

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVAXIM “Bambini, sospensione iniettabile in siringa preriempita”.  
Vaccino contro l’epatite A (inattivato, adsorbito).

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose da 0,5 millilitri contiene:

Virus dell’Epatite A, ceppo GBM (inattivato) <sup>1,2</sup>.....80UE<sup>3</sup>

<sup>1</sup> prodotto in cellule diploidi umane (MRC-5)

<sup>2</sup> adsorbito su idrossido di alluminio idrato (0,15 milligrammi Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> Unità ELISA. In assenza di un riferimento standardizzato internazionale, il contenuto dell’antigene è espresso utilizzando un riferimento interno.

#### Residui di rilevanza clinica

Il vaccino può contenere tracce di neomicina, che è utilizzata durante il processo di produzione (vedere paragrafo 4.3).

#### Eccipiente(i) con effetto noto (vedere paragrafo 4.4):

Fenilalanina.....10 microgrammi

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Il vaccino contro l’epatite A (inattivato, adsorbito) è una sospensione torbida e biancastra.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva contro l’infezione causata da virus dell’epatite A nei bambini di età compresa tra 1 e 15 anni.

L’utilizzo di Avaxim deve basarsi su raccomandazioni ufficiali.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La vaccinazione primaria consiste in una dose di 0,5 ml di vaccino. La protezione iniziale inizia entro 2 settimane dalla somministrazione.

Per fornire una protezione a lungo termine, si raccomanda una seconda dose (richiamo) del vaccino. Questa dose di richiamo deve essere somministrata tra 6 mesi e 10 anni dopo la prima dose (vedere paragrafo 5.1).

In linea con la raccomandazione dell’OMS, in un contesto di transizione da un’endemicità da alta a intermedia, nei programmi di immunizzazione infantile può essere utilizzato uno schema a dose

singola o a due dosi (vaccinazione primaria e richiamo).

Questo vaccino può essere utilizzato come richiamo nei soggetti precedentemente vaccinati con un altro vaccino inattivato contro l'epatite A.

#### Modo di somministrazione

Avaxim deve essere somministrato per via intramuscolare nell'area deltoide nei bambini più grandi e negli adolescenti, e nell'area anterolaterale della coscia nei bambini piccoli.

Avaxim non deve essere somministrato per via intradermica o intravascolare: assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno.

In circostanze eccezionali (per es. in pazienti con trombocitopenia o in pazienti a rischio di emorragia), il vaccino può essere iniettato per via sottocutanea.

Il vaccino non deve essere somministrato nel gluteo, a causa della quantità variabile di tessuto adiposo in questa regione, che contribuisce alla variabilità dell'efficacia del vaccino.

#### *Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale*

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

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alla neomicina, che può essere presente nel vaccino in tracce.
- Ipersensibilità dopo una precedente iniezione di questo vaccino.
- La vaccinazione deve essere rimandata in soggetti con malattia febbrile acuta grave.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Reazione anafilattica

Come per tutti i vaccini, devono essere prontamente disponibili trattamento e supervisione medici appropriati per l'uso immediato in caso di rara reazione anafilattica dopo la vaccinazione. Avaxim deve essere somministrato solo da un medico o da un operatore sanitario formato alla somministrazione dei vaccini.

#### Reazioni correlate all'ansia

Dopo o anche prima di qualsiasi vaccinazione può manifestarsi una sincope (svenimento) come risposta psicogena all'iniezione con ago, in particolare negli adolescenti. Ciò può essere accompagnato da diversi segni e sintomi neurologici come disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante il recupero. È importante che siano in atto procedure per evitare lesioni da caduta.

#### Immunità compromessa

Avaxim non è stato studiato in pazienti con immunità compromessa. La risposta immunitaria al vaccino può essere compromessa da trattamenti immunosoppressivi o negli stati di immunodeficienza. In questi casi, si raccomanda di misurare la risposta anticorpale per assicurarsi della protezione e, se possibile, attendere la fine di qualsiasi trattamento soppressivo prima della vaccinazione. Tuttavia, la vaccinazione dei soggetti con immunodeficienza cronica come l'infezione da HIV è raccomandata anche se la risposta anticorpale può essere limitata.

#### Vaccinazione durante il periodo di incubazione

A causa del periodo di incubazione dell'epatite A, l'infezione può essere presente ma non clinicamente evidente al momento della vaccinazione. L'effetto di Avaxim sugli individui durante la fase tardiva del periodo di incubazione dell'epatite A non è stato documentato. In tal caso la vaccinazione può non

modificare il decorso dell'infezione.

#### Vaccinazione di soggetti già immunizzati

Gli individui che sono cresciuti in aree di elevata endemicità dell'epatite A e/o con un'anamnesi di itterizia possono essere immuni all'epatite A, nel qual caso il vaccino non è necessario. In tali situazioni possono essere presi in considerazione i test per la rilevazione degli anticorpi contro l'epatite A prima della decisione sull'immunizzazione. In assenza di test, la sieropositività contro l'epatite A non è una controindicazione alla vaccinazione.

#### Protezione

Avaxim non fornisce protezione contro le infezioni causate da virus dell'epatite B, dell'epatite C, dell'epatite E o da altri patogeni epatici.

Come per qualsiasi vaccino, la vaccinazione può non determinare una risposta protettiva in tutti i vaccinati sensibili.

#### Avaxim contiene fenilalanina, etanolo, potassio e sodio

- Avaxim contiene 10 microgrammi di fenilalanina in ciascuna dose da 0,5 ml equivalente a 0,17 microgrammi/kg per una persona di 60 kg. La fenilalanina può essere nociva per le persone affette da fenilchetonuria (PKU), una rara patologia genetica in cui la fenilalanina si accumula perché l'organismo non riesce a rimuoverla adeguatamente.
- Avaxim contiene 2 mg di alcol (etanolo) in ciascuna dose da 0,5 ml. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non avrà alcun effetto evidente.
- Avaxim contiene meno di 1 mmol di potassio (39 mg) e di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente "privo di potassio" e "privo di 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 di interazione**

In caso di somministrazione concomitante con altri medicinali, devono essere utilizzati siti di iniezione separati e siringhe separate.

Il vaccino può essere somministrato simultaneamente con vaccini contenenti una o più delle seguenti valenze: difterite, tetano, pertosse (acellulari o a cellule intere), *Haemophilus influenzae* di tipo b, poliomielite, morbillo, parotite e rosolia, inattivati od orali.

La somministrazione concomitante di immunoglobuline è stata studiata con Avaxim (corrispondente a 160U) negli adulti, ma non con Avaxim nei bambini. I risultati di Avaxim negli adulti suggeriscono che la somministrazione concomitante di immunoglobuline e Avaxim può essere eseguita in due siti separati. I tassi di sieroconversione non sono modificati, ma i titoli anticorpali possono essere inferiori rispetto a dopo la vaccinazione con Avaxim da solo.

Non è attualmente nota alcuna interazione con altri medicinali.

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

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso dei vaccini Avaxim in donne in gravidanza sono in numero limitato. Non sono stati condotti studi sulla riproduzione negli animali. Tuttavia, non è possibile trarre conclusioni riguardo al fatto che Avaxim sia o meno sicuro per l'utilizzo durante la gravidanza.

Avaxim deve essere usato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici per la madre superano i potenziali rischi, compresi quelli per il feto.

#### Allattamento

Avaxim può essere utilizzato durante l'allattamento.

## Fertilità

Avaxim non è stato valutato in merito alla compromissione della fertilità maschile o femminile.

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

Non sono stati effettuati studi per la valutazione degli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### 4.8 Effetti indesiderati

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Questo riassunto del profilo di sicurezza si basa sull'analisi aggregata che ha integrato i dati di 5.458 bambini di età compresa tra i 12 mesi e i 15 anni, che hanno ricevuto almeno una dose di Avaxim durante studi clinici.

La maggior parte degli effetti indesiderati è stata limitata ai primi giorni dopo la vaccinazione con risoluzione spontanea. Le reazioni sono state segnalate più raramente dopo la dose di richiamo rispetto alla prima dose.

Nei soggetti sieropositivi contro il virus dell'epatite A Avaxim è stato tollerato come nei soggetti sieronegativi.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le informazioni sugli eventi avversi derivano da studi clinici e dall'esperienza post-commercializzazione globale. All'interno di ogni classe per sistemi e organi, gli eventi avversi sono classificati in base alla frequenza, utilizzando la seguente valutazione della frequenza CIOMS:

- Molto comune ( $\geq 10\%$ );
- Comune  $\geq 1$  e  $< 10\%$ ;
- Non comune  $\geq 0,1$  e  $< 1\%$ ;
- Raro  $\geq 0,01$  e  $< 0,1\%$ ;
- Molto raro  $< 0,01\%$ ;
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Reazioni avverse</b>	<b>Frequenza dopo qualsiasi dose</b>
<b><i>Disturbi del sistema immunitario</i></b>	
Reazione anafilattica	Non nota
<b><i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i></b>	
Riduzione dell'appetito	Comune
<b><i>Disturbi psichiatrici</i></b>	
Pianto anomalo	Molto comune
Irritabilità	Comune
Insonnia	Comune
<b><i>Patologie del sistema nervoso</i></b>	
Cefalea	Molto comune
Sincope vasovagale in risposta all'iniezione	Non nota
Convulsioni con o senza febbre	Non nota
<b><i>Patologie gastrointestinali</i></b>	
Dolore addominale	Comune
Diarrea	Comune
Nausea	Comune
Vomito	Comune
<b><i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i></b>	

<b>Reazioni avverse</b>	<b>Frequenza dopo qualsiasi dose</b>
Eruzione cutanea	Non comune
Orticaria	Non comune
<b><i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i></b>	
Artralgia	Comune
Mialgia	Comune
<b><i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i></b>	
Dolore in sede di iniezione	Molto comune
Malessere	Molto comune
Piressia	Comune
Eritema in sede di iniezione	Comune
Astenia o sonnolenza	Comune
Indurimento o edema in sede di iniezione	Comune
Ematoma nel sito dell'iniezione	Comune

#### 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 qualunque reazione avversa o sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Sono stati segnalati casi di somministrazione di dosi superiori a quelle raccomandate di Avaxim. Gli eventi avversi segnalati dopo il sovradosaggio sono stati simili a quelli segnalati con la normale somministrazione del vaccino.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino virale, codice ATC: J07BC02

Avaxim conferisce immunità contro il virus dell'epatite A (HAV) inducendo titoli anticorpali anti-HAV più a lungo termine rispetto a quelli ottenuti dopo immunizzazione passiva con immunoglobuline.

#### *Risposta immunitaria dopo la prima dose e la dose di richiamo*

È stato dimostrato che il vaccino induce titoli anticorpali anti-HAV protettivi ( $\geq 20$  mUI/ml) entro due settimane dalla prima dose in oltre il 95% dei soggetti e in quasi tutti gli individui prima della dose di richiamo somministrata 6 mesi dopo la prima dose.

L'analisi di immunogenicità aggregata è stata condotta su 5 studi clinici (usando lo stesso metodo di titolazione) che coinvolgevano più di 1.800 soggetti di età compresa tra 1 e 15 anni. L'analisi per fascia d'età ha dimostrato che 2-4 settimane dopo la prima iniezione, i titoli anticorpali anti-HAV protettivi sono stati raggiunti nel 99,1% dei soggetti di età compresa tra 12 e 23 mesi, nel 97,9% dei soggetti tra i 2 e gli 11 anni e nel 95,3% dei soggetti tra i 12 e i 15 anni.

I titoli anti-HAV sono rinforzati dopo una dose di richiamo. Nella stessa analisi aggregata, i titoli di media geometrica (GMT) erano 210 mUI/ml (IC al 95%: 193; 227) prima e 6.560 mUI/ml (IC al 95%: 6.210; 6.929) dopo l'iniezione di richiamo somministrata 6 mesi dopo la prima iniezione, corrispondenti a un rapporto GMT di 30,5 (IC al 95%: 28,5; 32,7).

La risposta dopo 2 dosi di vaccino era maggiore nei gruppi più giovani di pazienti, i.e., 6,805 mIU/mL (95%CI: 6263; 7394) nella fascia di età 12-23 mesi, 6903 mIU/mL (95%CI: 6393; 7453) nei soggetti di età tra 2-11 anni e 4651 mIU/mL (95%CI: 3848; 5620) nei soggetti di età tra 12 e 15 anni.

#### *Persistenza della risposta immunitaria*

Sono stati condotti due studi in Argentina (un'area di endemicità intermedia per l'epatite A) per valutare la persistenza a lungo termine degli anticorpi anti-epatite A.

Uno studio (HAF83) è stato condotto in bambini (N=54) di età compresa tra 12 e 47 mesi, vaccinati con 2 dosi del vaccino a distanza di 6 mesi l'una dall'altra. I risultati hanno mostrato una persistenza degli anticorpi per un periodo massimo di 14-15 anni a livelli considerati protettivi e non suggeriscono la necessità di una nuova somministrazione del vaccino.

Un modello statistico che utilizza i dati disponibili di questo studio fino a 14-15 anni dopo la somministrazione delle 2 dosi del vaccino predice una persistenza degli anticorpi anti-HAV protettivi per almeno 30 anni nell'87,5% di questi bambini (previsione stimata entro l'intervallo di confidenza IC al 95% [74,1 - 94,8]).

Un altro studio non interventistico (HAF82) è stato condotto con bambini di età compresa tra 11 e 23 mesi al momento dell'inclusione. Tutti i bambini avevano ricevuto una vaccinazione di routine con 1 dose (Gruppo 1: N = 436) o 2 dosi (Gruppo 2: N = 108) di vaccino anti-epatite A. Dopo 10 anni di follow-up, tutti i soggetti rimasti nello studio hanno mostrato un livello sieroprotettivo (concentrazione di anticorpi anti-HAV  $\geq 3$  mIU/ml, utilizzando ECLIA) in entrambi i gruppi. Il modello statistico basato sui risultati di HAF82, compreso un effetto di potenziamento naturale, ha predetto una persistenza simile dei titoli protettivi anticorpali anti-HAV fino a 30 anni, dopo la somministrazione di 1 o 2 dosi rispettivamente in oltre l'89% dei soggetti con IC al 95% [80; 96] e nell'85% dei soggetti con IC al 95% [70; 95].

#### *Impatto della vaccinazione di massa sull'incidenza della malattia*

È stato condotto uno studio nella città di Minsk, in Bielorussia, per valutare l'efficacia della vaccinazione contro l'epatite A. Durante una campagna di vaccinazione di 4 anni, una coorte di 66.795 adulti e bambini ha ricevuto 2 dosi di Avaxim 160U o Avaxim (95%) o un altro vaccino contro l'epatite A (5%). Durante questo periodo, l'incidenza dell'epatite A nei 63.900 bambini vaccinati di età compresa tra 1 e 14 anni è stata di 20 volte inferiore rispetto all'incidenza nei bambini non vaccinati (0,3 casi/10.000 rispetto a 5,98/10.000; rapporto di probabilità = 0,05, IC al 95%: 0,012-0,202), dimostrando efficacia vaccinale del 95%. Inoltre, durante lo stesso periodo, l'incidenza in tutte le fasce d'età, comprese quelle non vaccinate, è diminuita notevolmente, suggerendo un'immunità di gregge.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non pertinente.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità acuta, tossicità a dosi ripetute, tolleranza locale e ipersensibilità.

# **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

2-fenossietanolo

Etanolo anidro  
Formaldeide  
Medium 199 con sali di Hanks\*  
Acqua per preparazioni iniettabili  
Polisorbato 80  
Acido cloridrico e idrossido di sodio per la regolazione del pH

\*Il Medium 199 con sali di Hank (senza rosso fenolo) è una miscela complessa di aminoacidi (compresa la fenilalanina), sali minerali (compreso il potassio), vitamine e altri componenti.

Per l'adsorbente, vedere il paragrafo 2.

## **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, il vaccino non deve essere miscelato con altri medicinali.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

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

Non congelare. Se congelato, il vaccino deve essere smaltito.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro di tipo I) con tappo a stantuffo (clorobutile) con ago attaccato e proteggi-ago (poliisoprene).

