

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prepandrix sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile.
Vaccino influenzale prepandemico (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 (PR8-IBCDC-RG2) 3.75 microgrammi**

* propagato in uova
** emoagglutinina (HA)

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

La sospensione e i flaconcini di emulsione, una volta miscelati, costituiscono un contenitore multidose. Vedere paragrafo 6.5 per il numero delle dosi per flaconcino.

Eccipiente con effetto noto:

Il vaccino contiene 5 microgrammi di tiomersale (vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva contro il sottotipo H5N1 del virus A dell'influenza.
Questa indicazione è basata sui dati di immunogenicità in soggetti sani di età superiore a 18 anni a seguito della somministrazione di due dosi di vaccino preparato con ceppi del sottotipo H5N1 (vedere paragrafo 5.1).

Prepandrix deve essere impiegato in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti di età superiore a 18 anni:
Una dose di 0,5 ml in una determinata data.
Una seconda dose da 0,5 ml deve essere somministrata dopo un intervallo di almeno tre settimane e fino a dodici mesi dopo la prima dose per la massima efficacia.

Popolazione speciale:

Sulla base di dati molto limitati, gli anziani con età >80 anni potrebbero richiedere una dose doppia di Prepandrix, sia alla prima somministrazione in una determinata data che alla seconda somministrazione dopo un intervallo di almeno tre settimane allo scopo di ottenere una risposta immunitaria (vedere paragrafo 5.1).

Un ciclo di vaccinazione completo con Prepandrix consiste di due dosi. Tuttavia, nel caso di una pandemia influenzale ufficialmente dichiarata, le persone precedentemente vaccinate con una o due dosi di Prepandrix contenente l'antigene HA derivante da un clade differente dello stesso sottotipo influenzale del ceppo dell'influenza pandemica, possono ricevere una dose singola di Adjupanrix (un altro vaccino) invece delle due dosi che sono richieste per gli individui precedentemente non vaccinati.

Popolazione pediatrica

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di Prepandrix in bambini di età inferiore a 3 anni e in bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni. Non ci sono dati disponibili.

Sono disponibili dati molto limitati sulla sicurezza e l'immunogenicità della somministrazione di un vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante da A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) e della somministrazione di una mezza dose del vaccino (1,875 µg di HA e la metà del quantitativo dell'adiuvante AS03) a 0 e 21 giorni in bambini di età da 3 a 9 anni. Vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1

Metodo di somministrazione

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

Se viene somministrata una doppia dose, le iniezioni devono essere somministrate in due arti opposti.

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 residui in tracce di questo vaccino (proteine delle uova e del pollo, ovoalbumina, formaldeide, gentamicina solfato e sodio desossicolato). Vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 6.1.

L'immunizzazione deve essere posticipata in soggetti con malattia febbrile grave o infezione acuta.

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, gentamicina solfato e sodio desossicolato).

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

Prepandrix non deve essere somministrato in alcuna circostanza per via intravascolare. Non sono disponibili dati per la somministrazione di Prepandrix per via sottocutanea. Pertanto, gli operatori sanitari devono valutare i benefici ed i potenziali rischi della somministrazione di Prepandrix 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 adiuvati con AS03 prima o dopo la somministrazione di altri tipi di vaccini influenzali ad uso pre pandemico o pandemico.

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

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

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. È importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare lesioni conseguenti allo svenimento.

Gli studi epidemiologici relativi a un altro vaccino adiuvato con AS03 (Pandemrix H1N1, prodotto nella stessa officina di Prepandrix), hanno indicato un aumento del rischio di narcolessia in diversi paesi europei, con o senza cataplessia nei vaccinati rispetto a individui non vaccinati. In bambini / adolescenti (di età fino a 20 anni), questi studi hanno indicato 1,4-8 casi addizionali su 100.000 soggetti vaccinati. Dati epidemiologici disponibili negli adulti di età superiore a 20 anni hanno indicato circa 1 caso addizionale ogni 100.000 soggetti vaccinati. Questi dati suggeriscono che il rischio in eccesso tende a diminuire con l'aumentare dell'età al momento della vaccinazione. Non ci sono attualmente evidenze per indicare che Prepandrix possa essere associato ad un rischio di narcolessia.

