adulto o una dose da adulto non ha aumentato la reattogenicità, fatta eccezione per i tassi di sintomi generali che erano superiori dopo la seconda dose, in particolare per i tassi di febbre in bambini con età inferiore a 6 anni di età. La frequenza per dose delle reazioni avverse era la seguente:

Reazioni Avverse	3-5 anni		6-9 anni	
	Mezza dose	Intera Dose	Mezza Dose	Intera Dose
Indurimento	9,9%	18,6%	12,0%	12,2%
Dolore	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%
Arrossamento	10,9%	19,6%	13,0%	6,1%
Gonfiore	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
Febbre (>38°C)	4,0%	11,3%	2,0%	17,3%
Febbre (>39°C)				
- Frequenza per dose	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- Frequenza per soggetto	3,9%	10,2%	0%	14,3%
Sonnolenza	7,9%	13,4%	ND	ND
Irritabilità	7,9%	18,6%	ND	ND
Perdita di appetito	6,9%	16,5%	ND	ND
Brividi	1,0%	12,4%	4,0%	14,3%

ND=non disponibile

In altri studi clinici in cui i bambini da 6 mesi a 17 anni hanno ricevuto un altro vaccino contro l'influenza pandemica (H5N1 A/Indonesia/05/2005 prodotto a Dresda, Germania), sono stati osservati aumenti della frequenza di alcuni effetti indesiderati (tra cui dolore al sito di iniezione, arrossamento e febbre) dopo la seconda dose in bambini di età inferiore a 6 anni.

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

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino influenzale, codice ATC: J07BB02

##### Effetti farmacodinamici

Questo paragrafo descrive l'esperienza clinica con i vaccini mock-up a seguito della somministrazione di due dosi.

I vaccini mock-up contengono antigeni influenzali differenti da quelli dei virus influenzali attualmente in circolazione. Tali antigeni possono essere considerati come "nuovi" antigeni e simulare una situazione in cui la popolazione target per la vaccinazione è immunologicamente naïve. I dati ottenuti con il vaccino mock-up saranno di supporto alla strategia di vaccinazione che potrebbe essere usata per il vaccino pandemico: dati ottenuti con vaccini mock-up di immunogenicità clinica, di sicurezza e reattogenicità sono rilevanti per i vaccini pandemici.

## Risposta immunitaria contro A/Indonesia/5/2005 (H5N1)

### Adulti

Studi clinici hanno valutato l'immunogenicità di vaccini AS03 adiuvati contenenti 3,75 µg HA derivata da A/Indonesia/5/2005 in soggetti a partire dai 18 anni di età ed oltre seguendo una schedula a 0 - 21 giorni.

In uno studio di consistenza, (Q-Pan-H5N1-002) le risposte anticorpali anti-emoagglutinina (anti-HA) ventun giorni e sei mesi dopo la seconda dose erano le seguenti:

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

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

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

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

Ventun giorni dopo la seconda dose, un incremento pari a 4 volte negli anticorpi sierici neutralizzanti contro il ceppo A/Indonesia/5/2005 era stato raggiunto nel 94,4% dei soggetti di età tra i 18 e i 60 anni e nell'80,4% dei soggetti con età superiore ai 60 anni. Al giorno 42 il 100% dei soggetti tra i 18 e i 60 anni e il 96,4% dei soggetti con età superiore ai 60 anni hanno avuto un titolo di almeno 1:80

In un altro studio clinico, (Q-Pan-H5N1-001), le risposte anticorpali anti-emoagglutinina (anti-HA) in soggetti di età dai 18 ai 64 anni erano le seguenti:

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

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

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

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

Un incremento pari a 4 volte dei titoli degli anticorpi sierici neutralizzanti contro il ceppo A/Indonesia/5/2005 era stato raggiunto nel 76,6% dei soggetti al giorno 21, nel 97,9% al giorno 42 e nel 91,5% al giorno 180 e il 100% dei soggetti hanno avuto il titolo di almeno 1:80 al giorno 42 e 180

*Somministrazione di un vaccino AS03 adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) prodotto utilizzando un processo differente*

### Popolazione pediatrica



In uno studio clinico (D-Pan-H5N1-009,-023) bambini dai 3 ai 5 e dai 6 ai 9 anni di età hanno ricevuto o una dose intera (0,5 ml) o una mezza dose (0,25ml) di un vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivato dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) ai giorni 0 e 21. Al 42° giorno, e sei mesi dopo la seconda dose, le risposte anticorpali anti-HA erano le seguenti:

anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria al ceppo A/Vietnam/1194/2004							
	Da 3 ai 5 anni				Da 6 a 9 anni			
	Giorno 42		Giorno 180		Giorno 42		Giorno 180	
	Mezzadose N=49	Intera dose N=44	Mezza dose N=50	Intera dose N=29	Mezza dose N=43	Intera dose N=43	Mezza dose N=44	Intera dose N=41
Tasso di sieroprotezione <sup>1</sup>	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	63,6%	78%
Tasso di sieroconversione <sup>2</sup>	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	61,0%	78%
Fattore di sieroconversione <sup>3</sup>	78,5	191,3	5,9	16	108,1	176,7	6,1	12,3

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

<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 geometria dei titoli post-vaccinazione (GMT) e la media geometrica dei titoli pre-vaccinazione GMT.

In bambini la rilevanza clinica con titolo di inibizione dell'emoagglutinazione (HI)  $\geq 1:40$  non è conosciuta.

Al giorno 42, la risposta agli anticorpi neutralizzanti era la seguente:

Anticorpi sierici neutralizzanti	Risposta immunitaria al ceppo A/Vietnam/1194/2004			
	21 giorni dopo la 2 <sup>nd</sup> dose			
	Dai 3 ai 5 anni		Dai 6 ai 9 anni	
	Mezza dose N=47	Dose intera N=42	Mezza dose N=42	Dose intera N=42
GMT <sup>1</sup>	1044,4	4578,3	1155,1	3032,5
Tasso di sieroconversione <sup>2</sup>	95,6%	97,4%	100%	100%
$\geq 1:80$ <sup>3</sup>	100%	100%	100%	100%

<sup>1</sup>Medie geometriche dei titoli

<sup>2</sup>Aumento di 4 volte negli anticorpi sierici neutralizzanti

<sup>3</sup>% di soggetti che raggiungono un titolo anticorpale neutralizzante il siero di 1:80

L'European Medicines Agency ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Pumarix in uno o più sottogruppi di popolazione pediatrica con influenza causata da un ceppo influenzale contenuto nel vaccino o correlato ad un ceppo contenuto nel vaccino. (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

*Risposte immunitarie a reattività crociata fornite da una versione di vaccino AS03 adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Indonesia/5/2005 (H5N1):*

In uno studio di consistenza, (Q-Pan-H5N1-002) un incremento pari a 4 volte negli anticorpi sierici neutralizzanti contro il ceppo A/Vietnam/1194/2004 era stato raggiunto al giorno 42 nel 65,5% dei soggetti di età tra i 18 e i 60 anni e nel 24,1% dei soggetti con età superiore ai 60 anni. Il titolo di 1:80 è stato ottenuto dal 84,2% di soggetti dai 18-60 anni di età e dal 92,6% di soggetti >60 anni di età.

In un altro studio clinico, (Q-Pan-H5N1-001) le risposte anti-HA contro il ceppo A/Vietnam/1194/2004 a seguito della somministrazione del vaccino AS03 adiuvato contenente 3,75 µg derivata dal ceppo A/Indonesia/5/2005 erano le seguenti:

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

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

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

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

Un incremento pari a 4 volte negli anticorpi sierici neutralizzanti contro il ceppo A/Vietnam/1194/2004 era stato raggiunto nel 44,7% dei soggetti al giorno 21, nel 53,2% al giorno 42 e nel 38,3% al giorno 180. Il titolo di 1:80 è stato ottenuto nel 95,7% di soggetti al giorno 21 e 42 e nel 85,1% al giorno 180.

*Una dose di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivato dal ceppo A/Indonesia/05/2005 prodotto utilizzando un processo differente, è stato somministrato dopo una o due dosi di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivato dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 prodotto utilizzando un processo differente.*

In uno studio clinico, (D-Pan-H5N1-012) soggetti di età compresa tra i 18 e i 60 anni hanno ricevuto una dose di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivato dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 o dal ceppo Indonesia/5/2005 sei mesi dopo che questi soggetti avevano ricevuto uno o due dosi di immunizzazione primaria di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivato dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 al giorno 0 o ai giorni 0 e 21 rispettivamente. Le risposte anti-HA erano le seguenti:

Anticorpi anti-HA	Contro il ceppo A/Vietnam 21 giorni dopo il richiamo con A/Vietnam N=46		Contro il ceppo A/Indonesia 21 giorni dopo il richiamo con A/Indonesia N=49	
	Dopo una dose primaria	Dopo due dosi primarie	Dopo una dose primaria	Dopo due dosi primarie
Tasso di sieroprotezione <sup>1</sup>	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Tasso di sieroconversione al richiamo <sup>2</sup>	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Fattore di richiamo <sup>3</sup>	29,2	11,5	55,3	45,6

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

<sup>2</sup>tasso di sieroconversione al richiamo: 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 richiamo: rapporto tra la media geometrica dei titoli post-vaccinazione (GMT) e la media geometrica dei titoli pre-vaccinazione GMT.

Indipendentemente dal fatto che sia stata somministrata una o due dosi di immunizzazione primaria 6 mesi prima, i tassi di sieroprotezione contro il ceppo A/Indonesia erano >80% dopo una dose di

vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivato dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 e i tassi di sieroprotezione contro il ceppo A/Vietnam erano >90% dopo una dose di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivato dal ceppo A/Indonesia/05/2005. Tutti i soggetti hanno raggiunto un titolo anticorpale neutralizzante di almeno 1:80 contro ciascuno dei due ceppi indipendentemente dal tipo di HA nel vaccino e dal numero precedente di dosi.

In un altro studio clinico, 39 soggetti di età compresa tra i 18 e i 60 anni hanno ricevuto una dose di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivato dal ceppo A/Indonesia/5/2005 quattordici mesi dopo aver ricevuto due dosi di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivato dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 somministrato al giorno 0 e al giorno 21. Il tasso di sieroprotezione contro il ceppo A/Indonesia 21 giorni dopo la vaccinazione di richiamo era del 92% e del 69,2% al giorno 180.

*Una dose di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivato dal ceppo A/Turkey/ Turkey/1 /2005 è stato somministrato dopo due dosi di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivato dal ceppo Indonesia/5/2005.*

In uno studio clinico,(Q-Pan-H5N1-010) una dose di richiamo di vaccino AS03 adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivato dal ceppo A/Turkey/ Turkey/1 /2005 è stato somministrato 15 mesi dopo la vaccinazione primaria. Dieci giorni dopo la dose di richiamo il tasso di sieroprotezione contro A/Turkey/ Turkey/1 /2005 e A/Indonesia/5/2005 è stata del 99,2% e 42 giorni dopo la dose di richiamo, il tasso di sieroprotezione era del 98,4% contro entrambi i ceppi.

#### *Informazioni dagli studi non-clinici:*

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

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

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

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

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

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

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

**Questo prodotto medicinale è stato autorizzato in “circostanze eccezionali”.**

Ciò significa che per ragioni scientifiche non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non pertinente.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

# **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Flaconcino contenente la sospensione:*

Tiomersale

Sodio cloruro (NaCl)

Sodio fosfato bibasico ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )

Potassio fosfato monobasico ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )

Potassio cloruro (KCl)

Acqua per preparazioni iniettabili

*Flaconcino contenente l'emulsione:*

Sodio cloruro (NaCl)

Sodio fosfato bibasico ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )

Potassio fosfato monobasico ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )

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 medicinali.

## **6.3 Periodo di validità**

18 mesi.

Dopo la miscelazione, il vaccino deve essere utilizzato entro 24 ore. La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 30°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

Pumarix è costituito da due contenitori:

Sospensione: flaconcino multidose contenente l'antigene,

Emulsione: flaconcino multidose contenente l'adiuvante.

Prima della somministrazione, i due componenti devono essere miscelati.

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

1. Prima di miscelare i due componenti, l'emulsione (adiuvante) e la sospensione (antigene) devono raggiungere la temperatura ambiente (in un tempo minimo di 15 minuti). Si possono osservare sedimenti biancastri nel flaconcino di sospensione; questi sedimenti sono parte dell'aspetto fisico normale della sospensione. L'emulsione si presenta con un aspetto biancastro.
2. Ciascun flaconcino deve essere agitato e ispezionato visivamente per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea (diverse dai sedimenti bianchi sopra descritti) e/o aspetto fisico anormale. Nel caso in cui si riscontri una qualsiasi di tali anomalie (compresa la presenza di particelle di gomma provenienti dal tappo), scartare il vaccino.
3. Il vaccino si miscela prelevando con una siringa da 5 ml l'intero contenuto del flaconcino contenente l'adiuvante e aggiungendolo al flaconcino contenente l'antigene. Si raccomanda di inserire sulla siringa un ago 23-G. Tuttavia, nel caso in cui un ago di tale dimensione non sia disponibile, è possibile utilizzare un ago 21-G. Il flaconcino contenente l'adiuvante deve essere mantenuto in posizione capovolta in modo da facilitare il prelievo dell'intero contenuto.
4. Dopo aver aggiunto l'adiuvante all'antigene, la miscela deve essere ben agitata. Il vaccino miscelato è un'emulsione biancastra. Nel caso che si osservino altre variazioni, scartare il vaccino.
5. Il volume del flaconcino di Pumarix dopo la miscelazione è di almeno 5 ml. Il vaccino deve essere somministrato secondo la posologia raccomandata (vedere paragrafo 4.2).
6. Il flaconcino deve essere agitato prima di ogni somministrazione e ispezionato visivamente per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale. Nel caso in cui si riscontri una qualsiasi di tali anomalie (compresa la presenza di particelle di gomma provenienti dal tappo), scartare il vaccino.
7. Ogni dose di vaccino di 0,5 ml viene prelevata con una siringa da 1ml per iniezione e somministrata per via intramuscolare. Si raccomanda di inserire sulla siringa un ago di diametro non maggiore di 23-G.
8. Dopo la miscelazione, impiegare il vaccino entro 24 ore. Il vaccino miscelato può essere conservato sia in frigorifero (2°C - 8°C) sia ad una temperatura ambiente (25°C - 30°C). Se il vaccino miscelato viene conservato in frigorifero, deve raggiungere la temperatura ambiente (in un tempo 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/1/10/664/001

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

Data della prima autorizzazione: 04 marzo 2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE 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**

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

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

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

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

Pumarix può essere commercializzato soltanto in presenza di una dichiarazione ufficiale da parte di OMS/UE di pandemia influenzale, alla condizione che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Pumarix tenga in giusta considerazione il ceppo virale dichiarato ufficialmente pandemico.

- ***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**

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'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.

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve effettuare gli studi e le attività di farmacovigilanza descritte nel Piano di Farmacovigilanza richiesti come obblighi specifici.

Piano di gestione del rischio (RMP)

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve effettuare le attività descritte nel piano di farmacovigilanza, come concordato nel RMP presentato 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, l'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 minimizzazione del rischio)
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali

### PSUR

Escludendo il periodo di pandemia, saranno mantenuti sia la periodicità che il formato dei normali PSUR, con specifiche revisioni di AESI e possibili eventi avversi correlati agli adiuvanti. Ciò dovrebbe includere dati provenienti da studi in corso, o dall'uso effettivo, se applicabile, di ceppi 'mock-up' e tutti i dati di sicurezza relativi al sistema adiuvante.

In caso di pandemia (fase 6 del OMS piano di preparazione all'Influenza globale), saranno forniti un "PSUR semplificato", bi-settimanale, accompagnato da una sintesi di distribuzione del vaccino secondo la guida cRMP (doc. rif. EMEA/32706/2007 per la pandemia ):

Durante una situazione pandemica, la frequenza della presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza secondo quanto specificato nell'articolo 24 del Regolamento (EC) No 726/2004, non sarà adeguata al monitoraggio della sicurezza di un vaccino pandemico per il quale sono attesi alti livelli di esposizione in un periodo di tempo molto breve. Questa situazione richiede una rapida comunicazione delle informazioni di sicurezza che, in caso di pandemia, possono avere la maggior rilevanza nella valutazione del rapporto rischio/beneficio. Una rapida analisi delle informazioni di sicurezza cumulative, alla luce dell'ampiezza dell'esposizione, sarà di fondamentale importanza per le decisioni regolatorie e per la protezione della popolazione da vaccinare. Inoltre, durante una pandemia, le risorse necessarie per una valutazione approfondita del Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza, nel formato definito nel volume 9a delle Regole che disciplinano i Prodotti medicinali nell'Unione Europea possono essere non adeguati per una identificazione rapida di una nuova questione di sicurezza. Di conseguenza, non appena viene dichiarata la pandemia (fase 6 del OMS piano di preparazione all'Influenza globale) e il vaccino pandemico è utilizzato, il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve presentare rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza con la periodicità e il formato definiti come segue:

#### *Frequenza di presentazione:*

- La scansione del tempo parte dal primo Lunedì dopo la spedizione del primo lotto di vaccino.
- Prima chiusura della raccolta dati (data-lock point) è di 14 giorni più tardi.
- La presentazione del rapporto avviene entro e non oltre il giorno 22 (cioè il seguente Lunedì).
- La Segnalazione deve essere quindicinale per i primi 3 mesi della pandemia.
- La periodicità sarà riesaminata dal Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e (co)rrapporter a intervalli di 3 mesi.

Quando è stato concordato con il CHMP che lo PSUR semplificato non è più necessario, sarà presentato un PSUR completo che copre il periodo da data-lock point dell'ultimo PSUR di routine entro un termine da concordare con il rapporteur.

#### *Formato*

La relazione deve contenere le seguenti tabelle di dati aggregati usando i modelli concordati:

1. Reazioni fatali e / o pericolose per la vita - per ogni termine preferito (PT), compresa la percentuale di esiti fatali
2. Eventi avversi di particolare interesse (PT)
3. Gravi reazioni inattese (PT)

4. Tutti gli eventi che si verificano nelle fasce d'età: 6-23 mesi, 2-8 anni, 8-17 anni, 18-60 anni,> 60 anni
5. Tutti gli eventi che si verificano in donne in gravidanza
6. Tutti gli eventi riportati dai pazienti che sono stati inseriti nella banca dati per data-lock point
7. Una panoramica cumulativa di tutti gli eventi riportati durante il periodo, stratificati in base al tipo di segnalatore (paziente o operatore sanitario), gravità, prevedibilità, e se spontaneo o sollecitato

La presentazione dei dati terrà in considerazione le seguenti raccomandazioni:

- Le reazioni gravi attese saranno esaminate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio secondo le proprie procedure di rilevazione del segnale e faranno parte del report solo se viene sollevato un possibile elemento di preoccupazione.
- Tutte le tabelle saranno basate su numero degli eventi (presentati a livello di PT suddivisi per classi di sistema e organo (SOC)) e non per numero di casi.
- Le tabelle da uno a quattro saranno basate sugli eventi segnalati solo dai operatori sanitari.
- Nelle tabelle da uno a cinque i numeri degli eventi saranno forniti per gli eventi ricevuti durante il periodo di segnalazione e cumulativamente.
- Tutte le tabelle saranno basate su dati generici e non prodotto-specifici. I dati prodotto-specifici possono essere valutati durante l'elaborazione del segnale.
- Deve essere fornita se possibile una misura del tasso relativo di reporting dei segnali per ciascun PT segnalato ( rapporto di segnalazione Proporzionale (PRR)), Componente di Informazione (IC) o la Media Geometrica Empirica Bayesiana (EBMG)); questo non è obbligatorio dal momento che non tutti i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dispongono ancora di questa capacità.
- Non sono richiesti elenchi dei casi segnalati , questi possono essere forniti se necessario nei rapporti di valutazione delle segnalazioni.

Dovrà anche essere fornito un breve riassunto unitamente ai rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza nel quale dovrà essere posta in evidenza ogni area di preoccupazione, l'elaborazione del segnale dovrà essere prioritizzata (nel caso del verificarsi di segnali multipli) e dovrà essere fornita una temporizzazione appropriata per la sottomissione di un rapporto di valutazione completa del segnale. Tutti i rapporti di valutazione del segnale dovranno essere forniti inclusi quelli che successivamente sono stati identificati come non-segnali.

Dovrà essere incluso un riassunto della distribuzione del vaccino e dovranno essere forniti dettagli del numero di dosi di vaccino distribuite in:

- i) stati membri dell'unione europea per il periodo di segnalazione suddivise per numero di lotto,
- ii) stati membri dell'unione europea cumulative e
- iii) il resto del mondo

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

Non applicabile

- **OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO CONCESSA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

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

<b>Descrizione</b>	<b>Data di scadenza</b>
Durante la pandemia il richiedente condurrà una sorveglianza sulla sicurezza del vaccino durante la gravidanza impiegando un registro dedicato	Il protocollo del registro sarà sottomesso come parte del piano di minimizzazione del rischio (RMP), durante la pandemia
Durante la pandemia il richiedente condurrà uno studio di coorte prospettico secondo quanto identificato nel piano di farmacovigilanza	In dipendenza dall'implementazione del ceppo del vaccino, e dopo l'implementazione medesima, quando si verifica la prima pandemia.

Medicinale non più autorizzato

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

#### **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**

Pumarix sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile  
Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (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/Indonesia/05/2005 (H5N1) ceppo equivalente impiegato (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 microgrammi\*

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

\* emoagglutinina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Tiomersale  
Sodio cloruro (NaCl)  
Sodio fosfato bibasico ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )  
Potassio fosfato monobasico ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )  
Potassio cloruro (KCl)  
Acqua per preparazioni iniettabili

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile

50 flaconcini: sospensione (antigene)

50 flaconcini: emulsione (adiuvante)

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

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

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

<b>6</b>	<b>AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI</b>
----------	---

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

<b>7.</b>	<b>ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO</b>
-----------	---

Miscelare la sospensione e l'emulsione prima della somministrazione

<b>8.</b>	<b>DATA DI SCADENZA</b>
-----------	-------------------------

Scad.

<b>9.</b>	<b>PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE</b>
-----------	---

Conservare in frigorifero

Non congelare

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

<b>10.</b>	<b>PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO</b>
------------	--

Smaltire secondo le disposizioni locali

<b>11.</b>	<b>NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b>
------------	--

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgio

<b>12.</b>	<b>NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b>
------------	--

EU/1/10/664/001

<b>13.</b>	<b>NUMERO DI LOTTO</b>
------------	------------------------

Lotto:

<b>14.</b>	<b>CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA</b>
------------	---

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

<b>15.</b>	<b>ISTRUZIONI PER L'USO</b>
------------	-----------------------------

## 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 Pumarix  
Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (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//Indonesia/5/2005 (H5N1) ceppo equivalente impiegato (PR8-IBCDC-RG2)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

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

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile di antigene  
50 flaconcini: sospensione  
2,5 ml /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/1/10/664/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

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

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Emulsione per emulsione iniettabile per Pumarix

**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/1/10/664/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

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

**FLACONCINO DI SOSPENSIONE**

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

Sospensione di antigene per Pumarix  
Vaccino influenzale pandemico  
A/Indonesia/5/2005 (H5N1) ceppo equivalente impiegato (PR8-IBCDC-RG2)  
Uso intramuscolare

