

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Celvapan suspensão injetável

Vacina contra a gripe (H1N1)v (virião total, derivado de células Vero, inativado)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vacina contra a pandemia da gripe com virião total, inativado, contendo antigénio da estirpe*:

A/California/07/2009 (H1N1)v 7,5 microgramas**
por 0,5 ml de dose

* propagado em células Vero (linha celular contínua de origem mamífera)

** expresso em microgramas de hemaglutinina

Recipiente multidose. Consulte a secção 6.5 para saber o número de doses por frasco.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável.

A vacina é uma suspensão transparente a opalescente e translúcida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Profilaxia da gripe provocada pelo vírus A(H1N1)v 2009. (Ver secção 4.4).

O Celvapan deve ser utilizado de acordo com as Orientações Oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

As recomendações de dose levam em conta dados disponíveis de estudos clínicos em curso em indivíduos saudáveis que receberam duas doses de Celvapan (H1N1)v.

Estão disponíveis dados limitados de imunogenicidade e segurança de estudos clínicos para o Celvapan (H1N1)v em adultos e idosos, e em crianças (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1).

Adultos e idosos

Uma dose de 0,5 ml na data definida.

Deve administrar-se uma segunda dose da vacina após um intervalo de, pelo menos, três semanas.

Crianças e adolescentes com idade entre os 3 e os 17 anos

Uma dose de 0,5 ml na data definida.

Deve administrar-se uma segunda dose da vacina após um intervalo de, pelo menos, três semanas.

Crianças com idade entre os 6 e os 35 meses

Uma dose de 0,5 ml na data definida.

Deve administrar-se uma segunda dose da vacina após um intervalo de, pelo menos, três semanas.

Crianças com idade inferior a 6 meses
Atualmente a vacinação não é recomendada a este grupo etário.

Para mais informação, ver secções 4.8 e 5.1.

Recomenda-se que indivíduos que recebam uma primeira dose de Celvapan completem o esquema de vacinação com Celvapan (ver secção 4.4).

Modo de administração

A imunização deve ser efetuada por injeção intramuscular preferencialmente no músculo deltoide ou na coxa ântero-lateral, dependendo da massa muscular.

4.3 Contraindicações

História de reação anafilática (ou seja, risco de vida) a qualquer um dos constituintes ou dos vestígios residuais (por ex, formaldeído, benzonase, sacarose) desta vacina.

Ver secção 4.4 para Advertências e precauções especiais de utilização.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A vacina deverá proteger apenas contra a gripe provocada por víruses semelhantes à A/California/07/2009 (H1N1)v.

Recomenda-se precaução quando se administra esta vacina a indivíduos com hipersensibilidade conhecida (outra que não a reação anafilática) à(s) substância(s) ativa(s), a qualquer um dos excipientes e aos vestígios de resíduos, por ex, formaldeído, benzonase ou sacarose.

Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, após vacinação com Celvapan (ver secção 4.8). Essas reações ocorreram em doentes com histórico de alergias múltiplas e em doentes sem alergias conhecidas.

Tal como com todas as vacinas injetáveis, deve sempre dispor-se de supervisão clínica e tratamento médico adequado para utilização imediata, caso ocorram acontecimentos anafiláticos raros após a administração da vacina.

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

O Celvapan não deve ser administrado por via intravascular em circunstância alguma.

Não existem dados sobre a utilização de Celvapan por via subcutânea. Desta forma, os prestadores de cuidados de saúde deverão avaliar os benefícios e potenciais riscos da administração da vacina a indivíduos com trombocitopenia ou qualquer tipo de hemorragia que possa contraindicar a injeção intramuscular, a não ser que os potenciais benefícios sejam superiores ao risco de hemorragias.

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

Uma resposta protetora pode não ser eliciada em todas as vacinas (ver secção 5.1).

Não existem dados de segurança, imunogenicidade ou eficácia para apoiar a permutabilidade de Celvapan com outras vacinas (H1N1)v.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não existem dados sobre a coadministração de Celvapan com outras vacinas. Contudo, se a coadministração com outra vacina for considerada, a imunização deve ser realizada em membros diferentes. Deve assinalar-se que as reações adversas podem ser mais intensas.

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

Após a vacinação contra a gripe, podem ser obtidos resultados falso-positivos em testes serológicos pelo método de ELISA para anticorpos contra o vírus da imunodeficiência humana-1 (VIH-1), vírus da hepatite C e, especialmente, HTLV-1. Nestes casos, o método Western Blot é negativo. Esta fase transitória dos resultados falso-positivos pode ser devida à produção de IgM em resposta à vacina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

A segurança do Celvapan na gravidez e aleitamento foi avaliada num número limitado de mulheres grávidas.

Dados obtidos da vacinação de mulheres grávidas com diferentes vacinas sem adjuvantes inativadas não indicam malformações ou toxicidade neonatal ou fetal.

Os estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento em animais com estirpes da vacina H5N1 (A/Vietnam/1203/2004 e A/Indonésia/05/2005 não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos em relação à fertilidade feminina, gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

O uso de Celvapan pode ser considerado durante a gravidez, se este for considerado necessário, tendo em consideração as recomendações oficiais.

Celvapan pode ser utilizada em mulheres a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

- Ensaio clínico com Celvapan (H1N1)v

Adultos e idosos

Num estudo clínico foi administrada a dose de 7,5 µg de Celvapan (H1N1)v a adultos com idades entre os 18 e os 59 anos (N = 101) e idosos com idade superior a 60 anos (N = 101). