

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prepandrix suspensão e emulsão para emulsão injetável.

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/Indonésia/05/2005 (H5N1) utilizando (PR8-IBCD-RG2) 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 injetáveis da suspensão e da emulsão uma vez misturados formam um recipiente multidose. Ver secção 6.5 para o número de doses por frasco para injetáveis.

Excipientes com efeito conhecido

A vacina contém 5 microgramas de tiomersal (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão e emulsão para emulsão injetável.

A suspensão é um líquido incolor ligeiramente opalescente.

A emulsão é um líquido leitoso e homogêneo, de cor esbranquiçada a amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Imunização ativa 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 com estirpes do subtipo H5N1 (ver secção 5.1).

Prepandrix 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 e até doze meses após a primeira dose para a eficácia máxima.

Populações especiais

Com base em informação muito limitada, os adultos com idade > 80 anos podem necessitar de uma dose dupla de Prepandrix 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 Prepandrix consiste em duas doses. Contudo, no caso de uma pandemia de gripe oficialmente declarada, os indivíduos anteriormente vacinados com uma ou duas doses de Prepandrix 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 Adjupanrix, em vez das duas doses que são necessárias em indivíduos não vacinados anteriormente.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Prepandrix em crianças com idade inferior a 3 anos e em crianças e adolescentes dos 10 aos 17 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Existe informação de segurança e imunogenicidade muito limitada disponível sobre a administração de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) e sobre a administração de metade de uma dose da vacina (isto é, 1,875 µg de HA e metade da quantidade do adjuvante AS03) aos 0 e 21 dias em crianças com 3 a 9 anos de idade. Ver secções 4.4, 4.8 e 5.1.

Modo de administração

A imunização deve ser efetuada através de injeção por via intramuscular, preferencialmente no músculo deltoide ou na região antero-lateral da coxa (dependendo da massa muscular).

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

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

História de reação anafilática (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.

A imunização deve ser adiada nos indivíduos com uma doença febril grave ou uma infeção aguda.

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 reação anafilática) à substância ativa, a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, 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 injetáveis, deve sempre dispor-se de supervisão clínica e tratamento médico adequado para utilização imediata, no caso de ocorrer um acontecimento anafilático raro após a administração da vacina.

Prepandrix não deve ser administrado por via intravascular em circunstância alguma.

Não existe informação sobre a administração de Prepandrix por via subcutânea. Por conseguinte, os prestadores de cuidados de saúde necessitam de avaliar os benefícios e os potenciais riscos da administração da vacina a indivíduos com trombocitopenia ou algum problema de coagulação em que a injeção por via intramuscular possa estar contraindicada, a menos que o potencial benefício supere o risco de hemorragias.

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 protetora em todos os indivíduos vacinados (ver secção 5.1).

Pode ocorrer síncope (desmaio) após ou mesmo antes de qualquer vacinação como uma resposta psicogénica à injeção com agulhas. Isto pode ser acompanhado por vários sinais neurológicos tais como distúrbios visuais transitórios, parestesia e movimentos tonicoclónicos dos membros durante a recuperação. É importante que estejam implementados procedimentos que evitem as lesões pelos desmaios.

Estudos epidemiológicos relativos a outra vacina contendo o adjuvante AS03 (Pandemrix H1N1, também fabricada nas mesmas instalações que Prepandrix) realizados em vários países europeus indicaram um risco aumentado de narcolepsia com ou sem cataplexia em indivíduos vacinados, comparativamente a indivíduos não vacinados. Em crianças/adolescentes (com até 20 anos de idade), estes estudos indicaram 1,4 a 8 casos adicionais por 100.000 indivíduos vacinados. A informação epidemiológica disponível em adultos com idade superior a 20 anos indicou aproximadamente 1 caso adicional por 100.000 indivíduos vacinados. Estas informações sugerem que o risco excessivo tende a diminuir com o aumento da idade da vacinação. Atualmente não existe evidência que indique que Prepandrix possa estar associado ao risco de narcolepsia.

População pediátrica

A informação clínica em crianças com idade inferior a 6 anos em que foram administradas duas doses da vacina contra a gripe zoonótica ou de preparação para a pandemia (H5N1), indica um aumento na frequência de febre (axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$) após a administração da segunda dose. Por conseguinte, é recomendado a monitorização da temperatura e medidas para baixar a febre (tais como medicação antipirética), se clinicamente necessário, em crianças pequenas (por exemplo, até aproximadamente 6 anos de idade) após a vacinação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não existem dados sobre a administração concomitante de Prepandrix com outras vacinas. Se a administração concomitante com outra vacina for considerada essencial, a imunização deve ser realizada em membros diferentes. Deve assinalar-se que as reações 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 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Atualmente, não existem dados disponíveis sobre a utilização de Prepandrix durante a gravidez.

Foi administrada uma vacina com AS03 contendo HA de H1N1v a mulheres em cada um dos trimestres da gravidez. A informação dos resultados de mais de 200.000 mulheres, que se estima que foram vacinadas durante a gravidez, é atualmente limitada. Não houve evidência de um risco aumentado de resultados adversos em mais de 100 gravidezes que foram seguidas num ensaio clínico prospetivo.

Os estudos realizados em animais com Prepandrix contendo A/Vietnam/1194/2004 não indicaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Os dados obtidos em mulheres grávidas vacinadas com as diferentes vacinas sazonais inativadas sem adjuvante não sugerem malformações nem toxicidade fetal ou neonatal.

