

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Medicamentul nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Prepandrix suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă.

Vaccin gripal pre-pandemic (H5N1) (virion fragmentat, inactivat, cu adjuvant)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

După amestecare, 1 doză (0,5 ml) conține:

Virus gripal fragmentat, inactivat, care conține antigen* echivalent cu:

A/Indonesia/05/2005 (H5N1) ca tulpină utilizată (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 micrograme**

* cultivat pe ou

** hemaglutinină

Adjuvant AS03 compus din squalen (10,69 miligrame), DL- α -tocoferol (11,86 miligrame) și polisorbat 80 (4,86 miligrame).

Flacoanele cu suspensie și emulsie odată amestecate formează un recipient multi-doză. Vezi pct. 6.5 pentru numărul de doze din flacon.

Excipient cu efect cunoscut:

Vaccinul conține tiomersal 5 micrograme (vezi pct. 4.4)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă.

Suspensia este un lichid incolor, ușor opalescent.

Emulsia este un lichid lăptos omogen, de culoare albicioasă până la gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Imunizarea activă împotriva subtipurii H5N1 a virusului gripal A.

Această indicație se bazează pe date de imunogenitate de la subiecți sănătoși cu vârsta începând de la 18 ani obținute în urma administrării a două doze de vaccin preparat cu subtipuri de tulpini H5N1 (vezi pct. 5.1).

Prepandrix trebuie folosit conform recomandărilor oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți cu vârsta începând de la 18 ani:

O doză de 0,5 ml la o dată stabilită.

O a doua doză de 0,5 ml trebuie administrată după un interval de cel puțin trei săptămâni și până la doisprezece luni după administrarea primei doze pentru obținerea eficienței maxime.

Grupe speciale de pacienți:

Pe baza datelor foarte limitate, pentru a obține un răspuns imun, adulții cu vârsta > 80 ani pot necesita o doză dublă de Prepandrix la o dată aleasă repetată după un interval de cel puțin 3 săptămâni (vezi pct. 5.1).

O schemă completă de vaccinare cu Prepandrix constă din administrarea a 2 doze. În orice caz, în eventualitatea unei pandemii de gripă oficial declarate, la persoanele vaccinate anterior cu una sau două doze de Prepandrix conținând hemaglutinină (HA) derivată dintr-o variantă diferită din același subtip de virus gripal ca și tulpina pandemică de gripă, se poate administra o singură doză de Adjuvanrix în loc de două doze cum este necesar în cazul persoanelor nevaccinate anterior.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Prepandrix la copii cu vârsta mai mică de 3 ani și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

La copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani, sunt disponibile date foarte limitate cu privire la siguranța și imunogenitatea în cazul administrării unui vaccin cu adjuvant AS03 care conține 3,75 μg HA derivată din tulpina A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) și în cazul administrării unei jumătăți de doză din același vaccin (adică 1,875 μg HA și jumătate din cantitatea de adjuvant AS03) în ziua 0 și ziua 21. Vezi pct.4.4, 4.8 și 5.1.

Mod de administrare

Imunizarea trebuie efectuată prin injecție intramusculară, de preferat în mușchiul deltoid sau la nivelul părții antero-laterale a coapsei (în funcție de masa musculară).

Dacă se administrează o doză dublă, injecția trebuie făcută în membrul opus.

Pentru instrucțiuni privind amestecarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Antecedente de reacții anafilactice (cu potențial letal) la oricare dintre componentele sau urmele reziduale ale acestui vaccin (proteine de ou și pui, ovalbumină, formaldehidă, gentamicină sulfat și deoxicolat de sodiu). Vezi pct. 4.4, 4.8 și 6.1.

Imunizarea trebuie amânată la pacienții cu afecțiuni febrile severe sau cu infecții acute.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sunt necesare precauții în cazul administrării acestui vaccin la persoanele cu hipersensibilitate cunoscută (altele decât reacții anafilactice) la substanța activă, la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1, la tiomersal sau la urmele reziduale conținute de vaccin (proteine de ou și pui, ovalbumină, formaldehidă, gentamicină sulfat și deoxicolat de sodiu).

Ca în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, trebuie avut întotdeauna la îndemână un tratament medical adecvat, pentru cazurile rare de reacții anafilactice survenite după administrarea vaccinului.

Este contraindicată administrarea intravasculară a Prepandrix. Nu există date cu privire la administrarea Prepandrix pe cale subcutanată. Din acest motiv, personalul medical trebuie să evalueze

beneficiile și potențialele riscuri ale administrării vaccinului la persoanele cu trombocitopenie sau cu orice tulburări de sângerare, care ar putea contraindica administrarea intramusculară, cu excepția cazului în care beneficiul potențial depășește riscul de sângerare.

Nu există date în ceea ce privește administrarea vaccinurilor cu adjuvant AS03 înainte sau după alte tipuri de vaccinuri gripale destinate pentru utilizarea pre-pandemică sau pandemică.

Răspunsul umun (formarea de anticorpi) în cazul pacienților cu imunosupresie endogenă sau iatrogenă poate fi diminuat.

Este posibil ca nu toate persoanele vaccinate să dezvolte un răspuns imun protector (vezi pct. 5.1).

Sincopa (leșinul) poate să apară după, sau chiar înaintea oricărei vaccinări, ca un răspuns psihogen la acul de seringă. Aceasta poate fi însoțită de câteva simptome neurologice, cum sunt tulburarea temporară a vederii, paraestezie și mișcări tonico-clonice ale membrilor în timpul recuperării. Pentru a preveni rănirea ca urmare a leșinului, este important să fie luate măsuri de precauție.

Studiile epidemiologice efectuate cu alt vaccin conținând adjuvant AS03 (Pandemrix H1N1, fabricat în aceeași locație ca și Prepandrix), realizate în câteva țări europene au indicat un risc crescut de narcolepsie, însoțită sau nu de cataplexie, la persoanele vaccinate, comparativ cu cele nevaccinate. La copiii/adolescenții (cu vârsta de până la 20 de ani), aceste studii au indicat apariția a 1,4 până la 8 cazuri suplimentare la 100000 de subiecți vaccinați. Datele epidemiologice disponibile cu privire la adulți cu vârsta mai mare de 20 de ani au indicat aproximativ 1 caz suplimentar la 100000 de subiecți vaccinați. Aceste date sugerează că riscul de cazuri suplimentare are tendința de scădere odată cu creșterea vârstei la vaccinare. În prezent, nu există nicio dovadă care să indice faptul că Prepandrix poate fi asociat cu un risc de narcolepsie.

Copii și adolescenți

Datele clinice obținute la copiii cu vârsta mai mică de 6 ani la care s-au administrat două doze de Vaccin antigripal (H5N1) pentru prevenirea unei pandemii sau a infecției zoonotice (cu tulpini de la animale), indică o creștere a frecvenței febrei (măsurată axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$) după administrarea celei de-a doua doze. Prin urmare, la copiii mici (și anume cei cu vârsta de până la aproximativ 6 ani) se recomandă post-vaccinare monitorizarea temperaturii și măsuri de reducere a febrei (cum ar fi administrarea de medicamente antipiretice, dacă este necesar din punct de vedere clinic).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu există informații în ceea ce privește administrarea concomitentă a Prepandrix cu alte vaccinuri. Dacă acest lucru este luat în considerare, imunizarea trebuie realizată la nivelul unui alt membru. De menționat că în acest caz reacțiile adverse pot fi mai intense.

Răspunsul imun poate fi diminuat la pacienții care urmează un tratament imunosupresor.

După vaccinarea antigripală, au fost observate rezultate fals-pozitive în cazul testării serologice prin metoda ELISA pentru evidențierea anticorpilor împotriva virusului imunodeficienței umane tip 1 (HIV-1), a virusului hepatitei C și, în mod special anti-HTLV-1. În aceste cazuri, metoda Western Blot a infirmat rezultatele. Reacțiile fals-pozitive tranzitorii se pot datora producerii anticorpilor de tip IgM ca răspuns la vaccinare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Până în prezent nu există date disponibile cu privire la utilizarea Prepandrix în timpul sarcinii.