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Miscelare con l'emulsione di adiuvante prima dell'uso

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Dopo la miscelazione: impiegare entro 24 ore e non conservare a temperatura superiore a 30°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 Pumarix  
Uso intramuscolare

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Miscelare nella sospensione di antigene prima dell'uso

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

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

2,5 ml

**6. ALTRO**

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

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore**

### **Pumarix sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile**

Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (virione frazionato, inattivato, adiuvato)

**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 vaccino 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.

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

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

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

##### **Che cos'è Pumarix e a che cosa serve**

Pumarix è un vaccino usato negli adulti a partire da 18 anni di età per la prevenzione dell'influenza pandemica (influenza) causata dal virus tipo H5N1.

L'influenza pandemica è un tipo di influenza che ricorre ad intervalli di tempo che variano da meno di 10 anni a molti decenni. Si diffonde rapidamente nel mondo. I sintomi (segni) dell'influenza pandemica sono simili a quelli dell'influenza "comune" ma possono essere più gravi.

##### **Come agisce Pumarix**

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

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

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

##### **Non prenda Pumarix:**

- se ha avuto in precedenza una improvvisa reazione allergica pericolosa per la vita ad uno qualsiasi dei componenti di questo vaccino (essi sono elencati nel paragrafo 6) oppure ad altri che possono essere presenti in quantità molto piccole, quali: proteine dell'uovo e del pollo, ovoalbumina, formaldeide o sodio desossicolato.
  - I segni di una reazione allergica possono comprendere eruzione cutanea che provoca prurito, respiro corto e gonfiore del viso o della lingua.
  - Comunque, in caso di pandemia, potrebbe ancora essere somministrato il vaccino. Questo a condizione che un trattamento medico adeguato sia immediatamente disponibile in caso di reazione allergica.

Non prenda Pumarix se uno dei punti sopra elencati la riguarda.



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

### **Avvertenze e precauzioni**

Prima della somministrazione di Pumarix parli con il suo medico o infermiere:

- 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 (vedere paragrafo 6) o al tiomersale, all'uovo e alle proteine del pollo, all'ovoalbumina, alla formaldeide o al sodio desossicolato.
- se ha un'infezione grave con febbre (oltre 38°C). Se questo è il suo caso, allora la sua vaccinazione verrà di solito posticipata fino a quando non starà meglio. Un'infezione minore come un raffreddore non dovrebbe essere un problema, ma il medico o l'infermiere/a la informerà in caso lei possa comunque essere vaccinato con Pumarix.
- se ha problemi al sistema immunitario poiché la risposta al vaccino potrebbe essere scarsa.
- se sta per sottoporsi ad esame del sangue alla ricerca di un'infezione causata da determinati virus. Nelle prime settimane dopo la vaccinazione con Pumarix, i risultati di questi esami possono non essere corretti. Informi il medico che le ha prescritto tali esami che le è stato somministrato Pumarix di recente.
- se ha un problema di sanguinamento o facilità di formazione di lividi.

Se quanto detto sopra la riguarda (o non è sicuro) **INFORMI IL MEDICO O L'INFERMIERE**, prima di ricevere Pumarix. Questo perché la vaccinazione può non essere raccomandata o può essere necessario rimandarla.

Si può verificare svenimento 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.

### **Bambini**

Se il bambino riceve il vaccino, deve sapere che gli effetti indesiderati possono essere più intensi dopo la seconda dose, in particolare la febbre superiore a 38 ° C. Pertanto, si raccomanda di controllare la temperatura e di utilizzare misure per abbassarla dopo ogni dose (come dare paracetamolo o altri medicinali che abbassano la febbre).

### **Altri medicinali e Pumarix**

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

In particolare, parli con il medico o infermiera/e se sta effettuando trattamenti (come trattamenti con corticosteroidi o chemioterapia contro il cancro) che colpiscono il sistema immunitario. Pumarix può essere somministrato ma la sua risposta potrebbe essere debole.

Pumarix non è destinato ad essere utilizzato in contemporanea ad altri vaccini. Tuttavia, se questo dovesse accadere, i vaccini devono essere iniettati in arti diversi. In questi casi si deve essere consapevoli del fatto che gli effetti indesiderati possono essere più gravi.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda 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. E' meglio verificare come Pumarix possa interessare le sue prestazioni prima di intraprendere queste attività.

**Pumarix contiene tiomersale.**

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

**Pumarix contiene sodio e potassio.**

Pumarix contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) e meno di 1 mmol di potassio (39 mg) per dose. E' essenzialmente senza sodio e senza potassio.

### **3. Come prendere Pumarix**

- Adulti a partire dai 18 anni di età: potrà ricevere due dosi di Pumarix. La seconda dose deve essere somministrata dopo un intervallo di tempo di almeno 3 settimane dalla prima dose.

**Se ha precedentemente ricevuto una o due dosi di un vaccino simile AS03 contenente H5N1**

- Adulti a partire dai 18 anni di età: potrà ricevere una dose di Pumarix.

**Uso in bambini**

Ci sono poche informazioni disponibili sull'uso di un vaccino simile a Pumarix (ma prodotto in uno stabilimento diverso) in bambini da 3 a 9 anni di età che hanno ricevuto o due dosi da adulto o due mezze dosi da adulto somministrate a tre settimane di distanza. Non ci sono informazioni disponibili sull'utilizzo in bambini di età inferiore a 3 anni e da 10 a 17 anni di età.

Il medico o l'infermiere le somministrerà Pumarix.

- Pumarix deve essere iniettato in un muscolo
- ciò sarà effettuato normalmente nella parte superiore del braccio.

Se ha qualsiasi altra domanda sull'uso di questo medicinale chiedi al medico o all'infermiere.

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

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

**Reazioni allergiche**

Le reazioni allergiche possono causare un pericoloso abbassamento della pressione sanguigna. Se questo non viene curato può provocare shock. Il medico è consapevole che questo può accadere e avrà un trattamento di emergenza pronto per l'uso.

**Altri effetti indesiderati:**

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

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

**Comune:** si può verificare fino ad 1 caso ogni 10 vaccinati

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

**Non comune:** si può verificare fino ad 1 caso ogni 100 vaccinati

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

### **Ulteriori effetti indesiderati nei bambini**

La febbre si è manifestata più frequentemente quando una dose da 0,5 ml di un vaccino simile è stata somministrata a bambini da 3 a 9 anni di età, rispetto alla mezza dose (0,25 ml di vaccino). Anche in bambini da 6 a 9 anni di età la febbre si è verificata più frequentemente rispetto ai bambini da 3 a 5 anni di età. Non si è verificato un aumento della frequenza degli effetti indesiderati dopo la seconda dose sia che i bambini avessero ricevuto la mezza dose da adulto o la dose intera, ad eccezione di alcuni effetti indesiderati la cui frequenza era superiore dopo la seconda dose soprattutto febbre nei bambini di età inferiore a 6 anni.

In altri studi clinici in cui i bambini da 6 mesi a 17 anni hanno ricevuto un vaccino simile contenente A/Indonesia/05/2005, sono stati osservati aumenti della frequenza di alcuni effetti indesiderati (tra cui dolore al sito di iniezione, arrossamento e febbre) dopo la seconda dose nei bambini di età inferiore a 6 anni.

Gli effetti indesiderati sotto elencati si sono verificati con vaccino AS03 contenente H1N1. Possono verificarsi anche con Pumarix. Se questi effetti indesiderati si verificano consultate immediatamente il medico o infermiera/e:

- reazioni allergiche che possono causare un pericoloso abbassamento della pressione sanguigna. Se questo non viene curato può provocare shock. Il medico è consapevole che questo può accadere e avrà un trattamento di emergenza pronto per l'uso
- convulsioni
- reazioni generalizzate della pelle, inclusa orticaria

Gli effetti indesiderati di seguito elencati si sono verificati nei giorni o nelle settimane successivi alla vaccinazione con vaccini somministrati abitualmente ogni anno per prevenire l'influenza. Questi effetti indesiderati possono verificarsi con Pumarix. Se questi effetti indesiderati si verificano consultate immediatamente il medico o infermiera/e .

**Raro:** si può verificare fino ad 1 caso ogni 1000 vaccinati

- Grave dolore lancinante o pulsante lungo uno o più nervi
- Bassa conta delle piastrine del sangue. Può causare ecchimosi o sanguinamento

**Molto raro:** si può verificare fino ad 1 caso ogni 10.000 vaccinati

- Infiammazione dei vasi del sangue (vasulite). Può causare eruzioni cutanee, dolore alle articolazioni e problemi renali.
- Disturbi al cervello e nervi come infiammazione del sistema nervoso centrale (encefalomielite), infiammazione dei nervi (neurite) o un tipo di paralisi nota come Sindrome di Guillain-Barré

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere.

## 5. Come conservare Pumarix

Tenere questo medicinale 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 30°C.

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

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Pumarix

- **Principio attivo:**

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

A/H5N1/ Indonesia/05/2005 ceppo equivalente impiegato (PR8-IBCDC-RG2)  
3,75 microgrammi\*\* ogni dose da 0,5 ml

\* propagato in uova

\*\* espresso in microgrammi di emoagglutinina

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

- **Adiuvante:**

Il vaccino contiene un 'adiuvante' AS03. Questo adiuvante contiene squalene (10,69 milligrammi), DL- $\alpha$ -tocoferolo (11,86 milligrammi) e polisorbato 80 (4,86 milligrammi). Gli adiuvanti sono utilizzati per migliorare la risposta del corpo al vaccino.

