ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (vírião fragmentado, inativado, com adjuvante)
GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg suspensão e emulsão para emulsão injectável.

Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (vírião fragmentado, inativado, com adjuvante)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Após a reconstituição, 1 dose (0,5 ml) contém:

Vírus influenza fragmentado inativado, contendo antígeno* equivalente a:

Estirpe tipo A/VietNam/1194/2004 (H5N1) (NIBRG-14) 3,75 microgramas**

* propagado em ovos

** hemaglutinina

O adjuvante AS03 é composto por esqualeno (10,69 miligramas), DL- α -tocoferol (11,86 miligramas) e polissorbato 80 (4,86 miligramas)

Os fracos para injectáveis da suspensão e da emulsão uma vez misturados formam um recipiente multidose. Ver secção 6.5 para o número de doses por frasco para injectáveis.

Excipientes: Contém 5 microgramas de tiomersal

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão e emulsão para emulsão injectável.

A suspensão é um líquido incolor ligeiramente opalescente.

A emulsão é um líquido esbranquiado homogéneo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Imunização activa contra o subtipo H5N1 do vírus influenza A.

Esta indicação baseia-se em dados de imunogenicidade de indivíduos saudáveis a partir dos 18 anos de idade em diante após a administração de duas doses de vacina preparada a partir de A/VietNam/1194/2004 NIBRG-14 (H5N1) (ver secção 5.1).

Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (vírião fragmentado, inativado, com adjuvante)
GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg deve ser administrado de acordo com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos a partir dos 18 anos de idade:

Uma dose de 0,5 ml administrada na data escolhida.

Deve ser administrada uma segunda dose de 0,5 ml após um intervalo de pelo menos três semanas.

Com base em informação muito limitada, os adultos com idade > 80 anos podem necessitar de uma dose dupla de Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg na data escolhida, e novamente após um intervalo de pelo menos três semanas, de modo a atingir uma resposta imunitária (ver secção 5.1).

O esquema de vacinação completo com Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg consiste em duas doses. Contudo, no caso de uma pandemia de gripe oficialmente declarada, os indivíduos anteriormente vacinados com uma ou duas doses de Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg contendo antígeno da HA derivado de um diferente *clade* do mesmo subtipo de gripe que a estirpe da gripe da pandemia podem administrar uma única dose de Pandemrix, em vez das duas doses que são necessárias em indivíduos não vacinados anteriormente.

Não existe experiência em crianças.

Para mais informações, ver secções 4.4 e 5.1.

Modo de administração

A imunização deve ser efectuada através de injeção por via intramuscular.

Se for administrada uma dose dupla, as injeções devem ser administradas em membros opostos.

4.3 Contra-indicações

História de reacção anafiláctica (i.e. ameaçadora da vida) a qualquer um dos constituintes ou dos vestígios de resíduos (ovo e proteína de galináceos, ovalbumina, formaldeído, sulfato de gentamicina e deoxicolato de sódio) desta vacina. Ver secções 4.4, 4.8 e 6.1.

Doença febril aguda grave. A imunização deve ser adiada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Recomenda-se precaução quando se administra esta vacina a indivíduos com hipersensibilidade conhecida (outra que não a reacção anafiláctica) à substância activa, a qualquer um dos excipientes, ao tiomersal e aos resíduos (ovo e proteína de galináceos, ovalbumina, formaldeído, sulfato de gentamicina e deoxicolato de sódio).

Tal como com todas as vacinas injectáveis, deve sempre dispor-se de supervisão clínica e tratamento médico adequado para utilização imediata, no caso de ocorrer um acontecimento anafiláctico raro após a administração da vacina.

Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg não deve ser administrado por via intravascular ou intradérmica em circunstância alguma.

Não existe informação sobre a administração das vacinas com o adjuvante AS03 antes ou após outros tipos de vacinas da gripe destinadas à utilização na pré-pandemia e pandemia.

A resposta dos anticorpos em doentes com imunossupressão endógena ou iatrogénica pode ser insuficiente.

Pode não ser atingida uma resposta imunitária protectora em todos os indivíduos vacinados (ver secção 5.1).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

A vacina não deve ser habitualmente administrada na mesma altura que outras vacinas. Contudo, se a administração concomitante com outras vacinas for considerada essencial, as vacinas devem ser administradas em membros diferentes. Deve assinalar-se que as reacções adversas podem ser mais intensas.

A resposta imunológica pode ser reduzida se o doente estiver a fazer tratamento imunossupressor.

Após a vacinação contra a gripe, podem ser obtidos resultados falsos-positivos em testes serológicos pelo método de ELISA para anticorpos do vírus-1 da imunodeficiência humana (VIH-1), vírus da hepatite C e, especialmente, HTLV-1. Nestes casos, o método *Western Blot* é negativo. Os resultados falso-positivos transitórios podem dever-se à produção da IgM em resposta à vacina.

4.6 Gravidez e aleitamento

Na mulher grávida não foi gerada informação com Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg ou com outra vacina contendo o adjuvante AS03.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos directos ou indirectos no que respeita à fertilidade, gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Os prestadores de cuidados de saúde necessitam de avaliar os benefícios e os potenciais riscos da administração da vacina na mulher grávida, tendo em consideração as recomendações oficiais.

Não existe informação sobre a administração de Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg durante o aleitamento. O potencial benefício para a mãe e os riscos para o lactente devem ser considerados antes da administração de Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg durante o aleitamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 “Efeitos indesejáveis” podem afectar a capacidade de conduzir ou operar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

- Ensaio clínico

Ensaio clínico avaliaram a incidência das reacções adversas listadas seguidamente, em aproximadamente 5.000 indivíduos com 18 anos de idade e acima que receberam formulações contendo pelo menos 3,75 microgramas de HA/AS03.

As reacções adversas notificadas encontram-se listadas de acordo com as seguintes frequências:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$)

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sangue e sistema linfático

Frequentes: linfadenopatia

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: insónia

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: cefaleias

Pouco frequentes: parastesia, sonolência, tonturas

Doenças gastrointestinais

Pouco frequentes: sintomas gastrointestinais (tais como diarreia, vómitos, dor abdominal, náuseas)

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: equimoses no local de injeção, aumento da sudação

Pouco frequentes: prurido, erupções cutâneas

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Muito frequentes: artralgia, mialgia

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: endurecimento, inchaço, dor e vermelhidão no local de injeção, febre, fadiga

Frequentes: calafrios, sintomas tipo gripe, reacções no local de injeção (tais como sensação de calor, prurido)

Pouco frequentes: mal-estar

- Farmacovigilância pós-comercialização

Não está disponível informação de farmacovigilância pós-comercialização após administração de Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (vírião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg.

Durante a farmacovigilância pós-comercialização das vacinas trivalentes interpandémicas, foram notificadas as seguintes reacções adversas:

Pouco frequentes:

Reacções cutâneas generalizadas, incluindo urticária

Raros:

Nevralgia, convulsões, trombocitopenia transitória

Foram notificadas reacções alérgicas, que em casos raros induziram choque.

Muito raros:

Vasculite com compromisso renal transitório

Perturbações neurológicas, tais como encefalomielite, nevrite e síndrome de Guillain Barré.

Este medicamento contém tiomersal (um composto organomercurio) como conservante e por conseguinte, é possível que possam ocorrer reacções de sensibilização (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas da gripe, código ATC: J07BB02

Resposta imunitária contra A/Vietnam/1194/2004:

Nos ensaios clínicos que avaliaram a imunogenicidade da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 realizados em indivíduos com 18-60 anos de idade, a resposta em anticorpos anti-hemaglutinina (anti-HA) foi a seguinte:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004				
	esquema aos 0, 21 dias		esquema aos 0, 6 meses		
	21 dias após 1ª dose N=925	21 dias após 2ª dose N=924	21 dias após 1ª dose N=55	7 dias após 2ª dose N=47	21 dias após 2ª dose N=48
Taxa de seroprotecção ¹	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Taxa de seroconversão ²	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Factor de seroconversão ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

¹ taxa de seroprotecção: proporção de indivíduos com título de inibição da hemaglutinação (IH) $\geq 1:40$;

² taxa de seroconversão: proporção de indivíduos que eram seronegativos antes da vacinação e que obtiveram um título protector após a vacinação $\geq 1:40$, ou que eram seropositivos antes da vacinação e que obtiveram um aumento de 4 vezes do título;

³ factor de seroconversão: rácio entre os títulos médios geométricos (GMT) após a vacinação e os GMT antes da vacinação.

Após a administração de duas doses com um intervalo de 21 dias ou de 6 meses, 96,0% dos indivíduos obtiveram um aumento de 4 vezes no título de anticorpos neutralizantes séricos e 98-100% obtiveram um título de pelo menos 1:80.

O seguimento de 50 indivíduos com 18-60 anos de idade que tinham administrado duas doses da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 ao dia 0 e 21 demonstrou que 84% estavam seroprotégidos (título IH $\geq 1:40$) ao dia 42, comparativamente com 54% ao dia 180. Foi observado um aumento de 4 vezes nos títulos de anticorpos neutralizantes sérios desde o dia 0 em 85,7% ao dia 42 e 72% ao dia 180.

Noutro ensaio clínico, realizado em 152 indivíduos > 60 anos de idade (estratificados em faixas etárias dos 61 aos 70, dos 71 aos 80 e >80 anos) que administraram uma dose única ou uma dose dupla da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) aos dias 0 e 21. Ao dia 42, a resposta em anticorpos anti-HA foi a seguinte:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004 (D42)					
	61 a 70 anos		71 a 80 anos		>80 anos	
	Dose única N=91	Dose dupla N=92	Dose única N=48	Dose dupla N=43	Dose única N=13	Dose dupla N=10
Taxa de seroprotecção ¹	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Taxa de seroconversão ²	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Factor de seroconversão ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

¹ taxa de seroprotecção: proporção de indivíduos com título de inibição da hemaglutinação (IH) $\geq 1:40$;

² taxa de seroconversão: proporção de indivíduos que eram seronegativos antes da vacinação e que obtiveram um título protector após a vacinação $\geq 1:40$, ou que eram seropositivos antes da vacinação e que obtiveram um aumento de 4 vezes do título;

³ factor de seroconversão: rácio entre os títulos médios geométricos (GMT) após a vacinação e os GMT antes da vacinação.

Apesar de ter sido obtida uma resposta imunitária adequada ao dia 42 após a administração de duas doses únicas da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), foi observada uma resposta superior após a administração de duas doses duplas da vacina.

Informação muito limitada em indivíduos seronegativos > 80 anos de idade (N=5) mostrou que nenhum dos indivíduos atingiu a seroprotecção após a administração de duas doses únicas da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Contudo, após a administração de duas doses duplas da vacina, a taxa de seroprotecção foi de 75% ao dia 42.

Ao dia 180, a taxa de seroprotecção dos indivíduos > 60 anos de idade foi de 52,9% para os que administraram duas doses únicas e de 69,5% para os que administraram duas doses duplas ao dia 0 e ao dia 21.

Adicionalmente, 44,8% e 56,1% dos indivíduos nos respectivos grupos de dose obtiveram um aumento de 4 vezes dos títulos de anticorpos neutralizantes séricos desde o dia 0 até ao dia 42 e 96,6% e 100% dos indivíduos obtiveram um título de pelo menos 1:80 ao dia 42.

Resposta imunitária de reactividade cruzada obtida com a vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

As respostas anti-HA contra a A/Indonésia/05/2005 após a administração da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 foram as seguintes:

anticorpos anti-HA	Resposta imunitária a A/Indonésia/05/2005		
	esquema aos 0, 21 dias	esquema aos 0, 6 meses	
	21 dias após 2ª dose N = 924	7 dias após 2ª dose N=47	21 após 2ª dose N=48
Taxa de seroprotecção ¹	50,2%	74,5%	83,3%
Taxa de seroconversão ²	50,2%	74,5%	83,3%
Factor de seroconversão ³	4,9	12,9	18,5

¹ taxa de seroprotecção: proporção de indivíduos com título de inibição da hemaglutinação (IH) $\geq 1:40$;

² taxa de seroconversão: proporção de indivíduos que eram seronegativos antes da vacinação e que obtiveram um título protector após a vacinação $\geq 1:40$, ou que eram seropositivos antes da vacinação e que obtiveram um aumento de 4 vezes do título;

³ factor de seroconversão: rácio entre os títulos médios geométricos (GMT) após a vacinação e os

GMT antes da vacinação.

Um aumento de 4 vezes nos títulos de anticorpos neutralizantes séricos contra A/Indonesi/5/2005 foi obtido em > 90% dos indivíduos após as duas doses, independentemente do esquema de vacinação. Após a administração das duas doses com 6 meses de intervalo, todos os indivíduos tinham títulos de pelo menos 1:80.

Num outro ensaio clínico realizado em 50 indivíduos com 18-60 anos de idade, as taxas de seroproteção em anticorpos anti-HA, 21 dias após a segunda dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 foram de 20% contra a A/Indonesi/05/2005, 35% contra a A/Anhui/01/2005 e 60% contra a A/Turkey/Turkey/1/2005.

Em 152 indivíduos > 60 anos de idade as taxas de seroproteção e seroconversão em anticorpos anti-HA contra a A/Indonesi/5/2005 ao dia 42 após duas doses da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) foram 23% e o factor de seroconversão foi de 2,7. Os títulos de anticorpos neutralizantes de pelo menos 1:40 ou de pelo menos 1:80 foram obtidos em 87% e 67%, respectivamente, dos 87 indivíduos avaliados.

Administração de uma dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesi/05/2005 após uma ou duas doses da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004

Num ensaio clínico, indivíduos dos 18-60 anos de idade administraram uma dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 ou de A/Indonesi/05/2005 seis meses após terem administrado uma ou duas doses de primo-imunização da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 ao dia 0 ou aos dias 0 e 21. As respostas anti-HA foram as seguintes:

anticorpos anti-HA	Contra a/Vietnam 21 dias após reforço com A/Vietnam N=46		Contra a A/Indonesi 21 dias após reforço com A/Indonesi N=49	
	Após uma dose de primo-imunização	Após duas doses de primo-imunização	Após uma dose de primo-imunização	Após duas doses de primo-imunização
Taxa de seroproteção ¹	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Taxa de seroconversão do reforço ²	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Factor de reforço ³	29,2	11,5	55,3	45,6

¹ taxa de seroproteção: proporção de indivíduos com título de inibição da hemaglutinação (IH) $\geq 1:40$;

² taxa de seroconversão do reforço proporção de indivíduos que eram seronegativos antes da dose de reforço e que obtiveram um título protector após a vacinação $\geq 1:40$, ou que eram seropositivos antes da dose de reforço e que obtiveram um aumento de 4 vezes do título;

³ factor de reforço: rácio entre os títulos médios geométricos (GMT) após a dose de reforço e os GMT antes da dose de reforço.

Independentemente de ter sido administrada a primo-imunização com uma ou duas doses 6 meses antes, as taxas de seroproteção contra a A/Indonesi foram >80% após uma dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 e as taxas de seroproteção contra a A/Vietnam foram > 90% após uma dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesi/05/2005. Todos os indivíduos obtiveram títulos anticorpos neutralizantes de pelo menos 1:80 contra cada uma das duas estirpes, independentemente do tipo de HA na vacina e o número de doses anteriores.

Noutro ensaio clínico, foi administrada a 39 indivíduos com 18-60 anos de idade uma dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesi/05/2005 catorze meses

após terem administrado duas doses da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1104/2004 ao dia 0 e ao dia 21. A taxa de seroprotecção contra a A/Indonésia foi de 92% vinte e um dias após a vacinação de reforço e de 69,2% ao dia 180.

Informação dos estudos não-clínicos

A capacidade para induzir protecção contra as estirpes homólogas e heterólogas da vacina foi avaliado em modelos não-clínicos usando modelos de carga (*challenge*) com furões.

Em cada experiência, quatro grupos de seis furões foram imunizados por via intramuscular com uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA derivada do H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14). Doses de 15, 5, 1,7, ou 0,6 microgramas de HA foram avaliadas em experiências de carga (*challenge*) com homólogos, e doses de 15; 7,5; 3,8 ou 1,75 microgramas de HA foram avaliadas em experiências de carga (*challenge*) com heterólogos. Os grupos controlo incluíram furões imunizados com o adjuvante isolado, vacina sem adjuvante (15 microgramas de HA) ou solução salina de tampão fosfato. Os furões foram vacinados nos dias 0 e 21 e sobrecarregados por via intratraqueal ao dia 49 com uma dose letal de H5N1/A/Vietnam/1194/04 ou de H5N1/A/Indonésia/5/05 heteróloga. Dos animais que receberam a vacina com adjuvante, 87% e 96% ficaram protegidos contra as sobrecargas dos vírus homólogo ou heterólogo letais, respectivamente. A eliminação vírica no tracto respiratório superior foi também reduzida nos animais vacinados relativamente aos controlos, sugerindo um risco reduzido de transmissão viral. No grupo controlo sem adjuvante, bem como no grupo controlo com adjuvante, todos os animais morreram ou foram sacrificados uma vez que estavam moribundos, três a quatro dias após o início da infecção.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e aguda, tolerância local, fertilidade das fêmeas, toxicidade embrio-fetal e pós-natal (até ao final do período de aleitamento).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Frasco para injectáveis da suspensão:

Polissorbato 80
Octoxinol 10
Tiomersal
Cloreto de sódio (NaCl)
Fosfato dissódico (Na₂HPO₄)
Fosfato monopotássico (KH₂PO₄)
Cloreto de potássio (KCl)
Cloreto de magnésio (MgCl₂)
Água para preparações injectáveis

Frasco para injectáveis da emulsão:

Cloreto de sódio (NaCl)
Fosfato dissódico (Na₂HPO₄)
Fosfato monopotássico (KH₂PO₄)
Cloreto de potássio (KCl)
Água para preparações injectáveis

Para adjuvantes, ver secção 2.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após reconstituição, a vacina deve ser administrada em 24 horas. A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 24 horas a 25°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uma embalagem contém:

- uma embalagem de 50 frascos para injectáveis (vidro tipo I) de 2,5 ml de suspensão (10 x 0,25 ml doses) com uma tampa (borracha de butilo).
- duas embalagens de 25 frascos para injectáveis (vidro tipo I) de 2,5 ml de suspensão (10 x 0,25 ml doses) com uma tampa (borracha de butilo).