Un vaccin cu adjuvant AS03, care conține HA derivată din vH1N1, a fost administrat la gravide, aflate în fiecare dintre cele trei trimestre de sarcină. În prezent există informații limitate cu privire la efectele vaccinării, obținute în urma administrării estimate la mai mult de 200000 de femei, vaccinate în timpul sarcinii. Nu s-a observat nicio dovadă a unui risc crescut de apariție a efectelor adverse la mai mult de 100 de sarcini urmărite într-un studiu clinic prospectiv.

Studiile realizate la animale cu Prepandrix conținând tulpina A/Vietnam/1194/2004, nu indică toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Datele obținute de la gravidele vaccinate cu diferite vaccinuri sezoniere inactivate, fără adjuvant în compoziție, nu sugerează malformații sau toxicitate fetală sau neonatală.

Utilizarea Prepandrix în timpul sarcinii poate fi luată în considerare, dacă se apreciază ca fiind necesară, având în vedere recomandările oficiale.

Alăptarea

Prepandrix poate fi administrat la femeile care alăptează.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la fertilitate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Unele dintre efectele menționate la pct. 4.8 „Reacții adverse” pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Incidența reacțiilor adverse a fost evaluată în studiile clinice la aproximativ 5000 de subiecți cu vârsta de 18 ani și peste, cărora li s-a administrat Prepandrix conținând tulpina A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) cu cel puțin 3,75 μg HA.

La adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent după vaccinare au fost durere la nivelul locului de injectare (76,6%), dureri musculare (46,8%), oboseală (43,6%), cefalee (25,3%) și dureri la nivelul articulațiilor (13,5%),

La subiecții cu vârsta > 60 de ani, reacția adversă raportată cel mai frecvent după vaccinare a fost durere la nivelul locului de injectare (32,6%).

În studiile clinice în care subiecților (N=201) li s-a administrat Prepandrix conținând 3,75 micrograme HA/AS03 tulpina A/Indonesia/05/2005 (H5N1), tipurile și frecvențele reacțiilor adverse au fost comparabile cu cele raportate mai jos.

Lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate sunt enumerate în funcție de următoarea convenție privind frecvența:

Frecvențele sunt raportate ca:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente: limfadenopatie

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: insomnia

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: cefalee

Mai puțin frecvente: paretezii, somnolență, amețeli

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente: simptome gastro-intestinale (cum sunt diaree, vărsături, dureri abdominale, greață)

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: echimoză la locul de injectare, hipersudorație

Mai puțin frecvente: prurit, erupții cutanate tranzitorii

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte frecvente: artralгии, mialгии

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: indurație, edem, durere și roșeața la locul de injectare, febră, astenie.

Frecvente: frisoane, simptome asemănătoare gripei, reacții la locul de injectare (de exemplu căldură, prurit)

Mai puțin frecvente: stare generală de rău

Nu sunt disponibile date de supraveghere după punerea pe piață pentru administrarea Prepandrix.

Următoarele reacții au fost raportate din experiența după punerea pe piață a vaccinurilor cu adjuvant AS03 care conține 3,75 μg HA derivată din tulpina A/California/7/2009 (H1N1):

Tulburări ale sistemului imunitar

Anafilaxie, reacții alergice

Tulburări ale sistemului nervos

Convulsii febrile

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Angioedem, reacții cutanate generalizate, urticarie

În plus, următoarele reacții adverse au fost raportate în cadrul supravegherii după punerea pe piață pentru vaccinurile trivalente interpandemice:

Rare:

Nevralгии, trombocitopenie tranzitorie.

Foarte rare:

Vasculită cu afectare renală tranzitorie.

Afecțiuni neurologice, de tip encefalomielită, nevrită și sindrom Guillain Barré.

Copii și adolescenți

Un studiu clinic (D-H5N1-009) a evaluat reactogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 3 până la 5 ani și 6 până la 9 ani la care s-au administrat fie două doze echivalente cu doza recomandată la adult (și anume 0,5 ml), fie două doze echivalente cu jumătate din doza recomandată la adult (și anume 0,25 ml) (la interval de 21 de zile între administrări) dintr-un vaccin pentru prevenirea unei pandemii (H5N1 A/Vietnam/1194/2004 fabricat în Dresda, Germania).

După administrarea fiecărei doze a fost observată o diferență între frecvența reacțiilor adverse locale și generale așteptate, apărute după administrarea de doze echivalente cu jumătate din doza recomandată la adult și administrarea de doze echivalente cu doza recomandată la adult. Administrarea celei de a doua doze echivalente cu jumătate din doza recomandată la adult sau a celei de a doua doze echivalente cu doza recomandată la adult, nu a dus la creșterea reactogenității, cu excepția frecvenței simptomelor generale, care au fost mai mari după administrarea celei de a doua doze, în special frecvența febrei la copii cu vârsta < 6 ani. Frecvența reacțiilor adverse per doză a fost după cum urmează:

Reacții adverse	3-5 ani		6-9 ani	
	Jumătate de doză	Doză întreagă	Jumătate de doză	Doză întreagă
Indurație	9,9%	18,6%	12,0%	12,2%
Durere	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%
Eritem	10,9%	19,6%	13,0%	6,1%
Edem	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
Febră (>38°C)	4,0%	11,3%	2,0%	17,3%
Febră (>39°C)				
- Frecvența per doză	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- Frecvența per subiect	3,9%	10,2%	0%	14,3%
Somnolență	7,9%	13,4%	ND	ND
Iritabilitate	7,9%	18,6%	ND	ND
Pierdere a apetitului alimentar	6,9%	16,5%	ND	ND
Frisoane	1,0%	12,4%	4,0%	14,3%

ND=nu este disponibil

În alte studii clinice în care Prepandrix a fost administrat la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani, la copiii cu vârsta mai mică de 6 ani a fost observată creșterea frecvenței anumitor reacții adverse (incluzând durere la locul de injectare, eritem și febră) după administrarea celei de-a doua doze.

Acest medicament conține tiomersal (un compus organo-mercuric) cu rol de conservant, motiv pentru care este posibilă apariția reacțiilor de sensibilizare (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate, după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Vaccinuri gripale, codul ATC J07BB02.

Efecte farmacodinamice

Răspunsul imun împotriva tulpinii A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

Într-un studiu clinic (Q-Pan-H5N1-001) în care au fost administrate două doze de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Indonesia/05/2005 în zilele 0 și 21 la 140 de subiecți cu vârsta între 18 și 60 de ani, răspunsurile în anticorpi antihemaglutinină (anti-HA) au fost precum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Indonesia/05/2005		
	Ziua 21 N=140	Ziua 42 N=140	Ziua 180 N=138
Rata de seroprotecție ¹	45,7%	96,4%	49,3%
Rata de seroconversie ²	45,7%	96,4%	48,6%
Factor de seroconversie ³	4,7	95,3	5,2

¹rata de seroprotecție: procentul de subiecți cu titru de inhibare a hemaglutinării (IH) $\geq 1:40$;

²rata de seroconversie: procentul de subiecți care au fost fie seronegativi înainte de vaccinare și au un titru protector după vaccinare $\geq 1:40$, fie au fost seropozitivi înainte de vaccinare și au o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor;

³factor de seroconversie: raportul între valoarea mediei geometrice a titrului (MGT) după vaccinare și MGT pre-vaccinare.

S-a observat o creștere de 4 ori a titrurilor de anticorpi serici neutralizanți la 79,2% dintre subiecți la 21 de zile după prima doză, la 95,8% la 21 de zile după a doua doză și la 87,5% la șase luni după a doua doză.