Popolazione pediatrica

Dati clinici in bambini con meno di 6 anni di età che hanno ricevuto due dosi di vaccino contro la pandemia o vaccino contro l'influenza zoonotica (H5N1), 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 Prepandrix con altri vaccini. Se viene considerata la co-somministrazione con un altro vaccino, l'immunizzazione deve essere effettuata su arti separati. Deve essere considerato che le reazioni avverse possono intensificarsi.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Un vaccino con AS03 contenente l'antigene HA derivante dal ceppo H1N1v è stato somministrato a donne in ogni trimestre di gravidanza. Le informazioni sugli esiti derivanti da una stima di oltre 200.000 donne che sono state vaccinate durante la gravidanza sono attualmente limitate. 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 Prepandrix contenente il ceppo A/Vietnam/1194/2004 non indicano tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

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

Allattamento al seno

Prepandrix può essere somministrato in donne che allattano.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili 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

Gli studi clinici hanno valutato l'incidenza delle reazioni avverse in circa 5.000 soggetti di età maggiore a 18 anni che hanno ricevuto Prepandrix contenente il ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) con almeno 3,75 µg di HA.

Negli adulti di età compresa tra 18 e 60 anni, le reazioni avverse riportate più frequentemente dopo la vaccinazione erano dolore al sito di iniezione (76,6%), dolore muscolare (46,8%), affaticamento (43,6%), cefalea (25,3%) e dolore alle articolazioni (13,5%).

In soggetti di età >60 anni, la reazione avversa riportata più frequentemente dopo la vaccinazione era il dolore al sito di iniezione (32,6%).

In studi clinici dove i soggetti (N=201) hanno ricevuto Prepandrix contenente 3,75 microgrammi di HA/AS03 del ceppo A/Indonesia/05/2005 (H5N1), il tipo e la frequenza delle reazioni avverse erano comparabili a quelli elencati di seguito.

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate sono elencate secondo le seguenti frequenze.

Le frequenze sono riportate come:

Molto comune ($\geq 1/10$)

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

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

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

Molto raro ($< 1/10.000$)

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

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Comune: linfadenopatia

Disturbi psichiatrici:

Non comune: insonnia

Patologie del sistema nervoso:

Molto comune: cefalea

Non comune: parestesia, sonnolenza, capogiro

Patologie gastrointestinali:

Non comune: sintomi gastrointestinali (quali diarrea, vomito, dolore addominale, nausea)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: ecchimosi al sito di iniezione, aumento della sudorazione

Non comune: prurito, rash

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Molto comune: artralgia e mialgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comune: indurimento, gonfiore, dolore e rossore al sito di iniezione, febbre, affaticamento

Comune: brividi, malattia simil influenzale, reazioni al sito di iniezione (quali calore, prurito)

Non comune: malessere

Non sono disponibili dati di sorveglianza post-marketing a seguito della somministrazione di Prepandrix.

Dall'esperienza post-marketing con vaccini adiuvati 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 febbrili

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Angioedema, reazioni cutanee generalizzate, orticaria

In aggiunta, 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 o due dosi da adulto (cioè 0,5 ml) oppure due mezze dosi da adulto (cioè 0,25

ml) (a 21 giorni di distanza l'una dall'altra) di un vaccino pre-pandemico (H5N1 A/Vietnam/1194/2004 prodotto a Dresda Germania.

Una differenza nella frequenza di reazioni avverse sollecitate locali e generali fra la mezza dose da adulto e la dose da adulto è stata osservata dopo ciascuna dose. La somministrazione di una seconda mezza dose da adulto o di una dose da adulto non ha aumentato la reattogenicità, ad eccezione dei tassi dei sintomi generali che erano superiori dopo la seconda dose soprattutto per i tassi di febbre in bambini con età inferiore a 6 anni. La frequenza per dose delle reazioni avverse era:

Reazioni avverse	3-5 anni		6-9 anni	
	Mezza dose da adulto	Dose da adulto	Mezza dose da adulto	Dose da adulto
Indurimento	9,9%	18,6%	12,0%	12,2%
Dolore	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%
Rossore	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 Prepandrix, 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)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino influenzale, codice ATC: J07BB02

Effetti farmacodinamici

Risposta immunitaria contro il ceppo A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

In uno studio clinico (Q-Pan-H5N1-001) nel quale sono state somministrate due dosi di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante dal ceppo A/Indonesia/05/2005 ai giorni 0 e 21 a 140 soggetti di età compresa tra 18 e 60 anni, le risposte anticorpali anti-HA erano le seguenti:

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria al ceppo A/Indonesia/05/2005		
	Giorno 21 N=140	Giorno 42 N=140	Giorno 180 N=138
Tasso di Sieroprotezione ¹	45,7%	96,4%	49,3%
Tasso di Sieroconversione ²	45,7%	96,4%	48,6%
Fattore di Sieroconversione ³	4,7	95,3	5,2

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

²tasso 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;

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

Un incremento pari a 4 volte dei titoli degli anticorpi sierici neutralizzanti è stato osservato nel 79,2% dei soggetti 21 giorni dopo la prima dose, nel 95,8% 21 giorni dopo la seconda dose e nel 87,5% 6 mesi dopo la seconda dose.

In un secondo studio, 49 soggetti di età compresa tra 18 e 60 anni hanno ricevuto due dosi di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante dal ceppo A/Indonesia/05/2005 al giorno 0 e 21. Al giorno 42, i tassi di sieroconversione anticorpali anti-HA erano del 98%, tutti i soggetti erano sieroprotetti e il fattore di sieroconversione era 88,6. In aggiunta, tutti i soggetti avevano un titolo anticorpale neutralizzante di almeno 1:80.

Somministrazione di un vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante da A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico (D-Pan-H5N1-009), bambini di età da 3 a 5 e da 6 a 9 anni di età hanno ricevuto due somministrazioni o di una dose piena da adulto (0,5 ml) o di una mezza dose piena da adulto (0,25 ml) di un vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante da A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) a 0 e 21 giorni. Al giorno 42, le risposte anticorpali anti HA erano le seguenti:

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria ad A/Vietnam/1194/2004			
	3 - 5 anni		6 - 9 anni	
	Mezza dose N=49	Dose piena N=44	Mezza dose N=43	Dose piena N=43
Tasso di sieroprotezione ¹	95,9%	100%	100%	100%
Tasso di sieroconversione ²	95,9%	100%	100%	100%
Fattore di sieroconversione ³	78,5	191,3	108,1	176,7

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

²tasso 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;

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

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

I soggetti dello studio D-Pan-H5N1-009 sono stati seguiti per verificare la persistenza della risposta immunitaria. I tassi di siero protezione 6, 12 e 24 mesi dopo la prima dose erano i seguenti:

anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria ad A/Vietnam/1194/2004					
	3-5 anni					
	6 mesi dopo la vaccinazione		12 mesi dopo la vaccinazione		24 mesi dopo la vaccinazione	
	Mezza dose (N=50)	Dose piena (N=29)	Mezza dose (N=47)	Dose piena (N=27)	Mezza dose (N=27)	Dose piena (N=26)
Tasso di sieroprotezione ¹	56,0%	82,8%	38,3%	48,1%	38,3%	73,1%

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

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria ad A/Vietnam/1194/2004					
	6-9 anni					
	6 mesi dopo la vaccinazione		12 mesi dopo la vaccinazione		24 mesi dopo la vaccinazione	
	Mezza dose (N=44)	Dose piena (N=41)	Mezza dose (N=37)	Dose piena (N=35)	Mezza dose (N=37)	Dose piena (N=34)
Tasso di sieroprotezione ¹	63,6%	78,0%	24,3%	62,9%	24,3%	67,6%

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

Al giorno 42, e dopo 6, 12 e 24 mesi le risposte degli anticorpi neutralizzanti erano le seguenti:

Anticorpi neutralizzanti nel siero	Risposta immunitaria ad A/Vietnam/1194/2004				
	3 - 5 anni				
	21 giorni dopo la 2 ^a dose	6 mesi dopo la vaccinazione	12 mesi dopo la vaccinazione	24 mesi dopo la vaccinazione	
	Mezza dose N=47	Dose piena N=42	Mezza dose N=49	Mezza dose N=47	Mezza dose N=47
GMT ¹	1044,4	4578,3	781,2	238,9	302,5
Tasso di Sieroconversione ²	95,6%	97,4%	87,2%	82,2%	80,0%
$\geq 1:80$ ³	100%	100%	100%	93,6%	95,7%

¹Media Geometrica dei Titoli

² incremento di 4 volte nel titolo degli anticorpi neutralizzanti nel siero

³ % di soggetti che raggiungono un titolo di anticorpi neutralizzanti nel siero di almeno 1:80