O volume após a reconstituição de 1 frasco para injectáveis de suspensão (2,5 ml) com um frasco para injectáveis de emulsão (2,5 ml) corresponde a 10 doses de vacina (5 ml).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante)

GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg é constituído por dois recipientes:

Frasco para injectáveis A: frasco para injectáveis multidose contendo o antigénio (suspensão),

Frasco para injectáveis B: frasco para injectáveis multidose contendo o adjuvante (emulsão).

Antes da administração, os dois componentes devem ser misturados.

Instruções para a reconstituição e administração da vacina:

1. Antes da reconstituição dos dois componentes, a emulsão e a suspensão devem atingir a temperatura ambiente, ser agitadas e inspeccionadas visualmente para detecção de qualquer partícula estranha e/ou alteração do aspecto físico. Caso se verifique qualquer destas alterações, inutilizar a vacina.
2. A vacina é reconstituída retirando o conteúdo do frasco para injectáveis que contém a emulsão (Frasco para injectáveis B) através de uma seringa e adicionando-o ao frasco para injectáveis que contém a suspensão (Frasco para injectáveis A).
3. Após adição da emulsão à suspensão, a mistura deve ser bem agitada. A vacina reconstituída é uma emulsão esbranquiçada. No caso de outra alteração ser observada, inutilizar a vacina.
4. O volume da Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg (5 ml) após reconstituição corresponde a 10 doses de vacina.
5. O frasco para injectáveis deve ser agitado antes de cada administração.
6. Cada dose de vacina de 0,5 ml é retirada para uma seringa para administração.
7. A agulha usada para retirar deve ser substituída por uma agulha adequada para injeção por via intramuscular.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline Biological s.a.
rue de l'Institut 89
B – 1330 Rixensart, Bélgica.

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/478/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26/09/2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento já não autorizado

A FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância activa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica.

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

Sistema de farmacovigilância

O Titular da AIM deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, como descrito na versão V01 (datado de Junho 2006) apresentado no Modulo 1.8.1 do pedido de Autorização de Introdução no Mercado, está estabelecido e em funcionamento antes e durante a comercialização do produto.

Plano de Gestão de Risco

O Titular da AIM compromete-se a realizar os estudos e as acções de farmacovigilância adicionais detalhados no Plano de Farmacovigilância, como acordado na versão PGRv6 (datado de Março 2009) do Plano de Gestão de Risco (PGR) apresentado no Módulo 1.8.2 do pedido de Autorização de Introdução no Mercado e quaisquer actualizações subsequentes do PGR aprovado pelo CHMP.

De acordo com a norma orientadora do CHMP sobre os Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, o PGR actualizado deve ser submetido ao mesmo tempo que o próximo Relatório Periódico de Segurança (RPS).

Alem disso, deve ser submetido um PGR actualizado

- Quando são recebidas novas informações que podem ter impacto na actual Especificação de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas actividades de minimização de risco
- Nos 60 dias de se atingir um marco importante (farmacovigilância ou minimização de risco)
- A pedido da EMEA

RPSs

Submissão de RPS quando Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inativado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg é utilizado durante a pandemia de gripe:

Durante a situação de pandemia, a frequência de submissão dos relatórios periódicos de segurança especificada no Artigo 24 do Regulamento (EC) nº 726/2004 não será adequada para monitorização de segurança da vacina contra a pré-pandemia em que são esperados níveis elevados de exposição durante um curto período de tempo. Tal situação requer a rápida notificação da informação de segurança que pode ter grandes implicações na relação risco-benefício numa pandemia. A análise imediata dos dados de segurança cumulativos, à luz da extensa exposição, será crucial para as decisões regulamentares e protecção da população a ser vacinada. Adicionalmente, durante a pandemia, os recursos necessários para uma avaliação mais profunda dos Relatórios Periódicos de Segurança no formato definido no volume 9 das *Rules Governing Medicinal Product* da União Europeia podem não ser adequados para uma identificação rápida de um novo problema de segurança.

Como consequência, assim que a pandemia for declarada (fase 6 do plano global da OMS de preparação da gripe) e a vacina da pré-pandemia utilizada, o Titular da AIM deve submeter mais frequentemente os relatórios periódicos de segurança simplificados com o formato e a periodicidade definidos no "*CHMP Recommendations for the Core Risk Management Plan for Influenza Vaccines prepared from viruses with the potential to cause a pandemic and intended for use outside of the core dossier context*" (EMA/49993/2008), e nas suas actualizações subsequentes.

Libertação oficial do lote: nos termos do Artigo 114.º da Directiva 2001/83/EC, com as alterações que lhe foram introduzidas, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM CONTENDO 1 EMBALAGEM DE 50 FRASCOS PARA INJECTÁVEIS DE SUSPENSÃO E 2 EMBALAGENS DE 25 FRASCOS PARA INJECTÁVEIS DE EMULSÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inativado, com adjuvante)
GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg suspensão e emulsão para emulsão injectável
Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inativado, com adjuvante)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Após a reconstituição, 1 dose (0,5 ml) contém:

Vírus influenza fragmentado inativado, contendo antigénio equivalente a:

Estirpe tipo A/VietNam/1194/2004 (H5N1) (NIBRG-14) 3,75 microgramas*

O adjuvante AS03 é composto por esqualeno (10,69 miligramas), DL- α -tocoferol (11,86 miligramas) e polissorbato 80 (4,86 miligramas)

* hemaglutinina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Polissorbato 80
Octoxinol 10
Tiomersal
Cloreto de sódio (NaCl)
Fosfato dissódico (Na_2HPO_4)
Fosfato monopotássico (KH_2PO_4)
Cloreto de potássio (KCl)
Cloreto de magnésio (MgCl_2)
Água para preparações injectáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão e emulsão para emulsão injectável

50 frascos para injectáveis: suspensão
25 frascos para injectáveis x 2: emulsão

O volume após a reconstituição de 1 frasco para injectáveis de suspensão (2,5 ml) com 1 frasco para injectáveis de emulsão (2,5 ml) corresponde a 10 doses de vacina (5 ml)

1 dose = 0,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular
Agitar antes de usar
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Suspensão e emulsão para reconstituição antes de administração

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline Biological s.a.
rue de l'Institut 89
B – 1330 Rixensart, Bélgica.

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/478/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE 50 FRASCOS PARA INJECTÁVEIS DE SUSPENSÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inativado, com adjuvante)
GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg suspensão para emulsão injectável.
Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Vírus influenza fragmentado, inativado, contendo antigénio equivalente a estirpe tipo
A/VietNam/1194/2004 (H5N1) (NIBRG-14) 3,75 microgramas *

* hemaglutinina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Polissorbato 80
Octoxinol 10
Tiomersal
Cloreto de sódio (NaCl)
Fosfato dissódico (Na₂HPO₄)
Fosfato monopotássico (KH₂PO₄)
Cloreto de potássio (KCl)
Cloreto de magnésio (MgCl₂)
Água para preparações injectáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão para emulsão injectável
50 frascos para injectáveis: suspensão

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular
Agitar antes de usar
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Suspensão apenas para reconstituição com a emulsão antes da administração

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar de acordo com os requisitos locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline Biological s.a.
rue de l'Institut 89
B – 1330 Rixensart, Bélgica.

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/478/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE 25 FRASCOS PARA INJECTÁVEIS DE EMULSÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Emulsão para emulsão injectável de Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

O adjuvante AS03 é composto por esqualeno (10,69 miligramas), DL- α -tocoferol (11,86 miligramas) e polissorbato 80 (4,86 miligramas)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio (NaCl)
Fosfato dissódico (Na₂HPO₄)
Fosfato monopotássico (KH₂PO₄)
Cloreto de potássio (KCl)
Água para preparações injectáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Emulsão para emulsão injectável
25 frascos para injectáveis: emulsão

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular
Agitar antes de usar
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Emulsão apenas para reconstituição com a suspensão antes da administração

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar de acordo com os requisitos locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline Biological s.a.
rue de l'Institut 89
B – 1330 Rixensart, Bélgica.

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/478/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
FRASCO PARA INJECTÁVEIS DE SUSPENSÃO**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Frasco para injectáveis A
Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante)
GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg suspensão para emulsão injectável
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para reconstituição com o frasco para injectáveis B antes da administração

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:
Após reconstituição: Administrar em 24 horas e não conservar acima de 25°C
Data e hora da reconstituição:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 doses (2,5 ml)

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
FRASCO PARA INJECTÁVEIS DE EMULSÃO**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Frasco para injectáveis B
Emulsão para emulsão injectável de Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para reconstituição com o frasco para injectáveis A antes da administração

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 doses (2,5 ml).

6. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg suspensão e emulsão para emulsão injectável Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante)

Leia atentamente este folheto antes de iniciar a administração desta vacina.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Esta vacina foi-lhe receitada a si. Não deve dá-la a outros.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg e para que é utilizada
2. Antes de administrar Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg
3. Como Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg é administrada
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg
6. Outras informações

1. O que é Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg e para que é utilizada

Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg é uma vacina para administração em adultos dos a partir dos 18 anos de idade. É destinada a ser administrada antes ou durante a próxima pandemia de gripe para prevenir a gripe causada pelo tipo H5N1 do vírus.

A pandemia de gripe é um tipo de gripe que ocorre em intervalos que variam de menos de 10 anos a várias décadas. Propagando-se rapidamente pelo mundo. Os sintomas da pandemia de gripe são semelhantes aos da gripe “vulgar”, mas são geralmente mais graves.

Quando a vacina é administrada a um indivíduo, o sistema imunitário (sistema de defesa natural do organismo) irá produzir a sua própria protecção (anticorpos) contra a doença. Nenhum dos componentes da vacina pode causar gripe.

Tal como com todas as vacinas, Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg poderá não proteger totalmente todos os indivíduos que foram vacinados.

2. Antes de administrar Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg

Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg não deve ser administrada:

- se teve anteriormente uma reacção alérgica súbita ameaçadora da vida a qualquer um dos componentes de Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg (estão listados no final deste folheto informativo) ou a qualquer uma das seguintes substâncias que podem estar presentes em

- quantidades vestigiais: ovo e proteína da galinha, ovalbumina, formaldeído, sulfato de gentamicina (antibiótico) ou deoxicolato de sódio. Os sinais de uma reacção alérgica podem incluir erupções cutâneas com comichão, dificuldade em respirar e inchaço da face ou da língua.
- se tem uma infecção grave com temperaturas elevadas (acima de 38°C). Se isto se aplica, a vacinação será adiada até se sentir melhor. Uma pequena infecção, como uma constipação, não deve constituir um problema, mas o seu médico irá aconselhar se ainda pode ser vacinado com Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg.

Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg não deve ser administrada se alguma das situações anteriores se aplica a si. Se não tem a certeza, consulte o médico ou farmacêutico antes da vacina ser administrada.

Tome especial cuidado com Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg:

- se teve alguma reacção alérgica, que não uma reacção alérgica súbita ameaçadora da vida a qualquer componente da vacina, ao tiomersal, ao ovo e proteína da galinha, ovalbumina, formaldeído, sulfato de gentamicina (antibiótico) ou ao deoxicolato de sódio. (ver secção 6. Outras informações).
- se tem problemas no sistema imunitário, uma vez que a resposta à vacina pode ser diminuída.
- se tiver que fazer uma análise sanguínea para pesquisar sinais de infecção por certos vírus. Nas primeiras semanas após a vacinação com Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg os resultados destas análises podem não ser correctos. Informe o médico que prescreveu estas análises que foi vacinado recentemente com Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg.

Ao utilizar com outros medicamentos ou vacinas

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica ou se tiver feito recentemente outra vacina.

Não há informação sobre a administração de Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg na mesma altura que outras vacinas. Por conseguinte, Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg não se destina a ser administrada na mesma altura que outras vacinas. No entanto, se isto não puder ser evitado, a outra vacina será administrada no outro braço. Qualquer efeito secundário que ocorra poderá ser mais grave.

Se está a tomar algum medicamento que reduza a imunidade a infecções ou se está a fazer outro tipo de tratamento (tal como a radioterapia) que afecta o sistema imunitário, Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg pode ainda ser administrada, mas a sua resposta à vacina pode ser diminuída.

Gravidez e aleitamento

Não existe informação sobre a utilização de Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg na mulher grávida ou a amamentar. O seu médico necessita de avaliar os benefícios e os riscos potenciais da administração da vacina se estiver grávida ou a amamentar. Informe o seu médico se está/ou pode estar grávida ou se pretende vir a estar, ou se está a amamentar e siga as suas recomendações.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos mencionados na secção 4. “Efeitos secundários possíveis” podem afectar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg

O tiomersal (conservante) está presente neste produto, sendo possível a ocorrência de reacções alérgicas.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio e menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio e de potássio”.

3. Como Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg é administrada

Irá receber duas doses de Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg. A segunda dose deve ser administrada após um intervalo de pelo menos três semanas.

Se tem mais de 80 anos de idade, poderá ser-lhe administrada uma dose dupla de injeções de Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg. As primeiras duas injeções devem ser administradas na data escolhida e as outras duas injeções devem ser preferencialmente administradas 3 semanas depois.

O médico ou enfermeiro irão administrar Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg sob a forma de uma injeção no músculo da parte superior do braço. A vacina nunca deverá ser administrada numa veia ou na pele. A dose dupla de injeções será administrada em braços opostos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Os efeitos secundários listados seguidamente ocorreram nos dias ou semanas seguintes à vacinação com as vacinas administradas habitualmente todos os anos para prevenir a gripe. Estes efeitos secundários podem ocorrer com Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg.

Muito raros (estes podem ocorrer com até 1 em 10.000 doses de vacina):

- Inflamação temporária do cérebro e dos nervos originando dor, fraqueza e paralisia, que se pode propagar em todo o corpo
- Estreitamento ou bloqueio dos vasos sanguíneos com problemas renais

Raros (estes podem ocorrer com até 1 em 1.000 doses de vacina):

- Reacções alérgicas que levam a uma diminuição perigosa da pressão sanguínea que, se não for tratada, pode originar colapso, coma e morte
- Espasmos
- Sensação intensa de facadas ou de dor pulsátil ao longo de um ou mais nervos
- Contagem de plaquetas sanguíneas baixa que pode resultar em hemorragia (sangramento) ou nódos negras

Pouco frequentes (estes podem ocorrer com até 1 em 100 doses de vacina):

- Reacções cutâneas generalizadas, inclusivamente urticária (erupção da pele)

Se ocorrer algum destes efeitos secundários, contacte o médico ou farmacêutico imediatamente.

Os efeitos secundários listados seguidamente ocorreram em ensaios clínicos com Vacina contra

a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inativado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg:

Muito frequentes (estes podem ocorrer com 1 em 10 doses ou mais de vacina):

- Fadiga
- Dores de cabeça
- Dor, vermelhidão, inchaço ou inchaço duro no local de injeção
- Febre
- Músculos doridos, dor nas articulações

Frequentes (estes podem ocorrer com até 1 em 10 doses de vacina):

- Sensação de calor, comichão ou nódoas negras no local de injeção
- Aumento do suor, arrepios, sintomas tipo gripe
- Gânglios inchados no pescoço, axilas ou virilhas

Pouco frequentes (estes podem ocorrer com até 1 em 100 doses de vacina):

- Formigueiro ou dormência das mãos ou pés
- Tonturas
- Sonolência
- Insónia
- Diarreia, vômitos, dores de estômago, sensação de má disposição
- Comichão, reacções cutâneas
- Sensação de mal-estar geral

Estas reacções geralmente desaparecem em 1-2 dias sem tratamento.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. Como conservar Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inativado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Antes da reconstituição da vacina:

Não administrar a suspensão e emulsão após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não congelar.

Após reconstituição da vacina:

Após reconstituição, administre a vacina em 24 horas e não conservar acima dos 25°.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Outras informações

Qual a composição de Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inativado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg

- **Substância activa:**
Após reconstituição, uma dose (0,5 ml) contém 3,75 microgramas de hemaglutinina da seguinte estirpe do vírus influenza:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)
- **Adjuvante:**
O frasco para injectáveis da emulsão contém o “adjuvante” (AS03). Este componente contém esqualeno (10,69 miligramas) DL- α -tocoferol (11,86 miligramas) e polissorbato 80 (4,86 miligramas). O adjuvante é usado para melhorar a resposta do organismo à vacina.
- **Outros componentes:**
Os outros componentes são: polissorbato 80, octoxinol 10, tiomersal, cloreto de sódio (NaCl), fosfato dissódico (Na_2HPO_4), fosfato monopotássico (KH_2PO_4), cloreto de potássio (KCl), cloreto de magnésio (MgCl_2), água para preparações injectáveis

Qual o aspecto de Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 μg e conteúdo da embalagem

Uma embalagem de Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 μg é constituída por:

- uma embalagem contendo 50 frascos para injectáveis de 2,5 ml de suspensão (antigénio) para 10 doses
- duas embalagens contendo 25 frascos para injectáveis de 2,5 ml de emulsão (adjuvante) para 10 doses

A suspensão é um líquido incolor ligeiramente opalescente.

A emulsão é um líquido esbranquiçado homogéneo.

Antes da administração, os dois componentes devem ser misturados. A vacina reconstituída é uma emulsão esbranquiçada.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 04 59 21 81 11

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (vírião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg é constituída por dois recipientes:

Frasco para injectáveis A: frasco para injectáveis multidose contendo o antigénio (suspensão),

Frasco para injectáveis B: frasco para injectáveis multidose contendo o adjuvante (emulsão).

Antes de administração, os dois componentes devem ser misturados.

Instruções para a reconstituição e administração da vacina:

1. Antes da reconstituição dos dois componentes, a emulsão e a suspensão devem atingir a temperatura ambiente, ser agitadas e inspeccionadas visualmente para detecção de qualquer partícula estranha e/ou alteração do aspecto físico. Caso se verifique qualquer destas alterações, inutilizar a vacina.
2. A vacina é reconstituída retirando o conteúdo do frasco para injectáveis que contém a emulsão (Frasco para injectáveis B) através de uma seringa e adicionando-o ao frasco para injectáveis que contém a suspensão (Frasco para injectáveis A).
3. Após adição da emulsão à suspensão, a mistura deve ser bem agitada. A vacina reconstituída é uma emulsão esbranquiçada. No caso de outra alteração ser observada, inutilizar a vacina.
4. O volume da Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (vírião fragmentado, inactivado, com adjuvante) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg (5 ml) após reconstituição corresponde a 10 doses de vacina.
5. O frasco para injectáveis deve ser agitado antes de cada administração.
6. Cada dose de vacina de 0,5 ml é retirada para uma seringa para administração.
7. A agulha usada para retirar deve ser substituída por uma agulha adequada para injeção por via intramuscular.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.