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro di tipo I) con tappo a stantuffo (clorobutile), senz'ago.

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro di tipo I) con tappo a stantuffo (clorobutile), con 2 aghi separati.

Confezioni da 1 e 10 siringhe.

È possibile che non tutte le confezioni e presentazioni siano commercializzate.

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

Per siringhe senz'ago, l'ago deve essere spinto saldamente sull'estremità della siringa preriempita e ruotato di 90 gradi.

Agitare prima dell'iniezione per ottenere una sospensione omogenea. Il vaccino deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per la presenza di eventuale particolato estraneo.

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

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

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

033247089 - "BAMBINI, SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PREIREMPITA - VACCINO EPATITE A, INATTIVATO" 1 SIRINGA PRERIEMPITA IN VETRO DA 0,5 ML CON AGO

033247091 - "BAMBINI, SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PREIREMPITA - VACCINO EPATITE A, INATTIVATO" 10 SIRINGHE PRERIEMPITE IN VETRO DA 0,5 ML CON AGO

033247103 - "BAMBINI, SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PREIREMPITA - VACCINO EPATITE A, INATTIVATO" 1 SIRINGA PRERIEMPITA IN VETRO DA 0,5 ML SENZA AGO

033247115 - "BAMBINI, SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PREIREMPITA - VACCINO EPATITE A, INATTIVATO" 10 SIRINGHE PRERIEMPITE IN VETRO DA 0,5 ML SENZA AGO

033247127 - "BAMBINI, SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PREIREMPITA - VACCINO EPATITE A, INATTIVATO" 1 SIRINGA PRERIEMPITA IN VETRO DA 0,5 ML CON DUE AGHI

033247139 - "BAMBINI, SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PREIREMPITA - VACCINO EPATITE A, INATTIVATO" 10 SIRINGHE PRERIEMPITE IN VETRO DA 0,5 ML CON DUE AGHI

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

23/02/2021

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVAXIM, sospensione iniettabile in siringa preriempita  
Vaccino dell'epatite A (inattivato, adsorbito)

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose da 0,5 millilitri contiene:

Virus dell'Epatite A, ceppo GBM (inattivato)<sup>1,2</sup>..... 160 UE<sup>3</sup>

<sup>1</sup> coltivato su cellule diploidi umane (MRC-5)

<sup>2</sup> adsorbito su idrossido di alluminio, idratato (0,3 milligrammi Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> Unità Test Elisa. In assenza di una referenza standardizzata internazionale, il contenuto dell'antigene è espresso utilizzando uno standard interno

#### Eccipiente(i) con effetto noto:

Etanolo anidro .....2,5 microlitri

Fenilalanina ..... 10 microgrammi

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Il vaccino dell'Epatite A (inattivato, adsorbito) si presenta come una sospensione bianca torbida.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

AVAXIM è indicato per l'immunizzazione attiva contro l'infezione causata dal virus dell'Epatite A negli adulti e negli adolescenti suscettibili a partire dai 16 anni di età.

AVAXIM deve essere utilizzato in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Il dosaggio raccomandato per i soggetti a partire dai 16 anni di età è 0,5 millilitri per ciascuna somministrazione.

La protezione iniziale è ottenuta con una singola dose di vaccino. Livelli protettivi di anticorpi possono non essere raggiunti prima che siano trascorsi 14 giorni dalla somministrazione del vaccino.

Per ottenere una protezione a lungo termine deve essere somministrata una seconda dose (richiamo) di vaccino inattivato dell'Epatite A. La seconda dose deve essere somministrata preferibilmente tra i 6 ed i 12 mesi, ma può essere somministrata fino a 36 mesi dopo la prima dose (vedere paragrafo 5.1). E' dimostrato che gli anticorpi HAV (anti-epatite A) persistono per diversi anni (oltre 10 anni) dopo la seconda dose.

Il vaccino può essere utilizzato per somministrare la seconda dose (richiamo) a soggetti dai 16 anni di età vaccinati con un altro vaccino dell'epatite A inattivato (monovalente o combinato con il vaccino anti-tifico da polisaccaride Vi purificato) nel periodo compreso tra 6 e 36 mesi precedenti.

#### *Popolazione pediatrica*

L'impiego di AVAXIM non è raccomandato in soggetti di età inferiore o uguale a 15 anni di età per i pochi dati disponibili sulla sicurezza e l'efficacia.

#### Modo di somministrazione

AVAXIM deve essere somministrato per via intramuscolare nella regione deltoidea.

AVAXIM non deve essere somministrato per via intradermica o endovenosa.

Il vaccino non deve essere somministrato nel gluteo, in quanto la variabilità del tessuto adiposo presente in questa regione può contribuire ad una variabilità nell'efficacia del vaccino stesso.

In circostanze eccezionali (per esempio in pazienti con trombocitopenia o in pazienti a rischio di emorragia) il vaccino può essere iniettato per via sottocutanea.

*Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale.*

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

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alla neomicina, che può essere presente nel vaccino come traccia residua.
- Ipersensibilità a seguito di una precedente somministrazione di questo vaccino.
- La vaccinazione deve essere posticipata in caso di malattia febbrile grave acuta in corso.

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

Come per tutti i vaccini, un adeguato trattamento ed una supervisione medica devono essere prontamente disponibili per un uso immediato nel caso in cui si verifichi una rara reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino.

AVAXIM deve essere somministrato solamente da un medico o da un operatore sanitario addestrato alla somministrazione di vaccini.

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

AVAXIM non è stato studiato in pazienti immunodepressi. La risposta immunitaria ad AVAXIM può essere compromessa da trattamenti immunosoppressivi o in caso di immunodeficienza. In tali casi si raccomanda di misurare la risposta anticorpale per essere sicuri della protezione e, se possibile, di aspettare la conclusione di ogni trattamento soppressivo prima di effettuare la vaccinazione. Tuttavia,

la vaccinazione in soggetti con immunodeficienza cronica come l'infezione da HIV è raccomandata anche se la risposta anticorpale può essere limitata.

A causa del periodo di incubazione dell'Epatite A, l'infezione può essere presente, ma non clinicamente evidente, al momento della vaccinazione. L'effetto di AVAXIM, in soggetti in fase avanzata di incubazione dell'Epatite A, non è stato documentato.

Soggetti che hanno vissuto in aree altamente endemiche e/o con anamnesi di ittero possono risultare già immuni nei confronti dell'Epatite A e quindi in tali casi il vaccino non è necessario. In tali situazioni deve essere eseguito un test per la valutazione dei livelli anticorpali contro l'Epatite A prima di decidere di procedere alla vaccinazione. Tuttavia, la sieropositività contro l'Epatite A non rappresenta una controindicazione alla vaccinazione. AVAXIM risulta ben tollerato sia in soggetti sieropositivi che sieronegativi (vedere paragrafo 4.8).

AVAXIM non protegge dalle infezioni causate dal virus dell'Epatite B, dell'Epatite C, dell'Epatite E o da altri agenti patogeni a carico del fegato.

Poiché non sono stati condotti studi sull'uso di AVAXIM in pazienti affetti da epatopatia, l'uso di questo vaccino in tali soggetti deve essere considerato con attenzione.

Come per ogni vaccino, la vaccinazione può non indurre una risposta protettiva in tutti i soggetti suscettibili vaccinati.

#### Avaxim contiene etanolo, fenilalanina, potassio e sodio.

Avaxim contiene 2 mg di alcol (etanolo) in ogni dose da 0,5 ml. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

Avaxim contiene 10 microgrammi di fenilalanina in ciascuna dose da 0,5 ml che equivale a 0,17 microgrammi / kg per una persona di 60 kg. La fenilalanina può essere dannosa per le persone con fenilchetonuria (PKU), una rara malattia genetica in cui la fenilalanina si accumula perché il corpo non può rimuoverla correttamente.

Avaxim contiene meno di 1 mmol di potassio (39 mg) e sodio (23 mg) per dose, vale a dire essenzialmente "senza potassio" e "senza sodio".

#### Tracciabilità

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

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

Non sono disponibili dati clinici in merito alla somministrazione concomitante di AVAXIM con altri vaccini inattivati o con vaccini ricombinati del virus dell'epatite B.

Qualora si ritenga necessaria la somministrazione concomitante di AVAXIM con altri vaccini, questa non deve avvenire mescolando i vaccini nella stessa siringa ma somministrandoli invece in siti separati utilizzando siringhe ed aghi differenti.

Le percentuali di sieroconversione non sono state modificate quando AVAXIM è stato somministrato in concomitanza ma in siti diversi di iniezione con il vaccino tifoideo polisaccaridico Vi o con il vaccino contro la febbre gialla ricostituito con il vaccino tifoideo polisaccaridico Vi.

La somministrazione contemporanea di immunoglobuline e di AVAXIM può essere effettuata in siti di inoculazione separati. Le percentuali di sieroconversione non sono modificate, ma i titoli anticorpali possono essere inferiori a quelli ottenuti dopo vaccinazione con il solo AVAXIM. Per questo motivo, si deve valutare se il soggetto è a rischio di esposizione a lungo termine.

Al momento non è nota alcuna interazione con altri medicinali.

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

### Gravidanza

Non esistono dati sufficienti sull'uso del vaccino dell'epatite A (inattivato, adsorbito) nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali riguardo gli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrio/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale sono insufficienti. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. AVAXIM non deve essere usato durante la gravidanza a meno che chiaramente necessario ed in seguito ad una valutazione dei rischi e dei benefici.

### Allattamento

E' possibile somministrare questo vaccino durante l'allattamento al seno.

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

Non è stato effettuato nessuno studio sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso dei macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### **Riassunto del profilo di sicurezza**

Negli studi clinici, le reazioni avverse sono state generalmente lievi e limitate ai primi giorni dopo la vaccinazione con risoluzione spontanea.

Le reazioni sono state riportate meno frequentemente dopo la dose di richiamo rispetto alla prima dose.

Nei soggetti sieropositivi al virus dell'epatite A, Avaxim è stato ben tollerato come nei soggetti sieronegativi

### Elenco delle reazioni avverse

I dati sulle reazioni avverse sono stati ottenuti dagli studi clinici e dall'esperienza post-commercializzazione a livello mondiale.

All'interno di ciascuna classe d'organo, le reazioni avverse sono elencate secondo classi di frequenza, in cui si riportano per prime le reazioni più frequenti, in accordo con la seguente convenzione:

- Molto comune ( $\geq 1/10$ );
- Comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ );
- Non Comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ );
- Rara: (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ );
- Molto rara: ( $< 1/10.000$ ).

• Non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili):le reazioni avverse sono state riportate sulla base di segnalazioni spontanee a seguito dell'impiego commerciale di AVAXIM. Poiché queste reazioni sono riportate volontariamente da una popolazione di dimensioni incerte, non è possibile stimare in modo affidabile la loro frequenza.

<b>Reazioni avverse</b>	<b>Frequenza</b>
<b><i>Disturbi del sistema immunitario</i></b>	
Reazione anafilattica	Non nota
<b><i>Disturbi del sistema nervoso</i></b>	
Cefalea	Comune
Sincope vasovagale in risposta all'iniezione	Non nota
<b><i>Patologie gastrointestinali</i></b>	
Nausea	Comune
Vomito	Comune

<b>Reazioni avverse</b>	<b>Frequenza</b>
Diminuzione dell'appetito	Comune
Diarrea	Comune
Dolore addominale	Comune
<b><i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i></b>	
Orticaria	Non nota
Eruzioni cutanee associate o meno a prurito	Non nota
<b><i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i></b>	
Mialgia	Comune
Artralgia	Comune
<b><i>Patologie generali e condizioni del sito di somministrazione</i></b>	
Astenia	Molto comune
Febbre lieve	Comune
Lieve dolore al sito di iniezione	Molto comune
Eritema al sito di iniezione	Non comune
Nodulo al sito di iniezione	Rara
<b><i>Indagini</i></b>	
Aumento delle transaminasi (lieve e reversibile)	Rara

#### 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 Agenzia Italiana del Farmaco sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

#### **4.9 Sovradosaggio**

Sono stati segnalati alcuni casi di sovradosaggio a seguito della somministrazione di AVAXIM senza l'insorgenza di specifici eventi avversi.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino Virale, codice ATC: J07BC02

AVAXIM conferisce immunità contro il virus dell'Epatite A inducendo titoli anticorpali maggiori di quelli ottenuti dopo un'immunizzazione passiva con immunoglobuline. Gli anticorpi compaiono rapidamente dopo la prima iniezione e 14 giorni dopo la vaccinazione più del 90% dei soggetti immunocompetenti risulta protetto (con un titolo superiore a 20 mUI/ml).

Un mese dopo la prima iniezione, circa il 100% dei soggetti presenta titoli anticorpali superiori a 20 mUI/ml. Dati sierologici mostrano che la protezione anticorpale contro l'epatite A persiste fino a 36 mesi in soggetti che hanno risposto alla prima dose. In uno studio condotto su 103 adulti sani che sono stati seguiti per i livelli sierologici per tre anni dopo la prima iniezione di AVAXIM, il 99% dei soggetti aveva ancora, a 36 mesi dopo la prima vaccinazione, un livello di anticorpi HAV di almeno 20 mUI/ml.

La persistenza a lungo termine di titoli anticorpali protettivi anti-epatite A ottenuti dopo la seconda dose (richiamo) di AVAXIM non è stata completamente valutata. Tuttavia, i dati disponibili (titoli

anticorpali ottenuti dopo due anni dalla somministrazione della seconda dose) suggeriscono che gli anticorpi HAV persistono oltre 10 anni dopo la seconda dose in soggetti sani.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non applicabile.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non mettono in evidenza alcun particolare rischio per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di tossicità acuta, di tossicità dopo dosi ripetute, di tollerabilità locale e di ipersensibilità.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

2-fenossietanolo  
Etanolo anidro  
Formaldeide  
Medium 199 di Hanks\*  
Acqua per preparazioni iniettabili  
Polisorbato 80  
Acido cloridrico ed idrossido di sodio per aggiustare il pH

\*Medium 199 di Hanks (senza rosso fenolo) è una miscela complessa di aminoacidi (inclusa la fenilalanina), sali minerali, vitamine ed altri ingredienti.

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il vaccino non deve essere mescolato con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).  
Non congelare. Se congelato, il vaccino deve essere eliminato.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro di tipo I) con guarnizione del pistone (clorobutilica o bromobutilica) con ago presaldato e cappuccio copriago (gomma naturale o poliisoprene). Confezioni da 1, 5, 10 e 20 siringhe.

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro di tipo I) con guarnizione del pistone (clorobutilica o bromobutilica), senza ago. Confezioni da 1, 5, 10 e 20 siringhe.

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro di tipo I) con guarnizione del pistone (clorobutilica o bromobutilica), con 1 o 2 aghi separati (per ciascuna siringa). Confezioni da 1 e 10 siringhe.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Per le siringhe senza ago, l'ago deve essere inserito saldamente all'estremità della siringa preriempita e ruotato di 90 gradi.

Agitare prima dell'iniezione per ottenere una sospensione omogenea. Il vaccino deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per accertare la presenza di eventuali corpi estranei.

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

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

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lione  
(Francia)

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

AIC n. 033247014 - 1 siringa preriempita con ago presaldato da 0,5 ml (cappuccio copriago con lattice)

AIC n. 033247038 - 1 siringa preriempita senza ago presaldato da 0,5 ml

AIC n. 033247026 - 1 siringa preriempita con ago presaldato da 0,5 ml (cappuccio copriago privo di lattice)

AIC n. 033247040 - 1 siringa preriempita senza ago presaldato da 0,5 ml con 1 ago separato

AIC n. 033247053 - 1 siringa preriempita senza ago presaldato da 0,5 ml con 2 aghi separati

AIC n. 033247065 - 10 siringhe preriempite senza ago presaldato da 0,5 ml con 10 aghi separati (1 ago per ciascun blister)

AIC n. 033247077 - 10 siringhe preriempite senza ago presaldato da 0,5 ml con 20 aghi separati (2 aghi per ciascun blister)

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

Data di prima autorizzazione: 05/1997

Data di ultimo rinnovo: 10/2006

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco