

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

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

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

Eccipienti: 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

Immunizzazione attiva contro il sottotipo H5N1 del virus A dell'influenza.
Questa indicazione è basata sui dati di immunogenicità in soggetti sani di età maggiore 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 maggiore di 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.

Sulla base di dati molto limitati, gli adulti con età >80 anni potrebbero richiedere una doppia dose 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 antigeni HA derivati da un clade differente dello stesso sottotipo influenzale del ceppo dell'influenza pandemica, possono ricevere una dose singola di Pandemrix invece di due dosi. Per gli individui precedentemente non vaccinati sono invece richieste due dosi di Pandemrix.

Non c'è esperienza nei bambini.

Per ulteriori informazioni, vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

Metodo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere effettuata tramite iniezione intramuscolare.

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

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). Vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 6.1.

Malattia febbrile acuta grave. L'immunizzazione deve essere posticipata.

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.

Prepandrix non deve essere somministrato in alcuna circostanza per via intravascolare o per via intradermica.

Non ci sono dati sulla somministrazione di vaccini AS03-adiuvati 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).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Di solito il vaccino non deve essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini. Tuttavia, se la co-somministrazione con altri vaccini viene considerata come indispensabile, i vaccini devono essere iniettati in arti separati. Si noti che le reazioni avverse possono essere più intense.

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 risultati 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 sono stati generati dati con Prepandrix o con qualsiasi altro vaccino che contenga l'adiuvante AS03 in donne in gravidanza.

Sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva negli animali utilizzando Prepandrix contenente il ceppo A/Vietnam/1194/2004. Questi studi non indicano effetti nocivi diretti o indiretti nei confronti di fertilità, maternità, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Gli operatori sanitari devono verificare i benefici e i rischi potenziali della somministrazione del vaccino in donne in gravidanza tenendo in considerazione le raccomandazioni ufficiali.

Non ci sono dati riguardanti l'utilizzo di Prepandrix durante l'allattamento. Prima di somministrare Prepandrix durante l'allattamento devono essere considerati i benefici potenziali per la madre e i rischi per il bambino.

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

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.

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

- Sorveglianza successiva alla commercializzazione (post-marketing)

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

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 encefalomielite, 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

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

In uno studio clinico nel quale sono state somministrate due dosi di vaccino AS03-adiuvato 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 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 il titolo della media geometria post-vaccinazione (GMT) e il titolo della media geometrica pre-vaccinazione GMT.

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

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

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

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

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

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

³fattore di sieroconversione: rapporto tra il titolo della media geometria post-vaccinazione (GMT) e il titolo della media geometrica pre-vaccinazione GMT.

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.

Una dose di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 μg di HA derivato dal ceppo A/Indonesia/05/2005 è stata somministrata dopo una o due dosi di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 μg di HA derivato da 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 µg di HA derivato 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 AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivato dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 al giorno 0 o ai giorni 0 e 21. Le risposte anti-HA erano le seguenti:

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

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

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

³fattore di richiamo: rapporto tra il titolo della media geometria post-richiamo (GMT) e il titolo della media geometrica pre-richiamo GMT.

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 AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivato 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 µg di HA derivato 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, 39 soggetti di età compresa tra i 18 e i 60 anni hanno ricevuto una dose di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivato dal ceppo A/Indonesia/05/2005 quattordici mesi dopo aver ricevuto due dosi di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 µg di HA derivato 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.

Altre informazioni

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

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

anticorpi anti-HA	Risposta immunitaria al ceppo <u>A/Vietnam/1194/2004</u>				
	schedula a 0, 21 giorni		schedula a 0, 6 mesi		
	21 giorni dopo	21 giorni dopo	21 giorni dopo	7 giorni dopo la	21 giorni dopo

	la 1 ^a dose N=925	la 2 ^a dose N=924	la 1 ^a dose N=55	2 ^a dose N=47	la 2 ^a dose N=48
Tasso di Sieroprotezione ¹	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Tasso di Sieroconversione ²	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Fattore di Sieroconversione ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

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

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

³fattore di sieroconversione: rapporto tra il titolo della media geometria post-vaccinazione (GMT) e il titolo della media geometrica pre-vaccinazione GMT.

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.

Un controllo su 50 soggetti di età compresa tra i 18 e i 60 anni che hanno ricevuto due dosi di vaccino AS03-adiuvato contenente 3,75 μg di HA derivato dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) a 0 e 21 giorni, ha dimostrato che l'84% è risultato sieroprotetto (titoli HI $\geq 1:40$) al 42° giorno in confronto al 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. Inoltre i tassi di sieroprotezione anticorpale anti-HA al giorno 42 erano il 20% contro il ceppo A/Indonesia/05/2005, il 35% contro il ceppo A/Anhui/01/2005 ed il 60% contro il ceppo A/Turkey/Turkey/1/2005.

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 derivato dal ceppo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) ai giorni 0 e 21. Al 42° giorno, le risposte anticorpali anti-HA erano le seguenti:

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

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

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

³fattore di sieroconversione: rapporto tra il titolo della media geometria post-vaccinazione (GMT) e il titolo della media geometrica 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 derivato 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 derivato 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%.

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 giorno 21

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.

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 derivato 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

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 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

18 mesi.

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

Prepandrix è costituito da due contenitori:

Flaconcino A: flaconcino multidose contenente l'antigene (sospensione),

Flaconcino B: flaconcino multidose contenente l'adiuvante (emulsione).

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 (flaconcino B) e aggiungendolo al flaconcino contenente la sospensione (flaconcino A).
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 Prepandrix 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 prelevamento deve essere sostituito con un ago adatto alla somministrazione intramuscolare.

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione del testo: 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/>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

GlaxoSmithKline Biologicals
Branch of SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG
Zirkustraße 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 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

• **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione V01 (datato giugno 2006) presentato nel modulo 1.8.1 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo precedentemente e per tutto il tempo in cui il medicinale è sul mercato.

Piano di gestione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritte nel Piano di Farmacovigilanza, come concordato nella versione RMPv6 (datata Marzo 2009) del Piano di Gestione del Rischio (RMP, *Risk Management Plan*) incluso nel modulo 1.8.2 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP concordato con il CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano, il RMP aggiornato deve essere presentato nello stesso momento della presentazione del successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR).

Inoltre, un RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando viene ricevuta una nuova informazione che possa avere impatto sulle attuali Specifiche di Sicurezza, sul Piano di Farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo stabilito (di farmacovigilanza o di minimizzazione dei rischi)

- su richiesta dell'EMA

PSUR

Presentazione dello PSUR quando Prepandrix è utilizzato durante la pandemia influenzale:

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

Pertanto, non appena viene dichiarato lo stato di pandemia (fase 6 del Piano di preparazione ad una pandemia influenzale di OMS) e viene impiegato il vaccino prepandemico, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare più frequentemente i Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza semplificati, con un formato ed una periodicità definiti nel documento "CHMP Recommendations for the Core Risk Management Plan for Influenza Vaccines prepared from viruses with the potential to cause a pandemic and intended for use outside of the core dossier context" ed ogni suo successivo aggiornamento.

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

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**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- α -tocoferolo e polisorbato 80.

* emoagglutinina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile

50 flaconcini A: sospensione

50 flaconcini B: emulsione

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

1 dose = 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 PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista 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

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/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO
CONFEZIONE CONTENENTE 50 FLACONCINI DI SOSPENSIONE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prepandrix sospensione per emulsione iniettabile
Vaccino influenzale prepandemico (H5N1)

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

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

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

* emoagglutinina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione per emulsione iniettabile
50 flaconcini: sospensione

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 PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Sospensione da miscelarsi esclusivamente all'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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO
CONFEZIONE CONTENENTE 25 FLACONCINI DI EMULSIONE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Emulsione per emulsione iniettabile per Prepandrix

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro (NaCl)
Sodio fosfato bibasico (Na₂HPO₄)
Potassio fosfato monobasico (KH₂PO₄)
Potassio cloruro (KCl)
Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Emulsione per emulsione iniettabile
25 flaconcini: emulsione

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 PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Emulsione da miscelarsi esclusivamente alla sospensione 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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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
FLAONCINO CONTENENTE LA SOSPENSIONE**

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

Flaconcino A (sospensione) da miscelare con il Flaconcino B per Prepandrix
IM

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

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

Dopo la miscelazione, il flaconcino A contiene 10 dosi (5 ml)
1 dose = 0,5 ml

6. ALTRO

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

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

Flaconcino B (emulsione) da miscelare con il flaconcino A per
Prepandrix

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2,5 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

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 di usare questo vaccino.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo vaccino è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Prepandrix e a che cosa serve
2. Prima di usare Prepandrix
3. Come usare Prepandrix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Prepandrix
6. Altre informazioni

1. Che cos'è Prepandrix e a che cosa serve

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

L'influenza pandemica è un tipo di influenza che si verifica ad intervalli che variano da meno di 10 anni fino a diverse decadi. Essa si diffonde rapidamente nel mondo. I sintomi dell'influenza pandemica sono simili a quelli dell'influenza ordinaria ma sono di solito più gravi.

Quando ad una persona viene somministrato il vaccino, il sistema immunitario (il sistema di difesa naturale dell'organismo) svilupperà la propria protezione (anticorpi) contro la malattia. Nessuno degli ingredienti contenuti nel vaccino può causare l'influenza.

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

2. Prima di usare Prepandrix

Prepandrix non deve essere usato:

- se ha avuto in precedenza un'improvvisa reazione allergica pericolosa per la vita ad uno qualsiasi degli ingredienti di Prepandrix (che sono elencati alla fine di questo foglio) o ad una qualsiasi delle sostanze che possono essere presenti in tracce, quali: proteine delle uova e 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 temperatura elevata (oltre 38°C). Se questo è il suo caso, allora la sua 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 il farmacista prima di usare questo vaccino.

Faccia particolare attenzione con Prepandrix:

- se ha avuto una qualsiasi reazione allergica diversa da una reazione allergica improvvisa pericolosa per la vita ad uno qualsiasi degli ingredienti contenuti nel vaccino, al tiomersale, alle proteine delle uova e del pollo, all'ovoalbumina, alla formaldeide, alla gentamicina solfato (antibiotico) o al sodio desossicolato (vedere paragrafo 6. Altre informazioni)
- se ha problemi al sistema immunitario, poiché la sua 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.

Uso di Prepandrix con altri medicinali o vaccini

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica o ha recentemente ricevuto un qualsiasi altro vaccino.

Non ci sono dati sulla somministrazione di Prepandrix in contemporanea ad altri vaccini. Pertanto, Prepandrix non è destinato ad essere somministrato in contemporanea ad altri vaccini. Tuttavia, se questo non può essere evitato, l'altro vaccino sarà iniettato nell'altro braccio. Ogni effetto indesiderato che si manifesta può essere più grave.

Se sta assumendo qualsiasi altro medicinale che riduce l'immunità alle infezioni o sta seguendo un qualsiasi altro tipo di trattamento (come ad esempio la radioterapia) che colpisce il sistema immunitario, può ancora ricevere Prepandrix ma la sua risposta al vaccino può essere scarsa.

Gravidanza e allattamento

Non ci sono informazioni sull'uso di Prepandrix in donne in gravidanza o che allattano al seno. Il medico deve valutare i benefici e i rischi potenziali conseguenti alla somministrazione del vaccino se lei è in gravidanza o sta allattando. Parli con il medico se lei è/può essere in gravidanza, intende pianificare una gravidanza, o sta allattando al seno e segua i suoi consigli.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni effetti elencati nel paragrafo 4. "Possibili effetti indesiderati" possono alterare la capacità di guidare o di usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Prepandrix

In questo medicinale è presente il tiomersale (conservante); è possibile che lei abbia una reazione allergica.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) e meno di 1 mmol di potassio (39 mg) per dose, cioè essenzialmente senza sodio e senza potassio.

3. Come prendere Prepandrix

Lei riceverà due dosi di Prepandrix. La seconda dose deve essere somministrata dopo un intervallo di almeno tre settimane.

Se lei ha più di 80 anni di età 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.

Il medico o l'infermiere le somministrerà Prepandrix tramite un'iniezione nel muscolo della parte superiore del braccio.

Il vaccino non deve mai essere iniettato in vena o sotto-cute. 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, Prepandrix può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati elencati di seguito si sono verificati nei giorni o settimane successive alla vaccinazione con vaccini somministrati di routine ogni anno per prevenire l'influenza. Questi effetti indesiderati si possono verificare con Prepandrix.

Molto rari (questi possono verificarsi fino a 1 caso ogni 10.000 dosi di vaccino):

- Infiammazione transitoria cerebrale e dei nervi che comporta dolore, debolezza e paralisi e che può estendersi ad ogni parte del corpo.
- Restringimento od ostruzione dei vasi sanguigni con problemi renali

Rari (questi si possono verificare fino a 1 caso ogni 1.000 dosi di vaccino):

- Reazioni allergiche che portano ad una pericolosa diminuzione della pressione sanguigna, che, se non trattata, può portare al collasso, coma e morte
- Convulsioni
- Dolore intenso lancinante o pulsante lungo uno o più nervi
- Bassa conta piastrinica che può dar luogo a sanguinamenti o a formazione di lividi

Non comuni (questi si possono verificare fino a 1 caso ogni 100 dosi di vaccino):

- Reazioni cutanee generalizzate compresa orticaria.

Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si verifica, parli immediatamente con il suo medico o farmacista.

Gli effetti indesiderati elencati di seguito si sono verificati con Prepandrix durante gli studi clinici:

Molto comune (può verificarsi in più di 1 caso ogni 10 o più dosi di vaccino):

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

Comune (può verificarsi fino a 1 caso ogni 10 dosi di vaccino):

- 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 (può verificarsi fino a 1 caso ogni 100 dosi di vaccino):

- Formicolio o insensibilità alle mani o ai piedi
- Capogiri
- Sonnolenza
- Insonnia
- Diarrea, vomito, mal di stomaco, nausea

- Prurito, eruzione cutanea
- Sensazione generale di malessere

Questi effetti di solito scompaiono entro 1-2 giorni senza necessità di trattamento.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. Come conservare Prepandrix

Tenere Prepandrix fuori dalla portata e dalla vista 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.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Altre informazioni

Cosa contiene Prepandrix

- **Principio attivo:**
Dopo la miscelazione, una dose (0,5 ml) contiene 3,75 microgrammi di emoagglutinina dal seguente ceppo influenzale:

A/Indonesia/05/2005 (H5N1) ceppo equivalente (PR8-IBCDC-RG2)
- **Adiuvante:**
Il flaconcino dell'emulsione contiene un "adiuvante" (AS03). Questo composto contiene squalene (10,69 milligrammi), DL- α -tocoferolo (11,86 milligrammi) e polisorbato 80 (4,86 milligrammi). Gli adiuvanti sono utilizzati per migliorare la risposta dell'organismo al vaccino.
- **Altri ingredienti:**
Gli altri ingredienti sono: 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

Descrizione dell'aspetto di Prepandrix e contenuto della confezione

Sospensione ed emulsione per emulsione iniettabile

Una confezione di Prepandrix consiste in:

- una confezione contenente 50 flaconcini da 2,5 ml di sospensione (principio attivo) per 10 dosi
- due confezioni contenenti 25 flaconcini da 2,5 ml di emulsione (adiuvante) per 10 dosi

La sospensione è un liquido opalescente chiaro incolore.

L'emulsione è un liquido biancastro omogeneo.

Prima della somministrazione, i due componenti devono essere miscelati. Il vaccino miscelato è un'emulsione biancastra.

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 Prepandrix, contatti il rappresentante locale del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

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

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 4955000

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

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 04 59 21 81 11

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

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)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Lietuva

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

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici o operatori sanitari:

Prepandrix è costituito da due contenitori:

Flaconcino A: flaconcino multidose contenente l'antigene (sospensione),
Flaconcino B: flaconcino multidose contenente l'adiuvante (emulsione).

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 (flaconcino B) e aggiungendolo al flaconcino contenente la sospensione (flaconcino A).
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 Prepandrix 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 prelevamento deve essere sostituito con un ago adatto alla somministrazione intramuscolare.

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