A administração de Prepandrix pode ser ponderada na mulher grávida, se for considerado necessário, tendo em conta as recomendações oficiais.

Amamentação

Prepandrix pode ser administrado na mulher a amamentar.

Fertilidade

Não existe informação sobre a fertilidade disponível.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os ensaios clínicos avaliaram a incidência das reações adversas em aproximadamente 5.000 indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos que receberam Prepandrix contendo a estirpe A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) com pelo menos 3,75 µg de HA.

Nos adultos com 18 a 60 anos de idade, as reações adversas notificadas mais frequentemente após a vacinação foram dor no local de injeção (76,6%), dores musculares (46,8%), fadiga (43,6%), cefaleias (25,3%) e dor nas articulações (13,5%).

Nos indivíduos > 60 anos de idade, a reação adversa notificada mais frequentemente após a vacinação foi dor no local de injeção (32,6%).

Nos ensaios clínicos em que indivíduos (N=201) receberam Prepandrix contendo 3,75 µg de HA/AS03 da estirpe A/Indonésia/05/2005 (H5N1), o tipos e a frequência das reações adversas foram comparáveis com os notificados seguidamente.

Lista de reações adversas

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

As frequências são notificadas como:

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, vômitos, dor abdominal, náuseas)

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: equimoses no local de injeção, aumento da sudação
Pouco frequentes: prurido, erupções cutâneas

Afeções 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, reações no local de injeção (tais como sensação de calor, prurido)
Pouco frequentes: mal-estar

Não está disponível informação de farmacovigilância pós-comercialização após administração de Prepandrix.

Durante a experiência pós-comercialização com vacinas com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/California/7/2009 (H1N1) foram notificadas as seguintes reações adversas:

Doenças do sistema imunitário

Anafilaxia, reações alérgicas

Doenças do sistema nervoso

Convulsões febris

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Angioedema, reações cutâneas generalizadas, urticária

Adicionalmente, durante a farmacovigilância pós-comercialização das vacinas trivalentes interpandêmicas, foram notificadas as seguintes reações adversas:

Raros:

Nevralgia, trombocitopenia transitória

Muito raros:

Vasculite com compromisso renal transitório
Perturbações neurológicas, tais como encefalomielite, nevrite e síndrome de Guillain Barré.

População pediátrica

Um ensaio clínico (D-H5N1-009) avaliou a reactogenicidade em crianças dos 3 aos 5 e dos 6 aos 9 anos de idade que administraram duas doses de adulto (isto é, 0,5 ml) ou duas metades da dose de adulto (isto é, 0,25 ml) (com um intervalo de 21 dias) de vacina de preparação para a pandemia (H5N1 A/Vietnam/1194/2004 produzida em Dresden, Alemanha).

Após cada dose, foi observada uma diferença na frequência das reações adversas locais e gerais solicitadas, entre a metade da dose de adulto e a dose de adulto. A administração de uma segunda metade da dose de adulto ou de uma dose de adulto não aumentou a reactogenicidade, exceto para as taxas de sintomas gerais que foram superiores após a segunda dose, particularmente para a taxa de febre nas crianças < 6 anos de idade. A frequência por dose das reações adversas foi a seguinte:

Reações adversas	3-5 anos	6-9 anos
------------------	----------	----------

	Metade da dose	Dose completa	Metade da dose	Dose completa
Endurecimento	9,9%	18,6%	12,0%	12,2%
Dor	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%
Vermelhidão	10,9%	19,6%	13,0%	6,1%
Inchaço	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
Febre (>38°C)	4,0%	11,3%	2,0%	17,3%
Febre (>39°C)				
- frequência por dose	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- frequência por indivíduo	3,9%	10,2%	0%	14,3%
Sonolência	7,9%	13,4%	ND	ND
Irritabilidade	7,9%	18,6%	ND	ND
Perda de apetite	6,9%	16,5%	ND	ND
Calafrios	1,0%	12,4%	4,0%	14,3%

ND= não disponível

Noutros ensaios clínicos em que Prepandrix foi administrado a crianças dos 6 meses aos 17 anos de idade foi observado aumento da frequência de alguns efeitos secundários (incluindo dor no local da injeção, vermelhidão e febre) após a segunda dose em crianças com idade inferior a 6 anos.

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas da gripe, código ATC: J07BB02

Efeitos farmacodinâmicos

Resposta imunitária contra A/Indonésia/05/2005 (H5N1)

Num ensaio clínico (Q-Pan-H5N1-001) em que foram administradas duas doses da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonésia/05/2005, aos 0 e 21 dias, a 140 indivíduos com 18-60 anos de idade, a resposta em anticorpos anti-HA foi a seguinte:

Anticorpos anti-HA	Resposta imunitária a A/Indonésia/05/2005		
	Dia 21 N=140	Dia 42 N=140	Dia 180 N=138
Taxa de seroproteção ¹	45,7%	96,4%	49,3%
Taxa de seroconversão ²	45,7%	96,4%	48,6%
Fator de seroconversão ³	4,7	95,3	5,2

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

² taxa de seroconversão: proporção de indivíduos que eram seronegativos antes da vacinação e que obtiveram um título protetor após a vacinação ≥1:40, ou que eram seropositivos antes da vacinação e

que obtiveram um aumento de 4 vezes do título;

³ fator 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 foi observado em 79,2% dos indivíduos vinte e um dias após a primeira dose, em 95,8% vinte e um dias após a segunda dose e em 87,5% seis meses após a segunda dose.

Num segundo ensaio clínico, 49 indivíduos dos 18-60 anos de idade receberam duas doses da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonésia/05/2005 ao dia 0 e 21. Ao dia 42, a taxa de seroconversão de anticorpos anti-HA foi de 98%, todos os indivíduos estavam seroprotetidos e o fator de seroconversão foi de 88,6%. Adicionalmente, todos os indivíduos apresentavam títulos de anticorpos neutralizantes de pelo menos 1:80.

Administração de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

População pediátrica

Num ensaio clínico (D-Pan-H5N1-009), foram administradas a crianças dos 3 aos 5 e dos 6 aos 9 anos de idade duas doses de dose completa (0,5 ml) ou de metade da dose (0,25 ml) de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) aos 0 e 21 dias. Ao dia 42, a resposta em anticorpos anti-HA foi a seguinte:

Anticorpo anti-HA	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004			
	3 a 5 anos		6 a 9 anos	
	Metade da dose N=49	Dose completa N=44	Metade da dose N=43	Dose completa N=43
Taxa de seroproteção ¹	95,9%	100%	100%	100%
Taxa de seroconversão ²	95,9%	100%	100%	100%
Fator de seroconversão ³	78,5	191,3	108,1	176,7

¹ taxa de seroproteção: 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 protetor após a vacinação $\geq 1:40$, ou que eram seropositivos antes da vacinação e que obtiveram um aumento de 4 vezes do título;

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

A relevância clínica do título de inibição da hemaglutinação (IH) $\geq 1:40$ em crianças é desconhecida.

Os indivíduos do estudo D-Pan-H5N1-009 tiveram um seguimento para a persistência da resposta imunitária. As taxas de seroproteção aos 6, 12 e 24 meses após a vacinação foram as seguintes:

Anticorpo anti-HA	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004					
	3-5 anos					
	6 meses após a vacinação		12 meses após a vacinação		24 meses após a vacinação	
	Metade da dose (N=50)	Dose completa (N=29)	Metade da dose (N=47)	Dose completa (N=27)	Metade da dose (N=27)	Dose completa (N=26)
Taxa de seroproteção ¹	56,0%	82,8%	38,3%	48,1%	38,3%	73,1%

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

Anticorpo anti-HA	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004					
	6-9 anos					
	6 meses após a vacinação		12 meses após a vacinação		24 meses após a vacinação	
	Metade da dose (N=44)	Dose completa (N=41)	Metade da dose (N=37)	Dose completa (N=35)	Metade da dose (N=37)	Dose completa (N=34)
Taxa de seroproteção ¹	63,6%	78,0%	24,3%	62,9%	24,3%	67,6%

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

Ao dia 42 e após 6, 12 e 24 meses, as respostas em anticorpos neutralizantes foram as seguintes:

Anticorpos neutralizantes séricos	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004					
	3-5 anos					
	21 dias após a 2ª dose		6 meses após a vacinação	12 meses após a vacinação	24 meses após a vacinação	
	Metade da dose N=47	Dose completa N=42	Metade da dose N=49	Metade da dose N=47	Metade da dose N=47	
GMT ¹	1044,4	4578,3	781,2	238,9	302,5	
Taxa de seroconversão ²	95,6%	97,4%	87,2%	82,2%	80,0%	
$\geq 1:80$ ³	100%	100%	100%	93,6%	95,7%	

¹ Título médio geométrico

² aumento de 4 vezes no título de anticorpos neutralizantes séricos

³ % de indivíduos que obtiveram um título de anticorpos neutralizantes séricos de pelo menos 1:80

Anticorpos neutralizantes séricos	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004					
	6-9 anos					
	21 dias após a 2ª dose		6 meses após a vacinação	12 meses após a vacinação	24 meses após a vacinação	
	Metade da dose N=42	Dose completa N=42	Metade da dose N=40	Metade da dose N=36	Metade da dose N=38	
GMT ¹	155,1	3032,5	756,1	179,4	234,5	
Taxa de seroconversão ²	100%	100%	95,0%	67,6%	63,9%	
$\geq 1:80$ ³	100%	100%	100%	86,1%	97,4%	

¹ Título médio geométrico

² aumento de 4 vezes no título de anticorpos neutralizantes séricos

³ % de indivíduos que obtiveram um título de anticorpos neutralizantes séricos de pelo menos 1:80

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Prepandrix em um ou mais sub-grupos da população pediátrica na infecção da gripe causada por uma estirpe da gripe incluída na vacina ou relacionada com uma estirpe incluída na vacina. (ver 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Resposta imunitária de reatividade cruzada obtida com a vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonésia/05/2005 (H5N1):

Após a administração de duas doses da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonésia/05/2005, aos dias 0 e 21, a 140 indivíduos com 18-60 anos de idade, a resposta em anticorpos anti-HA a A/Vietnam/1194/2004 foi a seguinte:

anticorpos anti-HA	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004	
	Dia 21 N=140	Dia 42 N=140
Taxa de seroproteção ¹	15%	59,3%
Taxa de seroconversão ²	12,1%	56,4%
Fator de seroconversão ³	1,7	6,1

¹ taxa de seroproteção: 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 protetor após a vacinação $\geq 1:40$, ou que eram seropositivos antes da vacinação e que obtiveram um aumento de 4 vezes do título;

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

Ao dia 180, a taxa de seroproteção foi de 13%.

