

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VEPACEL sospensione iniettabile in flaconcino multidose
Vaccino influenzale pre pandemico (H5N1) (virus intero, inattivato, preparato in coltura cellulare)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene:

Virus dell'influenza (virus intero, inattivato), contenente antigene* di ceppo:
A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) 7,5 microgrammi**

* prodotto in cellule Vero

** emoagglutinina

Questo è un contenitore multidose. Vedere paragrafo 6.5 per il numero delle dosi contenute in ciascun flaconcino.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile. Sospensione da limpida ad opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Questa indicazione è basata su dati di immunogenicità relativi a soggetti di età non inferiore a 6 mesi successivamente alla somministrazione di due dosi di vaccino preparato con i ceppi del sottotipo H5N1 (vedere paragrafo 5.1).

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e bambini a partire dai 6 mesi di età:

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

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

altra popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati sulla sicurezza e l'efficacia di VEPACEL nei bambini di età inferiore ai 6 mesi di età.

Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere eseguita tramite iniezione intramuscolare nel muscolo deltoide o nella regione anterolaterale della coscia, a seconda della massa muscolare.

Vedere la sezione 6.6 per le istruzioni di somministrazione.

4.3 Controindicazioni

Anamnesi di reazioni anafilattiche verso il principio attivo o uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o i residui in tracce (formaldeide, benzonasi, saccarosio, tripsina, proteine in cellule ospite Vero). Se la vaccinazione è considerata necessaria, devono essere immediatamente disponibili, in caso di bisogno, le attrezzature necessarie per la rianimazione (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Questo vaccino può contenere tracce di formaldeide, benzonasi, saccarosio, tripsina e proteine in cellule ospite Vero, che vengono usati durante il processo di produzione. Pertanto, possono verificarsi reazioni di ipersensibilità.

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

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità, tra cui anafilassi, secondarie all'uso di un vaccino antinfluenzale H1N1 derivato da cellule Vero, composto da un virus intero, somministrato durante una pandemia. Tali reazioni si sono verificate sia in pazienti con anamnesi di allergie multiple sia in pazienti senza alcuna allergia nota.

L'immunizzazione deve essere rimandata nei pazienti con grave affezione febbrile o infezione acuta.

VEPACEL non deve essere somministrato per via endovenosa.

Non esistono dati circa la somministrazione di VEPACEL per via sottocutanea. Pertanto, gli operatori sanitari sono tenuti a valutare i benefici e i potenziali rischi legati alla somministrazione del vaccino nelle persone affette da trombocitopenia o qualsiasi disturbo emorragico che presenti controindicazione a iniezione intramuscolare, se non dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio relativamente a emorragia.

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

Può non essere ottenuta una risposta immunitaria protettiva in tutti gli individui vaccinati (vedere paragrafo 5.1).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono disponibili dati sulla somministrazione concomitante di VEPACEL con altri vaccini. Se tuttavia la co-somministrazione con un altro vaccino è indispensabile, l'immunizzazione deve essere eseguita in arti differenti. Deve essere noto che le reazioni avverse possono essere potenziate.

Non si deve somministrare immunoglobulina con VEPACEL a meno che risulti necessario durante un'emergenza medica per fornire immediata protezione. Se necessario, VEPACEL si può somministrare contemporaneamente come immunoglobulina normale o specifica in arti separati.

La risposta immunologica può essere ridotta se il paziente è in trattamento con immunosoppressori.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Nelle sperimentazioni cliniche non è stata valutata la sicurezza di VEPACEL durante la gravidanza e l'allattamento.

Gli studi sugli animali con vaccini del ceppo H5N1 (A/Vietnam/1203/2004 e A/Indonesia/05/2005) non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la fertilità, la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Gli operatori sanitari devono considerare con attenzione i potenziali rischi e benefici per ogni specifica paziente prima di prescrivere VEPACEL.

L'uso di VEPACEL può essere considerato durante la gravidanza e l'allattamento, se si ritiene sia necessario, prendendo in considerazione le raccomandazioni ufficiali.

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

VEPACEL altera in modo minimo la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a) Riepilogo del profilo di sicurezza

- Adulti, persone più anziane e speciali gruppi di rischio

Le sperimentazioni cliniche sono state condotte con il vaccino H5N1 (per maggiori informazioni sui vaccini H5N1 vedere paragrafo 5.1) su circa 3700 soggetti (fasce di età tra 18 e 59 anni e 60 anni e superiore) e su speciali gruppi di rischio di circa 300 soggetti ognuno, composti da soggetti immunocompromessi e pazienti affetti da malattie croniche. Le reazioni avverse osservate sono mostrate nella tabella che segue.

Il profilo di sicurezza in soggetti immunocompromessi e pazienti affetti da malattie croniche è simile al profilo di sicurezza in soggetti sani adulti e più anziani.

- Neonati, bambini e adolescenti

Bambini e adolescenti di età compresa tra 3 e 17 anni:

In uno studio clinico il vaccino H5N1 è stato somministrato a 300 adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni e a 153 bambini di età compresa tra 3 e 8 anni. L'incidenza e la natura dei sintomi dopo la prima e la seconda vaccinazione erano simili a quelli osservati in soggetti sani adulti e più anziani.

Neonati e bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi:

In uno studio clinico il vaccino H5N1 è stato somministrato a 36 neonati e bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi.

Le reazioni avverse osservate in uno studio clinico pediatrico con il vaccino H5N1 sono elencate di seguito.

b) Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate in base alla frequenza:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

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

Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Reazioni avverse (adulti e persone più anziane)		
Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termine MedDRA preferito	Frequenza
INFEZIONI E INFESTAZIONI	Nasofaringite	Comune
PATOLOGIE DEL SISTEMA EMOLINFOPOIETICO	Linfoadenopatia	Non comune
DISTURBI PSICHIATRICI	Insonnia	Non comune
PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO	Cefalea	Molto comune
	Capogiro	Non comune
	Sonnolenza	Non comune
	Disturbo sensoriale (parestesia, disestesia, disestesia orale, ipoestesia, disgeusia e sensazione di bruciore)	Comune
	Sincope	Non comune
PATOLOGIE DELL'OCCHIO	Congiuntivite	Non comune
	Irritazione oculare	Non comune
PATOLOGIE DELL'ORECCHIO E DEL LABIRINTO	Vertigine	Comune
	Otalgia	Non comune
	Perdita improvvisa dell'udito	Non comune
PATOLOGIE VASCOLARI	Ipotensione	Non comune
PATOLOGIE RESPIRATORIE, TORACICHE E MEDIASTINICHE	Dolore orofaringeo	Comune
	Tosse	Comune
	Dispnea	Non comune
	Congestione nasale	Non comune
	Rinorrea	Non comune
	Gola secca	Non comune
DISTURBI GASTROINTESTINALI	Diarrea	Comune
	Vomito	Non comune
	Nausea	Non comune
	Dolore addominale	Non comune
	Dispepsia	Non comune
PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	Iperidrosi	Comune
	Prurito	Comune
	Irritazioni	Non comune
	Orticaria	Non comune
PATOLOGIE DEL SISTEMA MUSCOLOSCHELETRICO E DEL TESSUTO CONNETTIVO	Artralgia	Comune
	Mialgia	Comune

Reazioni avverse (adulti e persone più anziane)		
Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termine MedDRA preferito	Frequenza
PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE	Affaticamento	Molto comune
	Piressia	Comune
	Brividi	Comune
	Malessere	Comune
	Malattia simil-influenzale	Non comune
	Fastidio al torace	Non comune
	Reazioni in sede d'iniezione	
	• Dolore in sede d'iniezione	Molto comune
	• Indurimento in sede d'iniezione	Comune
	• Eritema in sede d'iniezione	Comune
	• Tumefazione in sede d'iniezione	Comune
	• Emorragia in sede d'iniezione	Comune
	• Irritazione in sede d'iniezione	Non comune
• Prurito in sede d'iniezione	Non comune	
• Limitazione del movimento in sede d'iniezione	Non comune	

Reazioni avverse (neonati, bambini e adolescenti)				
Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termine MedDRA preferito	Frequenza		
		6 - 35 mesi	3 - 8 anni	9 - 17 anni
INFEZIONI E INFESTAZIONI	Rinofaringite	Comune	Comune	Comune
DISTURBI DEL METABOLISMO E DELLA NUTRIZIONE	Appetito ridotto	Comune	Non comune	Non comune
DISTURBI PSICHIATRICI	Insomnia Disturbo del sonno	- Comune	- -	Non comune -
PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO	Capogiro Cefalea Pianto Sonnolenza Ipoestesia	- - Comune Molto comune -	- Comune - - -	Non comune Molto comune - - Non comune
PATOLOGIE DELL'OCCHIO	Irritazione oculare	-	Non comune	-
PATOLOGIE DELL'ORECCHIO E DEL LABIRINTO	Vertigini	-	-	Non comune
PATOLOGIE RESPIRATORIE, TORACICHE E MEDIASTINICHE	Tosse Dolore orofaringeo Rinorrea	- - -	Non comune Comune Non comune	Non comune Comune Non comune
PATOLOGIE GASTROINTESTINALI	Dolore addominale Nausea Vomito Diarrea	- Comune Comune Comune	- Comune Comune Non comune	Comune Comune Comune Non comune
PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	Iperidrosi Prurito	Comune -	Non comune -	Comune Non comune
PATOLOGIE DEL SISTEMA MUSCOLOSCELETRICO E DEL TESSUTO CONNETTIVO	Artralgia Mialgia Dolore agli arti	- - -	Comune Comune -	Comune Comune Non comune

Reazioni avverse (neonati, bambini e adolescenti)				
Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termine MedDRA preferito	Frequenza		
		6 - 35 mesi	3 - 8 anni	9 - 17 anni
PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE	Dolore in sede di iniezione	Molto comune	Molto comune	Molto comune
	Indurimento in sede di iniezione	Comune	Comune	Comune
	Eritema in sede di iniezione	Comune	Comune	Comune
	Tumefazione in sede di iniezione	Comune	Comune	Comune
	Emorragia in sede di iniezione	Comune	Comune	Non comune
	Prurito in sede di iniezione	-	Non comune	Non comune
	Dolore ascellare	-	Non comune	Non comune
	Affaticamento	-	Comune	Comune
	Piressia	Molto comune	Comune	Non comune
	Brividi	-	-	Comune
	Irritabilità	Molto comune	-	-
	Malessere	-	Comune	Comune
	Sensazione di freddo	-	Non comune	Non comune

- Sorveglianza post-marketing

Per VEPACEL non sono disponibili dati relativi alla sorveglianza postmarketing.

Celvapan (H1N1)v

A seguito della sorveglianza postmarketing con il vaccino H1N1 derivato da cellule Vero, composto da un virus intero, sono state segnalate le seguenti reazioni avverse (le frequenze di tali reazioni avverse non sono note e non possono essere stimate dai dati noti):

Disturbi del sistema immunitario: reazione anafilattica, ipersensibilità

Patologie del sistema nervoso: convulsione febbrile

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: angioedema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: dolore agli arti

Vaccini influenzali stagionali trivalenti

Le reazioni avverse gravi seguenti sono state riportate dalla sorveglianza postmarketing su vaccini interpandemici trivalenti coltivati su uova:

Non comuni: reazioni cutanee generalizzate

Rare: nevralgia, trombocitopenia transitoria. Sono state osservate reazioni allergiche, che in casi rari hanno condotto allo shock.

Molto rare: vasculite con transitorio coinvolgimento renale. Disturbi neurologici, come encefalomyelite, neurite e sindrome di Guillain-Barré.

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 per VEPACEL.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini influenzali, codice ATC J07BB01

Questo paragrafo descrive l'esperienza clinica ottenuta con vaccini per H5N1.

I vaccini pandemici e pre-pandemici contengono antigeni influenzali differenti da quelli presenti nei virus influenzali attualmente disponibili. Tali antigeni possono essere considerati antigeni "nuovi" e con essi è possibile simulare una situazione nella quale la popolazione target per la vaccinazione è immunologicamente naïve. I dati ottenuti con i vaccini per H5N1 saranno di sostegno alla strategia di vaccinazione che verosimilmente sarà applicata per il vaccino pandemico: i dati clinici di immunogenicità, sicurezza e reattogenicità ottenuti con i vaccini per H5N1 sono rilevanti per i vaccini pandemici e pre-pandemici.

Adulti, persone più anziane e speciali gruppi di rischio

Risposta immunitaria ad A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)

L'immunogenicità del vaccino contro il ceppo A/Vietnam/1203/2004 è stata valutata in tre studi clinici condotti in adulti di età compresa tra 18 e 59 anni (N=961) e in due studi clinici in soggetti di età uguale o superiore a 60 anni (N=391), seguendo uno schema di somministrazione di 0, 21 giorni. Inoltre l'immunogenicità è stata valutata in uno studio di fase 3 in gruppi a rischio specifico composti da soggetti immunocompromessi (N=122) e pazienti affetti da malattie croniche (N=123) seguendo uno schema di somministrazione di 0, 21 giorni.

Immunogenicità in adulti con età compresa tra 18 e 59 anni (N=961) e in soggetti di età uguale o superiore a 60 anni (N=391)

In seguito a vaccinazione primaria, il tasso di soggetti con titoli di anticorpi neutralizzanti > 20, il tasso di sierconversione e il fattore di sierconversione determinati mediante microneutralizzazione (MN), in soggetti adulti di età compresa tra 18 e 59 anni e in soggetti più anziani di età uguale o superiore a 60 anni, sono stati i seguenti:

	Soggetti con età compresa tra 18 e 59 anni		Soggetti con età uguale o superiore a 60 anni	
	21 giorni dopo		21 giorni dopo	
	Prima dose	Seconda dose	Prima dose	Seconda dose
Tasso di sieroneutralizzazione*	44,4%	69,7%	51,9%	69,2%
Tasso di sierconversione**	32,7%	56,0%	13,3%	23,9%
Fattore di sierconversione***	3,0	4,5	2,0	2,6

* Titolo MN \geq 20

** aumento \geq 4 volte nel titolo MN

*** aumento delle medie geometriche

Immunogenicità in soggetti immunocompromessi (N=122) e in pazienti affetti da malattie croniche (N=123)

In seguito a vaccinazione il tasso di soggetti con titoli di anticorpi neutralizzanti ≥ 20 , il tasso di sieroneutralizzazione e il fattore di sieroneutralizzazione determinati mediante microneutralizzazione (MN) in soggetti immunocompromessi e in pazienti affetti da malattie croniche erano i seguenti:

	Soggetti immunocompromessi		Pazienti affetti da malattie croniche	
	21 giorni dopo		21 giorni dopo	
	Prima dose	Seconda dose	Prima dose	Seconda dose
Tasso di sieroneutralizzazione*	24,8%	41,5%	44,3%	64,2%
Tasso di sieroneutralizzazione**	9,1%	32,2%	17,2%	35,0%
Fattore di sieroneutralizzazione***	1,6	2,5	2,3	3,0

* Titolo MN ≥ 20

** aumento ≥ 4 volte nel titolo MN

*** aumento delle medie geometriche

Risposta immunitaria cross-reattiva ai ceppi H5N1 correlati

In uno studio clinico su soggetti adulti di età compresa tra 18 e 59 anni (N=265) e soggetti più anziani di età uguale o superiore a 60 anni (N=270) in seguito a vaccinazione con il vaccino del ceppo A/Vietnam/1203/2004, il tasso di soggetti con anticorpi cross-neutralizzanti, determinati mediante microneutralizzazione (titolo ≥ 20) è stato il seguente:

	Soggetti con età compresa tra 18 e 59 anni		Soggetti con età uguale o superiore a 60 anni	
	Ceppo A/Indonesia/05/2005			
	21 giorni dopo la seconda dose		21 giorni dopo la seconda dose	
Tasso di sieroneutralizzazione*	35,1%		54,8%	

* Titolo MN ≥ 20

Vaccinazioni di richiamo eterologhe

In tre studi clinici è stata somministrata una vaccinazione di richiamo eterologa con 7,5 μ g del ceppo di vaccino A/Indonesia/05/2005 in una finestra temporale di 12 - 24 mesi dopo la vaccinazione primaria con due dosi di vaccino del ceppo A/Vietnam/1203/2004 a soggetti adulti con età compresa tra 18 e 59 anni e più anziani di età uguale o superiore a 60 anni. Una vaccinazione di richiamo eterologa a 12 - 24 mesi è stata somministrata anche in uno studio di fase 3 a soggetti immunocompromessi e pazienti con malattie croniche.

I tassi di sieroneutralizzazione (titolo MN ≥ 20) 21 giorni dopo la vaccinazione di richiamo a 12 - 24 mesi con una dose di 7,5 μ g di vaccino, ceppo A/Indonesia/05/2005, rispetto ai ceppi omologhi ed eterologhi erano i seguenti:

Tasso di sieroneutralizzazione* testato rispetto	Soggetti con età compresa tra 18 e 59 anni		Soggetti con età uguale o superiore a 60 anni	
	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
richiamo a 12 - 24 mesi	89,8%	86,9%	82,9%	75,3%

* Titolo MN ≥ 20

Tasso di sieroneutralizzazione* testato rispetto	Soggetti immunocompromessi		Pazienti con malattie croniche	
	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
richiamo a 12 - 24 mesi	71,6%	65,7%	77,5%	70,8%

* Titolo MN ≥ 20

È stata valutata anche una vaccinazione di richiamo con 7,5 µg di formulazione non adiuvante del ceppo di vaccino A/Indonesia/05/2005 somministrata 12 mesi dopo la vaccinazione primaria con dose singola di vaccino del ceppo A/Vietnam/1203/2004 a soggetti adulti con età compresa tra 18 e 59 anni.

