

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

*Medicinale non più autorizzato*

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prepandrix sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile.  
Vaccino influenzale prepandemico (H5N1) (virione frazionato, inattivato, adiuvato)

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

A seguito della miscelazione, 1 dose (0,5 ml) contiene:

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

A/Indonesia/05/2005 (H5N1) ceppo equivalente (PR8-IBCDC-RG2) 3.75 microgrammi\*\*

\* propagato in uova

\*\* emoagglutinina (HA)

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

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

### Eccipiente con effetto noto:

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile.

La sospensione è un liquido incolore leggermente opalescente.

L'emulsione è un liquido lattiginoso omogeneo di colore da biancastro a giallastro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Questa indicazione è basata sui dati di immunogenicità in soggetti sani di età superiore a 18 anni a seguito della somministrazione di due dosi di vaccino preparato con ceppi del sottotipo H5N1 (vedere paragrafo 5.1).

Prepandrix deve essere impiegato in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Adulti di età superiore a 18 anni:

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

Una seconda dose da 0,5 ml deve essere somministrata dopo un intervallo di almeno tre settimane e fino a dodici mesi dopo la prima dose per la massima efficacia.

### *Popolazione speciale:*

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

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

### *Popolazione pediatrica*

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

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

### Metodo di somministrazione

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

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

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

### **4.3 Controindicazioni**

Storia di una reazione anafilattica (cioè pericolosa per la vita) ad uno qualsiasi dei costituenti o residui in tracce di questo vaccino (proteine delle uova e del pollo, ovoalbumina, formaldeide, gentamicina solfato e sodio desossicolato). Vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 6.1.

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

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

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

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

Prepandrix non deve essere somministrato in alcuna circostanza per via intravascolare. Non sono disponibili dati per la somministrazione di Prepandrix per via sottocutanea. Pertanto, gli operatori sanitari devono valutare i benefici ed i potenziali rischi della somministrazione di Prepandrix in persone con trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione che possa controindicare la

somministrazione per iniezione intramuscolare a meno che i benefici potenziali superino i rischi del sanguinamento.

Non ci sono dati sulla somministrazione di vaccini adiuvati con AS03 prima o dopo la somministrazione di altri tipi di vaccini influenzali ad uso pre pandemico o pandemico.

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

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

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

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

#### Popolazione pediatrica

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

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

Non ci sono dati sulla co-somministrazione di Prepandrix con altri vaccini. Se viene considerata la co-somministrazione con un altro vaccino, l'immunizzazione deve essere effettuata su arti separati. Deve essere considerato che le reazioni avverse possono intensificarsi.

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

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

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

##### Gravidanza

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

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

Gli studi negli animali con Prepandrix contenente il ceppo A/Vietnam/1194/2004 non indicano tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

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

#### Allattamento al seno

Prepandrix può essere somministrato in donne che allattano.

#### Fertilità

Non ci sono dati disponibili sulla fertilità.

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

Alcuni degli effetti elencati nel paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati" possono alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

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

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

##### Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate sono elencate secondo le seguenti frequenze.

Le frequenze sono riportate come:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

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

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Comune: linfadenopatia

Disturbi psichiatrici:

Non comune: insonnia

Patologie del sistema nervoso:

Molto comune: cefalea

Non comune: parestesia, sonnolenza, capogiro

Patologie gastrointestinali:

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: ecchimosi al sito di iniezione, aumento della sudorazione

Non comune: prurito, rash

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Molto comune: artralgia e mialgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

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

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

Non comune: malessere

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

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

Disturbi del sistema immunitario

Anafilassi, reazioni allergiche

Patologie del sistema nervoso

Convulsioni febbrili

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Angioedema, reazioni cutanee generalizzate, orticaria

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

Raro:

Nevralgia, trombocitopenia transitoria

Molto raro:

Vasculite con coinvolgimento renale transitorio.

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

Popolazione pediatrica

Uno studio clinico (D-H5N1-009) ha valutato la reattogenicità in bambini da 3 a 5 e da 6 a 9 anni di età che hanno ricevuto o due dosi da adulto (cioè 0,5 ml) oppure due mezze dosi da adulto (cioè 0,25

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

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

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

ND= non disponibile

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino influenzale, codice ATC: J07BB02

#### Effetti farmacodinamici

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Popolazione pediatrica

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

<sup>1</sup>Media Geometrica dei Titoli

<sup>2</sup> incremento di 4 volte nel titolo degli anticorpi neutralizzanti nel siero

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

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

<sup>1</sup> Media Geometrica dei Titoli

<sup>2</sup> incremento di 4 volte nel titolo degli anticorpi neutralizzanti nel siero

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Anticorpi neutralizzanti nel siero	Risposta immunitaria ad A/Indonesia/5/2005							
	3 - 5 anni				6 - 9 anni			
	Giorno 42 N=46	Mese 6 N=48	Mese 12 N=47	Mese 24 N=47	Giorno 42 N=42	Mese 6 N=40	Mese 12 N=35	Mese 24 N=38
GMT <sup>1</sup>	311,4	242,1	177,7	188,5	412,1	208,4	128,1	146,0
Tasso di sieropositività <sup>2</sup>	95,6%	93,0%	97,9%	97,9%	97,2%	97,3%	94,4%	97,4%
$\geq 1:80$ <sup>3</sup>	75,6%	72,1%	85,1%	80,9%	88,9%	70,3%	86,1%	81,6%

<sup>1</sup>Media Geometrica dei Titoli

<sup>2</sup> % di soggetti con titoli  $\geq 1:28$

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

### **Schedula alternativa**

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

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

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

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

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

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

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

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

Indipendentemente dal fatto che sia stata somministrata una o due dosi di immunizzazione primaria 6 mesi prima, i tassi di sieroprotezione contro il ceppo A/Indonesia erano  $>80\%$  dopo una dose di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 e i tassi di sieroprotezione contro il ceppo A/Vietnam erano  $>90\%$  dopo una dose di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante dal ceppo A/Indonesia/05/2005. Tutti i soggetti hanno raggiunto un titolo anticorpale neutralizzante di almeno 1:80 contro ciascuno dei due ceppi, indipendentemente dal tipo di HA contenuto nel vaccino e dal numero precedente di dosi.

In un altro studio clinico (D-Pan-H5N1-015), 39 soggetti di età compresa tra 18 e 60 anni hanno ricevuto una dose di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante dal ceppo A/Indonesia/05/2005 14 mesi dopo aver ricevuto due dosi di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivante dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 somministrato al giorno 0 e al giorno 21. Il tasso di sieroprotezione contro il ceppo A/Indonesia 21 giorni dopo la vaccinazione di richiamo era del 92% e del 69,2% al giorno 180.

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

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

### Altre informazioni

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>1</sup> Media Geometrica dei Titoli

<sup>2</sup> incremento di 4 volte nel titolo degli anticorpi neutralizzanti nel siero

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

#### Informazioni dagli studi non-clinici:

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

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non pertinente.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non rivelano un rischio particolare per l'essere umano sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità acuta e per dosi ripetute, tollerabilità locale, fertilità femminile, tossicità embrio-fetale e post-natale (fino alla fine del periodo di allattamento). Gli studi di tossicità riproduttiva sono stati condotti usando Prepandrix contenente il ceppo A/Vietnam/1194/2004.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Flaconcino contenente la sospensione:

Polisorbato 80

Octoxynol-10

Tiomersale

Cloruro di sodio (NaCl)

Fosfato di sodio bibasico (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)

Fosfato di potassio monobasico (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)

Cloruro di potassio (KCl)

Cloruro di magnesio (MgCl<sub>2</sub>)

Acqua per preparazioni iniettabili

Flaconcino contenente l'emulsione:

Cloruro di sodio (NaCl)

Fosfato di sodio bibasico ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )  
Fosfato di potassio monobasico ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )  
Cloruro di potassio (KCl)  
Acqua per preparazioni iniettabili

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 2.

## 6.2 Incompatibilità

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

## 6.3 Periodo di validità

5 anni.

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

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di miscelazione del medicinale, vedere paragrafo 6.5.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una confezione contiene:

- una confezione di 50 flaconcini (vetro tipo I) di 2,5 ml di sospensione con un tappo (gomma butilica).
- due confezioni di 25 flaconcini (vetro tipo I) di 2,5 ml di emulsione con un tappo (gomma butilica).

Dopo la miscelazione di 1 flaconcino di sospensione (2,5 ml) con 1 flaconcino di emulsione (2,5 ml) il volume corrisponde a 10 dosi di vaccino (5 ml).

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prepandrix è costituito da due contenitori:

Sospensione: flaconcino multidose contenente l'antigene,

Emulsione: flaconcino multidose contenente l'adiuvante.

Prima della somministrazione, i due componenti devono essere miscelati.

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

1. Prima di miscelare i due componenti, l'emulsione (adiuvante) e la sospensione (antigene) devono essere portate a temperatura ambiente (per un minimo di 15 minuti); ciascun flaconcino deve essere agitato e ispezionato visivamente per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale. Nel caso in cui si riscontri una qualsiasi di tali anomalie (comprese particelle di gomma provenienti dal tappo), scartare il vaccino.
2. Il vaccino si miscela prelevando con una siringa da 5 ml l'intero contenuto del flaconcino contenente l'adiuvante e aggiungendolo al flaconcino contenente l'antigene. Si raccomanda di inserire sulla siringa un ago 23-G. Tuttavia, nel caso in cui un ago di tale dimensione non sia disponibile, è possibile utilizzare un ago 21-G. Il flaconcino contenente l'adiuvante deve essere mantenuto in posizione capovolta in modo da facilitare il prelievo dell'intero contenuto.



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

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

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

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

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

EU/1/08/453/002

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

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

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

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

**ALLEGATO II**

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

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

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

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

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

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

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

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

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

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

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

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

Un RMP aggiornato deve essere presentato:

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

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

*Medicinale non più autorizzato*

**A. ETICHETTATURA**

Medicinale non più autorizzato

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

**CONFEZIONE CONTENENTE 1 CONFEZIONE DI 50 FLACONCINI DI SOSPENSIONE E 2 CONFEZIONI DI 25 FLACONCINI DI EMULSIONE**

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prepandrix sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile  
Vaccino influenzale prepandemico (H5N1) (virione frazionato, inattivato, adiuvato)

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

A seguito della miscelazione, 1 dose (0,5 ml) contiene:

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

A/Indonesia/05/2005 (H5N1) ceppo equivalente (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 microgrammi\*

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

\* emoagglutinina

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polisorbato 80  
Octoxynol-10  
Tiomersale  
Cloruro di sodio (NaCl)  
Fosfato di sodio bibasico ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )  
Fosfato di potassio monobasico ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )  
Cloruro di potassio (KCl)  
Cloruro di magnesio ( $\text{MgCl}_2$ )  
Acqua per soluzioni iniettabili

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile

50 flaconcini: sospensione (antigene)  
50 flaconcini: emulsione (adiuvante)

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

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

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

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Miscelare la sospensione e l'emulsione prima della somministrazione

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero

Non congelare

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire secondo le disposizioni locali

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/08/453/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

Medicinale non più autorizzato



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**CONFEZIONE CONTENENTE 50 FLACONCINI DI SOSPENSIONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sospensione per emulsione iniettabile per Prepandrix  
Vaccino influenzale prepandemico (H5N1) (virione frazionato, inattivato, adiuvato)

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

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

3,75 microgrammi di emoagglutinina/dose

\*Antigene: A/Indonesia/05/2005 (H5N1) ceppo equivalente (PR8-IBCDC-RG2)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti:

Polisorbato 80

Octoxynol-10

Tiomersale

Cloruro di sodio

Fosfato di sodio bibasico

Fosfato di potassio monobasico

Cloruro di potassio

Cloruro di magnesio

Acqua per preparazioni iniettabili

**4. FORMA FARMACUTICA E CONTENUTO**

Antigene sospensione per emulsione iniettabile

50 flaconcini: sospensione

2,5 ml per flaconcino

Dopo miscelazione con l'emulsione di adiuvante : **10 dosi** da 0,5 ml

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

Uso intramuscolare

Agitare prima dell'uso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Sospensione da miscelarsi esclusivamente all'emulsione di adiuvante prima della somministrazione

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero

Non congelare

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GSK Biologicals, Rixensart – Belgio

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

EU/1/08/453/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**CONFEZIONE CONTENENTE 25 FLAONCINI DI EMULSIONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Emulsione per emulsione iniettabile per Prepandrix

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

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

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti :

Cloruro di sodio

Fosfato di sodio bibasico

Fosfato di potassio monobasico

Cloruro di potassio

Acqua per preparazioni iniettabili

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Emulsione di adiuvante iniettabile

25 flaconcini: emulsione

2,5 ml

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

Uso intramuscolare

Agitare prima dell'uso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Emulsione da miscelarsi esclusivamente alla sospensione di antigene prima della somministrazione

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero

Non congelare

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GSK Biologicals, Rixensart - Belgio

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

EU/1/08/453/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI  
FLACONCINO CONTENENTE LA SOSPENSIONE**

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

Sospensione di antigene per Prepandrix  
A/Indonesia/05/2005 (H5N1) ceppo equivalente (PR8-IBCDC-RG2)  
IM

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Miscelare con l'emulsione di adiuvante prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Dopo la miscelazione: usare entro 24 ore e non conservare sopra i 25°C  
Data ed ora della miscelazione:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

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

2,5 ml  
Dopo la miscelazione con l'emulsione di adiuvante: 10 dosi da 0,5 ml

**6. ALTRO**

Conservazione (2°C – 8°C), non congelare, proteggere dalla luce

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI  
FLACONCINO CONTENENTE L'EMULSIONE**

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

Emulsione di adiuvante per Prepandrix  
IM

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Miscelare con la sospensione di antigene prima dell'uso

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

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

2,5 ml

**6. ALTRO**

Conservazione (2°C – 8°C) non congelare, proteggere dalla luce

Medicinale non più autorizzato

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

## Foglio Illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

### Prepandrix sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile

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

**Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Questo vaccino è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Prepandrix e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Prepandrix
3. Come le verrà somministrato Prepandrix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Prepandrix
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Prepandrix e a cosa serve

##### Cos'è Prepandrix e a cosa serve

Prepandrix è un vaccino indicato negli adulti di età superiore a 18 anni. La somministrazione è indicata prima o durante la successiva pandemia influenzale per la prevenzione dell'influenza causata dal virus tipo H5N1.

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

##### Come agisce Prepandrix

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

Come con tutti i vaccini, Prepandrix può non proteggere completamente tutte le persone vaccinate.

#### 2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Prepandrix

##### Prepandrix non deve essere usato:

- se ha avuto in precedenza un'improvvisa reazione allergica pericolosa per la vita ad uno qualsiasi dei componenti di questo vaccino (elencati nel paragrafo 6) oppure ad altri che possono essere presenti in quantità molto piccole, quali: uova e proteine del pollo, ovoalbumina, formaldeide, gentamicina solfato (un antibiotico) o sodio desossicolato. I segni di una reazione allergica possono comprendere eruzione cutanea che provoca prurito, respiro corto e gonfiore del viso o della lingua.
- se ha un'infezione grave con febbre elevata (oltre 38°C). Se questo è il caso, allora la vaccinazione verrà posticipata fino a quando non starà meglio. Un'infezione minore come un raffreddore non dovrebbe essere un problema, ma il medico la informerà se può comunque venire vaccinato con Prepandrix.



Non prenda Prepandrix se una delle condizioni sopra riportate si applica al suo caso. Se non ne è sicuro, ne parli con il medico o l'infermiere/a prima di usare questo vaccino.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o all'infermiere prima della somministrazione di Prepandrix:

- se ha avuto una qualsiasi reazione allergica diversa da una reazione allergica improvvisa pericolosa per la vita ad uno qualsiasi dei componenti di questo vaccino (vedere paragrafo 6), al tiomersale, alle uova e alle proteine del pollo, all'ovoalbumina, alla formaldeide, alla gentamicina solfato (antibiotico) o al sodio desossicolato.
- se ha problemi al sistema immunitario, poiché la risposta al vaccino può essere scarsa.
- se sta per sottoporsi ad esame del sangue alla ricerca di un'infezione causata da determinati virus. Nelle prime settimane dopo la vaccinazione con Prepandrix, i risultati di questi esami possono non essere corretti. Informi il medico che le ha prescritto tali esami che le è stato somministrato Prepandrix di recente.
- se ha un problema di sanguinamento o facilità di formazione di lividi.

Si può verificare svenimento in seguito a, o anche prima di, qualsiasi iniezione con ago. Pertanto informi il medico o l'infermiere se è svenuto con una iniezione precedente.

Se quanto detto sopra la riguarda (o non ne è sicuro), informi il medico o l'infermiere, prima di ricevere Prepandrix. Questo perché la vaccinazione può non essere raccomandata o può essere necessario rimandarla.

### **Bambini:**

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

### **Altri medicinali e Prepandrix**

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale o ha recentemente ricevuto un qualsiasi altro vaccino.

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

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

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di usare questo vaccino.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Alcuni effetti indesiderati elencati nel paragrafo 4. "Possibili effetti indesiderati" possono alterare la capacità di guidare o di usare macchinari. E' meglio verificare come Prepandrix possa interessare le sue prestazioni prima di intraprendere queste attività.

### **Prepandrix contiene tiomersale**

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

### **Prepandrix contiene sodio e potassio**

Prepandrix contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) e meno di 1 mmol di potassio (39 mg) per dose. È essenzialmente senza sodio e senza potassio.

### **3. Come le verrà somministrato Prepandrix**

- Dai 18 anni in poi: riceverà due dosi di Prepandrix. La seconda dose deve essere somministrata dopo un intervallo di almeno tre settimane e fino a dodici mesi dopo la prima dose.
- Dagli 80 anni in poi: può ricevere due iniezioni doppie di Prepandrix. Le prime due iniezioni devono essere somministrate in una determinata data e le altre due iniezioni devono essere somministrate preferibilmente dopo tre settimane. Le iniezioni saranno somministrate in arti opposti.

### **Uso nei bambini**

In uno studio clinico, bambini da 3 a 9 anni di età hanno ricevuto o due dosi da adulto (0,5 ml) o due mezza dosi da adulto (0,25 ml) di un vaccino simile contenente A/Vietnam/1194/2004. Il medico deciderà la dose appropriata per il bambino.

Il medico o l'infermiere le somministrerà Prepandrix.

- Prepandrix deve essere iniettato in un muscolo
- Ciò sarà effettuato normalmente nella parte superiore del braccio
- Le iniezioni doppie saranno somministrate in arti opposti.

Se ha ulteriori domande sull'uso di questo vaccino, si rivolga al medico o all'infermiere.

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

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

#### **Reazioni allergiche**

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

#### **Altri effetti indesiderati:**

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

- Sensazione di stanchezza
- Mal di testa
- Dolore, rossore, gonfiore o formazione di un nodulo duro al sito di iniezione
- Febbre
- Muscoli doloranti, dolore alle articolazioni

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

- Calore, prurito o lividi al sito di iniezione
- Sudorazione accentuata, brividi, sintomi simil-influenzali
- Gonfiore delle ghiandole del collo, delle ascelle o dell'inguine

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

- Formicolio o insensibilità alle mani o ai piedi

- Giramento di testa
- Sonnolenza
- Insonnia
- Diarrea, vomito, mal di stomaco, nausea
- Prurito, eruzione cutanea
- Sensazione generale di malessere

### Ulteriori effetti indesiderati nei bambini

In uno studio clinico, bambini da 3 a 9 anni di età hanno ricevuto o due dosi da adulto (0,5 ml) o due mezza dosi da adulto (0,25 ml) di un vaccino simile contenente A/Vietnam/1194/2004. La frequenza degli effetti indesiderati era inferiore nel gruppo dei bambini che avevano ricevuto metà della dose da adulto. Non c'era un aumento degli effetti indesiderati dopo la seconda dose, sia che il bambino avesse ricevuto metà della dose da adulto oppure la dose da adulto, ad eccezione di alcuni effetti indesiderati che erano più elevati dopo la seconda dose soprattutto febbre nei bambini di età inferiore a 6 anni.

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

Gli effetti indesiderati sotto elencati si sono verificati con vaccino adiuvato con AS03 contenente H1N1. Possono verificarsi anche con Prepandrix. Se questi effetti indesiderati si verificano consulti immediatamente il medico o infermiere:

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

Gli effetti indesiderati elencati di seguito si sono verificati nei giorni o settimane successive alla vaccinazione con altri vaccini somministrati di routine ogni anno per prevenire l'influenza. Questi effetti indesiderati si possono verificare anche con Prepandrix. Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si verifica consulti immediatamente il medico o infermiere .

**Molto rari:** si può verificare fino a 1 caso ogni 10.000 vaccinati

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

**Rari:** si può verificare fino a 1 caso ogni 1.000 vaccinati

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

### Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V\*.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### 5. Come conservare Prepandrix

Tenere questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **Prima di miscelare il vaccino:**

Non usare la sospensione e l'emulsione dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

### **Dopo aver miscelato il vaccino:**

Dopo la miscelazione, usare il vaccino entro 24 ore e non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Prepandrix**

- **Principio attivo:**

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

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

\*propagato in uova

\*\*espresso in microgrammi di emoagglutinina

- **Adiuvante:**

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

- **Altri componenti:**

Gli altri componenti sono: polisorbato 80, octoxynol-10, tiomersale, cloruro di sodio, fosfato di sodio bibasico, fosfato di potassio monobasico, cloruro di potassio, cloruro di magnesio, acqua per preparazioni iniettabili

### **Descrizione dell'aspetto di Prepandrix e contenuto della confezione**

La sospensione è un liquido opalescente chiaro incolore.

L'emulsione è un liquido lattiginoso omogeneo di colore da biancastro a giallastro.

Prima della somministrazione, i due componenti devono essere miscelati. Il vaccino miscelato è un'emulsione omogenea lattiginosa di colore da biancastro a giallastro.

Una confezione di Prepandrix consiste in:

- una confezione contenente 50 flaconcini da 2,5 ml di sospensione (antigene)
- due confezioni contenenti 25 flaconcini da 2,5 ml di emulsione (adiuvante)

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

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

Belgio

Per ulteriori informazioni su questo vaccino, contatti il rappresentante locale del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

**/Belgique/ België/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел. + 359 2 953 10 34

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel.: + 385 (0)1 6051999

**România**

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

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 (0)1 495 5000

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel:+ 39 (0)45 9218 111

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: +44 (0)800 221 441  
customercontactuk@gsk.com

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Prepandrix è costituito da due contenitori:  
Sospensione: flaconcino multidose contenente l'antigene,  
Emulsione: flaconcino multidose contenente l'adiuvante.

Prima della somministrazione, i due componenti devono essere miscelati.

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

1. Prima di miscelare i due componenti, l'emulsione (adiuvante) e la sospensione (antigene) devono essere portati a temperatura ambiente (per un minimo di 15 minuti); ciascun flaconcino deve essere agitato e ispezionato visivamente per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale. Nel caso in cui si riscontri una qualsiasi di tali anomalie (comprese particelle di gomma provenienti dal tappo), scartare il vaccino.
2. Il vaccino si miscela prelevando con una siringa da 5 ml l'intero contenuto del flaconcino contenente l'adiuvante e aggiungendolo al flaconcino contenente l'antigene. Si raccomanda di inserire sulla siringa un ago 23-G. Tuttavia, nel caso in cui un ago di tale dimensioni non sia disponibile, è possibile utilizzare un ago 21-G. Il flaconcino contenente l'adiuvante deve essere mantenuto in posizione capovolta in modo da facilitare il prelevamento dell'intero contenuto.
3. Dopo aver aggiunto l'adiuvante all'antigene, la miscela deve essere ben agitata. Il vaccino miscelato è un'emulsione lattiginosa omogenea di colore da biancastro a giallastro. Nel caso che si osservino altre variazioni, scartare il vaccino.
4. Il volume del flaconcino di Prepandrix dopo la miscelazione è di almeno 5 ml. Il vaccino deve essere somministrato secondo quanto raccomandato dalla posologia (vedere sezione 3 "Come le verrà somministrato Prepandrix").
5. Il flaconcino deve essere agitato prima di ogni somministrazione e ispezionato visivamente per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale. Nel caso in cui si

riscontri una qualsiasi di tali anomalie (comprese particelle di gomma provenienti dal tappo), scartare il vaccino.

6. Ogni dose di vaccino di 0,5 ml viene prelevata con una siringa per iniezione da 1 ml e somministrata per via intramuscolare. Si raccomanda di inserire sulla siringa un ago di diametro non maggiore di 23-G.
7. Dopo aver agitato, somministrare il vaccino entro 24 ore. Il vaccino miscelato può venire conservato sia in frigorifero (2°C – 8°C) sia ad una temperatura ambiente non superiore a 25°C. Se il vaccino miscelato viene conservato in frigorifero, deve essere portato a temperatura ambiente (per un minimo di 15 minuti) prima di ogni prelievo.

Il vaccino non deve essere somministrato per via intravascolare.

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

Medicinale non più autorizzato