

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pandemrix sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile.
Vaccino influenzale pandemico (H1N1)v (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/California/7/2009 (H1N1)v ceppo analogo (X-179A) 3,75 microgrammi**

* propagato in uova

** emoagglutinina

Questo vaccino è conforme alla raccomandazione OMS e alla decisione EU per la pandemia.

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

La sospensione e l'emulsione, una volta miscelati, costituiscono un vaccino multidose in un flaconcino. Vedere paragrafo 6.5 per il numero delle dosi per flaconcino.

Eccipienti: il vaccino contiene 5 microgrammi di tiomersale.

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 biancastro omogeneo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi dell'influenza in una situazione di pandemia dichiarata ufficialmente (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Il vaccino per l'influenza pandemica deve essere impiegato in accordo con le Linee Guida ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo vaccino influenzale pandemico è stato autorizzato sulla base di dati ottenuti con una versione contenente antigene H5N1 supportati da dati ottenuti con un vaccino contenente antigene H1N1. Il paragrafo Informazioni Cliniche sarà aggiornato man mano che si renderanno disponibili ulteriori dati.

Attualmente esiste un'esperienza clinica molto limitata con una formulazione sperimentale di Pandemrix (H1N1) contenente un quantitativo più alto di antigene (vedere paragrafo 5.1) in adulti sani di età fra i 18 e i 60 anni e non esiste esperienza clinica in anziani, bambini o adolescenti. La decisione di impiegare Pandemrix (H1N1) in ciascun gruppo di età di seguito definito deve tenere in conto

l'entità dei dati clinici disponibili con una versione del vaccino contenente l'antigene H5N1 e le caratteristiche della influenza pandemica in corso.

Le raccomandazioni relative al dosaggio sono basate su:

- dati di sicurezza ed immunogenicità disponibili circa la somministrazione del vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) a 0 e 21 giorni ad adulti, inclusi gli anziani e sulla somministrazione di una dose da adulti e di metà della dose da adulti a 0 e 21 giorni a bambini di età da 3 a 9 anni
- dati di immunogenicità molto limitati ottenuti tre settimane dopo la somministrazione di una dose singola di una formulazione sperimentale di Pandemrix (H1N1) ad adulti sani di età 18-60 anni.

Vedere paragrafi 4.8 e 5.1.

Posologia

Adulti di età dai 18 ai 60 anni:

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

Deve essere preferibilmente somministrata una seconda dose di vaccino. Vi deve essere un intervallo di almeno tre settimane fra la prima e la seconda dose.

Tuttavia, dati preliminari di immunogenicità ottenuti a tre settimane dopo la somministrazione di una formulazione sperimentale di Pandemrix (H1N1) ad un numero limitato di adulti sani di età dai 18 ai 60 anni suggeriscono che una dose singola possa essere sufficiente in questo gruppo di età. Vedere paragrafo 5.1.

Anziani (>60 anni)

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

Una seconda dose di vaccino deve essere somministrata dopo un intervallo di almeno tre settimane.

Vedere paragrafo 5.1.

Bambini e adolescenti da 10 a 17 anni

Se la vaccinazione è ritenuta necessaria, si deve prendere in considerazione il dosaggio raccomandato per gli adulti. Tuttavia, la scelta della dose per questo gruppo di età deve tenere in conto i dati disponibili sulla sicurezza ed immunogenicità in adulti e bambini di età dai 3 ai 9 anni.

Vedere paragrafi 4.8 e 5.1.

Bambini da 3 a 9 anni

Se la vaccinazione è ritenuta necessaria, i dati disponibili suggeriscono che può essere sufficiente la somministrazione di una dose di 0,25 ml di vaccino (cioè metà della dose per l'adulto) ad una determinata data ed una seconda dose somministrata almeno tre settimane più tardi.

Sono disponibili dati molto limitati sulla sicurezza ed immunogenicità della somministrazione del vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) e sulla somministrazione di metà dose dello stesso vaccino (cioè 1,875 µg di HA e metà della quantità dell'adiuvante AS03 in 0,25 ml) a 0 e 21 giorni in questo gruppo di età. Vedere paragrafi 4.8 e 5.1.

Bambini di età da 6 mesi a 3 anni

Se la vaccinazione è ritenuta necessaria, si deve prendere in considerazione la somministrazione di un dosaggio in accordo con la raccomandazione per i bambini di età da 3 a 9 anni. Vedere paragrafi 4.8 e 5.1.

Bambini di età inferiore ai 6 mesi

Attualmente la vaccinazione non è raccomandata in questo gruppo di età.

Per ulteriori informazioni, vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1.

Si raccomanda che i soggetti che ricevono una prima dose di Pandemrix, completino il ciclo di vaccinazione con Pandemrix (vedere paragrafo 4.4).

Metodo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

Storia di una reazione anafilattica (cioè pericolosa per la vita) ad uno qualsiasi dei costituenti o tracce residue di questo vaccino (proteine delle uova e del pollo, ovoalbumina, formaldeide, gentamicina solfato e sodio desossicolato). Se la vaccinazione è ritenuta necessaria devono essere immediatamente disponibili in caso di necessità idonee strutture per la rianimazione.

Vedere paragrafo 4.4 per Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.

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, 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.

Se la situazione pandemica lo consente, l'immunizzazione in pazienti con malattia febbrile grave o infezione acuta deve essere posticipata.

Pandemrix non deve essere somministrato in alcuna circostanza per via intravascolare.

Non sono disponibili dati per la somministrazione di Pandemrix per via sottocutanea. Pertanto, le persone responsabili della somministrazione del vaccino debbono valutare i benefici ed i rischi potenziali della sua somministrazione 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 AS03-adiuvati prima o dopo la somministrazione di altri tipi di vaccini influenzali ad utilizzo 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).

Esiste una esperienza molto limitata in bambini fra i 3 e i 9 anni di età e non esiste esperienza in bambini di età inferiore ai 3 anni o in bambini ed adolescenti di età fra 10 e 17 anni. Vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1.

Non esistono dati di sicurezza, di immunogenicità o di efficacia per supportare l'interscambiabilità di Pandemrix con altri vaccini pandemici H1N1.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non ci sono dati sulla co-somministrazione di Pandemrix con altri vaccini.

Tuttavia se viene presa in considerazione la co-somministrazione con un altro vaccino, l'immunizzazione deve essere effettuata in arti separati. Si consideri che le reazioni avverse possono intensificarsi.

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

A seguito della vaccinazione influenzale, con il metodo ELISA si possono ottenere falsi positivi ai test sierologici per gli anticorpi del virus-1 dell'immunodeficienza umana (HIV-1), del virus dell'epatite C e soprattutto dell'HTLV-1. In questi casi, il metodo Western blot è negativo. Questi risultati falsi-positivi transitori possono essere dovuti alla produzione delle IgM in risposta al vaccino.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono attualmente dati disponibili sull'impiego di Pandemrix in gravidanza. Dati da donne in gravidanza vaccinate con vaccini differenti, per l'influenza stagionale, inattivati non-adiuvati non suggeriscono il verificarsi di malformazioni o di tossicità fetale o neonatale.

Gli studi negli animali con Pandemrix non indicano tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

Pandemrix può essere somministrato in donne che allattano.

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

- Studi clinici

Gli effetti indesiderati risultanti dagli studi clinici condotti con il vaccino–mock-up sono elencati di seguito (vedere paragrafo 5.1 per maggiori informazioni sui vaccini-mock-up).

Adulti

Gli studi clinici hanno valutato l'incidenza delle reazioni avverse sotto elencate in circa 5.000 soggetti di 18 anni e più che hanno ricevuto le formulazioni contenenti il ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) con almeno 3,75 microgrammi di HA/AS03.

Le reazioni avverse riportate sono elencate secondo le seguenti frequenze.

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, vertigini

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

Bambini di 3-9 anni di età

Uno studio clinico ha valutato la reattogenicità in bambini da 3 a 5 e da 6 a 9 anni di età che avevano ricevuto o una dose piena o metà dose di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

La frequenza per dose di reazioni avverse osservate nei gruppi di bambini che avevano ricevuto una dose piena di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) era superiore a quella osservata nel gruppo dei bambini che avevano ricevuto metà dose, ad eccezione dell'arrossamento nel gruppo di età 6-9 anni. La frequenza per dose delle seguenti reazioni avverse era:

Reazioni avverse	3-5 anni		6-9 anni	
	Metà dose	Dose piena	Metà dose	Dose piena
Indurimento	9,9%	18,6%	12,0%	12,2%
Dolore	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%
Arrossamento	10,9%	19,6%	13,0%	6,1%
Gonfiore	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
Febbre (>38°C)	2,0%	6,2%	2,0%	10,2%
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

- Sorveglianza successiva alla commercializzazione (post-marketing)

A seguito della sorveglianza post-marketing con vaccini trivalenti interpandemici, sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:

Non comune:

Reazioni cutanee generalizzate inclusa orticaria.

Raro:

Nevralgia, convulsioni, trombocitopenia transitoria.

Sono state riportate reazioni allergiche, che in rari casi hanno portato a shock.

Molto raro:

Vasculite con coinvolgimento renale transitorio.

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

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino influenzale, codice ATC: J07BB02

Questo medicinale è stato autorizzato in “Circostanze Eccezionali”.

L’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) esaminerà regolarmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile e questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

Questo paragrafo descrive l’esperienza clinica convaccini-mock-up a seguito della somministrazione di due dosi e con una formulazione sperimentale di Pandemrix (H1N1) dopo una dose singola in adulti sani di età da 18 a 60 anni.

I vaccini-mock-up contengono antigeni influenzali che sono differenti dai virus influenzali normalmente in circolazione. Questi antigeni possono considerarsi come “nuovi” e simulano una situazione dove la popolazione oggetto della vaccinazione è immunologicamente naïve. I dati ottenuti con il vaccino-mock-up supporteranno una strategia di vaccinazione che verrà impiegata per il vaccino pandemico: i dati di immunogenicità clinica, di sicurezza e di reattogenicità ottenuti con i vaccini-mock-up sono specifici per i vaccini pandemici.

Studi clinici hanno valutato l’immunogenicità di differenti formulazioni di vaccini AS03-adiuvati e non adiuvati (A/H5N1) in soggetti di età compresa tra i 3-9 anni, 18-60 anni e >60 anni, seguendo una schedula a 0, 21 giorni. La maggioranza di questi soggetti non presentava anticorpi anti-emoagglutinina (anti-HA) contro ceppi H5N1 rilevabili con il test effettuato prima della vaccinazione.

Risposta immunitaria ad una formulazione sperimentale di Pandemrix (H1N1) in adulti di età da 18 a 60 anni

In uno studio clinico che ha valutato l’immunogenicità di un vaccino adiuvato con AS03 contenente 5,25 µg di HA derivata da A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente in soggetti sani di età da 18 a 60 anni, le risposte anticorpali anti-HA sono state le seguenti:

Anticorpo anti-HA	Risposta immunitaria ad A/California/7/2009 (H1N1)v-equivalente
	21 giorni dopo la 1 ^a dose N=62
Tasso di sieroprotezione ¹	98,4%
Tasso di sieroconversione ²	98,4%

Fattore di sieroconversione ³	41,4
--	------

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

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

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

Risposta immunitaria contro il ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

Adulti di età da 18 a 60 anni

In studi clinici che hanno valutato l'immunogenicità del vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004, le risposte anticorpali anti-HA erano le seguenti:

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

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

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

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

Dopo due dosi somministrate a distanza di 21 giorni o 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.

Un controllo su 50 soggetti che hanno ricevuto due dosi di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 ai giorni 0 e 21, ha dimostrato che l'84% è risultato sieroprotetto (titoli HI $\geq 1:40$) al 42° giorno confrontato con il 54% al 180° giorno. Un incremento pari a 4 volte dei titoli degli anticorpi sierici neutralizzanti rispetto al giorno 0 è stato osservato nell'85,7% dei soggetti al giorno 42 e nel 72% dei soggetti al giorno 180.

Anziani (>60 anni)

In un altro studio clinico, 152 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 AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivata 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	Doppia dose	Dose singola	Doppia dose	Dose singola	Doppia dose

	N=91	N=92	N=48	N=43	N=13	N=10
Tasso di sieroprotezione ¹	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Tasso di sieroconversione ²	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Fattore di sieroconversione ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

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

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

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

Sebbene sia stata ottenuta una risposta immunitaria adeguata al giorno 42 a seguito di due somministrazioni di una dose singola di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 μg di HA derivata 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 AS03-adiuvato contenente 3,75 μg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Tuttavia a seguito di due somministrazioni di una doppia dose di vaccino, il tasso di sieroprotezione al giorno 42 era del 75%.

Al giorno 180 i tassi di sieroprotezione in soggetti con età >60 anni erano del 52,9% per coloro che avevano ricevuto due dosi singole e del 69,5% per coloro che avevano ricevuto due dosi doppie al giorno 0 e al giorno 21.

Inoltre, 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.

Bambini di età da 3 a 9 anni

In un altro studio clinico, bambini di età da 3 a 5 e da 6 a 9 anni hanno ricevuto due somministrazioni o di una dose piena (0,5 ml) o di metà dose (0,25 ml) di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 μg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) a 0 e 21 giorni. Al giorno 42, e sei mesi dopo la seconda dose, le risposte anticorpali anti-HA erano le seguenti:

Anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria a A/Vietnam/1194/2004							
	3 - 5 anni				6 - 9 anni			
	Giorno 42		Giorno 180		Giorno 42		Giorno 180	
	Metà dose N=49	Dose piena N=44	Metà dose N=50	Dose piena N=29	Metà dose N=43	Dose piena N=43	Metà dose N=44	Dose piena N=41
Tasso di sieroprotezione ¹	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	63,6%	78%
Tasso di sieroconversione ²	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	61,0%	78%
Fattore di sieroconversione ³	78,5	191,3	5,9	16	108,1	176,7	6,1	12,3

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

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

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

La rilevanza clinica del titolo dell'inibizione dell'emoagglutinazione (HI) $\geq 1:40$ in bambini è sconosciuta.

Le risposte degli anticorpi neutralizzanti al giorno 42 erano le seguenti:

Anticorpo neutralizzante sierico	Risposta immunitaria a A/Vietnam/1194/2004			
	21 giorni dopo la 2 ^a dose			
	Da 3 a 5 anni		Da 6 a 9 anni	
	Mezza dose N=47	Dose piena N=42	Mezza dose N=42	Dose piena N=42
GMT ¹	1044,4	4578,3	1155,1	3032,5
Tasso di sieroconversione ²	95,6%	97,4%	100%	100%
$\geq 1:80$ ³	100%	100%	100%	100%

¹Media Geometrica del Titolo

²Aumento di 4 volte del titolo anticorpale neutralizzante il siero

³% di soggetti che raggiungono un titolo anticorpale neutralizzante il siero di almeno 1:80

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

In uno studio clinico nel quale due dosi di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 μg di HA derivata dal ceppo A/Indonesia/05/2005 era stato somministrato ai giorni 0 e 21 a 140 soggetti di età compresa tra i 18 e i 60 anni, le risposte anticorpali anti-HA erano le seguenti:

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

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

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

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

E' stato osservato un incremento pari a 4 volte dei titoli degli anticorpi sierici neutralizzanti nel 79,2% dei soggetti ventuno giorni dopo la prima dose, nel 95,8% ventuno giorni dopo la seconda dose e nell'87,5% sei mesi dopo la seconda dose.

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

Risposta immunitaria a reattività crociata suscitata dal vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 μg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

Adulti di età da 18 a 60 anni

Le risposte anti-HA contro il ceppo A/Indonesia/05/2005 a seguito della somministrazione di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004, erano le seguenti:

Anticorpi anti-HA	A/Indonesia/05/2005		
	Schedula a 0, 21 giorni	Schedula a 0, 6 mesi	
	21 giorni dopo la 2 ^a dose N=924	7 giorni dopo la 2 ^a dose N=47	21 giorni dopo la 2 ^a dose N=48
Tasso di sieroprotezione ¹	50,2%	74,5%	83,3%
Tasso di sieroconversione ²	50,2%	74,5%	83,3%
Fattore di sieroconversione ³	4,9	12,9	18,5

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

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

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

E' stato raggiunto un incremento pari a 4 volte dei titoli degli anticorpi sierici neutralizzanti contro il ceppo A/Indonesia/05/2005 nel >90% dei soggetti dopo due dosi, indipendentemente dalla schedula. Dopo due dosi somministrate a distanza di 6 mesi tutti i soggetti avevano un titolo di almeno 1:80.

In un differente studio in 50 soggetti i tassi di sieroprotezione anticorpale anti-HA 21 giorni dopo la seconda dose di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivante dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 erano del 20% contro il ceppo A/Indonesia/05/2005, del 35% contro il ceppo A/Anhui/01/2005 e del 60% contro il ceppo A/Turkey/Turkey/1/2005.

Anziani (>60 anni)

In 152 soggetti di età > 60 anni i tassi di sieroprotezione anticorpali anti-HA e di sieroconversione contro il ceppo A/Indonesia/05/2005 al giorno 42 dopo due dosi di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 erano del 23% e il fattore di sieroconversione era 2,7. I titoli anticorpali neutralizzanti di almeno 1:40 o almeno 1:80 erano raggiunti nell'87% e nel 67% degli 87 soggetti testati, rispettivamente.

Bambini di età da 3 a 9 anni

In soggetti di età da 3 a 5 e da 6 a 9 anni che avevano ricevuto due somministrazioni di una dose piena o di metà dose di vaccino adiuvato con AS03 contenente 3,75 µg di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), le risposte anticorpali anti-HA al giorno 42 (N= 179) e a sei mesi dopo la seconda dose (N= 164) erano le seguenti:

Anticorpi Anti-HA	Risposta immunitaria a A/Indonesia/05/2005							
	3 - 5 anni				6 - 9 anni			
	Giorno 42		Giorno 180		Giorno 42		Giorno 180	
	Metà dose N=49	Dose piena N=44	Metà dose N=50	Dose piena N=29	Metà dose N=43	Dose piena N=43	Metà dose N=44	Dose piena N=41
Tasso di sieroprotezione ¹	71,4%	95,5%	6,0%	69,0%	74,4%	79,1%	4,5%	61,0%
Tasso di	71,4%	95,5%	6,0%	69,0%	74,4%	79,1%	2,4%	61,0%

sieroconversione ²								
Fattore di sieroconversione ³	10,7	33,6	1,4	8,5	12,2	18,5	1,2	7,4

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

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

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

Inoltre, nel gruppo dei bambini che hanno ricevuto mezza dose del vaccino, la percentuale di soggetti con un titolo di anticorpi neutralizzanti superiore a 1:80 rimaneva elevato fino a 12 mesi dopo la prima dose: nel gruppo di età 3-5 anni, il 97,8% al giorno 42, l'89,6% al 6° mese e l'87,2% al 12° mese; nel gruppo di età 6-9 anni, il 97,6% al giorno 42, il 90,0% al 6° mese e l'82,9% al 12° mese.

Una dose di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 μ g di HA derivata dal ceppo A/Indonesia/05/2005 somministrata dopo una o due dosi di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 μ g di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004.

In uno studio clinico, soggetti di età compresa tra i 18 e i 60 anni hanno ricevuto una dose di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 μ g di HA derivata 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 priming (immunizzazione primaria) di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 μ g di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 al giorno 0 o ai giorni 0 e 21, rispettivamente. Le risposte anti-HA erano le seguenti:

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

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

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

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

Indipendentemente dal fatto che sia stata somministrata una o due dosi di vaccino di immunizzazione primaria 6 mesi prima, i tassi di sieroprotezione contro il ceppo A/Indonesia erano $>80\%$ dopo una dose di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 μ g di HA derivata dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 e i tassi di sieroprotezione contro il ceppo A/Vietnam erano $>90\%$ dopo una dose di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 μ g di HA derivata 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 nel vaccino e dal numero precedente di dosi.

In un altro studio clinico, 39 soggetti di età compresa tra i 18 e i 60 anni hanno ricevuto una dose di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 μ g di HA derivata dal ceppo A/Indonesia/05/2005 quattordici mesi dopo aver ricevuto due dosi di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 μ g di HA derivata 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.

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 AS03 contenente HA derivata 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 o 0,6 microgrammi di HA mentre nell'esperimento basato sull'esposizione all'infezione eterologa, sono state esaminate dosi da 15, 7,5, 3,8 o 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 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 ottenuti con il vaccino mock-up impiegando un vaccino con ceppo H5N1 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).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Flaconcino contenente la sospensione:

Polisorbato 80
Octoxynol-10
Tiomersale
Sodio cloruro (NaCl)
Sodio fosfato bibasico (Na₂HPO₄)
Potassio fosfato monobasico (KH₂PO₄)
Potassio cloruro (KCl)
Magnesio cloruro (MgCl₂)
Acqua per preparazioni iniettabili

Flaconcino contenente l'emulsione:

Sodio cloruro (NaCl)
Sodio fosfato bibasico (Na₂HPO₄)
Potassio fosfato monobasico (KH₂PO₄)

Potassio cloruro (KCl)
Acqua per preparazioni iniettabili

Per gli adiuvanti, 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

2 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.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una confezione contiene:

- una confezione di 50 flaconcini (vetro tipo I) di 2,5 millilitri di sospensione (0,25 ml x 10 dosi) con un tappo (gomma butilica).
- due confezioni di 25 flaconcini (vetro tipo I) di 2,5 millilitri di emulsione (0,25 ml x 10 dosi) 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

Pandemrix 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 e la sospensione devono raggiungere la temperatura ambiente, devono essere agitate e ispezionate 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, scartare il vaccino.
2. Il vaccino si miscela prelevando con una siringa il contenuto del flaconcino contenente l'emulsione e aggiungendolo al flaconcino contenente la sospensione.
3. Dopo aver aggiunto l'emulsione alla sospensione, la miscela deve essere ben agitata. Il vaccino miscelato è un'emulsione biancastra. Nel caso che si osservino altre variazioni, scartare il vaccino.
4. Il volume di Pandemrix dopo la miscelazione (5 ml) corrisponde a 10 dosi di vaccino.
5. Il flaconcino deve essere agitato prima di ogni somministrazione.
6. Ogni dose di vaccino di 0,5 ml viene prelevata con una siringa per iniezione.
7. L'ago impiegato per il prelievo deve essere sostituito con un ago adatto alla somministrazione intramuscolare.
8. Dopo la miscelazione, impiegare il vaccino entro 24 ore e non conservare al di sopra di 25°C.

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/1/08/452/001

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

Data della prima autorizzazione: 20/05/2008

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.emea.europa.eu/>