I tassi di sieroneutralizzazione (titolo MN \geq 20) 21 giorni dopo la vaccinazione di richiamo a 12 mesi con una dose di 7,5 µg di vaccino, ceppo A/Indonesia/05/2005, rispetto ai ceppi omologhi ed eterologhi erano i seguenti:

Tasso di sieroneutralizzazione* testato rispetto	A/Vietnam	A/Indonesia
richiamo a 12 mesi	85,9%	92,9%

* Titolo MN \geq 20

Neonati, bambini e adolescenti

Risposta immunitaria ad A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)

L'immunogenicità del vaccino ceppo A/Vietnam/1203/2004 è stata valutata in uno studio clinico in bambini e adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni (N=288), in bambini di età compresa tra 3 e 8 anni (N=146) e in neonati e bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi (N=33) seguendo uno schema di somministrazione di 0, 21 giorni.

In seguito a vaccinazione il tasso di soggetti con titoli di anticorpi neutralizzanti \geq 20, il tasso di sieroconversione e il fattore di sieroconversione determinati mediante microneutralizzazione (MN), in neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 6 mesi e 17 anni, sono stati i seguenti:

Saggio MN	9 - 17 anni 21 giorni dopo		3 - 8 anni 21 giorni dopo		6 - 35 mesi 21 giorni dopo	
	Prima dose	Seconda dose	Prima dose	Seconda dose	Prima dose	Seconda dose
Tasso di sieroneutralizzazione*	52,6%	85,4%	17,1%	72,9%	3,0%	68,8%
Tasso di sieroconversione**	9,1%	31,8%	16,4%	72,2%	9,1%	65,6%
Fattore di sieroconversione***	1,6	3,1	2,1	6,3	1,4	6,8

* Titolo MN \geq 20

** aumento \geq 4 volte nel titolo MN

*** aumento delle medie geometriche

Vaccinazioni di richiamo eterologhe

Una vaccinazione di richiamo eterologa con 7,5 µg di formulazione non adiuvata di vaccino ceppo A/Indonesia/05/2005 è stata somministrata 12 mesi dopo una vaccinazione primaria con due dosi di vaccino ceppo A/Vietnam/1203/2004 a bambini e adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni (N=196), a bambini di età compresa tra 3 e 8 anni (N=79) e a neonati e bambini di età compresa tra 6 mesi e 35 mesi (N=25).

I tassi di sieroneutralizzazione (titolo MN \geq 20) 21 giorni dopo una vaccinazione di richiamo con una dose di 7,5 µg di vaccino ceppo A/Indonesia/05/2005 rispetto ai ceppi omologhi ed eterologhi erano i seguenti:

Tasso di sieroneutralizzazione* Testato rispetto	9 - 17 anni		3 - 8 anni		6 - 35 mesi	
	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
Richiamo a 12 mesi	94,1%	93,1%	94,7%	97,2%	100,0%	100,0%

* titolo MN \geq 20

Informazioni di studi non clinici

L'efficacia protettiva di VEPACEL per morbilità e mortalità indotte dall'infezione con dosi letali di virus H5N1 di influenza aviaria altamente patogeno è stata valutata a livello non-clinico, utilizzando il furetto come modello di inoculazione.

Sedici furetti sono stati suddivisi in due coorti e vaccinati ai giorni 0 e 21 con 7,5 µg di vaccino A/Vietnam/1203/2004 o simulazione di vaccino. Tutti i furetti sono stati inoculati per via intranasale al giorno 35 con un'alta dose di ceppo virale H5N1 ad alta virulenza A/Vietnam/1203/2004 e monitorati per 14 giorni. I furetti vaccinati con la dose da 7,5 µg del vaccino A/Vietnam/1203/2004 hanno mostrato un alto tasso di sierconversione. Il vaccino A/Vietnam/1203/2004 ha fornito protezione da inoculazione di omologo, così come evidenziato dalla totale sopravvivenza, dalla perdita di peso ridotta, dall'aumento meno pronunciato e meno duraturo della temperatura, dalla riduzione meno marcata della conta dei linfociti e dalla riduzione di infiammazione e necrosi cerebrale e del bulbo olfattivo nelle coorti vaccinate rispetto agli animali del controllo. Tutti gli animali del controllo sono deceduti in seguito all'infezione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi non clinici hanno mostrato alterazioni minori negli enzimi epatici e nei livelli di calcio in uno studio sulla tossicità con dosi ripetute nei ratti. Ad oggi negli studi clinici su soggetti umani non sono state osservate alterazioni clinicamente significative negli enzimi epatici e nei livelli di calcio.

Gli studi di tossicità sullo sviluppo e sulla riproduzione animale non indicano effetti dannosi per quanto riguarda la fertilità femminile e la tossicità embrio-fetale, prenatale e postnatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Trometamolo
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo l'apertura, il vaccino deve essere usato immediatamente. Tuttavia, la stabilità in uso chimica e fisica è stata dimostrata per 3 ore a temperatura ambiente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una confezione da 20 flaconcini multidose (vetro di tipo I) con 5 ml di sospensione (10 dosi da 0,5 ml) con tappo (gomma butilica).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima dell'uso portare il vaccino alla temperatura ambiente. Agitare prima dell'uso. Ispezionare visivamente la sospensione prima della somministrazione. In presenza di particelle e/o aspetto anomalo, il vaccino deve essere eliminato.

Il vaccino contiene 10 dosi da 0,5 ml.
Ciascuna dose da 0,5 ml viene aspirata in una siringa per l'iniezione.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nanotherapeutics UK Limited
10 Chiswell Via
Londra
EC1Y 4UQ. UK

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

EU/1/12/752/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17/02/2012
Data dell'ultimo rinnovo: 04/01/2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VEPACEL sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino influenzale pre pandemico (H5N1) (virus intero, inattivato, preparato in coltura cellulare)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene:

Virus dell'influenza (virus intero, inattivato), contenente antigene* di ceppo:
A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) 7,5 microgrammi**

* prodotto in cellule Vero

** emoagglutinina

Questo vaccino è disponibile in una siringa monodose preriempita.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.
Sospensione da limpida ad opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Questa indicazione è basata su dati di immunogenicità relativi a soggetti di età non inferiore a 6 mesi successivamente alla somministrazione di due dosi di vaccino preparato con i ceppi del sottotipo H5N1 (vedere paragrafo 5.1).

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e bambini a partire dai 6 mesi di età:

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

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

altra popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati sulla sicurezza e l'efficacia di VEPACEL nei bambini di età inferiore ai 6 mesi di età.

Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere eseguita tramite iniezione intramuscolare nel muscolo deltoide o nella regione anterolaterale della coscia, a seconda della massa muscolare.

Vedere la sezione 6.6 per le istruzioni di somministrazione.

4.3 Controindicazioni

Anamnesi di reazioni anafilattiche verso il principio attivo o uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o i residui in tracce (formaldeide, benzonasi, saccarosio, tripsina, proteine in cellule ospite Vero). Se la vaccinazione è considerata necessaria, devono essere immediatamente disponibili, in caso di bisogno, le attrezzature necessarie per la rianimazione (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Questo vaccino può contenere tracce di formaldeide, benzonasi, saccarosio, tripsina e proteine in cellule ospite Vero, che vengono usati durante il processo di produzione. Pertanto, possono verificarsi reazioni di ipersensibilità.

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

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità, tra cui anafilassi, secondarie all'uso di un vaccino antinfluenzale H1N1 derivato da cellule Vero, composto da un virus intero, somministrato durante una pandemia. Tali reazioni si sono verificate sia in pazienti con anamnesi di allergie multiple sia in pazienti senza alcuna allergia nota.

L'immunizzazione deve essere rimandata nei pazienti con grave affezione febbrile o infezione acuta.

VEPACEL non deve essere somministrato per via endovenosa.

Non esistono dati circa la somministrazione di VEPACEL per via sottocutanea. Pertanto, gli operatori sanitari sono tenuti a valutare i benefici e i potenziali rischi legati alla somministrazione del vaccino nelle persone affette da trombocitopenia o qualsiasi disturbo emorragico che presenti controindicazione a iniezione intramuscolare, se non dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio relativamente a emorragia.

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

Può non essere ottenuta una risposta immunitaria protettiva in tutti gli individui vaccinati (vedere paragrafo 5.1).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono disponibili dati sulla somministrazione concomitante di VEPACEL con altri vaccini. Se tuttavia la co-somministrazione con un altro vaccino è indispensabile, l'immunizzazione deve essere eseguita in arti differenti. Deve essere noto che le reazioni avverse possono essere potenziate.

Non si deve somministrare immunoglobulina con VEPACEL a meno che risulti necessario durante un'emergenza medica per fornire immediata protezione. Se necessario, VEPACEL si può somministrare contemporaneamente come immunoglobulina normale o specifica in arti separati.

La risposta immunologica può essere ridotta se il paziente è in trattamento con immunosoppressori.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Nelle sperimentazioni cliniche non è stata valutata la sicurezza di VEPACEL durante la gravidanza e l'allattamento.

Gli studi sugli animali con vaccini del ceppo H5N1 (A/Vietnam/1203/2004 e A/Indonesia/05/2005) non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la fertilità, la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Gli operatori sanitari devono considerare con attenzione i potenziali rischi e benefici per ogni specifica paziente prima di prescrivere VEPACEL.

L'uso di VEPACEL può essere considerato durante la gravidanza e l'allattamento, se si ritiene sia necessario, prendendo in considerazione le raccomandazioni ufficiali.

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

VEPACEL altera in modo minimo la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a) Riepilogo del profilo di sicurezza

- Adulti, persone più anziane e speciali gruppi di rischio

Le sperimentazioni cliniche sono state condotte con il vaccino H5N1 (per maggiori informazioni sui vaccini H5N1 vedere paragrafo 5.1) su circa 3700 soggetti (fasce di età tra 18 e 59 anni e 60 anni e superiore) e su speciali gruppi di rischio di circa 300 soggetti ognuno, composti da soggetti immunocompromessi e pazienti affetti da malattie croniche. Le reazioni avverse osservate sono mostrate nella tabella che segue.

Il profilo di sicurezza in soggetti immunocompromessi e pazienti affetti da malattie croniche è simile al profilo di sicurezza in soggetti sani adulti e più anziani.

- Neonati, bambini e adolescenti

Bambini e adolescenti di età compresa tra 3 e 17 anni:

In uno studio clinico il vaccino H5N1 è stato somministrato a 300 adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni e a 153 bambini di età compresa tra 3 e 8 anni. L'incidenza e la natura dei sintomi dopo la prima e la seconda vaccinazione erano simili a quelli osservati in soggetti sani adulti e più anziani.

Neonati e bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi:

In uno studio clinico il vaccino H5N1 è stato somministrato a 36 neonati e bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi.

Le reazioni avverse osservate in uno studio clinico pediatrico con il vaccino H5N1 sono elencate di seguito.

b) Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate in base alla frequenza:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

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

Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Reazioni avverse (adulti e persone più anziane)		
Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termine MedDRA preferito	Frequenza
INFEZIONI E INFESTAZIONI	Nasofaringite	Comune
PATOLOGIE DEL SISTEMA EMOLINFOPOIETICO	Linfoadenopatia	Non comune
DISTURBI PSICHIATRICI	Insonnia	Non comune
PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO	Cefalea	Molto comune
	Capogiro	Non comune
	Sonnolenza	Non comune
	Disturbo sensoriale (parestesia, disestesia, disestesia orale, ipoestesia, disgeusia e sensazione di bruciore)	Comune
PATOLOGIE DELL'OCCHIO	Sincope	Non comune
	Congiuntivite	Non comune
PATOLOGIE DELL'ORECCHIO E DEL LABIRINTO	Irritazione oculare	Non comune
	Vertigine	Comune
	Otalgia	Non comune
PATOLOGIE VASCOLARI	Perdita improvvisa dell'udito	Non comune
	Ipotensione	Non comune
PATOLOGIE RESPIRATORIE, TORACICHE E MEDIASTINICHE	Dolore orofaringeo	Comune
	Tosse	Comune
	Dispnea	Non comune
	Congestione nasale	Non comune
	Rinorrea	Non comune
	Gola secca	Non comune
DISTURBI GASTROINTESTINALI	Diarrea	Comune
	Vomito	Non comune
	Nausea	Non comune
	Dolore addominale	Non comune
	Dispepsia	Non comune
PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	Iperidrosi	Comune
	Prurito	Comune
	Irritazioni	Non comune
	Orticaria	Non comune
PATOLOGIE DEL SISTEMA MUSCOLOSCHELETRICO E DEL TESSUTO CONNETTIVO	Artralgia	Comune
	Mialgia	Comune

Reazioni avverse (adulti e persone più anziane)		
Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termine MedDRA preferito	Frequenza
PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE	Affaticamento	Molto comune
	Piressia	Comune
	Brividi	Comune
	Malessere	Comune
	Malattia simil-influenzale	Non comune
	Fastidio al torace	Non comune
	Reazioni in sede d'iniezione	
	• Dolore in sede d'iniezione	Molto comune
	• Indurimento in sede d'iniezione	Comune
	• Eritema in sede d'iniezione	Comune
	• Tumefazione in sede d'iniezione	Comune
	• Emorragia in sede d'iniezione	Comune
	• Irritazione in sede d'iniezione	Non comune
• Prurito in sede d'iniezione	Non comune	
• Limitazione del movimento in sede d'iniezione	Non comune	

Reazioni avverse (neonati, bambini e adolescenti)				
Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termine MedDRA preferito	Frequenza		
		6 - 35 mesi	3 - 8 anni	9 - 17 anni
INFEZIONI E INFESTAZIONI	Rinofaringite	Comune	Comune	Comune
DISTURBI DEL METABOLISMO E DELLA NUTRIZIONE	Appetito ridotto	Comune	Non comune	Non comune
DISTURBI PSICHIATRICI	Insomnia	-	-	Non comune
	Disturbo del sonno	Comune	-	-
PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO	Capogiro	-	-	Non comune
	Cefalea	-	Comune	Molto comune
	Pianto	Comune	-	-
	Sonnolenza	Molto comune	-	-
	Ipoestesia	-	-	Non comune
PATOLOGIE DELL'OCCHIO	Irritazione oculare	-	Non comune	-
PATOLOGIE DELL'ORECCHIO E DEL LABIRINTO	Vertigini	-	-	Non comune
PATOLOGIE RESPIRATORIE, TORACICHE E MEDIASTINICHE	Tosse	-	Non comune	Non comune
	Dolore orofaringeo	-	Comune	Comune
	Rinorrea	-	Non comune	Non comune
PATOLOGIE GASTROINTESTINALI	Dolore addominale	-	-	Comune
	Nausea	Comune	Comune	Comune
	Vomito	Comune	Comune	Comune
	Diarrea	Comune	Non comune	Non comune
PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	Iperidrosi	Comune	Non comune	Comune
	Prurito	-	-	Non comune
PATOLOGIE DEL SISTEMA MUSCOLOSCELETRICO E DEL TESSUTO CONNETTIVO	Artralgia	-	Comune	Comune
	Mialgia	-	Comune	Comune
	Dolore agli arti	-	-	Non comune

Reazioni avverse (neonati, bambini e adolescenti)				
Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termine MedDRA preferito	Frequenza		
		6 - 35 mesi	3 - 8 anni	9 - 17 anni
PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE	Dolore in sede di iniezione	Molto comune	Molto comune	Molto comune
	Indurimento in sede di iniezione	Comune	Comune	Comune
	Eritema in sede di iniezione	Comune	Comune	Comune
	Tumefazione in sede di iniezione	Comune	Comune	Comune
	Emorragia in sede di iniezione	Comune	Comune	Non comune
	Prurito in sede di iniezione	-	Non comune	Non comune
	Dolore ascellare	-	Non comune	Non comune
	Affaticamento	-	Comune	Comune
	Piressia	Molto comune	Comune	Non comune
	Brividi	-	-	Comune
	Irritabilità	Molto comune	-	-
	Malessere	-	Comune	Comune
	Sensazione di freddo	-	Non comune	Non comune

- Sorveglianza post-marketing

Per VEPACEL non sono disponibili dati relativi alla sorveglianza postmarketing.

Celvapan (H1N1)v

A seguito della sorveglianza postmarketing con il vaccino H1N1 derivato da cellule Vero, composto da un virus intero, sono state segnalate le seguenti reazioni avverse (le frequenze di tali reazioni avverse non sono note e non possono essere stimate dai dati noti):

Disturbi del sistema immunitario: reazione anafilattica, ipersensibilità

Patologie del sistema nervoso: convulsione febbrile

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: angioedema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: dolore agli arti

Vaccini influenzali stagionali trivalenti

Le reazioni avverse gravi seguenti sono state riportate dalla sorveglianza postmarketing su vaccini inter pandemici trivalenti coltivati su uova:

Non comuni: reazioni cutanee generalizzate

Rare: nevralgia, trombocitopenia transitoria. Sono state osservate reazioni allergiche, che in casi rari hanno condotto allo shock.

Molto rare: vasculite con transitorio coinvolgimento renale. Disturbi neurologici, come encefalomielite, neurite e sindrome di Guillain-Barré.

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 per VEPACEL.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini influenzali, codice ATC J07BB01

Questo paragrafo descrive l'esperienza clinica ottenuta con vaccini per H5N1.

I vaccini pandemici e pre-pandemici contengono antigeni influenzali differenti da quelli presenti nei virus influenzali attualmente disponibili. Tali antigeni possono essere considerati antigeni "nuovi" e con essi è possibile simulare una situazione nella quale la popolazione target per la vaccinazione è immunologicamente naïve. I dati ottenuti con i vaccini per H5N1 saranno di sostegno alla strategia di vaccinazione che verosimilmente sarà applicata per il vaccino pandemico: i dati clinici di immunogenicità, sicurezza e reattogenicità ottenuti con i vaccini per H5N1 sono rilevanti per i vaccini pandemici e pre-pandemici.

Adulti, persone più anziane e speciali gruppi di rischio

Risposta immunitaria ad A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)

L'immunogenicità del vaccino contro il ceppo A/Vietnam/1203/2004 è stata valutata in tre studi clinici condotti in adulti di età compresa tra 18 e 59 anni (N=961) e in due studi clinici in soggetti di età uguale o superiore a 60 anni (N=391), seguendo uno schema di somministrazione di 0, 21 giorni. Inoltre l'immunogenicità è stata valutata in uno studio di fase 3 in gruppi a rischio specifico composti da soggetti immunocompromessi (N=122) e pazienti affetti da malattie croniche (N=123) seguendo uno schema di somministrazione di 0, 21 giorni.

Immunogenicità in adulti con età compresa tra 18 e 59 anni (N=961) e in soggetti di età uguale o superiore a 60 anni (N=391)

In seguito a vaccinazione primaria, il tasso di soggetti con titoli di anticorpi neutralizzanti > 20, il tasso di sieroconversione e il fattore di sieroconversione determinati mediante microneutralizzazione (MN), in soggetti adulti di età compresa tra 18 e 59 anni e in soggetti più anziani di età uguale o superiore a 60 anni, sono stati i seguenti:

	Soggetti con età compresa tra 18 e 59 anni		Soggetti con età uguale o superiore a 60 anni	
	Prima dose	Seconda dose	Prima dose	Seconda dose
Tasso di sieroneutralizzazione*	44,4%	69,7%	51,9%	69,2%
Tasso di sieroconversione**	32,7%	56,0%	13,3%	23,9%
Fattore di sieroconversione***	3,0	4,5	2,0	2,6

* Titolo MN \geq 20

** aumento \geq 4 volte nel titolo MN

*** aumento delle medie geometriche

Immunogenicità in soggetti immunocompromessi (N=122) e in pazienti affetti da malattie croniche (N=123)

In seguito a vaccinazione il tasso di soggetti con titoli di anticorpi neutralizzanti ≥ 20 , il tasso di sieroneutralizzazione e il fattore di sieroneutralizzazione determinati mediante microneutralizzazione (MN) in soggetti immunocompromessi e in pazienti affetti da malattie croniche erano i seguenti:

	Soggetti immunocompromessi 21 giorni dopo		Pazienti affetti da malattie croniche 21 giorni dopo	
	Prima dose	Seconda dose	Prima dose	Seconda dose
Tasso di sieroneutralizzazione*	24,8%	41,5%	44,3%	64,2%
Tasso di sieroneutralizzazione**	9,1%	32,2%	17,2%	35,0%
Fattore di sieroneutralizzazione***	1,6	2,5	2,3	3,0

* Titolo MN ≥ 20
 ** aumento ≥ 4 volte nel titolo MN
 *** aumento delle medie geometriche

Risposta immunitaria cross-reattiva ai ceppi H5N1 correlati

In uno studio clinico su soggetti adulti di età compresa tra 18 e 59 anni (N=265) e soggetti più anziani di età uguale o superiore a 60 anni (N=270) in seguito a vaccinazione con il vaccino del ceppo A/Vietnam/1203/2004, il tasso di soggetti con anticorpi cross-neutralizzanti, determinati mediante microneutralizzazione (titolo ≥ 20) è stato il seguente:

	Soggetti con età compresa tra 18 e 59 anni	Soggetti con età uguale o superiore a 60 anni
	Ceppo A/Indonesia/05/2005 21 giorni dopo la seconda dose	
Tasso di sieroneutralizzazione*	35,1%	54,8%

* Titolo MN ≥ 20

Vaccinazioni di richiamo eterologhe

In tre studi clinici è stata somministrata una vaccinazione di richiamo eterologa con 7,5 μg del ceppo di vaccino A/Indonesia/05/2005 in una finestra temporale di 12 - 24 mesi dopo la vaccinazione primaria con due dosi di vaccino del ceppo A/Vietnam/1203/2004 a soggetti adulti con età compresa tra 18 e 59 anni e più anziani di età uguale o superiore a 60 anni. Una vaccinazione di richiamo eterologa a 12 - 24 mesi è stata somministrata anche in uno studio di fase 3 a soggetti immunocompromessi e pazienti con malattie croniche.

I tassi di sieroneutralizzazione (titolo MN ≥ 20) 21 giorni dopo la vaccinazione di richiamo a 12 - 24 mesi con una dose di 7,5 μg di vaccino, ceppo A/Indonesia/05/2005, rispetto ai ceppi omologhi ed eterologhi erano i seguenti:

Tasso di sieroneutralizzazione* testato rispetto	Soggetti con età compresa tra 18 e 59 anni		Soggetti con età uguale o superiore a 60 anni	
	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
richiamo a 12 - 24 mesi	89,8%	86,9%	82,9%	75,3%

* Titolo MN ≥ 20

Tasso di sieroneutralizzazione* testato rispetto	Soggetti immunocompromessi		Pazienti con malattie croniche	
	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
richiamo a 12 - 24 mesi	71,6%	65,7%	77,5%	70,8%

* Titolo MN ≥ 20

È stata valutata anche una vaccinazione di richiamo con 7,5 μg di formulazione non adiuvante del ceppo di vaccino A/Indonesia/05/2005 somministrata 12 mesi dopo la vaccinazione primaria con dose singola di vaccino del ceppo A/Vietnam/1203/2004 a soggetti adulti con età compresa tra 18 e 59 anni.

I tassi di sieroneutralizzazione (titolo MN \geq 20) 21 giorni dopo la vaccinazione di richiamo a 12 mesi con una dose di 7,5 μ g di vaccino, ceppo A/Indonesia/05/2005, rispetto ai ceppi omologhi ed eterologhi erano i seguenti:

Tasso di sieroneutralizzazione* testato rispetto	A/Vietnam	A/Indonesia
richiamo a 12 mesi	85,9%	92,9%

* Titolo MN \geq 20

Neonati, bambini e adolescenti

Risposta immunitaria ad A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)

L'immunogenicità del vaccino ceppo A/Vietnam/1203/2004 è stata valutata in uno studio clinico in bambini e adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni (N=288), in bambini di età compresa tra 3 e 8 anni (N=146) e in neonati e bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi (N=33) seguendo uno schema di somministrazione di 0, 21 giorni.

In seguito a vaccinazione il tasso di soggetti con titoli di anticorpi neutralizzanti \geq 20, il tasso di sieroconversione e il fattore di sieroconversione determinati mediante microneutralizzazione (MN), in neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 6 mesi e 17 anni, sono stati i seguenti:

Saggio MN	9 - 17 anni 21 giorni dopo		3 - 8 anni 21 giorni dopo		6 - 35 mesi 21 giorni dopo	
	Prima dose	Seconda dose	Prima dose	Seconda dose	Prima dose	Seconda dose
Tasso di sieroneutralizzazione*	52,6%	85,4%	17,1%	72,9%	3,0%	68,8%
Tasso di sieroconversione**	9,1%	31,8%	16,4%	72,2%	9,1%	65,6%
Fattore di sieroconversione***	1,6	3,1	2,1	6,3	1,4	6,8

* Titolo MN \geq 20

** aumento \geq 4 volte nel titolo MN

*** aumento delle medie geometriche

Vaccinazioni di richiamo eterologhe

Una vaccinazione di richiamo eterologa con 7,5 μ g di formulazione non adiuvata di vaccino ceppo A/Indonesia/05/2005 è stata somministrata 12 mesi dopo una vaccinazione primaria con due dosi di vaccino ceppo A/Vietnam/1203/2004 a bambini e adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni (N=196), a bambini di età compresa tra 3 e 8 anni (N=79) e a neonati e bambini di età compresa tra 6 mesi e 35 mesi (N=25).

I tassi di sieroneutralizzazione (titolo MN \geq 20) 21 giorni dopo una vaccinazione di richiamo con una dose di 7,5 μ g di vaccino ceppo A/Indonesia/05/2005 rispetto ai ceppi omologhi ed eterologhi erano i seguenti:

Tasso di sieroneutralizzazione*	9 - 17 anni		3 - 8 anni		6 - 35 mesi	
	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
Testato rispetto						
Richiamo a 12 mesi	94,1%	93,1%	94,7%	97,2%	100,0%	100,0%

* titolo MN \geq 20

Informazioni di studi non clinici

L'efficacia protettiva di VEPACEL per morbilità e mortalità indotte dall'infezione con dosi letali di virus H5N1 di influenza aviaria altamente patogeno è stata valutata a livello non-clinico, utilizzando il furetto come modello di inoculazione.

Sedici furetti sono stati suddivisi in due coorti e vaccinati ai giorni 0 e 21 con 7,5 µg di vaccino A/Vietnam/1203/2004 o simulazione di vaccino. Tutti i furetti sono stati inoculati per via intranasale al giorno 35 con un'alta dose di ceppo virale H5N1 ad alta virulenza A/Vietnam/1203/2004 e monitorati per 14 giorni. I furetti vaccinati con la dose da 7,5 µg del vaccino A/Vietnam/1203/2004 hanno mostrato un alto tasso di sieroconversione. Il vaccino A/Vietnam/1203/2004 ha fornito protezione da inoculazione di omologo, così come evidenziato dalla totale sopravvivenza, dalla perdita di peso ridotta, dall'aumento meno pronunciato e meno duraturo della temperatura, dalla riduzione meno marcata della conta dei linfociti e dalla riduzione di infiammazione e necrosi cerebrale e del bulbo olfattivo nelle coorti vaccinate rispetto agli animali del controllo. Tutti gli animali del controllo sono deceduti in seguito all'infezione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi non clinici hanno mostrato alterazioni minori negli enzimi epatici e nei livelli di calcio in uno studio sulla tossicità con dosi ripetute nei ratti. Ad oggi negli studi clinici su soggetti umani non sono state osservate alterazioni clinicamente significative negli enzimi epatici e nei livelli di calcio.

Gli studi di tossicità sullo sviluppo e sulla riproduzione animale non indicano effetti dannosi per quanto riguarda la fertilità femminile e la tossicità embrio-fetale, prenatale e postnatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Trometamolo
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una confezione da 1 siringa monodose preriempita (vetro di tipo I) contenente 0,5 ml di sospensione iniettabile con tappo dello stantuffo privo di lattice (gomma alogenobutilica) senza aghi.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima dell'uso portare il vaccino alla temperatura ambiente. Agitare prima dell'uso. Ispezionare visivamente la sospensione prima della somministrazione. In presenza di particelle e/o aspetto anomalo, il vaccino deve essere eliminato.

Dopo aver tolto il tappo della siringa, collegare subito l'ago e togliere la protezione dell'ago prima della somministrazione.

Dopo il collegamento dell'ago, il vaccino deve essere somministrato immediatamente

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nanotherapeutics UK Limited
10 Chiswell Via
Londra
EC1Y 4UQ. UK

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

EU/1/12/752/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17/02/2012
Data dell'ultimo rinnovo: 04/01/2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) 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(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

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

Baxter BioScience s.r.o.
Jevany Bohumil 138
CZ-281 63 Kostelec nad Cernymi lesy
Repubblica Ceca

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Austria

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

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Austria

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

- **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)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

Presentazione degli PSUR quando si utilizza VEPACEL durante un'influenza pandemica:

In caso di pandemia, la frequenza della presentazione dei Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza, secondo quanto specificato nell'articolo 24 del Regolamento (EC) No 726/2004, non sarà adeguata al monitoraggio della sicurezza di un vaccino pandemico per il quale sono attesi alti livelli di esposizione in un periodo di tempo molto breve. Questa situazione richiede una rapida comunicazione delle informazioni di sicurezza che, in caso di pandemia, possono avere la maggior rilevanza nella valutazione del rapporto rischio/beneficio. Una rapida analisi di tutte le informazioni di sicurezza, alla luce dell'ampiezza dell'esposizione, sarà di fondamentale importanza per le decisioni regolatorie e per la protezione della popolazione da vaccinare. In aggiunta, in caso di pandemia, le risorse necessarie per un'approfondita valutazione dei Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza secondo il formato definito nel volume 9a del Regolamento per i prodotti medicinali nell'Unione Europea, possono non essere adeguate per una rapida identificazione di nuovi problemi di sicurezza.

Pertanto, non appena viene dichiarato lo stato di pandemia e viene impiegato il vaccino pre pandemico, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare più frequentemente i Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza semplificati, con un formato ed una periodicità definiti nel documento "CHMP Recommendations for the Core Risk Management Plan for Influenza Vaccines prepared from viruses with the potential to cause a pandemic and intended for use outside of the core dossier context" (EMA/49993/2008) ed ogni suo successivo aggiornamento.

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 concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i 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).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco