

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

Medicamento con autorización anulada

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prepandrix suspensión y emulsión para preparación de emulsión inyectable.  
Vacuna antigripal prepandémica (H5N1) (de virus fraccionados, inactivados, adyuvada)

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Después de mezclar, 1 dosis (0,5 ml) contiene:

Virus de la gripe fraccionados e inactivados que contienen antígeno\* equivalente a:

Cepa similar a: A/Indonesia/05/2005 (H5N1) (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 microgramos\*\*

\* propagado en huevos

\*\* hemaglutinina

El adyuvante AS03 está compuesto por escualeno (10,69 miligramos), DL- $\alpha$ -tocoferol (11,86 miligramos) y polisorbato 80 (4,86 miligramos).

Una vez mezclados los viales de la suspensión y de la emulsión se obtiene un envase multidosis. Ver sección 6.5 para conocer el número de dosis por vial.

### Excipiente con efecto conocido

La vacuna contiene 5 microgramos de tiomersal (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión y emulsión para preparación de emulsión inyectable.

La suspensión es un líquido incoloro ligeramente opalescente.

La emulsión es un líquido lechoso homogéneo de color blanquecino a amarillento.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Inmunización activa frente al subtipo H5N1 del virus Influenza A.

Esta indicación se basa en datos de inmunogenicidad en sujetos sanos a partir de los 18 años de edad tras la administración de dos dosis de vacuna obtenida a partir de cepas del subtipo H5N1 (ver sección 5.1).

Prepandrix debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

Adultos a partir de los 18 años de edad:

Una dosis de 0,5 ml en la fecha elegida.

Se debe administrar una segunda dosis de 0,5 ml después de un intervalo de al menos tres semanas y hasta doce meses después de la primera dosis para una eficacia máxima.

### *Población especial:*

En base a datos muy limitados, los adultos >80 años pueden requerir una dosis doble de Prepandrix en la fecha elegida y nuevamente tras un intervalo de al menos tres semanas, para alcanzar una respuesta inmune (ver sección 5.1).

El ciclo de vacunación completa con Prepandrix consiste en dos dosis. Sin embargo, en una situación de pandemia de gripe declarada oficialmente, las personas previamente vacunadas con una o dos dosis de Prepandrix que contiene como antígeno HA derivada de un clado diferente del mismo subtipo de virus de la gripe que la cepa pandémica, pueden recibir una única dosis de Adjupanrix en lugar de las dos dosis requeridas en individuos que no hayan sido vacunados previamente.

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Prepandrix en niños menores de 3 años ni en niños y adolescentes entre 10 y 17 años. No se dispone de datos.

Se dispone de datos muy limitados de seguridad e inmunogenicidad acerca de la administración de una vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) y acerca de la administración de la mitad de dosis de la vacuna (es decir, 1,875 µg de HA y la mitad de la cantidad de adyuvante AS03) el día 0 y el día 21 en niños de 3 a 9 años. Ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1.

### Forma de administración

La inmunización debe llevarse a cabo mediante inyección por vía intramuscular, preferiblemente en el músculo deltoides o en la cara anterolateral del muslo (dependiendo de la masa muscular).

En caso de administrarse una dosis doble, las inyecciones se deben administrar en extremidades diferentes.

Para consultar las instrucciones para la mezcla del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Historia de reacción anafiláctica (por ej. grave) a cualquiera de los componentes o trazas residuales (proteína de huevo y de pollo, ovoalbúmina, formaldehído, sulfato de gentamicina y desoxicolato sódico) de esta vacuna. Ver secciones 4.4, 4.8 y 6.1.

Se debe posponer la inmunización en individuos con una enfermedad febril grave o infección aguda.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se debe tener precaución cuando se administra esta vacuna a personas con hipersensibilidad conocida (distinta de la reacción anafiláctica) al principio activo, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, al tiomersal y a los residuos (proteína de huevo y de pollo, ovoalbúmina, formaldehído, sulfato de gentamicina y desoxicolato sódico).

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común de aparición de una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Prepandrix no debe ser administrado bajo ninguna circunstancia por vía intravascular. No hay datos relativos a la administración de Prepandrix por vía subcutánea. Por lo tanto, el profesional sanitario

evaluará los beneficios y riesgos potenciales de administrar la vacuna a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación que pudiera contraindicar la inyección intramuscular, a no ser que el beneficio potencial supere el riesgo de sangrado.

No se dispone de datos acerca de la administración de vacunas adyuvadas con AS03 antes o después de la administración de otros tipos de vacunas antigripales indicadas en caso de pre-pandemia o pandemia.

En pacientes con inmunosupresión endógena o iatrogénica, la respuesta de anticuerpos puede ser insuficiente.

Puede que no todos los vacunados obtengan una respuesta inmunitaria adecuada (ver sección 5.1).

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento.

Los estudios epidemiológicos relacionados con otra vacuna adyuvada con AS03 (Pandemrix H1N1, fabricada en la misma instalación que Prepandrix) en varios países europeos han indicado un incremento del riesgo de narcolepsia con o sin cataplexia en los individuos vacunados respecto a los no vacunados. En los niños/adolescentes (hasta los 20 años de edad), estos estudios han indicado entre 1,4 y 8 casos adicionales por cada 100.000 individuos vacunados. Los datos epidemiológicos disponibles en adultos mayores de 20 años han indicado 1 caso adicional, aproximadamente, por cada 100.000 individuos vacunados. Estos datos sugieren que el exceso de riesgo tiende a disminuir con el aumento de edad en el momento de la vacunación. Actualmente no se dispone de evidencia que indique que Prepandrix pueda estar asociada con un riesgo de narcolepsia.

#### Población pediátrica

Los datos clínicos en niños menores de 6 años de edad que recibieron dos dosis de vacuna antigripal zoonótica (H5N1) o de vacuna de preparación para la pandemia reflejan un aumento en la frecuencia de fiebre (axilar  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) tras la administración de la segunda dosis. Por lo tanto, se recomienda realizar un seguimiento de la temperatura y tomar medidas para reducir la fiebre (tales como medicación antipirética cuando sea clínicamente necesario) en niños pequeños (p.ej., hasta aproximadamente los 6 años de edad) postvacunación.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No hay datos de coadministración de Prepandrix con otras vacunas. Si se considera la coadministración con otras vacunas, se deben inyectar en extremidades diferentes. Se debe tener en cuenta que las reacciones adversas se pueden intensificar.

La respuesta inmunológica se puede ver disminuida si el paciente está en tratamiento con inmunosupresores.

Tras la vacunación antigripal, es posible obtener resultados falsos positivos en las pruebas serológicas de ELISA para detectar anticuerpos frente al virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1), virus de la hepatitis C y especialmente VLTH-1. En estos casos, el método de Western blot es negativo. Estos resultados transitorios falsos positivos pueden deberse a la producción de IgM en respuesta a la vacuna.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

Actualmente no hay datos disponibles relativos al uso de Prepandrix durante el embarazo.

Se ha administrado una vacuna adyuvada con AS03 conteniendo HA de H1N1v a mujeres en cada trimestre del embarazo. La información de la que actualmente se dispone sobre los resultados estimados a partir de más de 200.000 mujeres que fueron vacunadas durante el embarazo es limitada. No hubo evidencia de un incremento del riesgo de resultados adversos en más de 100 embarazos que fueron controlados en un ensayo clínico prospectivo.

Los estudios en animales con Prepandrix conteniendo la cepa A/Vietnam/1194/2004 no indican toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Los datos obtenidos en mujeres embarazadas que han sido vacunadas con diferentes vacunas estacionales inactivadas no adyuvadas, no sugieren malformaciones o toxicidad fetal o neonatal.

Se puede considerar el uso de Prepandrix durante el embarazo, si fuese necesario, teniendo en cuenta las recomendaciones oficiales.

### Lactancia

Prepandrix puede usarse en mujeres en periodo de lactancia.

### Fertilidad

No se dispone de datos de fertilidad.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Algunos de los efectos citados en la sección 4.8 “Reacciones adversas” pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Los ensayos clínicos han evaluado la incidencia de reacciones adversas en aproximadamente 5.000 sujetos de 18 años de edad en adelante que recibieron Prepandrix conteniendo la cepa A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) con al menos 3,75 microgramos de HA.

En adultos de 18 a 60 años de edad, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia tras la vacunación fueron: dolor en el lugar de la inyección (76,6%), dolores musculares (46,8%), fatiga (43,6%), cefalea (25,3%) y dolor articular (13,5%).

En individuos > 60 años de edad, la reacción adversa notificada con mayor frecuencia tras la vacunación fue dolor en el lugar de la inyección (32,6%).

En los ensayos clínicos en los que los sujetos (N=201) recibieron Prepandrix conteniendo 3,75 microgramos de HA/AS03 de la cepa A/Indonesia/05/2005 (H5N1), los tipos y las frecuencias de las reacciones adversas fueron comparables a los que se listan a continuación.

### Listado de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas se enumeran de acuerdo a las siguientes frecuencias:

Las frecuencias se notifican como:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

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

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

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

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: linfadenopatía

#### Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: insomnio

#### Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea

Poco frecuentes: parestesia, somnolencia, mareos

#### Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: síntomas gastrointestinales (como diarrea, vómitos, dolor abdominal, náuseas)

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: equimosis en el lugar de la inyección, aumento de la sudoración

Poco frecuentes: prurito, erupción

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: artralgia, mialgia

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: induración, hinchazón, dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección, fiebre, cansancio

Frecuentes: escalofríos, gripe, reacciones en el lugar de la inyección (como calor o prurito)

Poco frecuentes: malestar

No se disponen de datos de vigilancia postcomercialización tras la administración de Prepandrix.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con las vacunas adyuvadas con AS03 conteniendo 3,75 µg de HA derivada de la cepa A/California/7/2009 (H1N1) a partir de la experiencia postcomercialización:

#### Trastornos del sistema inmunológico

Anafilaxia, reacciones alérgicas

#### Trastornos del sistema nervioso

Convulsiones febriles

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Angioedema, reacciones generalizadas en la piel, urticaria

Además, se han notificado las siguientes reacciones adversas con las vacunas trivalentes interpandémicas como resultado de la vigilancia postcomercialización:

#### Raras:

Neuralgia, trombocitopenia transitoria.

#### Muy raras:

Vasculitis con afectación transitoria renal.

Trastornos neurológicos, como encefalomielitis, neuritis y Síndrome de Guillain Barré.

### Población pediátrica

Un ensayo clínico (D-H5N1-009) evaluó la reactogenicidad en niños de 3 a 5 años y de 6 a 9 años de edad que recibieron dos dosis de adulto (es decir, 0,5 ml) o dos dosis de mitad de dosis de adulto (es decir, 0,25 ml) (separadas 21 días) de vacuna de preparación para la pandemia (H5N1 A/Vietnam/1194/2004 fabricada en Dresden, Alemania).

Se observaron diferencias en las frecuencias de las reacciones adversas locales y generales solicitadas entre las dosis de adulto y las de mitad de dosis de adulto después de cada dosis. La administración de una segunda dosis de adulto o de mitad de dosis de adulto no aumentó la reactogenicidad, excepto las tasas de los síntomas generales que fueron superiores tras la segunda dosis, en particular las tasas de fiebre en <6 años de edad.

La frecuencia por dosis de reacciones adversas fue la siguiente:

Reacciones adversas	3-5 años		6-9 años	
	Mitad de dosis	Dosis completa	Mitad de dosis	Dosis completa
Induración	9,9%	18,6%	12,0%	12,2%
Dolor	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%
Enrojecimiento	10,9%	19,6%	13,0%	6,1%
Hinchazón	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
Fiebre (>38°C)	4,0%	11,3%	2,0%	17,3%
Fiebre (>39°C)				
- Frecuencia por dosis	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- Frecuencia por sujeto	3,9%	10,2%	0%	14,3%
Somnolencia	7,9%	16,4%	ND	ND
Irritabilidad	7,9%	18,6%	ND	ND
Pérdida de apetito	6,9%	16,5%	ND	ND
Escalofríos	1,0%	12,4%	4,0%	14,3%

ND = no disponible

En otros ensayos clínicos en los que niños de 6 meses a 17 años recibieron Prepandrix, se observaron aumentos en la frecuencia de algunos efectos adversos (incluyendo dolor en el lugar de inyección, enrojecimiento y fiebre) tras la segunda dosis en niños menores de 6 años de edad.

Este medicamento contiene tiomersal (un compuesto organomercurial) como conservante y por tanto, pueden producirse reacciones de sensibilización (ver sección 4.4).

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

## 4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

## 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacuna antigripal, código ATC: J07BB02

### Efectos farmacodinámicos

#### **Respuesta inmune frente a A/Indonesia/05/2005 (H5N1)**

En un ensayo clínico (Q-Pan-H5N1-001) en el que se administraron dos dosis de la vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesia/05/2005 los días 0 y 21 a 140 sujetos de 18-60 años de edad, las respuestas de anticuerpos anti-HA fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Indonesia/05/2005		
	Día 21 N=140	Día 42 N=140	Día 180 N=138
Tasa de seroprotección <sup>1</sup>	45,7%	96,4%	49,3%
Tasa de seroconversión <sup>2</sup>	45,7%	96,4%	48,6%
Factor de seroconversión <sup>3</sup>	4,7	95,3	5,2

<sup>1</sup>tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH)  $\geq 1:40$ ;

<sup>2</sup>tasa de seroconversión: proporción de sujetos seronegativos antes de la vacunación y con un título  $\geq 1:40$  tras la vacunación, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título 4 veces superior al prevacunal;

<sup>3</sup>factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

Se observó un incremento de 4 veces en el título de anticuerpos séricos neutralizantes en el 79,2% de los sujetos veintiún días después de la administración de la primera dosis, en el 95,8% veintiún días después de la segunda dosis y en el 87,5% seis meses después de la segunda dosis.

En un segundo ensayo clínico, 49 sujetos de 18-60 años de edad recibieron dos dosis de la vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesia/05/2005 los días 0 y 21. En el día 42, la tasa de seroconversión para los anticuerpos anti-HA fue del 98%, todos los sujetos estaban seroprottegidos y el factor de seroconversión fue 88,6%. Además, todos los sujetos tenían un título de anticuerpos neutralizantes de al menos 1:80.

#### **Administración de una vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)**

##### Población pediátrica

En un ensayo clínico (D-Pan-H5N1-009), niños de 3 a 5 años y de 6 a 9 años recibieron dos dosis de una dosis completa (0,5 ml) o de la mitad de dosis (0,25 ml) de una vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) los días 0 y 21. El día 42, las respuestas de anticuerpos anti-HA fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune a A/Vietnam/1194/2004			
	De 3 a 5 años		De 6 a 9 años	
	Mitad de dosis N=49	Dosis completa N=44	Mitad de dosis N=43	Dosis completa N=43
Tasa de seroprotección <sup>1</sup>	95,9%	100%	100%	100%
Tasa de seroconversión <sup>2</sup>	95,9%	100%	100%	100%
Factor de seroconversión <sup>3</sup>	78,5	191,3	108,1	176,7

<sup>1</sup>tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH)



≥1:40;

<sup>2</sup> tasa de seroconversión: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación y con un título protector tras la vacunación ≥1:40, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

<sup>3</sup> factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

Se desconoce la relevancia clínica del título de inhibición de la hemaglutinación (IH) ≥1:40 en niños.

Se realizó un seguimiento de los sujetos del ensayo clínico D-Pan-H5N1-009 para evaluar la persistencia de la respuesta inmune. Las tasas de seroprotección a los 6, 12 y 24 meses después de la vacunación fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune a A/Vietnam/1194/2004					
	De 3 a 5 años					
	6 meses después de la vacunación		12 meses después de la vacunación		24 meses después de la vacunación	
	Mitad de dosis (N=50)	Dosis completa (N=29)	Mitad de dosis (N=47)	Dosis completa (N=27)	Mitad de dosis (N=27)	Dosis completa (N=26)
Tasa de seroprotección <sup>1</sup>	56,0%	82,8%	38,3%	48,1%	38,3%	73,1%

<sup>1</sup> tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH) ≥1:40

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune a A/Vietnam/1194/2004					
	De 6 a 9 años					
	6 meses después de la vacunación		12 meses después de la vacunación		24 meses después de la vacunación	
	Mitad de dosis (N=44)	Dosis completa (N=41)	Mitad de dosis (N=37)	Dosis completa (N=35)	Mitad de dosis (N=37)	Dosis completa (N=34)
Tasa de seroprotección <sup>1</sup>	63,6%	78,0%	24,3%	62,9%	24,3%	67,6%

<sup>1</sup> tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH) ≥1:40

El día 42 y después de 6, 12 y 24 meses, las respuestas de anticuerpos neutralizantes fueron las siguientes:

Anticuerpos neutralizantes séricos	Respuesta inmune a A/Vietnam/1194/2004				
	De 3 a 5 años				
	21 días tras la 2ª dosis	6 meses después de la vacunación	12 meses después de la vacunación	24 meses después de la vacunación	
	Mitad de dosis N=47	Dosis completa N=42	Mitad de dosis N=49	Mitad de dosis N=47	Mitad de dosis N=47
GMT <sup>1</sup>	1044,4	4578,3	781,2	238,9	302,5
Tasa de seroconversión <sup>2</sup>	95,6%	97,4%	87,2%	82,2%	80,0%
≥1:80 <sup>3</sup>	100%	100%	100%	93,6%	95,7%

<sup>1</sup> Media Geométrica del Título

<sup>2</sup> incremento de 4 veces en el título de anticuerpos neutralizantes séricos

<sup>3</sup> % de sujetos que alcanzan un título de anticuerpos neutralizantes séricos de al menos 1:80

Anticuerpos neutralizantes séricos	Respuesta inmune a A/Vietnam/1194/2004				
	De 6 a 9 años				
	21 días tras la 2ª dosis		6 meses después de la vacunación	12 meses después de la vacunación	24 meses después de la vacunación
	Mitad de dosis N=42	Dosis completa N=42	Mitad de dosis N=40	Mitad de dosis N=36	Mitad de dosis N=38
GMT <sup>1</sup>	1155,1	3032,5	756,1	179,4	234,5
Tasa de seroconversión <sup>2</sup>	100%	100%	95,0%	67,6%	63,9%
≥1:80 <sup>3</sup>	100%	100%	100%	86,1%	97,4%

<sup>1</sup> Media Geométrica del Título

<sup>2</sup> incremento de 4 veces en el título de anticuerpos neutralizantes séricos

<sup>3</sup> % de sujetos que alcanzan un título de anticuerpos neutralizantes séricos de al menos 1:80

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los ensayos clínicos con Prepandrix en uno o más subgrupos de la población pediátrica en la infección gripal producida por una cepa de la gripe contenida en la vacuna o relacionada con una cepa contenida en la vacuna (ver sección 4.2 para información acerca del uso pediátrico).

#### **Reactividad cruzada de la respuesta inmune inducida por la vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesia/05/2005 (H5N1)**

Después de administrar dos dosis de la vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 µg de HA derivada de la cepa A/Indonesia/05/2005 los días 0 y 21 a 140 sujetos de 18-60 años de edad, las respuestas de anticuerpos anti-HA frente a A/Vietnam/1194/2004 fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004	
	Día 21 N=140	Día 42 N=140
Tasa de seroprotección <sup>1</sup>	15%	59,3%
Tasa de seroconversión <sup>2</sup>	12,1%	56,4%
Factor de seroconversión <sup>3</sup>	1,7	6,1

<sup>1</sup> tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH) ≥1:40;

<sup>2</sup> tasa de seroconversión: proporción de sujetos seronegativos antes de la vacunación y con un título ≥1:40 tras la vacunación, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título 4 veces superior al prevacunal;

<sup>3</sup> factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

En el día 180, la tasa de seroprotección fue del 13%.

Se observó un incremento de 4 veces el título de anticuerpos séricos neutralizantes frente a A/Vietnam en el 49% de los sujetos veintiún días después de la administración de la primera dosis, en el 67,3% veintiún días después de la segunda dosis y en el 44,9% seis meses después de la segunda dosis.

#### **Reactividad cruzada de las respuestas inmunes inducidas por la vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)**

En los sujetos de 3 a 5 años y de 6 a 9 años que recibieron dos dosis de una dosis completa o de la mitad de dosis de una vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), las respuestas de anticuerpos anti-HA frente a A/Indonesia/5/2005 el día 42 fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune a A/Indonesia/5/2005			
	De 3 a 5 años		De 6 a 9 años	
	Mitad de dosis N=49	Dosis completa N=44	Mitad de dosis N=43	Dosis completa N=43
Tasa de seroprotección <sup>1</sup>	71,4%	95,5%	74,4%	79,1%
Tasa de seroconversión <sup>2</sup>	71,4%	95,5%	74,4%	79,1%
Factor de seroconversión <sup>3</sup>	10,7	33,6	12,2	18,5

<sup>1</sup> tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH)  $\geq 1:40$ ;

<sup>2</sup> tasa de seroconversión: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación y con un título protector tras la vacunación  $\geq 1:40$ , o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

<sup>3</sup> factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

Se realizó un seguimiento de los sujetos del ensayo clínico D-Pan-H5N1-009 para evaluar la persistencia de la respuesta inmune. Las tasas de seroprotección en los meses 6, 12 y 24 fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune a A/Indonesia/5/2005					
	De 3 a 5 años					
	Mes 6		Mes 12		Mes 24	
	Mitad de dosis N=49	Dosis completa N=27	Mitad de dosis N=47	Dosis completa N=27	Mitad de dosis N=47	Dosis completa N=26
Tasa de seroprotección <sup>1</sup>	6,1%	70,4%	36,2%	44,4%	10,6%	53,8%

<sup>1</sup> tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH)  $\geq 1:40$

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune a A/Indonesia/5/2005					
	De 6 a 9 años					
	Mes 6		Mes 12		Mes 24	
	Mitad de dosis N=42	Dosis completa N=34	Mitad de dosis N=36	Dosis completa N=35	Mitad de dosis N=37	Dosis completa N=34
Tasa de seroprotección <sup>1</sup>	4,8%	64,7%	19,4%	42,9%	10,8%	29,4%

<sup>1</sup> tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH)  $\geq 1:40$

Además, en el grupo de niños que recibió la mitad de dosis de la vacuna, la tasa de sujetos con un título de anticuerpos neutralizantes superior a 1:80 permaneció elevado hasta 24 meses después de la primera dosis. Las respuestas de anticuerpos neutralizantes fueron las siguientes:

Anticuerpos neutralizantes	Respuesta inmune a A/Indonesia/5/2005

séricos	De 3 a 5 años				De 6 a 9 años			
	Día 42 N=46	Mes 6 N=48	Mes 12 N=47	Mes 24 N=47	Día 42 N=42	Mes 6 N=40	Mes 12 N=35	Mes 24 N=38
GMT <sup>1</sup>	331,4	242,1	177,7	188,5	412,1	208,4	128,1	146,0
Tasa de seropositividad <sup>2</sup>	95,6%	93,0%	97,9%	97,9%	97,2%	97,3%	94,4%	97,4%
≥1:80 <sup>3</sup>	75,6%	72,1%	85,1%	80,9%	88,9%	70,3%	86,1%	81,6%

<sup>1</sup> Media Geométrica del Título

<sup>2</sup> % de sujetos con un título ≥1:28

<sup>3</sup> % de sujetos que alcanzan un título de anticuerpos neutralizantes séricos de al menos 1:80

### **Pautas alternativas**

En el estudio D-H5N1-012 se investigó un intervalo entre dosis ampliado en el que un grupo de sujetos entre 18 y 60 años de edad recibió dos dosis de Prepandrix conteniendo la cepa A/Vietnam/1194/2004 con una separación de 6 meses o 12 meses. Veintiún días después de la segunda dosis, la tasa de seroprotección y la tasa de respuesta vacunal frente a A/Vietnam/1194/2004 en sujetos que recibieron la vacuna con una separación de 6 meses fueron, respectivamente, del 89,6% y del 95,7%. Veintiún días después de la segunda dosis, la tasa de seroprotección y la tasa de respuesta vacunal en sujetos que recibieron la vacuna con una separación de 12 meses fueron, respectivamente, del 92,0% y del 100%.

En este estudio también se observó la reactividad cruzada de las respuestas inmunes frente a A/Indonesia/5/2005. Veintiún días después de la segunda dosis, la tasa de seroprotección y la tasa de respuesta vacunal en sujetos que recibieron la vacuna con una separación de 6 meses fueron, respectivamente, del 83,3% y del 100%. Veintiún días después de la segunda dosis, la tasa de seroprotección y la tasa de respuesta vacunal en sujetos que recibieron la vacuna con una separación de 12 meses fueron, respectivamente, del 84,0% y del 100%.

### **Una dosis de vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesia/05/2005 administrada después de una o dos dosis de vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004.**

En un ensayo clínico (D-Pan-H5N1-012), se administró a sujetos de 18-60 años una dosis de vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004, o bien derivada de A/Indonesia/05/2005, 6 meses después de haber sido primovacunados con una o dos dosis de vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 el día 0 ó los días 0 y 21. Las respuestas anti-HA fueron las siguientes:

anticuerpos anti-HA	Frente a A/Vietnam 21 días después de la vacunación de recuerdo con A/Vietnam N=46		Frente a A/Indonesia 21 días después de la vacunación de recuerdo con A/Indonesia N=49	
	Después de una dosis en la primovacunación	Después de dos dosis en la primovacunación	Después de una dosis en la primovacunación	Después de dos dosis en la primovacunación
Tasa de seroprotección <sup>1</sup>	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Tasa de seroconversión de la dosis de recuerdo <sup>2</sup>	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Factor de seroconversión de la dosis de recuerdo <sup>3</sup>	29,2	11,5	55,3	45,6

<sup>1</sup> tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH)

≥1:40;

<sup>2</sup>tasa de seroconversión de la dosis de recuerdo: proporción de sujetos seronegativos antes de la vacunación de recuerdo y con un título ≥1:40 tras la vacunación, o bien seropositivos antes de la vacunación de recuerdo y con un título 4 veces superior al prevacunacional;

<sup>3</sup>factor de seroconversión de la dosis de recuerdo: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación de recuerdo y la GMT antes de la vacunación de recuerdo.

Con independencia de que 6 meses antes los sujetos se hubieran primovacunado con una o dos dosis de vacuna, las tasas de seroprotección frente a A/Indonesia fueron >80% después de una dosis de vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 y las tasas de seroprotección frente a A/Vietnam fueron >90%, después de una dosis de vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesia/05/2005. Todos los sujetos alcanzaron títulos de anticuerpos neutralizantes de al menos 1:80 frente a cada una de las dos cepas, independientemente del tipo de HA contenida en la vacuna y del número de dosis administradas previamente.

En otro ensayo clínico (D-Pan-H5N1-015), 39 sujetos de 18-60 años que habían recibido catorce meses antes dos dosis de vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 los días 0 y 21, recibieron una dosis de vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesia/05/2005. Las tasas de seroprotección frente a A/Indonesia 21 días después de la vacunación de recuerdo fueron del 92% y el día 180 del 69,2%.

En otro ensayo clínico (D-Pan-H5N1-038), 387 sujetos de 18-60 años recibieron 1 dosis de una vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesia/5/2005 treinta y seis meses después de que hubiesen recibido 2 dosis de A/Vietnam/1194/2004. La tasa de seroprotección, la tasa de seroconversión de la dosis de recuerdo y el factor de seroconversión de la dosis de recuerdo frente a A/Indonesia/5/2005 veintiún días después de la vacunación de recuerdo fue del 100%, 99,7% y 123,8, respectivamente.

### Otra información

Se ha demostrado que las respuestas de anticuerpos anti-HA y anticuerpos neutralizantes frente a A/Indonesia/05/2005 inducidos por la vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 µg de HA derivada de esta misma cepa, son comparables a las respuestas inmunes frente a A/Vietnam/1194/2004 inducida por la vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 µg de HA derivada de esta misma cepa. Por tanto, los datos generados con la vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 µg de HA derivada de la cepa A/Vietnam/1194/2004 se consideran relevantes para el uso de la vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesia/05/2005.

En los ensayos clínicos en los que se ha evaluado la inmunogenicidad de la vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) en sujetos de 18-60 años de edad, las respuestas de anticuerpos anti-hemaglutinina (anti-HA) fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004				
	Pauta 0, 21 días (D-Pan-H5N1-002)		Pauta 0, 6 meses (D-Pan-H5N1-012)		
	21 días después de la 1ª dosis N=925	21 días después de la 2ª dosis N=924	21 días después de la 1ª dosis N=55	7 días después de la 2ª dosis N=47	21 días después de la 2ª dosis N=48
Tasa de seroprotección <sup>1</sup>	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Tasa de seroconversión <sup>2</sup>	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Factor de seroconversión <sup>3</sup>	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

<sup>1</sup>tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH)  $\geq 1:40$ ;

<sup>2</sup>tasa de seroconversión: proporción de sujetos seronegativos antes de la vacunación y con un título  $\geq 1:40$  tras la vacunación, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título 4 veces superior al prevacunal;

<sup>3</sup>factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

Después de la administración de dos dosis separadas entre sí 21 días o 6 meses, en el 96% de los sujetos se observó un incremento de 4 veces el título de anticuerpos séricos neutralizantes y el 98-100% tuvieron un título de al menos 1:80.

Se realizó un seguimiento de los sujetos del ensayo clínico D-Pan-H5N1-002 para evaluar la persistencia de la respuesta inmune. Las tasas de seroprotección a los 6, 12, 24 y 36 meses después de la primera dosis fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004			
	6 meses después de la 1ª dosis N=256	12 meses después de la 1ª dosis N=559	24 meses después de la 1ª dosis N=411	36 meses después de la 1ª dosis N=387
Tasa de seroprotección <sup>1</sup>	40,2%	23,4%	16,3%	16,3%

<sup>1</sup>tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH)  $\geq 1:40$

En otro ensayo clínico (D-Pan-H5N1-010), 297 sujetos  $>60$  años (estratificados por rangos de edad desde los 61 a los 70 años, desde los 71 a los 80 años y  $>80$  años) recibieron bien una única dosis o bien una dosis doble de vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75  $\mu\text{g}$  de HA derivada de A/Vietnam/194/2004 (H5N1) los días 0 y 21. El día 42 las respuestas de anticuerpos anti-HA fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004 (D42)					
	De 61 a 70 años		De 71 a 80 años		$>80$ años	
	Dosis única N=91	Dosis doble N=92	Dosis única N=48	Dosis doble N=43	Dosis única N=13	Dosis doble N=10
Tasa de seroprotección <sup>1</sup>	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Tasa de seroconversión <sup>2</sup>	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Factor de seroconversión <sup>3</sup>	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

<sup>1</sup>tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH)  $\geq 1:40$ ;

<sup>2</sup>tasa de seroconversión: proporción de sujetos seronegativos antes de la vacunación y con un título  $\geq 1:40$  tras la vacunación, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título 4 veces superior al prevacunal;

<sup>3</sup>factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

A pesar de que tras dos administraciones de una dosis única de vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75  $\mu\text{g}$  de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) se alcanzó una respuesta inmune adecuada el día 42, tras dos administraciones de una dosis doble de la vacuna la respuesta observada fue mayor.

Datos muy limitados en sujetos seronegativos >80 años (N=5) mostraron que ninguno de estos sujetos alcanzó niveles de seroprotección tras dos administraciones de una dosis única de vacuna adyuvada con AS03 conteniendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Sin embargo, tras dos administraciones de una dosis doble de la vacuna, la tasa de seroprotección el día 42 fue del 75%.

Se realizó un seguimiento de los sujetos del ensayo clínico D-Pan-H5N1-010 para evaluar la persistencia de la respuesta inmune. Las tasas de seroprotección a los 6, 12 y 24 meses después de la vacunación fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004					
	6 meses después de la vacunación		12 meses después de la vacunación		24 meses después de la vacunación	
	Dosis única (N=140)	Dosis doble (N=131)	Dosis única (N=86)	Dosis doble (N=81)	Dosis única (N=86)	Dosis doble (N=81)
Tasa de seroprotección <sup>1</sup>	52,9%	69,5%	45,3%	44,4%	37,2%	30,9%

<sup>1</sup>tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH)  $\geq 1:40$

Además, según el grupo de dosificación, en el 44,8% y el 56,1% de los sujetos, se observó un incremento de 4 veces el título de anticuerpos séricos neutralizantes desde el día 0 hasta el día 42 y el 96,6% y 100% de los sujetos tuvieron un título de al menos 1:80 el día 42.

Doce y veinticuatro meses después de la vacunación, los títulos de anticuerpos neutralizantes fueron los siguientes:

Anticuerpos neutralizantes séricos	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004			
	12 meses después de la vacunación		24 meses después de la vacunación	
	Dosis única N=51	Dosis doble N=54	Dosis única N=49	Dosis doble N=54
GMT <sup>1</sup>	274,6	272,0	391,0	382,8
Tasa de seroconversión <sup>2</sup>	27,5%	27,8%	36,7%	40,7%
$\geq 1:80$ <sup>3</sup>	82,4%	90,7%	91,8%	100%

<sup>1</sup>Media Geométrica del Título

<sup>2</sup> incremento de 4 veces en el título de anticuerpos neutralizantes séricos

<sup>3</sup> % de sujetos que alcanzan un título de anticuerpos neutralizantes séricos de al menos 1:80

#### Información de estudios no clínicos:

La capacidad para inducir una protección frente a las cepas homólogas y heterólogas de la vacuna fue evaluada mediante estudios no clínicos usando modelos de protección en hurones.

En cada experimento, cuatro grupos de seis hurones fueron inmunizados intramuscularmente con una vacuna adyuvada con AS03 conteniendo HA derivada de la cepa H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14). En el experimento de exposición a cepas homólogas se ensayaron dosis de 15, 5, 1,7 ó 0,6 microgramos de HA y en el experimento de exposición a cepas heterólogas se ensayaron dosis de 15, 7,5, 3,8 ó 1,75 microgramos de HA. Los grupos control incluían seis hurones inmunizados con el adyuvante solo, con la vacuna sin adyuvante (15 microgramos de HA) o con una solución tampón de fosfato salino. Los hurones fueron vacunados los días 0 y 21 y expuestos por vía intratraqueal a una dosis letal de la cepa H5N1/A/Vietnam/1194/04 o de la cepa heteróloga H5N1/A/Indonesia/5/05 el día 49. De los animales que recibieron la vacuna con adyuvante, el 87% y el 96% quedaron protegidos

tras la exposición letal con las cepas homólogas o heterólogas, respectivamente. También se redujo la carga viral del tracto respiratorio superior en los animales vacunados con respecto a los controles, lo que sugiere una reducción del riesgo de la transmisión viral. En el grupo control sin adyuvante, igual que en el grupo control con adyuvante, todos los animales murieron o tuvieron que ser sacrificados ya que estaban moribundos, a los tres o cuatro días tras la exposición.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

No aplicable.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad aguda y a dosis repetidas, tolerancia local, toxicidad para la reproducción femenina, toxicidad embrio-fetal y postnatal (hasta el final del período de lactancia). Los estudios de toxicidad reproductiva se llevaron a cabo utilizando Prepandrix conteniendo la cepa A/Vietnam/1194/2004.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Vial de Suspensión:

Polisorbato 80

Octoxinol 10

Tiomersal

Cloruro de sodio (NaCl)

Hidrogenofosfato de disodio ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )

Dihidrogenofosfato de potasio ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )

Cloruro de potasio (KCl)

Cloruro de magnesio ( $\text{MgCl}_2$ )

Agua para preparaciones inyectables

#### Vial de Emulsión:

Cloruro de sodio (NaCl)

Hidrogenofosfato de disodio ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )

Dihidrogenofosfato de potasio ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )

Cloruro de potasio (KCl)

Agua para preparaciones inyectables

Para adyuvantes, ver sección 2.

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Período de validez**

5 años.

Una vez mezclada, la vacuna debe ser utilizada en las 24 horas siguientes. Se ha demostrado estabilidad física y química durante su uso en un periodo de 24 horas a 25 °C.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).



No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la mezcla del medicamento, ver sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Contenido de un envase:

- un envase de 50 viales (vidrio tipo I) de 2,5 ml de suspensión con tapón (goma de butilo)
- dos envases de 25 viales (vidrio tipo I) de 2,5 ml de emulsión con tapón (goma de butilo).

El volumen tras la mezcla de un vial de suspensión (2,5 ml) con un vial de emulsión (2,5 ml) corresponde a 10 dosis de vacuna (5 ml).

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Prepandrix está formado por dos envases:

Suspensión: vial multidosis que contiene el antígeno,

Emulsión: vial multidosis que contiene el adyuvante.

Antes de la administración, deben mezclarse los dos componentes.

### Instrucciones para la mezcla y administración de la vacuna:

1. Antes de mezclar los dos componentes, se debe dejar que la emulsión (adyuvante) y la suspensión (antígeno) alcancen la temperatura ambiente (durante un mínimo de 15 minutos); cada vial se debe agitar y examinar visualmente para detectar la presencia de cualquier partícula extraña y/o variación del aspecto físico. En el caso de apreciar alguna de estas circunstancias (incluyendo partículas de goma del tapón), desechar la vacuna.
2. La vacuna se mezcla extrayendo todo el contenido del vial que contiene el adyuvante con una jeringa de 5 ml y añadiéndolo en el vial que contiene el antígeno. Se recomienda utilizar la jeringa con una aguja 23-G. Sin embargo, en el caso de que este tamaño de aguja no estuviera disponible, se podría utilizar una aguja 21-G. El vial que contiene el adyuvante se debe mantener boca abajo para facilitar el vaciado de todo el contenido.
3. Después de la adición del adyuvante al antígeno, se debe agitar bien la mezcla. La vacuna mezclada es una emulsión líquida lechosa homogénea de color blanquecino a amarillento. En el caso de apreciar alguna variación, desechar la vacuna.
4. El volumen del vial de Prepandrix tras la mezcla es de al menos 5 ml. La vacuna se debe administrar de acuerdo con la posología recomendada (ver sección 4.2).
5. Se debe agitar el vial antes de cada administración y se debe examinar visualmente para detectar la presencia de cualquier partícula extraña y/o variación del aspecto físico. En el caso de apreciar alguna de estas circunstancias (incluyendo partículas de goma del tapón), desechar la vacuna.
6. Cada una de las dosis de 0,5 ml de la vacuna se debe extraer con una jeringa de 1 ml para inyección y administrar por vía intramuscular. Se recomienda utilizar la jeringa con una aguja estrecha, no mayor de 23-G.
7. Después de mezclar, utilizar en 24 horas. La vacuna mezclada se puede conservar en la nevera (entre 2 °C y 8 °C) o a una temperatura ambiente que no supere los 25 °C. En caso de que la vacuna mezclada se conserve en la nevera, se debe dejar que ésta alcance la temperatura ambiente (durante un mínimo de 15 minutos) antes de la extracción de cada dosis.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a  
Rue de l'Institut 89  
B1330 Rixensart, Bélgica

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/08/453/002

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 14 mayo 2008  
Fecha de la última renovación: 28 noviembre 2017

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO II**

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

- **Liberación oficial de lotes**

De conformidad con el artículo 114 de la Directiva 2001/83/CE modificada, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

Medicamento con autorización anulada

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**ENVASE CONTENIENDO 1 ENVASE CON 50 VIALES DE SUSPENSIÓN Y 2 ENVASES CON 25 VIALES DE EMULSIÓN**

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prepandrix suspensión y emulsión para preparación de emulsión inyectable  
Vacuna antigripal prepandémica (H5N1) (de virus fraccionados, inactivados, adyuvada)

### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Después de mezclar, 1 dosis (0,5 ml) contiene:

Virus de la gripe fraccionados, inactivados, que contienen antígeno equivalente a:

Cepa similar a: A/Indonesia/05/2005 (H5N1) (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 microgramos\*

El adyuvante AS03 está compuesto por escualeno, DL- $\alpha$ -tocoferol y polisorbato 80

\* hemaglutinina

### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Polisorbato 80  
Octoxinol 10  
Tiomersal  
Cloruro de sodio (NaCl)  
Hidrogenofosfato de disodio ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )  
Dihidrogenofosfato de potasio ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )  
Cloruro de potasio (KCl)  
Cloruro de magnesio ( $\text{MgCl}_2$ )  
Agua para preparaciones inyectables

### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión y emulsión para preparación de emulsión inyectable

50 viales: suspensión (antígeno)

50 viales: emulsión (adyuvante)

El volumen tras la mezcla de 1 vial de suspensión (2,5 ml) con 1 vial de emulsión (2,5 ml) corresponde a **10 dosis** de 0,5 ml de vacuna

### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular  
Agitar antes de usar

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Antes de administrar, mezclar la suspensión y la emulsión.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD MM/AAAA

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera

No congelar

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

Eliminar de acuerdo con la normativa local

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Bélgica

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/08/453/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote



**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:

SN:

NN:

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ENVASE DE 50 VIALES DE SUSPENSIÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Suspensión para emulsión inyectable para Prepandrix  
Vacuna antigripal prepandémica (H5N1) (de virus fraccionados, inactivados, adyuvada)

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Virus de la gripe fraccionados, inactivados, que contienen antígeno\* equivalente a:

3,75 microgramos de hemaglutinina/dosis

\*Antígeno: Cepa similar a: A/Indonesia/05/2005 (H5N1) (PR8-IBCDC-RG2)

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes:

Polisorbato 80

Octoxinol 10

Tiomersal

Cloruro de sodio

Hidrogenofosfato de disodio

Dihidrogenofosfato de potasio

Cloruro de potasio

Cloruro de magnesio

Agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Suspensión inyectable del antígeno

50 viales: suspensión

2,5 ml por vial

Tras mezclar con la emulsión del adyuvante: **10 dosis** de 0,5 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intramuscular

Agitar antes de usar

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Suspensión para mezclar exclusivamente con la emulsión del adyuvante antes de la administración

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD MM/AAAA

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera

No congelar

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

GSK Biologicals, Rixensart - Bélgica

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/08/453/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**  
**ENVASE DE 25 VIALES DE EMULSIÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Emulsión para preparación de emulsión inyectable para Prepandrix.

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Contenido: Adyuvante AS03 compuesto de escualeno (10,69 miligramos), DL- $\alpha$ -tocoferol (11,86 miligramos) y polisorbato 80 (4,86 miligramos)

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes:

Cloruro de sodio

Hidrogenofosfato de disodio

Dihidrogenofosfato de potasio

Cloruro de potasio

Agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Emulsión inyectable del adyuvante

25 viales: emulsión

2,5 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intramuscular

Agitar antes de usar

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Emulsión para mezclar exclusivamente con la suspensión del antígeno antes de la administración

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera  
No congelar  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

GSK Biologicals, Rixensart - Bélgica

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/08/453/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**VIAL DE SUSPENSIÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Suspensión del antígeno para Prepandrix  
Cepa similar a A/Indonesia/05/2005 (H5N1) (PR8-IBCDC-RG2)  
IM

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Mezclar con la emulsión del adyuvante antes de usar

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD  
Después de mezclar: Utilizar en 24 horas y no conservar a temperatura superior a 25 °C.  
Fecha y hora de mezclado:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

2,5 ml  
Después de mezclar con la emulsión del adyuvante: 10 dosis (de 0,5 ml)

**6. OTROS**

Conservar en nevera (2 °C - 8 °C), no congelar, protegerla de la luz

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**VIAL DE EMULSIÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍAS(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Emulsión del adyuvante para Prepandrix  
IM

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Mezclar en la suspensión del antígeno antes de usar.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NUMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

2,5 ml

**6. OTROS**

Conservar en nevera (2 °C - 8 °C), no congelar, protegerla de la luz

Medicamento con autorización anulada

**B. PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada



## Prospecto: información para el usuario

### Prepandrix suspensión y emulsión para preparación de emulsión inyectable

Vacuna antigripal prepandémica (H5N1) (de virus fraccionados, inactivados, adyuvada)

#### Lea todo el prospecto detenidamente antes de recibir esta vacuna, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Esta vacuna se le ha recetado solamente a usted, y no debe dársela a otras personas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Prepandrix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Prepandrix
3. Cómo administrar Prepandrix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Prepandrix
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Prepandrix y para qué se utiliza

##### Qué es Prepandrix y para qué se utiliza

Prepandrix es una vacuna para adultos a partir de los 18 años de edad. Está indicada para ser administrada antes o durante la próxima pandemia de gripe para prevenir la gripe causada por el tipo H5N1 del virus.

La gripe pandémica es un tipo de gripe que se presenta en intervalos que oscilan entre menos de 10 años y varias décadas. Se disemina rápidamente por el mundo. Los signos de la gripe pandémica son similares a los de la gripe común pero pueden ser más graves.

##### Cómo funciona Prepandrix

Cuando una persona recibe la vacuna, el sistema de defensa natural del cuerpo (sistema inmunitario) produce su propia protección (anticuerpos) frente a la enfermedad. Ninguno de los componentes de la vacuna puede causar gripe.

Al igual que todas las vacunas, puede que Prepandrix no proteja completamente a todas las personas vacunadas.

#### 2. Qué necesita saber antes de que le administren Prepandrix

##### No deben administrarle Prepandrix:

- si ha tenido previamente cualquier reacción alérgica súbita y potencialmente mortal a cualquier componente de esta vacuna (incluidos en la sección 6) o a cualquier otra sustancia que pueda estar presente en cantidades muy pequeñas, como: proteína de huevo y de pollo, ovoalbúmina, formaldehído, sulfato de gentamicina (antibiótico) o desoxicolato sódico. Los signos de una reacción alérgica pueden incluir erupción cutánea con picor, falta de aire e inflamación de la cara o la lengua
- si tiene una infección grave con fiebre (superior 38 °C). Si es su caso, se deberá posponer la vacunación hasta que se sienta mejor. Una infección de poca importancia, como un resfriado no debería ser un problema, aunque será su médico el que le indique si deben administrarle

Prepandrix.

No use Prepandrix en caso de encontrarse en cualquiera de las situaciones anteriores.

Si no está seguro, consulte con su médico o enfermera antes de que le administren la vacuna.

### **Advertencias y precauciones**

Antes de que le administren Prepandrix, hable con su médico o enfermero:

- si ha tenido cualquier reacción alérgica distinta a una reacción alérgica súbita y potencialmente mortal a cualquiera de los componentes contenidos en esta vacuna (incluidos en la sección 6) o al tiomersal, a la proteína de huevo y de pollo, a la ovoalbúmina, al formaldehído, al sulfato de gentamicina (antibiótico) o al desoxicolato sódico
- si padece problemas del sistema inmunitario, ya que su respuesta a la vacuna puede ser insuficiente
- si se va a realizar un análisis de sangre para determinar la presencia de infección por determinados virus. En las primeras semanas después de la vacunación con Prepandrix los resultados de estos análisis pueden no ser correctos. Avise al médico que le haya pedido estos análisis de que le han administrado Prepandrix recientemente
- si tiene problemas de coagulación o le salen moratones con facilidad

Antes o después de cualquier inyección, podría producirse un desmayo, por lo que debe informar a su médico o enfermera si usted se ha desmayado en anteriores ocasiones tras la administración de una inyección.

Si cualquiera de las circunstancias anteriores le afecta (o no está seguro), hable con su médico o enfermera antes de que le administren Prepandrix. Esto se debe a que tal vez no se le recomiende la vacunación o pueda ser necesario retrasarla.

### **Niños**

Si su hijo recibe la vacuna, usted debería saber que los efectos adversos pueden ser más intensos tras la segunda dosis, especialmente una temperatura superior a 38°C. Por lo tanto, se recomienda realizar un seguimiento de la temperatura así como tomar medidas para reducirla (tales como administrar paracetamol u otros medicamentos que reduzcan la fiebre) tras cada dosis.

### **Uso de Prepandrix con otros medicamentos**

Informe a su médico o enfermero si está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento o si se le ha administrado cualquier otra vacuna recientemente.

En concreto, informe a su médico o enfermera si está tomando cualquier tratamiento (como corticosteroides o quimioterapia para el cáncer) que afecte a su sistema inmunitario. Se le puede administrar Prepandrix, aunque su respuesta a la vacuna podría ser insuficiente.

No se recomienda administrar Prepandrix simultáneamente con otras vacunas. Sin embargo, si es necesario, la otra vacuna se deberá inyectar en el otro brazo. Cualquier efecto adverso que tenga lugar puede ser más grave.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de recibir esta vacuna.

### **Conducción y uso de máquinas**

Algunos de los efectos adversos mencionados en la Sección 4 “Posibles efectos adversos” pueden afectar a su capacidad para conducir o usar herramientas o máquinas. Es preferible que observe cómo le afecta Prepandrix antes de emprender estas actividades.

### **Prepandrix contiene tiomersal**

Prepandrix contiene tiomersal como conservante, por lo que puede que padezca reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene alguna alergia conocida.

### **Prepandrix contiene sodio y potasio**

Prepandrix contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio y menos de 1 mmol (39 mg) de potasio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio y potasio".

## **3. Cómo administrar Prepandrix**

- A partir de 18 años de edad: recibirán dos dosis de Prepandrix. La segunda dosis debe ser administrada después de un intervalo de al menos tres semanas y hasta doce meses después de la primera dosis.
- A partir de 80 años de edad: pueden recibir dos inyecciones dobles de Prepandrix. Las dos primeras inyecciones se deben administrar en la fecha elegida y las otras dos inyecciones se deben administrar preferiblemente 3 semanas después.

### **Uso en niños**

En un ensayo clínico, niños de 3 a 9 años de edad recibieron dos dosis de adulto (0,5 ml) o dos dosis de mitad de adulto (0,25 ml) de una vacuna similar conteniendo A vietnam/1194/2004. Su médico decidirá la dosis más adecuada para su hijo.

Su médico o enfermero le administrará Prepandrix.

- Le administrarán Prepandrix mediante una inyección en un músculo.
- La administración será normalmente en la parte superior del brazo.
- Las inyecciones dobles se administrarán en brazos diferentes.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de esta vacuna, pregunte a su médico o enfermero.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, esta vacuna puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

### **Reacciones alérgicas**

Reacciones alérgicas que pueden producirle una bajada peligrosa de la presión sanguínea. Si no se trata puede conducir al colapso. Los médicos son conscientes de ello y tienen disponible el tratamiento de emergencia para su uso en estos casos.