Um aumento de 4 vezes nos títulos de anticorpos neutralizantes séricos contra a A/Vietnam foi obtido em 49% dos indivíduos vinte e um dias após a primeira dose, em 67,3% vinte e um dias após a segunda dose e em 44,9% seis meses após a segunda dose.

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

Nos indivíduos dos 3 aos 5 e dos 6 aos 9 anos de idade que receberam duas doses de dose completa ou de metade da dose de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), a resposta em anticorpos contra A/Indonésia/5/2005 ao dia 42 foi a seguinte:

anticorpos anti-HA	Resposta imunitária a A/Indonésia/5/2005			
	3 aos 5 anos		6 aos 9 anos	
	Metade da dose N=49	Dose completa N=44	Metade da dose N=43	Dose completa N=43
Taxa de seroproteção ¹	71,4%	95,5%	74,4%	79,1%
Taxa de seroconversão ²	71,4%	95,5%	74,4%	79,1%
Fator de seroconversão ³	10,7	33,6	12,2	18,5

¹ taxa de seroproteção: 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 protetor após a vacinação $\geq 1:40$, ou que eram seropositivos antes da vacinação e que obtiveram um aumento de 4 vezes do título;

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

Os indivíduos do estudo D-Pan-H5N1-009 tiveram um seguimento para a persistência da resposta imunitária. As taxas de seroproteção aos 6, 12 e 24 meses após a vacinação foram as seguintes:

anticorpos anti-HA	Resposta imunitária a A/Indonésia/5/2005					
	3 aos 5 anos					
	Mês 6		Mês 12		Mês 24	
	Metade da dose N=49	Dose completa N=27	Metade da dose N=47	Dose completa N=27	Metade da dose N=47	Dose completa N=26
Taxa de seroproteção ¹	6,1%	70,4%	36,2%	44,4%	10,6%	53,8%

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

anticorpos anti-HA	Resposta imunitária a A/Indonesiã/5/2005					
	6 aos 9 anos					
	Mês 6		Mês 12		Mês 24	
	Metade da dose N=42	Dose completa N=34	Metade da dose N=36	Dose completa N=35	Metade da dose N=37	Dose completa N=34
Taxa de seroproteção ¹	4,8%	64,7%	19,4%	42,9%	10,8%	29,4%

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

Além disso, no grupo das crianças que receberam metade da dose da vacina, a taxa de indivíduos com títulos de anticorpos neutralizantes acima de 1:80 permaneceu elevada até 24 meses após a primeira dose. As respostas em anticorpos neutralizantes foram as seguintes:

Anticorpos neutralizantes séricos	Resposta imunitária a A/Indonesiã/5/2005							
	3 aos 5 anos				6 aos 9 anos			
	Dia 42 N=46	Mês 6 N=48	Mês 12 N=47	Mês 24 N=47	Dia 42 N=42	Mês 6 N=40	Mês 12 N=35	Mês 24 N=38
GMT ¹	331,4	242,1	177,7	188,5	412,1	208,4	128,1	146,0
Taxa de seroconversão ²	95,6%	93,0%	97,9%	97,9%	97,2%	97,3%	94,4%	97,4%
$\geq 1:80$ ³	75,6%	72,1%	85,1%	80,9%	88,9%	70,3%	86,1%	81,6%

¹ Título médio geométrico

² % de indivíduos com títulos $\geq 1:28$

³ % de indivíduos que obtiveram um título de anticorpos neutralizantes séricos de pelo menos 1:80

Esquemas de vacinação alternativos

No ensaio clínico D-H5N1-012 foi investigado um intervalo alargado entre as doses, tendo sido administradas a um grupo de indivíduos dos 18-60 anos de idade duas doses de Prepandrix contendo a estirpe A/Vietnam/1194/2004 com um intervalo de 6 meses ou 12 meses entre as doses. Vinte e um dias após a segunda dose, a taxa de seroproteção e a taxa de resposta da vacina contra A/Vietnam/1194/2004 nos indivíduos que receberam a vacina com 6 meses de intervalo foram de 89,6% e 95,7%, respetivamente. Vinte e um dias após a segunda dose, a taxa de seroproteção e a taxa de resposta da vacina nos indivíduos que receberam a vacina com 12 meses de intervalo foram de 92,0% e 100%, respetivamente.

Neste ensaio clínico foi também observada a resposta imunitária de reatividade cruzada contra A/Indonesiã/5/2005. Vinte e um dias após a segunda dose, a taxa de seroproteção e a taxa de resposta da vacina nos indivíduos que receberam a vacina com 6 meses de intervalo foram de 83,3% e 100%, respetivamente. Vinte e um dias após a segunda dose, a taxa de seroproteção e a taxa de resposta da vacina nos indivíduos que receberam a vacina com 12 meses de intervalo foram de 84,0% e 100%, respetivamente.

Administração de uma dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesiã/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 (D-Pan-H5N1-012), 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/Indonesiã/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/Indonesiia 21 dias após reforço com A/Indonesiia 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%
Fator 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 protetor 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 fator 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/Indonesiia 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/Indonesiia/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 (D-Pan-H5N1-015), 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/Indonesiia/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/1194/2004, ao dia 0 e ao dia 21. A taxa de seroproteção contra a A/Indonesiia foi de 92% vinte e um dias após a vacinação de reforço e de 69,2% ao dia 180.

Noutro ensaio clínico (D-Pan-H5N1-038) foi administrada a 387 indivíduos com 18-60 anos de idade 1 dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesiia/05/2005, 36 meses após terem administrado duas doses de A/Vietnam/1194/2004. A taxa de seroproteção, taxa de seroconversão do reforço e fator de reforço contra A/Indonesiia/05/2005, 21 dias após a vacinação de reforço foi de 100%, 99,7% e 123,8, respetivamente.

Outra informação

As respostas em anticorpos neutralizantes e anti-HA a A/Indonesiia/05/2005 obtida com a vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada da mesma estirpe demonstraram ser comparáveis com a resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004 obtida com a vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada desta mesma estirpe. Por conseguinte, a informação gerada com a vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 é considerada relevante para a utilização da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesiia/05/2005.

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 (H5N1) 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 (D-Pan-H5N1-002)		Esquema aos 0, 6 meses (D-Pan-H5N1-012)		
	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 seroproteção 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%
Fator de seroconversão ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

¹ taxa de seroproteção: 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 protetor após a vacinação $\geq 1:40$, ou que eram seropositivos antes da vacinação e que obtiveram um aumento de 4 vezes do título;

³ fator 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.

Os indivíduos do estudo D-Pan-H5N1-002 tiveram um seguimento para a persistência da resposta imunitária. As taxas de seroproteção aos 6, 12, 24 e 36 meses após a primeira dose foram as seguintes:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004			
	6 meses após a 1ª dose N=256	12 meses após a 1ª dose N=559	24 meses após a 1ª dose N=411	36 meses após a 1ª dose N=387
Taxa de seroproteção ¹	40,2%	23,4%	16,3%	16,3%

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

Noutro ensaio clínico (D-Pan-H5N1-010), realizado em 297 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 seroproteção 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%
Fator de seroconversão ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

¹ taxa de seroproteção: 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 protetor após a vacinação $\geq 1:40$, ou que eram seropositivos antes da vacinação e que obtiveram um aumento de 4 vezes do título;

³ fator 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 seroproteção 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 seroproteção foi de 75% ao dia 42.

Os indivíduos do estudo D-Pan-H5N1-010 tiveram um seguimento para a persistência da resposta imunitária. As taxas de seroproteção aos 6, 12 e 24 meses após a vacinação foram as seguintes:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004					
	6 meses após a vacinação		12 meses após a vacinação		24 meses após a vacinação	
	Dose única (N=140)	Dose dupla (N=131)	Dose única (N=86)	Dose dupla (N=81)	Dose única (N=86)	Dose dupla (N=81)
Taxa de seroproteção ¹	52,9%	69,5%	45,3%	44,4%	37,2%	30,9%

¹ taxa de seroproteção: proporção de indivíduos com título de inibição da hemaglutinação (IH) ≥1:40

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.

Doze e vinte e quatro meses após a vacinação, os títulos em anticorpos neutralizantes foram os seguintes:

Anticorpos neutralizantes séricos	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004			
	12 meses após a vacinação		24 meses após a vacinação	
	Dose única N=51	Dose dupla N=54	Dose única N=49	Dose dupla N=54
GMT ¹	274,8	272,0	391,0	382,8
Taxa de seroconversão ²	27,5%	27,8%	36,7%	40,7%
≥1:80 ³	82,4%	90,7%	91,8%	100%

¹ Título médio geométrico

² aumento de 4 vezes no título de anticorpos neutralizantes séricos

³ % de indivíduos que obtiveram um título de anticorpos neutralizantes séricos de pelo menos 1:80

Informação dos estudos não-clínicos

A capacidade para induzir proteção 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, respetivamente. A eliminação vírica no trato 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 infeção.

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). Os estudos de toxicidade reprodutiva foram realizados com Prepandrix contendo a A/Vietnam/1194/2004.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Frasco para injetáveis da suspensão:

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 injetáveis

Frasco para injetáveis da emulsão:

Cloreto de sódio (NaCl)

Fosfato dissódico (Na_2HPO_4)

Fosfato monopotássico (KH_2PO_4)

Cloreto de potássio (KCl)

Água para preparações injetáveis

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

5 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.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uma embalagem contém:

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

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

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Prepandrix é constituído por dois recipientes:

Suspensão: frasco para injetáveis multidose contendo o antigénio,

Emulsão: frasco para injetáveis multidose contendo o adjuvante.

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 (adjuvante) e a suspensão (antigénio) devem atingir a temperatura ambiente (deixar pelo menos 15 minutos); cada frasco para injetáveis deve ser agitado e inspecionado visualmente para deteção de qualquer partícula estranha e/ou alteração do aspeto físico. Caso se verifique qualquer destas alterações (incluindo a presença de partículas de borracha da tampa), inutilizar a vacina.
2. A vacina é reconstituída retirando todo o conteúdo do frasco para injetáveis que contém o adjuvante através de uma seringa de 5 ml e adicionando-o ao frasco para injetáveis que contém o antigénio. Recomenda-se que seja colocada na seringa uma agulha de 23-G. No entanto, caso este tamanho de agulha não esteja disponível, pode ser utilizada uma agulha de 21-G. O frasco para injetáveis com o adjuvante deve ser mantido na posição invertida para facilitar a retirada de todo o conteúdo.
3. Após adição do adjuvante ao antigénio, a mistura deve ser bem agitada. A vacina reconstituída é uma emulsão líquida leitosa e homogénea de cor esbranquiçada a amarelada. No caso de outra alteração ser observada, inutilizar a vacina.
4. O volume do frasco para injetáveis de Prepandrix após reconstituição é pelo menos de 5 ml. A vacina deve ser administrada de acordo com as recomendações posológicas (ver secção 4.2).
5. O frasco para injetáveis deve ser agitado antes de cada administração e inspecionado visualmente para deteção de qualquer partícula estranha e/ou alteração do aspeto físico. Caso se verifique qualquer destas alterações (incluindo a presença de partículas de borracha da tampa), inutilizar a vacina.
6. Cada dose de vacina de 0,5 ml é retirada para uma seringa para injeção de 1 ml e administrada por via intramuscular. Recomenda-se que seja colocada na seringa uma agulha de gauge não superior a 23-G.
7. Após a reconstituição, administrar a vacina em 24 horas. A vacina reconstituída pode ser conservada no frigorífico (2°C-8°C) ou à temperatura ambiente, não ultrapassando 25°C. Se a vacina reconstituída for conservada no frigorífico, deve atingir a temperatura ambiente (deixar pelo menos 15 minutos) antes de cada dose ser retirada.

Qualquer medicamento não utilizado ou 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/1/08/453/002

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

Data da primeira autorização: 14 de maio de 2008

Data da última renovação: 28 de novembro de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E
FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa 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 OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E
UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

- **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/EC, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

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

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prepandrix suspensão e emulsão para emulsão injetável
Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inativado, com adjuvante)

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

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

Vírus influenza fragmentado inativado, contendo antigénio equivalente a:

Estirpe tipo A/Indonésia/05/2005 (H5N1) utilizando (PR8-IBCD-RG2)3,75 microgramas*

O adjuvante AS03 é composto por esqualeno, DL- α -tocoferol e polissorbato 80

* 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 injetáveis

4. FORMA FARMACÉUTICA E CONTEÚDO

Suspensão e emulsão para emulsão injetável

50 frascos para injetáveis: suspensão (antigénio)

50 frascos para injetáveis: emulsão (adjuvante)

O volume após a reconstituição de 1 frasco para injetáveis de suspensão (2,5 ml) com 1 frasco para injetáveis de emulsão (2,5 ml) corresponde a **10 doses** de 0,5 ml de vacina

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 DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance 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

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/1/08/453/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM DE 50 FRASCOS PARA INJETÁVEIS DE SUSPENSÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Suspensão para emulsão injetável para Prepandrix
Vacina contra a pré-pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inativado, com adjuvante)

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

Vírus influenza fragmentado, inativado, contendo antigénio* equivalente a estirpe tipo

3,75 microgramas de hemaglutinina/dose

*Antigénio: estirpe tipo A/Indonésia/05/2005 (H5N1) utilizando (PR8-IBCD-RG2)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

Polissorbato 80

Octoxinol 10

Tiomersal

Cloreto de sódio

Fosfato dissódico

Fosfato monopotássico

Cloreto de potássio

Cloreto de magnésio

Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão de antigénio injetável

50 frascos para injetáveis: suspensão

2,5 ml por frasco para injetáveis

Após reconstituição com a emulsão de adjuvante: **10 doses** de 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 DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Suspensão apenas para reconstituição com a emulsão de adjuvante 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

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

GSK Biologicals, Rixensart - Bélgica

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

EU/1/08/453/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

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

Emulsão para emulsão injetável de Prepandrix

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)Conteúdo: 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**

Excipientes:

Cloreto de sódio

Fosfato dissódico

Fosfato monopotássico

Cloreto de potássio

Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Emulsão de adjuvante injetável

25 frascos para injetáveis: emulsão

2,5 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 DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Emulsão apenas para reconstituição com a suspensão de antígeno 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

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

GSK Biologicals, Rixensart - Bélgica

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

EU/1/08/453/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

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 INJETÁVEIS DE SUSPENSÃO**

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

Suspensão de antigénio para Prepandrix

Estirpe tipo A/Indonésia/05/2005 (H5N1) utilizando (PR8-IBCD-RG2)
I.M.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Reconstituir com a emulsão de adjuvante antes de administrar

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

2,5 ml

Após reconstituição com a emulsão de adjuvante: 10 doses de 0,5 ml

6. OUTRAS

Conservar (2°C-8°C), não congelar, proteger da luz

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

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

Emulsão de adjuvante para Prepandrix
I.M.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Reconstituir com a suspensão de Antigénio antes de administrar

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2,5 ml

6. OUTRAS

Conservar (2°C-8°C), não congelar, proteger da luz

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Prepandrix suspensão e emulsão para emulsão injetável

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

Leia com atenção todo este folheto antes começar a administração desta vacina, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Esta vacina foi receitada apenas para si. Não deve dá-la a outros
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Prepandrix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Prepandrix lhe ser administrado
3. Como Prepandrix é administrado
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Prepandrix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Prepandrix e para que é utilizado

O que é Prepandrix e para que é utilizado

Prepandrix é uma vacina para administração em adultos 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 sinais (sintomas) da pandemia de gripe são semelhantes aos da gripe “vulgar”, mas podem ser mais graves.

Como funciona Prepandrix

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

Tal como com todas as vacinas, Prepandrix poderá não proteger totalmente todos os indivíduos que foram vacinados.