- **Altri ingredienti:**

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

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

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

L'emulsione è un liquido biancastro omogeneo.

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

Una confezione di Pumarix 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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **България**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

### **Magyarország**

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

### **Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 2 22 00 11 11  
czmail@gsk.com

### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

### **Denmark**

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

### **Nederland**

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

### **Deutschland**

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

### **Norge**

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

### **Eesti**

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

### **Österreich**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Polska**

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

### **España**

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

### **Portugal**

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

### **France**

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

### **România**

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

### **Ireland**

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

### **Slovenija**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: +354-530 3700

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 30 70 00

**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

**Lietuva**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Questo medicinale è stato autorizzato in “ circostanze eccezionali”.

Ciò significa che per ragioni scientifiche non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato se necessario.

**Altre fonti di informazioni**

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

---

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Pumarix è costituito da due contenitori:

Sospensione: flaconcino multidose contenente l'antigene,

Emulsione: flaconcino multidose contenente l'adiuvante.

Prima della somministrazione, i due componenti devono essere miscelati.

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

1. Prima di miscelare i due componenti, l'emulsione (adiuvante) e la sospensione (antigene) devono raggiungere la temperatura ambiente (in un tempo minimo di 15 minuti ). Si possono osservare sedimenti biancastri nel flaconcino di sospensione; questi sedimenti sono parte dell'aspetto fisico normale della sospensione. L'emulsione si presenta con un aspetto biancastro.
2. Ciascun flaconcino deve essere agitato e ispezionato visivamente per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea (diverse dai sedimenti bianchi sopra descritti) e/o aspetto fisico anormale. Nel caso in cui si riscontri una qualsiasi di tali anomalie (compresa la presenza di particelle di gomma provenienti dal tappo), scartare il vaccino.

3. Il vaccino si miscela prelevando con una siringa da 5 ml l'intero contenuto del flaconcino contenente l'adiuvante e aggiungendolo al flaconcino contenente l'antigene. Si raccomanda di inserire sulla siringa un ago 23-G. Tuttavia, nel caso in cui un ago di tale dimensione non sia disponibile, è possibile utilizzare un ago 21-G. Il flaconcino contenente l'adiuvante deve essere mantenuto in posizione capovolta in modo da facilitare il prelevamento dell'intero contenuto
4. Dopo aver aggiunto l'adiuvante all'antigene, la miscela deve essere ben agitata. Il vaccino miscelato è un'emulsione biancastra. Nel caso che si osservino altre variazioni, scartare il vaccino.
5. Il volume del flaconcino di Pumarix dopo la miscelazione è di almeno 5 ml. Il vaccino deve essere somministrato secondo la posologia raccomandata (vedere paragrafo 3 "Come prendere Pumarix").
6. Il flaconcino deve essere agitato prima di ogni somministrazione e ispezionato visivamente per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale. Nel caso in cui si riscontri una qualsiasi di tali anomalie (compresa la presenza di particelle di gomma provenienti dal tappo), scartare il vaccino.
7. Ogni dose di vaccino di 0,5 ml viene prelevata con una siringa da 1ml per iniezione e somministrata per via intramuscolare. Si raccomanda di inserire sulla siringa un ago di diametro non maggiore di 23-G.
8. Dopo la miscelazione impiegare il vaccino entro 24 ore. Il vaccino miscelato può essere conservato sia in frigorifero (2°C - 8°C) sia ad una temperatura ambiente (25°C-30°C). Se il vaccino miscelato viene conservato in frigorifero, deve raggiungere la temperatura ambiente (in un tempo 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.

#### **ALLEGATO IV**

#### **CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI CHE RACCOMANDANO LA VARIAZIONE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**



## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) sullo PSUR per Pumarix le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

In relazione al rischio identificato di febbre nei bambini (<6 anni), il PRAC non è d'accordo con il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) europeo contenga informazioni appropriate su questo problema di sicurezza. In quanto rischio identificato, deve essere incluso come avvertenza appropriata nel paragrafo 4.4. Inoltre il paragrafo 4.8 deve essere rivisto per tener conto dei dati di reattogenicità dai tre studi pediatrici D-Pan H5N1-009, -013 e -032.

Pertanto, tenuto conto dei dati disponibili in materia di febbre nei bambini, il PRAC ha ritenuto che le modifiche all'RCP sono giustificate.

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

### **Motivazioni che raccomandano la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche per Pumarix, il CHMP ritiene che il rapporto rischio-beneficio del medicinale contenente la sostanza attiva « Virus influenzale frazionato, inattivato, contenente l'antigene : A/Indonesia/05/2005 (H5N1) ceppo equivalente impiegato (PR8-IBCDC-RG2)» sia favorevole fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda che i termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio siano variati.