### **Otros efectos adversos:**

**Muy frecuentes:** pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Sensación de cansancio
- Dolor de cabeza
- Dolor, enrojecimiento, hinchazón o dureza en el lugar en el que se administró la inyección
- Fiebre
- Dolor muscular y de las articulaciones

**Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Calor, picor o aparición de moratones en el lugar en el que se administró la inyección
- Aumento de la sudoración, escalofríos, síntomas similares a los de la gripe,
- Inflamación de las ganglios del cuello, axilas o ingle

**Poco frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Hormigueo o entumecimiento de las manos y los pies
- Sensación de mareo
- Somnolencia
- Insomnio
- Diarrea, vómitos, dolor de estómago, sensación de mareo
- Picor, erupción
- Malestar general

### Efectos adversos adicionales en niños

En un ensayo clínico, niños de 3 a 9 años de edad recibieron dos dosis de adulto (0,5 ml) o dos dosis de mitad de adulto (0,25 ml) de una vacuna similar conteniendo A/Vietnam/1194/2004. La frecuencia de los efectos adversos fue menor en el grupo de niños que recibieron la mitad de dosis de adulto. No hubo aumento tras la segunda dosis tanto si los niños recibieron la mitad de dosis de adulto o la dosis de adulto, excepto algunos efectos adversos que fueron mayores tras la segunda dosis, en particular las tasas de fiebre en niños menores de 6 años de edad.

En otros ensayos clínicos en los que niños de 6 meses a 17 años recibieron Prepandrix, se observaron incrementos en la frecuencia de algunos efectos adversos (incluyendo dolor en el lugar de inyección, enrojecimiento y fiebre) tras la segunda dosis en niños menores de 6 años de edad.

Los efectos adversos que se enumeran a continuación han ocurrido con vacunas H1N1 que contienen AS03. También pueden ocurrir con Prepandrix. Si ocurre alguno de los siguientes efectos adversos, dígaselo a su médico o enfermera inmediatamente.

- Reacciones alérgicas que conducen a una bajada peligrosa de la presión sanguínea. Si no se trata pueden conducir al colapso. Los médicos son conscientes de ello y tienen disponible el tratamiento de emergencia para su uso en estos casos
- Convulsiones
- Reacciones generalizadas de la piel incluyendo urticaria (habones)

Los efectos adversos que se listan a continuación ocurrieron durante los días o las semanas posteriores a la vacunación con otras vacunas antigripales que se administran de forma rutinaria cada año. Estos efectos adversos también pueden ocurrir con Prepandrix. Si le ocurre alguno de estos efectos adversos, por favor informe a su médico o enfermera inmediatamente:

**Muy raros:** pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas

- Problemas del cerebro y de los nervios tales como inflamación del sistema nervioso central (encefalomielitis), inflamación de los nervios (neuritis) o un tipo de parálisis conocida como “Síndrome de Guillain-Barré”
- Inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis), que puede ocasionar erupciones de la piel, dolor de las articulaciones y problemas de riñón

**Raros:** pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- Dolor punzante grave en uno o más nervios
- Recuento de plaquetas en sangre bajo, que puede conducir a sangrado o aparición de moratones

### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles

efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Prepandrix

Mantener esta vacuna fuera de la vista y del alcance de los niños.

### **Antes de mezclar la vacuna:**

No usar la suspensión y la emulsión después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No congelar.

### **Después de mezclar la vacuna:**

Después de mezclar, la vacuna se debe utilizar en las 24 horas siguientes y no se debe conservar a una temperatura superior a 25 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### **Composición de Prepandrix**

- **Principio activo:**

Virus de la gripe fraccionados, inactivados, que contienen antígeno\* equivalente a:

Cepa similar a A/Indonesia/05/2005 (H5N1): (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 microgramos\*\* por cada 0,5 ml

\* propagado en huevos embrionados

\*\* expresado en microgramos de hemaglutinina

- **Adyuvante:**

La vacuna contiene un “adyuvante” AS03. Este adyuvante contiene escualeno (10,69 miligramos), DL- $\alpha$ -tocoferol (11,86 miligramos) y polisorbato 80 (4,86 miligramos). Los adyuvantes se utilizan para mejorar la respuesta del organismo a la vacuna.

- **Otros componentes:**

Los demás componentes son: polisorbato 80, octoxinol 10, tiomersal, cloruro de sodio, hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de potasio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, agua para preparaciones inyectables.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

La suspensión es un líquido incoloro ligeramente opalescente.

La emulsión es un líquido lechoso homogéneo de color blanquecino a amarillento.

Antes de la administración, se deben mezclar las dos partes. La vacuna mezclada es una emulsión líquida lechosa homogénea de color blanquecino a amarillento.

Un envase de Prepandrix contiene:

- un envase con 50 viales de 2,5 ml de suspensión (antígeno)
- dos envases con 25 viales de 2,5 ml de emulsión (adyuvante)

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

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

Pueden solicitar más información respecto a esta vacuna dirigiéndose al representante local del titular de autorización de comercialización:

#### **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 360418701  
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

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 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

**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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**United Kingdom**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Prepandrix está compuesto por 2 envases:

Suspensión: vial multidosis que contiene el antígeno,

Emulsión: vial multidosis que contiene el adyuvante.

Antes de la administración, se deben mezclar los dos componentes.

**Instrucciones para el mezclado y la administración de la vacuna:**

1. Antes de mezclar los dos componentes, se debe dejar que la emulsión (adyuvante) y la suspensión (antígeno) alcancen la temperatura ambiente (durante un mínimo de 15 minutos); cada vial se debe agitar y examinar visualmente para detectar la presencia de cualquier partícula extraña y/o variación del aspecto físico. En caso de apreciar alguna de estas circunstancias (incluyendo partículas de goma del tapón), desechar la vacuna.

2. La vacuna se mezcla extrayendo todo el contenido del vial que contiene el adyuvante con una jeringa de 5 ml y añadiéndolo en el vial que contiene el antígeno. Se recomienda utilizar la jeringa con una aguja 23-G. Sin embargo, en el caso de que este tamaño de aguja no estuviera disponible, se podría utilizar una aguja 21-G. El vial que contiene el adyuvante se debe mantener boca abajo para facilitar el vaciado de todo el contenido.
3. Después de la adición del adyuvante al antígeno, se debe agitar bien la mezcla. La vacuna mezclada es una emulsión líquida lechosa homogénea de color blanquecino a amarillento. En el caso de apreciar alguna variación, desechar la vacuna.
4. El volumen del vial de Prepandrix tras la mezcla es de al menos 5 ml. La vacuna se debe administrar de acuerdo con la posología recomendada (ver sección 4.2).
5. Se debe agitar el vial antes de cada administración y se debe examinar visualmente para detectar la presencia de cualquier partícula extraña y/o variación del aspecto físico. En el caso de apreciar alguna de estas circunstancias (incluyendo partículas de goma del tapón), desechar la vacuna.
6. Cada una de las dosis de 0,5 ml de la vacuna se debe extraer con una jeringa de 1 ml para inyección y administrar por vía intramuscular. Se recomienda utilizar la jeringa con una aguja estrecha, no mayor de 23-G.
7. Después de mezclar, utilizar en 24 horas. La vacuna mezclada se puede conservar en la nevera (entre 2 °C y 8 °C) o a una temperatura ambiente que no supere los 25 °C. En caso de que la vacuna mezclada se conserve en la nevera, se debe dejar que ésta alcance la temperatura ambiente (durante un mínimo de 15 minutos) antes de la extracción de cada dosis.

La vacuna no se debe administrar por vía intravascular.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Medicamento con autorización anulada