Într-un al doilea studiu clinic la 49 de subiecți cu vârsta între 18 și 60 de ani s-au administrat două doze de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Indonesia/05/2005 în zilele 0 și 21. În ziua 42, rata de seroconversie a anticorpilor anti-HA a fost de 98%, la toți subiecții s-a obținut seroprotecție și factorul de seroconversie a fost de 88,6. În plus, toți subiecții au avut titruri de anticorpi neutralizanți de cel puțin 1:80.

Administarea unui vaccin cu adjuvant AS03 care conține 3,75 μg HA derivată din tulpina A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic (D-Pan-H5N1-009) efectuat la copii cu vârsta cuprinsă între 3 până la 5 ani și 6 până la 9 ani, s-au administrat două doze, fie doză întreagă (0,5 ml), fie jumătate de doză (0,25 ml) dintr-un vaccin cu adjuvant AS03 care conține 3,75 μg HA derivată din tulpina A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), la ziua 0 și la ziua 21. La ziua 42, răspunsurile în anticorpi anti-HA au fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Vietnam/1194/2004			
	3 până la 5 ani		6 până la 9 ani	
	Jumătate de doză	Doză întreagă	Jumătate de doză	Doză întreagă

	N=49	N=44	N=43	N=43
Rata de seroprotecție ¹	95,9%	100%	100%	100%
Rata de seroconversie ²	95,9%	100%	100%	100%
Factorul de seroconversie ³	78,5	191,3	108,1	176,7

¹rata de seroprotecție: procentul de subiecți cu titru de inhibare a hemaglutinării (IH) \geq 1:40;

²rata de seroconversie: procentul de subiecți care au fost fie seronegativi anterior vaccinării și care au prezentat un titru de anticorpi protectori post-vaccinare \geq 1:40, fie au fost seropozitivi anterior vaccinării și au prezentat o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor;

³factorul de seroconversie: raportul între valoarea mediei geometrice a titrului (MGT) de anticorpi după vaccinare și MGT pre-vaccinare.

La copii, relevanța clinică a titrului de inhibare a hemaglutinării (IH) \geq 1:40 nu este cunoscută.

Subiecții din studiul D-Pan-H5N1-009 au fost supravegheați pentru persistența răspunsului imun. Ratele de seroprotecție la 6, 12 și 24 de luni după vaccinare au fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Vietnam/1194/2004					
	3-5 ani					
	6 luni după vaccinare		12 luni după vaccinare		24 luni după vaccinare	
	Jumătate de doză (N=50)	Doză întreagă (N=29)	Jumătate de doză (N=47)	Doză întreagă (N=27)	Jumătate de doză (N=27)	Doză întreagă (N=26)
Rata de seroprotecție ¹	56,0%	82,8%	38,3%	48,1%	38,3%	73,1%

¹rata de seroprotecție: procentul de subiecți cu titru de inhibare a hemaglutinării (IH) \geq 1:40

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Vietnam/1194/2004					
	6-9 ani					
	6 luni după vaccinare		12 luni după vaccinare		24 luni după vaccinare	
	Jumătate de doză (N=44)	Doză întreagă (N=41)	Jumătate de doză (N=37)	Doză întreagă (N=35)	Jumătate de doză (N=37)	Doză întreagă (N=34)
Rata de seroprotecție ¹	63,6%	78,0%	24,3%	62,9%	24,3%	67,6%

¹rata de seroprotecție: procentul de subiecți cu titru de inhibare a hemaglutinării (IH) \geq 1:40

La ziua 42 și după 6, 12 și 24 de luni, răspunsurile în anticorpi neutralizanți au fost după cum urmează:

Anticorpi serici neutralizanți	Răspuns imun la A/Vietnam/1194/2004				
	3 până la 5 ani				
	21 zile după a doua doză		6 luni după vaccinare	12 luni după vaccinare	24 luni după vaccinare
	Jumătate de doză N=47	Doză întreagă N=42	Jumătate de doză N=49	Jumătate de doză N=47	Jumătate de doză N=47
MGT ¹	1044,4	4578,3	781,2	238,9	302,5
Rata de	95,6%	97,4%	87,2%	82,2%	80,0%

seroconversie ²					
≥ 1:80 ³	100%	100%	100%	93,6%	95,7%

¹Media geometrică a titrului

²Creștere de 4 ori a titrului anticorpilor serici neutralizanți

³% de subiecți care prezintă un titru al anticorpilor serici neutralizanți de cel puțin 1:80

Anticorpi serici neutralizanți	Răspuns imun la A/Vietnam/1194/2004				
	6 până la 9 ani				
	21 zile după a doua doză		6 luni după vaccinare	12 luni după vaccinare	24 luni după vaccinare
	Jumătate de doză N=42	Doză întreagă N=42	Jumătate de doză N=40	Jumătate de doză N=36	Jumătate de doză N=38
MGT ¹	1155,1	3032,5	756,1	179,4	234,5
Rata de seroconversie ²	100%	100%	95,0%	67,6%	63,9%
≥ 1:80 ³	100%	100%	100%	86,1%	97,4%

¹Media geometrică a titrului

²Creștere de 4 ori a titrului anticorpilor serici neutralizanți

³% de subiecți care prezintă un titru al anticorpilor serici neutralizanți de cel puțin 1:80

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de a se depune rezultatele studiilor efectuate cu Prepandrix la unul sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în infecția gripală determinată de o tulpină de virus gripal conținută în vaccin sau asociată unei tulpini conținute în vaccin (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Răspunsul imun încrucișat determinat de vaccinul cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

După două doze de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Indonesia/05/2005 administrate în zilele 0 și 21 la 140 de subiecți cu vârsta între 18 și 60 de ani, răspunsurile în anticorpi anti-HA la A/Vietnam/1194/2004 au fost precum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Vietnam/1194/2004	
	Ziua 21 N=140	Ziua 42 N=140
Rata de seroprotecție ¹	15%	59,3%
Rata de seroconversie ²	12,1%	56,4%
Factor de seroconversie ³	1,7	6,1

¹rata de seroprotecție: procentul de subiecți cu titru de inhibarea hemaglutinării (IH) ≥1:40;

²rata de serconversie: procentul de subiecți care au fost fie seronegativi înainte de vaccinare și au un titru protector după vaccinare ≥1:40, fie au fost seropozitivi înainte de vaccinare și au o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor;

³factor de serconversie: raportul între valoarea mediei geometrice a titrului (MGT) după vaccinare și MGT pre-vaccinare.

În ziua 180, rata de seroprotecție a fost de 13%.

S-a obținut o creștere de 4 ori a titrurilor de anticorpi serici neutralizanți împotriva A/Vietnam la 49% din subiecți la 21 de zile după prima doză, la 67,3% la 21 de zile după a doua doză și la 44,9% la șase luni după a doua doză.

Răspunsul imun încrucișat determinat de vaccinul cu adjuvant AS03 care conține 3,75 μg HA derivată din tulpina A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

La subiecții cu vârsta cuprinsă între 3 până la 5 ani și 6 până la 9 ani, la care s-au administrat două doze, fie doză întreagă, fie jumătate de doză dintr-un vaccin cu adjuvant AS03 care conține 3,75 μg HA derivată din tulpina A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), răspunsurile în anticorpi anti-HA împotriva tulpinii A/Indonesia/5/2005 la ziua 42 au fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Indonesia/5/2005			
	3 până la 5 ani		6 până la 9 ani	
	Jumătate de doză N=49	Doză întreagă N=44	Jumătate de doză N=43	Doză întreagă N=43
Rata de seroprotecție ¹	71,4%	95,5%	74,4%	79,1%
Rata de seroconversie ²	71,4%	95,5%	74,4%	79,1%
Factorul de seroconversie ³	10,7	33,6	12,2	18,5

¹rata de seroprotecție: procentul de subiecți cu titru de inhibare a hemaglutinării (IH) \geq 1:40;

²rata de seroconversie: procentul de subiecți care au fost fie seronegativi anterior vaccinării și care au prezentat un titru de anticorpi protectori post-vaccinare \geq 1:40, fie au fost seropozitivi anterior vaccinării și au prezentat o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor;

³factorul de seroconversie: raportul între valoarea mediei geometrice a titrului (MGT) de anticorpi după vaccinare și MGT pre-vaccinare.

Subiecții din studiul D-Pan-H5N1-009 au fost supravegheați pentru persistența răspunsului imun. Ratele de seroprotecție la 6, 12 și 24 de luni după vaccinare au fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Indonesia/5/2005					
	3 până la 5 ani					
	Luna 6		Luna 12		Luna 24	
	Jumătate de doză N=49	Doză întreagă N=27	Jumătate de doză N=47	Doză întreagă N=27	Jumătate de doză N=47	Doză întreagă N=26
Rata de seroprotecție ¹	51,0%	70,4%	36,2%	44,4%	10,6%	53,8%

¹rata de seroprotecție: procentul de subiecți cu titru de inhibare a hemaglutinării (IH) \geq 1:40

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Indonesia/5/2005					
	6 până la 9 ani					
	Luna 6		Luna 12		Luna 24	
	Jumătate de doză N=42	Doză întreagă N=34	Jumătate de doză N=36	Doză întreagă N=35	Jumătate de doză N=37	Doză întreagă N=34
Rata de seroprotecție ¹	4,8%	64,7%	19,4%	42,9%	10,8%	29,4%

¹rata de seroprotecție: procentul de subiecți cu titru de inhibare a hemaglutinării (IH) \geq 1:40

Mai mult, în grupul de copii cărora li s-a administrat o jumătate de doză din vaccin, rata subiecților cu un titru al anticorpilor neutralizanți mai mare de 1:80 a rămas ridicată până la 24 luni de la administrarea primei doze. Răspunsurile în anticorpi neutralizanți au fost după cum urmează:

Anticorpi serici neutralizanți	Răspuns imun la A/Indonesia/5/2005							
	3 până la 5 ani				6 până la 9 ani			
	Ziua 42 N=46	Luna 6 N=48	Luna 12 N=47	Luna 24 N=47	Ziua 42 N=42	Luna 6 N=40	Luna 12 N=35	Luna 24 N=38
MGT ¹	331,4	242,1	177,7	188,5	412,1	208,4	128,1	146,0
Rata de seropozitivitate ²	95,6%	93,0%	97,9%	97,9%	97,2%	97,3%	94,4%	97,4%
≥1:80 ³	75,6%	72,1%	85,1%	80,9%	88,9%	70,3%	86,1%	81,6%

¹Media geometrică a titrului

²% de subiecți care prezintă titruri ≥1:28

³% de subiecți care prezintă un titru al anticorpilor serici neutralizanți de cel puțin 1:80

Scheme de administrare alternative

În studiul D-H5N1-012 a fost investigată utilizarea într-un interval extins, fiind administrate două doze de Prepandrix conținând tulpina A/Vietnam/1194/2004 la un interval de 6 luni sau 12 luni, la un grup de subiecți cu vârste cuprinse între 18 și 60 de ani. La 21 de zile după administrarea celei de a doua doze, rata de seroprotecție și rata de răspuns la vaccin împotriva A/Vietnam/1194/2004 la subiecții la care s-a administrat vaccinul la interval de 6 luni au fost 89,6% și, respectiv 95,7%. La 21 de zile după administrarea celei de a doua doze, rata de seroprotecție și rata de răspuns la vaccin la subiecții la care s-a administrat vaccinul la interval de 12 luni au fost 92,0% și, respectiv 100%.

În acest studiu, au fost observate și răspunsuri imune încrucișate împotriva tulpinii A/Indonesia/5/2005. La 21 de zile după administrarea celei de a doua doze, rata de seroprotecție și rata de răspuns la vaccin la subiecții la care s-a administrat vaccinul la interval de 6 luni au fost 83,3% și, respectiv 100%. La 21 de zile după administrarea celei de a doua doze, rata de seroprotecție și rata de răspuns la vaccin la subiecții la care s-a administrat vaccinul la interval de 12 luni au fost 84,0% și, respectiv 100%.

O doză de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Indonesia/05/2005 administrată după una sau două doze de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Vietnam/1194/2004.

Într-un studiu clinic (D-P în H5N1-012), la subiecți cu vârsta între 18 și 60 de ani s-a administrat o doză de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată fie din A/Vietnam/1194/2004, fie din A/Indonesia/05/2005 la șase luni după primovaccinarea cu una sau două doze de de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Vietnam/1194/2004 în ziua 0 sau în ziua 0 și respectiv ziua 21. Răspunsurile anti-HA au fost următoarele:

Anticorpi anti-HA	Împotriva A/Vietnam la 21 de zile după rapel cu A/Vietnam N=46		Împotriva A/Indonesia la 21 de zile după rapel cu A/Indonesia N=49	
	După primovaccinarea cu o doză	După primovaccinarea cu două doze	După primovaccinarea cu o doză	După primovaccinarea cu două doze
Rata de seroprotecție ¹	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Rata de serconversie- rapel ²	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Factor de rapel ³	29,2	11,5	55,3	45,6

¹ rata de seroprotecție: procentul de subiecți cu titru de inhibare a hemaglutinării (IH) ≥1:40;

² rata de serconversie de rapel: procentul de subiecți care au fost fie seronegativi înainte de rapel și au un titru protector după vaccinare $\geq 1:40$, fie au fost seropozitivi înainte de rapel și au o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor;

³ factor de rapel: raportul între valoarea mediei geometrice a titrului (MGT) după rapel și MGT pre-rapel.

Indiferent dacă cu 6 luni înainte s-au administrat ca primovaccinare una sau două doze de vaccin, ratele de seroprotecție împotriva A/Indonesia au fost $>80\%$ după o doză de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Vietnam/1194/2004, iar ratele de seroprotecție împotriva A/Vietnam au fost $>90\%$ după o doză de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Indonesia/05/2005. Toți subiecții au atins un titru de anticorpi neutralizanți de cel puțin 1:80 împotriva fiecărei dintre cele două tulpini, indiferent de tipul HA din vaccin și de numărul anterior de doze.

În alt studiu clinic (D-Pan-H5N1-015), la 39 de subiecți cu vârsta între 18 și 60 de ani s-a administrat o doză de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Indonesia/5/2005 la 14 luni de la administrarea a două doze de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Vietnam/1194/2004, administrate în ziua 0 și ziua 21. Rata de seroprotecție împotriva A/Indonesia la 21 de zile după vaccinarea de rapel a fost de 92% și de 69,2% în ziua 180.

Într-un alt studiu clinic (D-Pan-H5N1-038), la 387 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani s-a administrat 1 doză de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivat din A/Indonesia/5/2005 la 36 luni de la administrarea a două doze de vaccin conținând tulpina A/Vietnam/1194/2004. Rata de seroprotecție, rata de seroconversie-rapel și factorul rapel împotriva A/Indonesia/5/2005 la 21 de zile după doza de rapel au fost de 100%, 99,7% și, respectiv, 123,8.

Alte informații

Răspunsurile în anticorpi anti-HA și neutralizanți împotriva A/Indonesia/05/2005 determinate de vaccinul cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din aceeași tulpină au fost comparabile cu răspunsurile imune împotriva A/Vietnam/1194/2004 determinate de vaccinul cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din aceeași tulpină. Prin urmare, datele care au fost generate cu vaccinul cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Vietnam/1194/2004 sunt considerate a fi relevante pentru utilizarea vaccinului cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Indonesia/05/2005.

În studiile clinice care au evaluat imunogenitatea vaccinului cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) la subiecți cu vârsta între 18 și 60 de ani, răspunsurile în anticorpi anti-hemaglutinină (anti-HA) au fost precum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Vietnam/1194/2004				
	schema 0, 21 zile (D-Pan-H5N1-002)		schema 0, 6 luni (D-Pan-H5N1-012)		
	21 de zile după prima doză N=925	21 de zile după a doua doză N=924	21 de zile după prima doză N=55	7 zile după a doua doză N=47	21 de zile după a doua doză N=48
Rata de seroprotecție ¹	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Rata de seroconversie† ²	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Factor de seroconversie† ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

¹ rata de seroprotecție: procentul de subiecți cu titru de inhibare a hemaglutinării (IH) $\geq 1:40$;

² rata de seroconversie: procentul de subiecți care au fost fie seronegativi anterior vaccinării și care au un titru de anticorpi protectori post-vaccinare $\geq 1:40$, sau care au fost seropozitivi anterior vaccinării și au avut o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor;

³ factorul de seroconversie: raportul între valoarea medie geometrică a titrului (MGT) de anticorpi anterior vaccinării și MGT pre-vaccinare.

După două doze administrate la distanță de 21 de zile sau la 6 luni, 96% dintre subiecți au prezentat o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor serici neutralizanti și 98-100% au avut un titru de cel puțin 1:80.

Subiecții din studiul D-Pan-H5N1-002 au fost supravegheați pentru persistența răspunsului imun. După administrarea primei doze, ratele de seroprotecție în lunile 6, 12, 24 și 36 au fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Vietnam/1194/2004			
	6 luni după administrarea primei doze N=256	12 luni după administrarea primei doze N=559	24 luni după administrarea primei doze N=411	36 luni după administrarea primei doze N=387
Rata de seroprotecție ¹	40,2%	23,4%	16,3%	16,3%

¹ rata de seroprotecție: procentul de subiecți cu titru de inhibare a hemaglutinării (IH) $\geq 1:40$

În alt studiu clinic (D-Pan-H5N1-010), la 297 de subiecți cu vârstă > 60 de ani (stratificați în categorii de la 61 la 70, 71 la 80 și > 80 de ani) s-a administrat fie o doză unică, fie o doză dublă de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) la 0 și la 21 de zile. În ziua 42, răspunsurile în anticorpi anti-HA au fost precum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Vietnam/1194/2004 (Z42)					
	Între 61 și 70 de ani		Între 71 și 80 de ani		>80 de ani	
	Doză unică N=91	Doză dublă N=92	Doză unică N=48	Doză dublă N=43	Doză unică N=13	Doză dublă N=10
Rata de seroprotecție ¹	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Rata de seroconversie ²	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Factor de seroconversie ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

¹ rata de seroprotecție: procentul de subiecți cu titru de inhibare a hemaglutinării (IH) $\geq 1:40$;

² rata de seroconversie: procentul de subiecți care au fost fie seronegativi înainte de vaccinare și au un titru protector după vaccinare $\geq 1:40$, fie au fost seropozitivi înainte de vaccinare și au o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor;

³ factor de seroconversie: raportul între valoarea mediei geometrice a titrului (MGT) după vaccinare și MGT pre-vaccinare.

Deși s-a obținut un răspuns imun adecvat în ziua 42 după două administrări ale unei doze unice de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), s-a observat un răspuns mai bun după două administrări ale unei doze duble de vaccin.

Date foarte limitate de la subiecți seronegativi cu vârsta >80 de ani (N=5) au demonstrat că niciun subiect nu a atins rata de seroprotecție după două administrări ale unei doze unice de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Cu toate acestea, după două administrări ale unei doze duble de vaccin, rata de seroprotecție în ziua 42 a fost de 75%.

Subiecții din studiul D-Pan-H5N1-010 au fost supravegheați pentru persistența răspunsului imun. Ratele de seroprotecție la 6, 12 și 24 de luni după vaccinare au fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Vietnam/1194/2004					
	6 luni după vaccinare		12 luni după vaccinare		24 luni după vaccinare	
	Doza unică (N=140)	Doză dublă (N=131)	Doza unică (N=86)	Doză dublă (N=81)	Doza unică (N=86)	Doză dublă (N=81)
Rata de seroprotecție ¹	52,9%	69,5%	45,3%	44,4%	37,2%	30,9%

¹rata de seroprotecție: procentul de subiecți cu titru de inhibare a hemaglutinării (IH) $\geq 1:40$

În plus față de aceasta, 44,8% și respectiv 56,1% dintre subiecții din grupurile de doză respective au avut o creștere de 4 ori a titrurilor de anticorpi serici neutralizanți, de la ziua 0 la ziua 42 iar 96,6% și respectiv 100% dintre subiecți au avut un titru de cel puțin 1:80 la ziua 42.

La douăsprezece și la douăzeci și patru de luni după vaccinare, titrurile de anticorpi serici neutralizanți au fost după cum urmează:

Anticorpi serici neutralizanți	Răspuns imun la A/Vietnam/1194/2004			
	12 luni după vaccinare		24 luni după vaccinare	
	Doza unică N=51	Doză dublă N=54	Doza unică N=49	Doză dublă N=54
MGT ¹	274,8	272,0	391,0	382,8
Rata de seroconversie ²	27,5%	27,8%	36,7%	40,7%
$\geq 1:80$ ³	82,4%	90,7%	91,8%	100%

¹Media geometrică a titrului

²Creștere de 4 ori a titrului anticorpilor serici neutralizanți

³% de subiecți care prezintă un titru al anticorpilor serici neutralizanți de cel puțin 1:80

Informații obținute din studiile non-clinice:

Capacitatea de a induce protecție împotriva tulpinilor omologe și heterologe a fost evaluată în studii non-clinice, utilizând modele de expunere la nevăstuici.

În fiecare experiment, patru grupe a câte 6 nevăstuici au fost imunizate intramuscular cu un vaccin cu adjuvant AS03, conținând HA derivată din H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14). Dozele de 15, 5, 1,7 sau 0,6 micrograme de HA au fost testate într-un experiment de expunere omologă, iar dozele de 15, 7,5, 3,8 sau 1,75 micrograme de HA au fost testate într-un experiment de expunere heterologă. Grupurile de control au inclus nevăstuici imunizate numai cu adjuvant, cu vaccin fără adjuvant (15 micrograme HA) sau soluție salină tamponată cu fosfat. Nevăstuicile au fost vaccinate în zilele 0 și 21 și expuse intratraheal în ziua 49 cu o doză letală de H5N1/A/Vietnam/1194/04 sau de H5N1/A/Indonesia/5/05 heterolog. Dintre animalele care au primit vaccin cu adjuvant, 87% și respectiv 96% au fost protejate împotriva expunerii letale omologe sau heterologe. Difuziunea virală în tractul respirator superior a fost, de asemenea, redus la animalele vaccinate comparativ cu subiecții de control, ceea ce sugerează reducerea riscului de transmitere virală. În grupul de control fără adjuvant, ca și în grupul de control care a primit numai adjuvant, toate animalele au decedat sau au trebuit eutanasiate în stare muribundă, după trei până la patru zile de la începerea expunerii.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea acută și după doze repetate, toleranța locală, fertilitatea, toxicitatea embriofetală și postnatală (până la finalul perioadei de alăptare). Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere au fost realizate utilizând Prepandrix cu tulpina A/Vietnam/1194/2004.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Flaconul cu suspensie:

Polisorbat 80
Octoxinol 10
Tiomersal
Clorură de sodiu (NaCl)
Hidrogenofosfat disodic (Na_2HPO_4)
Dihidrogen fosfat de potasiu (KH_2PO_4)
Clorură de potasiu (KCl)
Clorură de magneziu (MgCl_2)
Apă pentru preparate injectabile

Flaconul cu emulsie:

Clorură de sodiu (NaCl)
Hidrogenofosfat disodic (Na_2HPO_4)
Dihidrogen fosfat de potasiu (KH_2PO_4)
Clorură de potasiu (KCl)
Apă pentru preparate injectabile

Pentru adjuvanți, vezi pct. 2.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

După amestecare, vaccinul trebuie utilizat în decurs de 24 de ore. A fost demonstrată stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării, pentru o perioadă de 24 de ore la 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după amestecare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Un ambalaj conține:

- o cutie conținând 50 flacoane (sticlă tip I), prevăzute cu dop (cauciuc butilic) a câte 2,5 ml suspensie.
- două cutii conținând fiecare 25 flacoane (sticlă tip I), prevăzute cu dop (cauciuc butilic) a câte 2,5 ml emulsie.

Volumul rezultat după amestecarea unui flacon cu suspensie (2,5 ml) cu un flacon cu emulsie (2,5 ml) corespunde la 10 doze de vaccin (5 ml).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepandrix constă în două recipiente:

Suspensie: flacon multidoză care conține antigenul

Emulsie: flacon multidoză care conține adjuvantul.

Înainte de administrare, cele două componente trebuie amestecate.

Instrucțiuni pentru amestecarea și administrarea vaccinului:

1. Înainte de amestecarea celor două componente, emulsia (adjuvantul) și suspensia (antigenul) trebuie aduse la temperatura camerei (pentru o perioadă de minim 15 minute); fiecare flacon trebuie agitat și examinat vizual pentru a detecta prezența oricărei particule străine și/sau modificări de aspect. Dacă se observă orice modificări ale aspectului sau sunt prezente particule străine (incluzând particule de cauciuc din dop), vaccinul trebuie aruncat.
2. Vaccinul se amestecă prin extragerea întregului conținut al flaconului care conține adjuvantul cu ajutorul unei seringi cu capacitate de 5 ml și introducerea acestuia în flaconul care conține antigen. Se recomandă atașarea la seringă a unui ac de calibru 23-G. Totuși, în cazul în care nu este disponibil un ac de această dimensiune, se poate utiliza un ac de calibru 21-G. Flaconul care conține adjuvantul trebuie menținut întors invers pentru a ușura extragerea întregului conținut.
3. După adăugarea adjuvantului la antigen, amestecul trebuie bine agitat. Vaccinul amestecat este o emulsie sub forma unui lichid lăptos omogen, de culoare albicioasă până la gălbuie. În cazul apariției unei modificări de culoare, vaccinul trebuie aruncat.
4. Volumul flaconului de Prepandrix rezultat după amestecare este de cel puțin 5 ml. Vaccinul trebuie administrat conform dozelor recomandate (vezi pct. 4.2).
5. Flaconul trebuie agitat înainte de fiecare administrare și examinat vizual pentru a detecta prezența oricărei particule străine și/sau modificări de aspect. Dacă se observă orice modificări ale aspectului sau sunt prezente particule străine (incluzând particule de cauciuc din dop), vaccinul trebuie aruncat.
6. Fiecare doză de 0,5 ml vaccin este aspirată într-o seringă pentru injectare cu capacitatea de 1 ml și administrată intramuscular. Se recomandă atașarea la seringă a unui ac de calibru de maxim 23-G.
7. După amestecare, vaccinul trebuie utilizat în decurs de 24 de ore. Vaccinul amestecat poate fi păstrat fie la frigider (2°C - 8°C), fie la temperatura camerei, care nu trebuie să depășească 25°C. Dacă vaccinul amestecat este păstrat la frigider, trebuie adus la temperatura camerei (pentru o perioadă de minim 15 minute) înainte de fiecare extragere.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/453/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 mai 2008

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 28 Noiembrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul a Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele depunerii rapoartelor periodice actualizate privind siguranța acestui medicament sunt prezentate în lista de date de referință a Uniunii (lista EUDR) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP trebuie să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ CONȚINÂND 1 CUTIE CU 50 FLACOANE SUSPENSIE ȘI 2 CUTII CU 25 FLACOANE EMULSIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Prepandrix suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă.
Vaccin gripal pre-pandemic (H5N1) (virion fragmentat, inactivat, cu adjuvant).

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

După amestecare, 1 doză (0,5 ml) conține:

Virus gripal fragmentat, inactivat, care conține antigen echivalent cu:

A/Indonesia/05/2005 (H5N1) ca tulpină utilizată (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 micrograme*

Adjuvant AS03 compus din squalen, DL- α -tocoferol și polisorbata 80

* hemaglutinină

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Polisorbat 80
Octoxinol 10
Tiomersal
Clorură de sodiu (NaCl)
Hidrogenofosfat disodic (Na_2HPO_4)
Dihidrogen fosfat de potasiu (KH_2PO_4)
Clorură de potasiu (KCl)
Clorură de magneziu (MgCl_2)
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă

50 flacoane: suspensie (antigen)
50 flacoane: emulsie (adjuvant)

Volumul rezultat după amestecarea unui flacon cu suspensie (2,5 ml) cu un flacon cu emulsie (2,5 ml) corespunde la **10 doze** a câte 0,5 ml vaccin.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară
A se agita înainte de utilizare

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Suspensia și emulsia trebuie amestecate înainte de administrare

8. DATA DE EXPIRARE

EXP: LL/AAAA

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în conformitate cu reglementările locale

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/453/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare 2D care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE CU 50 DE FLACOANE CU SUSPENSIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Suspensie pentru emulsie injectabilă pentru Prepandrix
Vaccin gripal prepandemic (H5N1) (virion fragmentat, inactivat, cu adjuvant)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Virus gripal fragmentat, inactivat, care conține antigen* echivalent cu

3,75 micrograme hemaglutinină/doză

*Antigen: A/Indonesia/05/2005 (H5N1) ca tulpină utilizată (PR8-IBCDC-R02)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Polisorbat 80

Octoxinol 10

Tiomersal

Clorură de sodiu

Hidrogenofosfat disodic

Dihidrogen fosfat de potasiu

Clorură de potasiu

Clorură de magneziu

Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă cu antigene

50 flacoane: suspensie

2,5 ml per flacon

După amestecare cu emulsia adjuvant: **10 doze** a câte 0,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară

A se agita înainte de utilizare

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Suspensie pentru amestecare exclusiv cu emulsia cu adjuvant, înainte de administrare

8. DATA DE EXPIRARE

EXP: LL/AAAA

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GSK Biologicals, Rixensart – Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/453/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE CU 25 FLACOANE EMULSIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Emulsie pentru emulsie injectabilă pentru Prepandrix

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Conținut: adjuvant AS03 compus din scuolen (10,69 miligrame), DL- α -tocoferol (11,86 miligrame) și polisorbitat 80 (4,86 miligrame)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:
Clorură de sodiu
Hidrogenofosfat disodic
Dihidrogen fosfat de potasiu
Clorură de potasiu
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Emulsie injectabilă cu adjuvant
25 flacoane: emulsie
2,5 ml

5. MODUL ȘI CALA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară
A se agita înainte de utilizare
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Emulsie pentru amestecare exclusiv cu suspensia cu antigen, înainte de administrare

8. DATA DE EXPIRARE

EXP: LL/AAAA

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GSK Biologicals, Rixensart - Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/453/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON CU SUSPENSIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Suspensie cu antigen pentru Prepandrix
A/Indonesia/05/2005 (H5N1) ca tulpină utilizată (PR8-IBCDC-RG2)
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se amesteca cu emulsia cu adjuvant, înainte de administrare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP
După amestecare: A se utiliza în decurs de 24 de ore și a nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
Data și ora amestecării:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2,5 ml
După amestecare cu emulsia cu adjuvant: 10 doze a câte 0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la 2°C-8°C, a nu se congela, a se proteja de lumină

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON CU EMULSIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Emulsie cu adjuvant pentru Prepandrix
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se amesteca cu suspensia cu antigen înainte de administrare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la 2°C-8°C, a nu se congela, a se proteja de lumină

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Prepandrix suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă Vaccin gripal pandemic (H5N1) (virion fragmentat, inactivat, cu adjuvant)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest vaccin deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Acest vaccin a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Prepandrix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Prepandrix
3. Cum se administrează Prepandrix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Prepandrix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Prepandrix și pentru ce se utilizează

Ce este Prepandrix și pentru ce se utilizează

Prepandrix este un vaccin utilizat la adulți cu vârsta începând de la 18 ani. Se intenționează a fi administrat înainte sau în timpul următoarei pandemii de gripă, pentru prevenția gripei provocată de tipul de virus H5N1.

Gripa pandemică este un tip de gripă care apare la intervale care pot varia de la mai puțin de 10 ani până la mai multe decenii. Aceasta se extinde rapid în lume. Simptomele gripei pandemice sunt asemănătoare celor ale gripei „obișnuite”, dar pot fi mai grave.

Cum acționează Prepandrix

Când o persoană este vaccinată cu Prepandrix, sistemul natural de apărare al organismului (sistemul imunitar) produce substanțe proprii (anticorpi) pentru apărarea împotriva bolii. Nici una dintre componentele vaccinului nu poate produce gripa.

Similar altor vaccinuri, Prepandrix poate să nu protejeze complet toate persoanele vaccinate.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Prepandrix

Prepandrix nu trebuie să vi se administreze:

- dacă ați avut vreodată o reacție alergică instalată brusc, care pune viața în pericol, la oricare dintre componentele acestui vaccin (enumerată la punctul 6) sau la orice altceva care poate fi prezent în cantități foarte mici, cum ar fi: la proteine de ou și pui, ovalbumină, formaldehidă, gentamicină sulfat (un antibiotic) și deoxicolat de sodiu. Semnele unei reacții alergice pot include apariția unei erupții însoțite de mâncărime la nivelul pielii, dificultăți respiratorii și umflarea feței sau a limbii.

- dacă aveți o infecție gravă cu temperatură mare (mai mult de 38°C). Dacă vă aflați în această situație, atunci vaccinarea trebuie amânată până când vă simțiți mai bine. O infecție minoră cu ar fi o răceală nu ar trebui să fie o problemă, dar medicul dumneavoastră vă va sfătui dacă ați putea fi vaccinat cu Prepandrix.

Nu trebuie să vi se administreze Prepandrix dacă vă aflați în oricare dintre situațiile mai sus menționate.

Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte să utilizați acest vaccin.

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte de a vi se administra Prepandrix:

- dacă ați avut orice reacție alergică, alta decât o reacție alergică instalată brusc, care poate pune viața în pericol, la oricare dintre componentele acestui vaccin (enumerată în punctul 6) sau la tiomersal, la ouă sau la proteine de pui, ovalbumină, formaldehidă, gentamicină sulfat (un antibiotic) sau la deoxicolat de sodiu
- dacă aveți probleme cu sistemul imunitar, deoarece răspunsul dumneavoastră la vaccin poate fi diminuat.
- dacă trebuie să faceți un test de sânge pentru a se căuta dovezi ale infecției cu anumite virusuri. În primele câteva săptămâni după vaccinarea cu Prepandrix, rezultatele acestor teste ar putea să nu fie corecte. Spuneți medicului care a cerut să faceți aceste testări că v-ați vaccinat recent cu Prepandrix.
- dacă aveți o problemă legată de sângerare sau dacă vă învinețiți ușor.

Leșinul poate să apară după, sau chiar înaintea administrării oricărei injecții. Prin urmare, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă ați leșinat vreodată în urma administrării unei injecții.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale, înainte de a vi se administra Prepandrix. Acest lucru este necesar deoarece vaccinarea ar putea fi nerecomandată sau ar putea fi necesar să fie amânată.

Copii și adolescenți:

Dacă i se administrează acest vaccin copilului dumneavoastră, trebuie să știți că reacțiile adverse pot fi mai intense după administrarea celei de-a doua doze, în special temperatură peste 38°C. Prin urmare, după administrarea fiecărei doze se recomandă monitorizarea temperaturii și aplicarea de măsuri de reducere a temperaturii (cum este administrarea paracetamolului sau a altor medicamente care reduc febra).

Prepandrix împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente sau dacă vi s-a administrat recent orice alt vaccin.

În mod special, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă urmați orice tratamente (cum sunt tratamente cu corticosteroizi sau chimioterapie pentru cancer) care afectează sistemul imunitar. Prepandrix vi se poate administra și în aceste cazuri, dar răspunsul dumneavoastră la vaccin ar putea să fie mai mic.

Prepandrix nu este destinat pentru a fi administrat în același timp cu alte vaccinuri. Totuși, dacă acest lucru trebuie realizat, celălalt vaccin se va injecta în celălalt braț. Reacțiile adverse care pot apărea pot fi mai grave.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a vi se administra acest vaccin.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele dintre reacțiile adverse prezentate la pct. 4 „Reacții adverse posibile” vă pot influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Este de preferat să vedeți cum vă afectează Prepandrix, înainte de a încerca să efectuați aceste activități.

Prepandrix conține tiomersal

Prepandrix conține tiomersal ca și conservant și este posibil să aveți o reacție alergică. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice alergie cunoscută.

Prepandrix conține sodiu și potasiu

Prepandrix conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) și mai puțin de 1 mmol de potasiu (39 mg) într-o doză. Practic „nu conține sodiu și potasiu”.

3. Cum se administrează Prepandrix

- Începând cu vârsta de 18 ani: se vor administra două doze de Prepandrix. A doua doză ar trebui administrată după o perioadă de cel puțin trei săptămâni și până la doisprezece luni de la administrarea primei doze.
- După vârsta de 80 de ani: vi se pot administra două injecții duble de Prepandrix. Prima serie de două injecții trebuie administrată la o dată aleasă și celelalte două injecții trebuie administrate, de preferință, 3 săptămâni mai târziu.

Utilizarea la copii

Într-un studiu clinic efectuat la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani s-au administrat fie două doze echivalente cu doza recomandată la adult (0,5 ml), fie două doze echivalente cu jumătate din doza recomandată la adult (0,25 ml) dintr-un vaccin similar conținând tulpina A/Vietnam/1194/2004. Medicul dumneavoastră va decide doza corespunzătoare pentru copilul dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor administra Prepandrix.

- Aceștia vă vor administra Prepandrix sub forma unei injecții într-un mușchi.
- Injecția va fi efectuată, de regulă, în partea superioară a brațului.
- Cele două injecții vi se vor administra în brațe diferite.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui vaccin, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest vaccin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice

Reacții alergice, care pot determina o scădere periculoasă a tensiunii arteriale. Dacă aceasta nu este tratată, poate duce la șoc. Medicii dumneavoastră știu că s-ar putea întâmpla acest lucru și vor avea disponibil tratament de urgență, pregătit pentru a fi utilizat.

Alte reacții adverse:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Senzație de oboseală
- Durere de cap
- Durere, roșeață, umflare sau nodul tare la nivelul locului unde a fost administrată injecția
- Febră
- Dureri musculare sau articulare

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Căldură, mâncărime sau învinețire la nivelul locului unde a fost administrată injecția
- Transpirații abundente, frison, simptome asemănătoare gripei
- Umflarea ganglionilor de la gât, sub braț sau din zona inghinală.

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane

- Furnicături sau amorțeli ale mâinilor sau picioarelor
- Senzație de amețală
- Somnolență
- Insomnie
- Diaree, vărsături, dureri de stomac, greață
- Mâncărime, erupție trecătoare pe piele
- Stare generală de rău

Reacții adverse suplimentare la copii

Într-un studiu clinic, efectuat la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani, s-au administrat fie două doze de adult (0,5 ml), fie două jumătăți din doza recomandată la adult (0,25 ml) dintr-un vaccin similar conținând tulpina A/Vietnam/1194/2004. Frecvența reacțiilor adverse a fost mai mică în grupul de copii la care s-a administrat jumătate din doza recomandată la adult. După administrarea celei de a doua doze nu a fost observată nicio creștere a reacțiilor adverse indiferent dacă copiilor li s-a administrat jumătate din doza recomandată la adult sau li s-a administrat doza de adult, cu excepția anumitor reacții adverse a căror frecvență a fost mai mare după administrarea celei de a doua doze, în special frecvența febrei la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

În alte studii clinice în care Prepandrix a fost administrat la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani, la copiii cu vârsta mai mică de 6 ani a fost observată creșterea frecvenței anumitor reacții adverse (incluzând durere la locul de injectare, roșeață și febră) după administrarea celei de-a doua doze.

Reacțiile adverse prezentate mai jos au apărut în urma administrării vaccinurilor H1N1 care conțin AS03. De asemenea, acestea pot să apară și în cazul administrării Prepandrix. Dacă apare oricare dintre aceste reacții adverse, vă rugăm să-i spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale:

- Reacții alergice, care pot determina o scădere periculoasă a tensiunii arteriale. Dacă aceasta nu este tratată, poate duce la șoc. Medicii sunt avertizați de această posibilitate și au disponibil tratament medical de urgență, pentru utilizare în aceste cazuri.
- Convulsii
- Reacții generalizate pe piele, incluzând urticarie (erupții)

Reacțiile adverse enumerate mai jos au apărut în zilele sau săptămânile de după vaccinarea cu alte vaccinuri administrate în fiecare an pentru a preveni gripa. De asemenea, aceste reacții adverse pot să

apăra și în cazul administrării Prepandrix. Dacă vă apare oricare dintre reacțiile adverse prezentate mai jos, vă rugăm să-i spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale:

Foarte rare: pot afecta până la 1 din 10000 de persoane

- Afecțiuni ale creierului și ale nervilor, cum sunt inflamația sistemului nervos central (encefalomielită), inflamația nervilor (nevrită) sau un tip de paralizie denumit „Sindrom Guillain-Barré”.
- Inflamație a vaselor de sânge (vasculită). Aceasta poate determina erupții trecătoare pe piele, dureri de articulații și probleme ale rinichilor.

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 de persoane

- Durere severă ascuțită sau pulsatilă de-a lungul unui sau mai multor nervi
- Scădere a numărului de trombocite din sânge. Aceasta poate duce la sângerări sau vânătăi

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Prepandrix

Nu lăsați acest vaccin la vederea și îndemâna copiilor.

Înainte de amestecarea vaccinului:

Nu utilizați suspensia și emulsia după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela.

După amestecarea vaccinului:

După amestecare, vaccinul trebuie păstrat la frigider (2°C – 8°C) și utilizat în decurs de 24 de ore.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Prepandrix

- **Substanța activă:**

Virus gripal fragmentat, inactivat, conținând antigen* echivalent cu:

A/Indonesia/05/2005 (H5N1) ca tulpină utilizată (PR8-IBCCDC-RG2)
3,75 micrograme** per doză de 0,5 ml

* cultivat pe ouă

** exprimat în micrograme hemaglutinină

- **Adjuvant:**

Vaccinul conține un „adjuvant” AS03. Acest adjuvant conține squalen (10,69 miligrame), DL- α -tocoferol (11,86 miligrame) și polisorbitat 80 (4,86 miligrame). Adjuvantul este utilizat pentru a îmbunătăți răspunsul organismului la vaccin.

- **Celelalte componente:**

Celelalte componente sunt: polisorbitat 80, octoxinol 10, tiomersal, clorură de sodiu, hidrogenofosfat disodic, dihidrogenofosfat de potasiu, clorură de potasiu, clorură de magneziu, apă pentru preparate injectabile

Cum arată Prepandrix și conținutul ambalajului

Suspensia este un lichid incolor, ușor opalescent.

Emulsia este un lichid lăptos omogen de culoare albicioasă până la gălbuie.

Înainte ca vaccinul să fie administrat, cele două componente vor fi amestecate împreună. Vaccinul amestecat este o emulsie sub forma unui lichid lăptos omogen de culoare albicioasă până la gălbuie.

Un ambalaj de Prepandrix conține:

- o cutie conținând 50 flacoane a câte 2,5 ml suspensie (antigen)
- două cutii conținând câte 25 flacoane a câte 2,5 ml emulsie (adjuvant)

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart

Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest vaccin, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

Belgique/ België/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB

Tel: +370 5 264 90 00

info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД

Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.

Tel: + 420 2 22 00 11 11

cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.

Tel.: + 36-1-2255300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Tlf: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd

Tel: + 356 21 238131

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Tel: + 49 (0)89 360448701

produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV

Tel: + 31 (0)30 69 38 100

nlinfo@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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

GSK Services 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)1 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
repcia.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)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Prepandrix constă din două recipiente:

Suspensie: flacon multidoză care conține antigenul,

Emulsie: flacon multidoză care conține adjuvantul.

Înainte de administrare, cele două componente trebuie amestecate.

Instrucțiuni pentru amestecarea și administrarea vaccinului:

1. Înainte de amestecarea celor două componente, emulsia (adjuvantul) și suspensia (antigenul) trebuie aduse la temperatura camerei (pentru o perioadă de minim 15 minute); fiecare flacon trebuie agitat și examinat vizual pentru a detecta prezența oricărei particule străine și/sau modificări de aspect. Dacă se observă orice modificări ale aspectului sau sunt prezente particule străine (incluzând particule de cauciuc din dop), vaccinul trebuie aruncat.
2. Vaccinul se amestecă prin extragerea întregului conținut al flaconului care conține adjuvantul cu ajutorul unei seringi cu capacitate de 5 ml și introducerea acestuia în flaconul care conține antigen. Se recomandă atașarea la seringă a unui ac de calibru 23-G. Totuși, în cazul în care nu este disponibil un ac de această dimensiune, se poate utiliza un ac de calibru 21-G. Flaconul care conține adjuvantul trebuie menținut întors invers pentru a ușura extragerea întregului conținut.
3. După adăugarea adjuvantului la antigen, amestecul trebuie bine agitat. Vaccinul amestecat este o emulsie sub forma unui lichid lăptos omogen de culoare albicioasă până la galbuie. În cazul apariției unei modificări de culoare, vaccinul trebuie aruncat.
4. Volumul flaconului de Prepandrix rezultat după amestecare este de cel puțin 5 ml. Vaccinul trebuie administrat conform dozelor recomandate (vezi pct. 3 „Cum se administrează Prepandrix”).
5. Flaconul trebuie agitat înainte de fiecare administrare și examinat vizual pentru a detecta prezența oricărei particule străine și/sau modificări de aspect. Dacă se observă orice modificări ale aspectului sau sunt prezente particule străine (incluzând particule de cauciuc din dop), vaccinul trebuie aruncat.
6. Fiecare doză de 0,5 ml vaccin este aspirată într-o seringă pentru injectare cu capacitatea de 1 ml și administrată intramuscular. Se recomandă atașarea la seringă a unui ac de calibru de maxim 23-G.
7. După amestecare, vaccinul trebuie utilizat în decurs de 24 de ore. Vaccinul amestecat poate fi păstrat fie la frigider (2°C - 8°C), fie la temperatura camerei, care nu trebuie să depășească 25°C. Dacă vaccinul amestecat este păstrat la frigider, trebuie adus la temperatura camerei (pentru o perioadă de minim 15 minute) înainte de fiecare extragere.

Vaccinul nu trebuie administrat intravascular.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.