

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ambirix sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino (adsorbito), antiepatite A (inattivato) ed antiepatite B (rDNA) (HAB)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (1 ml) contiene:

virus dell'epatite A (inattivato) ^{1,2}	720 Unità ELISA
antigene di superficie dell'epatite B ^{3,4}	20 microgrammi

¹ Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)

² Adsorbito su alluminio idrossido idrato 0,05 milligrammi Al³⁺

³ Prodotto su cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia ricombinante del DNA

⁴ Adsorbito su alluminio fosfato 0,4 milligrammi Al³⁺

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.
Sospensione bianca torbida.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ambirix è indicato in bambini e adolescenti non immuni da 1 anno fino a 15 anni di età inclusi, per la protezione contro l'infezione da virus dell'epatite A e da epatite B.

La protezione contro l'infezione da epatite B non può essere ottenuta sino dopo la somministrazione della seconda dose (vedere paragrafo 5.1).

Pertanto:

- Ambirix deve essere usato solo qualora ci sia un rischio relativamente basso di infezione da epatite B durante il corso della vaccinazione.
- Si raccomanda di somministrare Ambirix secondo schemi tali da poter assicurare il completamento del corso di vaccinazione a due dosi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

- Dosaggio

Si raccomanda una dose da 1,0 ml per soggetti da 1 anno fino a 15 anni di età inclusi.

- Schema di vaccinazione primario

Il ciclo standard di vaccinazione primario consiste in 2 dosi, la prima somministrata alla data stabilita e la seconda tra 6 e 12 mesi dopo la prima dose.

Il programma vaccinale raccomandato deve essere rispettato. Il ciclo di vaccinazione primario, una volta iniziato, deve essere completato con lo stesso vaccino.

- Dose di richiamo

In situazioni dove è consigliabile una dose di richiamo di vaccino anti-epatite A e/o anti-epatite B, può essere somministrato un vaccino monovalente o combinato. Non sono state valutate sicurezza ed immunogenicità di Ambirix qualora esso venga somministrato come dose di richiamo successivamente al corso delle due dosi primarie.

I titoli anticorpali dell'antigene di superficie del virus dell'epatite B (anti-HBs) e del virus dell'epatite A (anti-HAV) osservati dopo un ciclo di vaccinazione primario con Ambirix sono nel range di quanto osservato dopo vaccinazione con vaccini monovalenti per l'epatite A e B. Le linee guida generali per la vaccinazione booster possono quindi essere dedotte dall'esperienza con i vaccini monovalenti, come di seguito descritto.

Dati di persistenza anticorpale a lungo termine a seguito di vaccinazione con Ambirix sono attualmente disponibili fino a 15 anni dopo la vaccinazione (vedere paragrafo 5.1).

Epatite B

La necessità di una dose di richiamo di vaccino anti-epatite B in soggetti sani, che hanno ricevuto un ciclo di vaccinazione primario completo, non è stata stabilita; tuttavia alcuni programmi ufficiali di vaccinazione attualmente includono la raccomandazione per una dose di richiamo (booster) di vaccino anti-epatite B: tale raccomandazione deve essere seguita.

Per alcune categorie di soggetti a rischio di esposizione al virus dell'epatite B (HBV) (ad esempio pazienti sottoposti ad emodialisi o pazienti immunocompromessi) deve essere considerato un approccio cautelativo per assicurare che venga mantenuto un livello protettivo di anticorpi ≥ 10 mUI/ml.

Epatite A

Non è ancora stabilito se individui immunocompetenti che hanno risposto alla vaccinazione anti-epatite A richiedano dosi di richiamo, in quanto la memoria immunologica può assicurare una protezione in assenza di anticorpi rilevabili. Le linee guida per i richiami delle vaccinazioni si basano sul presupposto che, per assicurare una protezione, è richiesto un livello minimo di anticorpi.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Ambirix in bambini di età inferiore a 1 anno non sono state dimostrate. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Ambirix è indicato per iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide. Tuttavia, se preferito, nei soggetti molto piccoli può essere utilizzata la parte antero-laterale della coscia.

Eccezionalmente il vaccino può essere somministrato per via subcutanea in pazienti con trombocitopenia o disordini della coagulazione. Comunque, questa via di somministrazione può dare una risposta immunitaria al vaccino inferiore a quella ottimale (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alla neomicina.

Ipersensibilità dopo una precedente somministrazione di vaccini antiepatite A e/o antiepatite B.

Come con altri vaccini, la somministrazione di Ambirix deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come con tutti i vaccini iniettabili, in caso di rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino, devono essere sempre prontamente disponibili trattamento e assistenza medica adeguati.

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

E' possibile che alcuni soggetti possano essere nel periodo di post-esposizione all'infezione da virus di epatite A o di epatite B al momento della vaccinazione. Non è noto se Ambirix, in tali casi, possa prevenire l'epatite A e l'epatite B.

Il vaccino non previene l'infezione causata da altri agenti come epatite C ed epatite E ed altri agenti patogeni noti per infettare il fegato.

Ambirix non è raccomandato per la profilassi post-esposizione (esempio lesioni da punture di ago).

Nel caso sia richiesta una rapida protezione contro l'epatite B, si raccomanda un regime standard di tre dosi di vaccino combinato contenente 360 Unità ELISA di virus epatite A inattivato con formalina e 10 microgrammi di antigene di superficie ricombinante del virus dell'epatite B. Questo perché una maggiore proporzione di soggetti risulta protetta nell'intervallo tra la seconda e la terza delle tre dosi di vaccino combinato, rispetto ai soggetti hanno ricevuto una singola dose di Ambirix. Questa differenza non è più presente dopo la seconda dose di Ambirix (vedere paragrafo 5.1 per i tassi di sieroprotezione).

Si raccomanda che il regime di due dosi di Ambirix sia completato prima dell'inizio della attività sessuale.

Il vaccino non è stato studiato in pazienti con un sistema immunitario compromesso. In pazienti emodializzati e in pazienti con sistema immunitario compromesso, dopo un ciclo di vaccinazione primario, possono non essere raggiunti adeguati titoli anticorpali anti-HAV e anti-HBs.

L'inoculazione intradermica e la somministrazione intramuscolare nel gluteo devono essere evitate in quanto possono portare ad una risposta non ottimale al vaccino. Comunque, eccezionalmente, Ambirix può essere somministrato per via sottocutanea nei soggetti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, perché in tali soggetti può manifestarsi emorragia a seguito della somministrazione intramuscolare.

Ambirix non deve essere mai somministrato per via intravascolare.

Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono disponibili dati relativi alla concomitante somministrazione di Ambirix con immunoglobuline specifiche per l'epatite A o per l'epatite B. Tuttavia, quando i vaccini monovalenti antiepatite A e antiepatite B sono stati somministrati in concomitanza con immunoglobuline specifiche, non è stato osservato alcun effetto sui tassi di sieroconversione. La somministrazione concomitante di immunoglobuline può dar luogo a titoli anticorpali più bassi.

Quando Ambirix è stato somministrato contemporaneamente, ma con un'iniezione separata, a vaccini combinati contro difterite, tetano, pertosse acellulare, poliomielite inattivata ed *Haemophilus influenzae* di tipo b (DTPa-IPV+Hib) o con un vaccino combinato contro parotite-rosolia-morbillo nel secondo anno di vita, le risposte immunitarie a tutti gli antigeni sono state soddisfacenti (vedere paragrafo 5.1).

La somministrazione concomitante di Ambirix e vaccini diversi da quelli sopra elencati non è stata studiata. Si consiglia che Ambirix non venga somministrato in contemporanea ad altri vaccini se non strettamente necessario.

I vaccini somministrati in concomitanza devono essere sempre somministrati in siti di iniezione separati e preferibilmente in arti differenti.

Si prevede che in pazienti in trattamento con farmaci immunosoppressori o in pazienti affetti da immunodeficienza, sia possibile che non venga raggiunta una risposta adeguata.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Ambirix può essere usato durante la gravidanza solo quando chiaramente necessario, e i possibili vantaggi superano i potenziali rischi per il feto.

Allattamento

Ambirix deve essere usato durante l'allattamento al seno solo quando i possibili vantaggi superano i potenziali rischi.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

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

Ambirix non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Studi clinici hanno implicato la somministrazione di 2.029 dosi di Ambirix a 1.027 soggetti di età compresa tra gli 1 e i 15 anni.

In due studi clinici di confronto condotti in soggetti di età tra gli 1 e i 15 anni, le incidenze dei sintomi locali e generali sollecitati dopo un regime a due dosi di Ambirix, erano globalmente simili a quelle riscontrate con il vaccino combinato a tre dosi contenente 360 Unità ELISA di HAV e 10 µg di HBsAg.

Le reazioni avverse più comunemente riportate dopo la somministrazione di Ambirix sono fatica e dolore che si sono verificate approssimativamente con una frequenza per dose rispettivamente del 50% e 30%.

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse locali e generali riportate a seguito della vaccinazione primaria con Ambirix sono state classificate in base alla frequenza.

Le reazioni avverse riportate sono elencate secondo le seguenti frequenze:

Molto comune	≥ 1/10
Comune	≥ 1/100, < 1/10
Non comune	≥ 1/1.000, < 1/100
Raro	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Molto raro	< 1/10.000

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante studi clinici con Ambirix:

- Dati derivati da studi clinici

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comuni: perdita di appetito

Disturbi psichiatrici

Molto comuni: irritabilità

Patologie del sistema nervoso:

Molto comuni: cefalea

Comuni: sonnolenza

Patologie gastrointestinali:

Comuni: sintomi gastrointestinali

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comuni: fatica, dolore e rossore al sito di iniezione

Comuni: febbre, gonfiore al sito di iniezione

In aggiunta, le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante studi clinici con altri vaccini combinati anti epatite-A e anti-epatite B di GlaxoSmithKline (somministrati secondo una schedula a 3 o 4 dosi)

Infezioni e infestazioni

Non comuni: infezione del tratto respiratorio superiore

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rari: linfoadenopatia

Patologie del sistema nervoso

Non comuni: capogiro

Rari: parestesia

Patologie vascolari

Rari: ipotensione

Patologie gastrointestinali

Comuni: diarrea, nausea

Non comuni: vomito, dolore addominale*

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Rari: prurito, rush

Molto rari: orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comuni: mialgia

Rari: artralgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: malessere, reazione al sito di iniezione

Rari: brividi, malattia simil-influenzale

*riferito a reazioni avverse osservate in studi clinici condotti con la formulazione pediatrica

- Dati di post-marketing

Poiché questi eventi sono stati riportati spontaneamente non è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante la sorveglianza post-marketing a seguito della vaccinazione con Ambirix.

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche comprese reazioni anafilattiche e reazioni anafilattoidi

Patologie del sistema nervoso

Sincope o risposte vasovagali all'iniezione, ipoestesia localizzata

A seguito dell'ampio impiego sia dei vaccini combinati GlaxoSmithKline anti-epatite A e anti-epatite B sia dei vaccini monovalenti anti-epatite A e/o anti-epatite B, le seguenti reazioni avverse sono state riportate in aggiunta.

Infezioni e infestazioni

Meningite

Patologie del sistema emolinfopoietico

Porpora trombocitopenica, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche che comprendono una condizione simile alla malattia da siero, edema angioneurotico

Patologie del sistema nervoso

Sclerosi multipla, encefalite, encefalopatia, polineurite come la sindrome di Guillain-Barré (con paralisi ascendente), mielite, convulsioni, paralisi, paralisi facciale, neurite, neurite ottica, neuropatia

Patologie vascolari

Vasculite

Patologie epatobiliari

Esami alterati della funzionalità del fegato

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Eritema multiforme, lichen planus

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Artrite, debolezza muscolare

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Dolore immediato al sito di iniezione, sensazione di puntura di spillo e di bruciore

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Durante la sorveglianza post-marketing sono stati riportati casi di sovradosaggio con vaccini combinati GlaxoSmithKline anti-epatite A e anti-epatite B. Le reazioni avverse riportate a seguito di sovradosaggio sono state simili a quelle riportate con la normale somministrazione del vaccino.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione Farmaco-Terapeutica: Vaccini, vaccini anti-epatite, codice ATC: J07BC20.

Meccanismo d'azione

Ambirix conferisce immunità contro le infezioni da HAV e HBV inclusi gli anticorpi specifici anti-HAV e anti-HBs.

Studi clinici

Risposta immunitaria post-vaccinazione primaria

In studi clinici su soggetti di 1 anno fino a 15 anni di età inclusi, le percentuali di sieropositività per gli anticorpi anti-HAV sono stati del 99,1% 1 mese dopo la prima dose e del 100% dopo la seconda dose, data dopo sei mesi (7° mese). Le percentuali di sieropositività per gli anticorpi anti-HBs sono state del 74,2% 1 mese dopo la prima dose e del 100% dopo la seconda dose, data dopo sei mesi (7° mese). Le percentuali di sieroprotezione anti-HBs (titolo ≥ 10 ml U/ml) a questo punto sono state del 37,4% e del 98,2% rispettivamente.

In uno studio clinico di confronto condotto tra soggetti dai 12 anni fino ai 15 anni di età compresi, 142 di essi hanno ricevuto due dosi di Ambirix mentre 147 hanno ricevuto le tre dosi standard (0, 1, 6 mesi) di vaccino combinato HAB. Quest'ultimo conteneva 360 Unità ELISA di virus epatite A inattivato con formalina e 10 microgrammi di antigene di superficie ricombinante del virus dell'epatite B. Per i 289 soggetti valutabili per l'immunogenicità, i tassi di sieroprotezione (SP nella tabella sotto) contro l'epatite B sono stati significativamente più elevati al secondo e al sesto mese con il vaccino a tre dosi rispetto ad Ambirix. La risposta immunitaria suscitata da Ambirix al mese 7 (ovvero dopo il completamento del ciclo di vaccinazione) non era inferiore a quella del vaccino a 3 dosi.

Vaccino	Anti-HBs 2 Mesi SP (%)	Anti-HBS 6 Mesi SP (%)	Anti-HBS 7 Mesi SP (%)
Ambirix	38	68,3	97,9
Vaccino HAB combinato (360/10)*	85,6	98,0	100

* contenente 360 Unità ELISA di virus epatite A inattivato con formalina e 10 microgrammi di antigene di superficie ricombinante del virus dell'epatite B.

Nella tabella seguente sono presentate le risposte immunitarie ottenute un mese dopo il ciclo di vaccinazione completo (e cioè al 7° mese) in uno studio clinico di confronto in bambini di età compresa tra gli 1 e gli 11 anni. Vengono inoltre mostrati i risultati ottenuti nello studio di confronto

eseguito nei soggetti dai 12 ai 15 anni di età. In entrambi gli studi i soggetti hanno ricevuto la schedula a due dosi di Ambirix oppure il regime a tre dosi del vaccino combinato HAB (360/10) contenente 360 Unità ELISA di virus epatite A inattivato con formalina e 10 microgrammi di antigene di superficie ricombinante del virus dell'epatite B.

Età	Vaccino	Anti-HAV		Anti-HBs	
		N	S+ (%)	N	SP (%)
1-5 anni	Ambirix	98	100	98	98
	Vaccino HAB combinato (360/10)*	92	100	92	100
6-11 anni	Ambirix	103	100	103	99
	Vaccino HAB combinato (360/10)*	96	100	96	100
12-15 anni	Ambirix	142	100	142	97,9
	Vaccino HAB combinato (360/10)*	147	100	147	100

* contenente 360 Unità ELISA di virus epatite A inattivato con formalina e 10 microgrammi di antigene di superficie ricombinante del virus dell'epatite B.

Risposta immunitaria dopo vaccinazione primaria utilizzando la schedula 0-12 mesi

In uno studio clinico, 102 soggetti tra i 12 e i 15 anni di età compresi, hanno ricevuto la seconda dose di Ambirix al 12° mese. Le percentuali di seropositività per l'anti-HAV risultavano del 99,0% e le percentuali di sieropositività per anti-HBs risultavano del 99,0% al 13° mese con percentuali di siero protezione del 97,0%.

Persistenza della risposta immunitaria

La persistenza delle risposte immunitarie è stata valutata nei bambini fino a 15 anni dopo la vaccinazione primaria con Ambirix ed è presentata nella Tabella seguente.

Anno dopo la prima dose di vaccino	Età alla vaccinazione primaria	Schedula (Mesi)	Anti-HAV	Anti-HBs
			S+ (%)	SP (%)
6	12-15 anni di età	0, 6	100	84,8
		0, 12	100	92,9
10	1-11 anni di età	0, 6	100	77,3
15	12-15 anni di età	0, 6	100	81,1

Dopo 15 anni dalla prima somministrazione in soggetti di età compresa tra i 12 e 15 anni la concentrazione degli anticorpi anti-HAV e anti-HB è paragonabile ai gruppi che hanno ricevuto Ambirix o un regime combinato di 3 dosi di vaccino HAB (360/10). Nel gruppo Ambirix, una dose "challenge" di un vaccino contro l'HBV è stata somministrata a un numero limitato di soggetti (n = 8) le cui concentrazioni di anticorpi anti-HBs sono diminuite a <10 mIU / ml e tutte hanno prodotto una risposta anamnestic.

Vaccinazioni concomitanti

Le risposte immunitarie si sono dimostrate soddisfacenti a tutti gli antigeni quando la prima dose di Ambirix è stata somministrata contemporaneamente a una dose di richiamo di un vaccino combinato contro difterite, tetano, pertosse acellulare, poliomielite inattivata ed *Haemophilus influenzae* di tipo b

(DTPa-IPV+Hib) o con la prima dose di un vaccino combinato contro parotite-rosolia-morbillo nel secondo anno di vita.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici basati sugli studi di sicurezza generale non hanno evidenziato particolare rischio per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili.

Per gli adiuvanti, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

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

1 ml di sospensione in una siringa preriempita (vetro tipo I) con tappo a stantuffo (gomma butile)

Confezioni da 1 e da 10 siringhe preriempite con o senza aghi e confezioni da 50 siringhe preriempite senza aghi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Durante la conservazione, si può osservare un fine deposito bianco ed un surnatante limpido.

Il vaccino deve essere risospeso prima dell'uso. Una volta ricreata la sospensione, il vaccino avrà un aspetto bianco velato uniforme.

Preparazione della sospensione del vaccino per ottenere l'aspetto bianco velato uniforme

Il vaccino viene risospeso seguendo i passaggi di seguito indicati.

1. Tenere la siringa in posizione verticale con la mano chiusa.

2. Agitare la siringa inclinando a testa in giù e viceversa.
3. Ripetere questa azione vigorosamente per almeno 15 secondi.
4. Controllare ancora il vaccino:
 - a. se il vaccino appare come una sospensione bianca velata uniforme, è pronto per l'uso - l'aspetto non dovrebbe essere chiaro.
 - b. se il vaccino non appare ancora come una sospensione bianca velata uniforme – agitare la siringa nuovamente a testa in giù e viceversa e poi di nuovo per almeno altri 15 secondi - poi ispezionare di nuovo.

Il vaccino deve essere ispezionato visivamente per eventuali corpi estranei e / o cambiamento nell'aspetto fisico prima della somministrazione. Nel caso si osservi quanto sopra, non somministrare il vaccino.

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/1/02/224/001
EU/1/02/224/002
EU/1/02/224/003
EU/1/02/224/004
EU/1/02/224/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Agosto 2002
Data dell'ultimo rinnovo: 20 Luglio 2012

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

A. PRODUTTORE DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore dei principi attivi biologici

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

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

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

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

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

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

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

Non pertinente