2. O que precisa de saber antes de Prepandrix lhe ser administrado

Prepandrix não deve ser administrado:

- se teve anteriormente uma reação alérgica súbita ameaçadora da vida a qualquer um dos componentes desta vacina (indicados na secção 6) ou a qualquer outro componente que possa estar presente em quantidades muito pequenas, tais como: ovo e proteína da galinha, ovalbumina, formaldeído, sulfato de gentamicina (antibiótico) ou deoxicolato de sódio. Os sinais de uma reação alérgica podem incluir erupções na pele com comichão, dificuldade em respirar e inchaço da face ou da língua.
- se tem uma infeção grave com temperatura elevada (acima de 38°C). Se isto se aplica, a vacinação será adiada até se sentir melhor. Uma pequena infeção, como uma constipação, não deve constituir um problema, mas o seu médico irá aconselhar se ainda pode ser vacinado com Prepandrix.

Prepandrix não deve ser administrado se alguma das situações anteriores se aplica a si.

Se não tem a certeza, consulte o médico ou enfermeiro antes da vacina ser administrada.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro, antes de Prepandrix lhe ser administrado:

- se teve alguma reação alérgica, que não uma reação alérgica súbita ameaçadora da vida a qualquer componente desta vacina (indicados na secção 6.) ou ao tiomersal, ao ovo e proteína da galinha, ovalbumina, formaldeído, sulfato de gentamicina (antibiótico) ou ao deoxicolato de sódio.
- 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 infeção por certos vírus. Nas primeiras semanas após a vacinação com Prepandrix os resultados destas análises podem não ser corretos. Informe o médico que prescreveu estas análises que foi vacinado recentemente com Prepandrix.
- se tem algum problema de coagulação ou se faz nódoas negras com facilidade.

Podem ocorrer desmaios após ou mesmo antes de qualquer injeção com agulhas. Assim, informe o seu médico ou enfermeiro se já desmaiou com uma injeção anterior.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou enfermeiro antes de Prepandrix lhe ser administrado. Isto porque a vacinação pode não ser recomendada ou pode ter de ser adiada.

Crianças

Se a vacina for administrada à sua criança, deve estar consciente que os efeitos secundários podem ser mais intensos após a segunda dose, especialmente a febre acima de 38°C. Assim, após cada dose é recomendado a monitorização da temperatura e medidas para baixar a temperatura (tais como, dar paracetamol ou outros medicamentos para baixar a febre).

Outros medicamentos e Prepandrix

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos ou se tiver feito recentemente outra vacina.

Em particular, informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a fazer algum tratamento (como tratamentos com corticosteróides ou quimioterapia para o cancro) que afete o sistema imunitário. Prepandrix poderá ainda assim ser administrado mas a sua resposta à vacina poderá ser fraca.

Prepandrix não se destina a ser administrado na mesma altura que algumas outras vacinas. No entanto, se tal tiver de acontecer, a outra vacina será administrada no outro braço. Qualquer efeito secundário que ocorra poderá ser mais grave.

Gravidez e aleitamento

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes desta vacina lhe ser administrada.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos mencionados na secção 4. “Efeitos secundários possíveis” podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar instrumentos ou utilizar máquinas. É melhor verificar de que forma Prepandrix o(a) afeta antes de experimentar realizar estas atividades.

Prepandrix contém tiomersal

Prepandrix contém tiomersal como conservante e é possível que possa manifestar uma reação alérgica. Informe o seu médico se tiver alguma alergia conhecida.

Prepandrix contém sódio e potássio

Prepandrix contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio e menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose. É praticamente “isento de sódio e de potássio”.

3. Como Prepandrix é administrado

- A partir dos 18 anos de idade: irão ser-lhe administradas duas doses de Prepandrix. A segunda dose deve ser administrada após um intervalo de pelo menos três semanas e até doze meses após a primeira dose.
- A partir dos 80 anos de idade: poderão ser-lhe administradas duas doses duplas de injeções de Prepandrix. As primeiras duas injeções devem ser administradas na data escolhida e as outras duas injeções devem ser preferencialmente administradas 3 semanas depois.

Utilização em crianças

Num ensaio clínico, foram administradas duas doses de adulto (0,5 ml) ou duas metades da dose de adulto (0,25 ml) de uma vacina semelhante contendo A/Vietnam/1194/2004 a crianças dos 3 aos 9 anos de idade. O seu médico irá decidir a dose apropriada para a criança.

O seu médico ou enfermeiro irão administrar-lhe Prepandrix.

- Prepandrix será administrado sob a forma de uma injeção no músculo.
- Normalmente, será na parte superior do braço.
- A dose dupla de injeções será administrada em braços opostos.

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

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, esta vacina pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações alérgicas

Reações alérgicas que podem causar uma tensão arterial perigosamente baixa. Se este efeito não for tratado, poderá levar ao choque. Os seus médicos sabem que isto pode acontecer e terão tratamento de emergência disponível para utilizar nestes casos.

Outros efeitos secundários:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- Sensação de cansaço
- Dores de cabeça
- Dor, vermelhidão, inchaço ou nódulo duro no local onde a injeção foi administrada
- Febre
- Músculos doridos, dor nas articulações

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

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

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- Formigueiro ou dormência das mãos ou pés
- Sentir-se com tonturas
- Sonolência
- Insónia

- Diarreia, vômitos, dores de estômago, sentir-se enjoado
- Comichão, erupções na pele
- Sensação de mal-estar geral

Efeitos secundários adicionais em crianças

Num ensaio clínico, foram administradas duas doses de adulto (0,5 ml) ou duas metades da dose de adulto (0,25 ml) de uma vacina semelhante contendo A/Vietnam/1194/2004 a crianças dos 3 aos 9 anos de idade. A frequência dos efeitos secundários foi inferior no grupo de crianças que receberam metade da dose de adulto. Não ocorreu um aumento após a segunda dose quer a criança tenha administrado metade da dose de adulto ou a dose de adulto, exceto para alguns efeitos secundários que foram superiores após a segunda dose, particularmente para as taxas de febre em crianças com idade inferior a 6 anos.

Noutros ensaios clínicos, em que foi administrado a crianças dos 6 meses aos 17 anos de idade Prepandrix, foram observados aumentos da frequência de alguns efeitos secundários (incluindo dor no local da injeção, vermelhidão e febre) após a segunda dose em crianças com idade inferior a 6 anos.

Os efeitos secundários listados seguidamente ocorreram com vacinas com ASO3 contra o H1N1. Também podem ocorrer com Prepandrix. Se ocorrer algum dos efeitos secundários indicados a seguir, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro:

- Reações alérgicas que levam a uma tensão arterial perigosamente baixa. Se não for tratada, pode originar choque. Os médicos sabem que isto pode acontecer e terão tratamento de emergência disponível para utilizar nestes casos.
- Ataques convulsivos (convulsões)
- Reações cutâneas (da pele) generalizadas, incluindo urticária

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 também ocorrer com Prepandrix. Se ocorrer algum dos efeitos secundários indicados a seguir, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro:

Muito raros: podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas

- Problemas com o cérebro e os nervos tais como inflamação do sistema nervoso central (encefalomielite), inflamação dos nervos (nevrite) ou um tipo de paralisia conhecida como síndrome de Guillain-Barré
- Inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite). Isto pode causar erupções na pele, dor nas articulações e problemas nos rins

Raros: podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas

- Sensação intensa de facadas ou de dor pulsátil ao longo de um ou mais nervos
- Baixa contagem de plaquetas no sangue que pode resultar em hemorragia (sangramento) ou nódos negros

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Prepandrix

Manter esta vacina fora da vista e do alcance 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°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Prepandrix

- **Substância ativa:**

Vírus influenza fragmentado inativado, contendo antigénio* equivalente a:

Estirpe tipo A/Indonésia/05/2005 (H5N1) utilizando (PR8-IB/CDC-RG2) 3,75 microgramas** por dose de 0,5 ml

*propagado em ovos

**expresso em microgramas de hemaglutinina

- **Adjuvante:**

A vacina contém o “adjuvante” AS03. Este adjuvante 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, fosfato dissódico, fosfato monopotássico, cloreto de potássio, cloreto de magnésio, água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Prepandrix e conteúdo da embalagem

A suspensão é um líquido incolor ligeiramente opalescente.

A emulsão é um líquido leitoso e homogéneo, de cor esbranquiçada a amarelada.

Antes da administração da vacina, os dois componentes devem ser misturados. A vacina reconstituída é uma emulsão líquida leitosa e homogénea, de cor esbranquiçada a amarelada.

Uma embalagem de Prepandrix é constituída por:

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

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 esta vacina, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)10 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Nr: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

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

Prepandrix é constituído por dois recipientes:

Suspensão: frasco para injetáveis multidose contendo o antigénio,

Emulsão: frasco para injetáveis multidose contendo o adjuvante.

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 (adjuvante) e a suspensão (antigénio) devem atingir a temperatura ambiente (deixar pelo menos 15 minutos); cada frasco para injetáveis deve ser agitado e inspecionado visualmente para deteção de qualquer partícula estranha e/ou alteração do aspeto físico. Caso se verifique qualquer destas alterações (incluindo a presença de partículas de borracha da tampa), inutilizar a vacina.
2. A vacina é reconstituída retirando todo o conteúdo do frasco para injetáveis que contém o adjuvante através de uma seringa de 5 ml e adicionando-o ao frasco para injetáveis que contém o antigénio. Recomenda-se que seja colocada na seringa uma agulha de 23-G. No entanto, caso este tamanho de agulha não esteja disponível, pode ser utilizada uma agulha de 21-G. O frasco para injetáveis com o adjuvante deve ser mantido na posição invertida para facilitar a retirada de todo o conteúdo.
3. Após adição do adjuvante ao antigénio, a mistura deve ser bem agitada. A vacina reconstituída é uma emulsão líquida leitosa e homogénea, de cor esbranquiçada a amarelada. No caso de outra alteração ser observada, inutilizar a vacina.
4. O volume do frasco para injetáveis de Prepandrix após reconstituição é pelo menos de 5 ml. A vacina deve ser administrada de acordo com as recomendações posológicas (ver secção 3 “Como Prepandrix é administrado”).
5. O frasco para injetáveis deve ser agitado antes de cada administração e inspecionado visualmente para deteção de qualquer partícula estranha e/ou alteração do aspeto físico. Caso se verifique qualquer destas alterações (incluindo a presença de partículas de borracha da tampa),

- inutilizar a vacina.
6. Cada dose de vacina de 0,5 ml é retirada para uma seringa para injeção de 1 ml e administrada por via intramuscular. Recomenda-se que seja colocada na seringa uma agulha de gauge não superior a 23-G.
 7. Após a reconstituição, administrar a vacina em 24 horas. A vacina reconstituída pode ser conservada no frigorífico (2°C-8°C) ou à temperatura ambiente, não ultrapassando 25°C. Se a vacina reconstituída for conservada no frigorífico, deve atingir a temperatura ambiente (deixar pelo menos 15 minutos) antes de cada dose ser retirada.

A vacina não deve ser administrada por via intravascular.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Medicamento já não autorizado