Anticorpi neutralizzanti nel siero	Risposta immunitaria ad A/Vietnam/1194/2004				
	6 - 9 anni				
	21 giorni dopo la 2 ^a dose	6 mesi dopo la vaccinazione	12 mesi dopo la vaccinazione	24 mesi dopo la vaccinazione	
	Mezza dose N=42	Dose piena N=42	Mezza dose N=40	Mezza dose N=36	Mezza dose N=38
GMT ¹	1155,1	3032,5	756,1	179,4	234,5
Tasso di Sieroconversione ²	100%	100%	95,0%	67,6%	63,9%
$\geq 1:80$ ³	100%	100%	100%	86,1%	97,4%

¹ Media Geometrica dei Titoli

² incremento di 4 volte nel titolo degli anticorpi neutralizzanti nel siero

³ % di soggetti che raggiungono un titolo di anticorpi neutralizzanti nel siero di almeno 1:80

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di sottomettere i risultati degli studi con Prepandrix in uno o più sottogruppi di popolazione pediatrica nell'infezione influenzale causata da un ceppo influenzale contenuto nel vaccino o correlato ad un ceppo contenuto nel vaccino (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

Risposta immunitaria a reattività crociata suscitata dal vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante dal ceppo A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

Dopo due dosi di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante da A/Indonesia/05/2005 (H5N1) era stato somministrato al giorno 0 e 21 a 140 soggetti di età compresa tra i 18 e i 60 anni, le risposte anticorpali anti-HA al ceppo A/Vietnam/1194/2004 erano le seguenti:

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria al ceppo A/Vietnam/1194/2004	
	Giorno 21 N=140	Giorno 42 N=140
Tasso di sieroprotezione ¹	15%	59,3%
Tasso di sieroconversione ²	12,1%	56,4%
Fattore di sieroconversione ³	1,7	6,1

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

²tasso 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;

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

Al giorno 180, i tassi di sieroprotezione erano del 13%.

Un incremento pari a 4 volte dei titoli degli anticorpi sierici neutralizzanti contro il ceppo A/Vietnam è stato ottenuto nel 49% dei soggetti ventuno giorni dopo la prima dose, nel 67,3% ventuno giorni dopo la seconda dose e nel 44,9% sei mesi dopo la seconda dose.

Risposte immunitarie a reattività crociata sviluppate dal vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante da A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Nei soggetti di età da 3 a 5 e da 6 a 9 anni che avevano ricevuto due somministrazioni o di una dose piena da adulto o di metà dose piena da adulto del vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante da A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), le risposte anticorpali anti-HA verso A/Indonesia/5/2005 al giorno 42 erano le seguenti:

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria ad A/Indonesia/5/2005			
	3 - 5 anni		6 - 9 anni	
	Mezza dose N=49	Dose piena N=44	Mezza dose N=43	Dose piena N=43
Tasso di sieroprotezione ¹	71,4%	95,5%	74,4%	79,1%
Tasso di sieroconversione ²	71,4%	95,5%	74,4%	79,1%
Fattore di sieroconversione ³	10,7	33,6	12,2	18,5

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

²tasso 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;

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

I soggetti dello studio D-Pan-H5N1-009 sono stati seguiti per verificare la persistenza della risposta immunitaria. I tassi di sieroprotezione 6, 12 e 24 mesi erano i seguenti:

anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria al ceppo A/Indonesia/5/2005					
	3 - 5 anni					
	Mese 6		Mese 12		Mese 24	
	Mezza dose N=49	Dose piena N=27	Mezza dose N=47	Dose piena N=27	Mezza dose N=47	Dose piena N=26
Tasso di sieroprotezione ¹	6,1%	70,4%	36,2%	44,4%	10,6%	53,8%

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

anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria al ceppo A/Indonesia/5/2005					
	6 - 9 anni					
	Mese 6		Mese 12		Mese 24	
	Mezza dose N=42	Dose piena N=34	Mezza dose N=36	Dose piena N=35	Mezza dose N=37	Dose piena N=34
Tasso di sieroprotezione ¹	4,8%	64,7%	19,4%	42,9%	10,8%	29,4%

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

Inoltre, nel gruppo dei bambini che avevano ricevuto una mezza dose del vaccino, il tasso dei soggetti con un titolo di anticorpi neutralizzanti superiore a 1:80 rimaneva elevato fino a 24 mesi dopo la prima dose. Le risposte anticorpali neutralizzanti erano le seguenti:

Anticorpi neutralizzanti nel siero	Risposta immunitaria ad A/Indonesia/5/2005							
	3 - 5 anni				6 - 9 anni			
	Giorno 42 N=46	Mese 6 N=48	Mese 12 N=47	Mese 24 N=47	Giorno 42 N=42	Mese 6 N=40	Mese 12 N=35	Mese 24 N=38
GMT ¹	331,4	242,1	177,7	188,5	412,1	208,4	128,1	146,0
Tasso di sieropositività ²	95,6%	93,0%	97,9%	97,9%	97,2%	97,3%	94,4%	97,4%
$\geq 1:80$ ³	75,6%	72,1%	85,1%	80,9%	88,9%	70,3%	86,1%	81,6%

¹Media Geometrica dei Titoli

²% di soggetti con titoli $\geq 1:28$

³% di soggetti che raggiungono un titolo di anticorpi neutralizzanti nel siero di almeno 1:80

Schedula alternativa

E' stato studiato un intervallo di dosaggio prolungato nello studio D-H5N1-012 in cui un gruppo di soggetti di 18-60 anni di età ha ricevuto due dosi di Prepandrix contenente il ceppo A/Vietnam/1194/2004 a 6 mesi o 12 mesi di distanza. Ventun giorni dopo la seconda dose, il tasso di sieroprotezione e il tasso di risposta al vaccino contro il ceppo A/Vietnam/1194/2004 in soggetti che avevano ricevuto il vaccino a distanza di 6 mesi erano 89,6% e 95,7%, rispettivamente. Ventun giorni dopo la seconda dose, il tasso di sieroprotezione e il tasso di risposta al vaccino nei soggetti che avevano ricevuto il vaccino a 12 mesi di distanza erano di 92,0% e 100%, rispettivamente

In questo studio, sono state osservate risposte immunitarie crociate verso A/Indonesia/5/2005. Ventun giorni dopo la seconda dose, il tasso di sieroprotezione e il tasso di risposta al vaccino nei soggetti che avevano ricevuto il vaccino a 6 mesi di distanza erano 83,3% e 100%, rispettivamente. Ventun giorni dopo la seconda dose, il tasso di sieroprotezione e il tasso di risposta al vaccino nei soggetti che avevano ricevuto il vaccino a 12 mesi di distanza erano 84,0% e 100%, rispettivamente.

Una dose di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante dal ceppo A/Indonesia/05/2005 è stata somministrata dopo una o due dosi di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante da A/Vietnam/1194/2004

In uno studio clinico (D-Pan-H5N1-012), soggetti di età compresa tra 18 e 60 anni hanno ricevuto una dose di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 o dal ceppo A/Indonesia/05/2005 sei mesi dopo che questi soggetti avevano ricevuto uno o due dosi di immunizzazione primaria di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 al giorno 0 o ai giorni 0 e 21. Le risposte anti-HA erano le seguenti:

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

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

²tasso 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;

³fattore di richiamo: rapporto tra la media geometrica dei titoli post-richiamo (GMT) e la GMT pre-richiamo.

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 adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 e i tassi di sieroprotezione contro il ceppo A/Vietnam erano $>90\%$ dopo una dose di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante 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 contenuto nel vaccino e dal numero precedente di dosi.

In un altro studio clinico (D-Pan-H5N1-015), 39 soggetti di età compresa tra 18 e 60 anni hanno ricevuto una dose di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante dal ceppo A/Indonesia/05/2005 14 mesi dopo aver ricevuto due dosi di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante 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.

In un altro studio clinico (D-Pan-H5N1-038), 387 soggetti di età compresa tra 18 e 60 anni hanno ricevuto 1 dose di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante dal ceppo A/Indonesia/5/2005, 36 mesi dopo aver ricevuto due dosi del ceppo A/Vietnam/1194/2004. Il tasso di sieroprotezione, il tasso di sieroconversione dopo il richiamo e il fattore di richiamo contro il ceppo

A/Indonesia/5/2005, 21 giorni dopo la vaccinazione di richiamo erano rispettivamente del 100%, 99,7% e 123,8%.

Altre informazioni

Le risposte anti-HA e anticorpali neutralizzanti al ceppo A/Indonesia/05/2005 suscitate dal vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante da questo stesso ceppo hanno mostrato di essere comparabili con le risposte immunitarie al ceppo A/Vietnam/1194/2004 suscitate dal vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante da questo stesso ceppo. Pertanto, i dati che sono stati generati con il vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 sono stati considerati rilevanti per l'uso di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante dal ceppo A/Indonesia/05/2005.

In uno studio clinico che ha valutato l'immunogenicità del vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75µg di HA derivante dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) in soggetti con età compresa tra 18 e 60 anni le risposte anticorpali anti-aemoglutinina (anti-HA) erano le seguenti:

anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria al ceppo A/Vietnam/1194/2004				
	schedula a 0, 21 giorni (D-Pan-H5N1-002)		schedula a 0, 6 mesi (D-Pan-H5N1-012)		
	21 giorni dopo la 1 ^a dose N=925	21 giorni dopo la 2 ^a dose N=924	21 giorni dopo la 1 ^a dose N=55	7 giorni dopo la 2 ^a dose N=47	21 giorni dopo la 2 ^a dose N=48
Tasso di Sieroprotezione ¹	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Tasso di Sieroconversione ²	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Fattore di Sieroconversione ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

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

²tasso 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;

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

Dopo due dosi somministrate a distanza di 21 giorni o di 6 mesi, il 96,0% dei soggetti ha avuto un incremento pari a 4 volte dei titoli degli anticorpi sierici neutralizzanti e il 98-100% ha avuto un titolo di almeno 1:80.

I soggetti dello studio D-Pan-H5N1-002 sono stati seguiti per verificare la persistenza della risposta immunitaria. I tassi di siero protezione 6, 12, 24 e 36 mesi dopo la prima dose erano i seguenti:

anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria al ceppo A/Vietnam/1194/2004			
	6 mesi dopo la 1 ^a dose N=256	12 mesi dopo la 1 ^a dose N=559	24 mesi dopo la 1 ^a dose N=411	36 mesi dopo la 1 ^a dose N=387
Tasso di Sieroprotezione ¹	40,2%	23,4%	16,3%	16,3%

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

In un altro studio clinico (D-Pan-H5N1-010), 297 soggetti con età > 60 anni (suddivisi in classi di età da 61 a 70, da 71 a 80 e > 80 anni) hanno ricevuto o una singola dose o una doppia dose di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) ai giorni 0 e 21. Al 42° giorno, le risposte anticorpali anti-HA erano le seguenti:

anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria al ceppo A/Vietnam/1194/2004 (D42)					
	da 61 a 70 anni		da 71 a 80 anni		>80 anni	
	Dose singola N=91	Doppia dose N=92	Dose singola N=48	Doppia dose N=43	Dose singola N=13	Doppia dose N=10
Tasso di sieroprotezione ¹	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Tasso di sieroconversione ²	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Fattore di sieroconversione ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

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

²tasso 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;

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

Sebbene sia stata ottenuta una risposta immunitaria adeguata al giorno 42 a seguito di due somministrazioni di una dose singola di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 μg di HA derivante dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), è stata osservata una risposta più elevata a seguito di due somministrazioni di una doppia dose di vaccino.

Dati molto limitati in soggetti sieronegativi con età >80 anni (N=5) hanno mostrato che nessun soggetto ha raggiunto la sieroprotezione a seguito di due somministrazioni di una dose singola di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 μg di HA derivante dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Tuttavia a seguito di due somministrazioni di doppia dose di vaccino, il tasso di sieroprotezione al giorno 42 era del 75%.

I soggetti dello studio D-Pan-H5N1-010 sono stati seguiti per verificare la persistenza della risposta immunitaria. I tassi di sieroprotezione 6, 12 e 24 mesi dopo la vaccinazione erano i seguenti:

anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria al ceppo A/Vietnam/1194/2004					
	6 mesi dopo la vaccinazione		12 mesi dopo la vaccinazione		24 mesi dopo la vaccinazione	
	Dose singola (N=140)	Dose doppia (N=131)	Dose singola (N=86)	Dose doppia (N=81)	Dose singola (N=86)	Dose doppia (N=81)
Tasso di sieroprotezione ¹	52,9%	69,5%	45,3%	44,4%	37,2%	30,9%

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

In aggiunta, il 44,8% e il 56,1% dei soggetti nei rispettivi gruppi di dose hanno ottenuto un incremento pari a 4 volte dei titoli degli anticorpi sierici neutralizzanti dal giorno 0 al giorno 42 e il 96,6% e 100% hanno raggiunto un titolo di almeno 1:80 al giorno 42.

Dodici e ventiquattro mesi dopo la vaccinazione, i titoli anticorpali neutralizzanti erano i seguenti:

Anticorpi neutralizzanti nel siero	Risposta immunitaria al ceppo A/Vietnam/1194/2004			
	12 mesi dopo la vaccinazione		24 mesi dopo la vaccinazione	
	Dose singola N=51	Dose doppia N=54	Dose singola N=49	Dose doppia N=54
GMT ¹	274,8	272,0	391,0	382,8
Tasso di	27,5%	27,8%	36,7%	40,7%

sieroconversione ²				
≥1:80 ³	82,4%	90,7%	91,8%	100%

¹ Media Geometrica dei Titoli

² incremento di 4 volte nel titolo degli anticorpi neutralizzanti nel siero

³ % di soggetti che raggiungono un titolo di anticorpi neutralizzanti nel siero di almeno 1:80

Informazioni dagli studi non-clinici:

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici 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). Gli studi di tossicità riproduttiva sono stati condotti usando Prepandrix contenente il ceppo A/Vietnam/1194/2004.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Flaconcino contenente la sospensione:

Polisorbato 80

Octoxynol-10

Tiomersale

Cloruro di sodio (NaCl)

Fosfato di sodio bibasico (Na₂HPO₄)

Fosfato di potassio monobasico (KH₂PO₄)

Cloruro di potassio (KCl)

Cloruro di magnesio (MgCl₂)

Acqua per preparazioni iniettabili

Flaconcino contenente l'emulsione:

Cloruro di sodio (NaCl)

Fosfato di sodio bibasico (Na_2HPO_4)
Fosfato di potassio monobasico (KH_2PO_4)
Cloruro di potassio (KCl)
Acqua per preparazioni iniettabili

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

5 anni.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di miscelazione del medicinale, 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

Prepandrix è costituito da due contenitori:

Sospensione: flaconcino multidose contenente l'antigene,

Emulsione: flaconcino multidose contenente l'adiuvante.

Prima della somministrazione, i due componenti devono essere miscelati.

Istruzioni per la miscelazione e la somministrazione del vaccino:

1. Prima di miscelare i due componenti, l'emulsione (adiuvante) e la sospensione (antigene) devono essere portate a temperatura ambiente (per un minimo di 15 minuti); ciascun flaconcino deve essere agitato e ispezionato visivamente per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale. Nel caso in cui si riscontri una qualsiasi di tali anomalie (comprese particelle di gomma provenienti dal tappo), scartare il vaccino.
2. Il vaccino si miscela prelevando con una siringa da 5 ml l'intero contenuto del flaconcino contenente l'adiuvante e aggiungendolo al flaconcino contenente l'antigene. Si 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.

3. Dopo aver aggiunto l'adiuvante all'antigene, la miscela deve essere ben agitata. Il vaccino miscelato è un'emulsione lattiginosa omogenea di colore da biancastro a giallastro biancastra. Nel caso che si osservino altre variazioni, scartare il vaccino.
4. Il volume del flaconcino di Prepandrix dopo la miscelazione è di almeno 5 ml. Il vaccino deve essere somministrato secondo quanto raccomandato dalla posologia (vedere paragrafo 4.2).
5. Il flaconcino deve essere agitato prima di ogni somministrazione e ispezionato visivamente per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale. Nel caso in cui si riscontrino una qualsiasi di tali anomalie (comprese particelle di gomma provenienti dal tappo), scartare il vaccino.
6. Ogni dose di vaccino di 0,5 ml viene prelevata con una siringa per iniezione da 1 ml e somministrata per via intramuscolare. Si raccomanda di inserire sulla siringa un ago di diametro non maggiore di 23-G.
7. Dopo aver agitato, somministrare il vaccino entro 24 ore. Il vaccino miscelato può venire conservato sia in frigorifero (2°C – 8°C) sia ad una temperatura ambiente non superiore a 25°C. Se il vaccino miscelato viene conservato in frigorifero, deve essere portato a temperatura ambiente (per un minimo di 15 minuti) prima di ogni prelievo.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/08/453/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione del testo: 14 Maggio 2008
Data del rinnovo più recente: 28 Novembre 2017

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

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

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

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

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

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza** (*Periodic Safety Update Report, PSUR*)

I requisiti per la sottomissione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, par. 7) della Direttiva 2010/84/CE e qualsiasi successivo aggiornamento pubblicato sul portale 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)**

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

Un RMP aggiornato deve essere presentato:

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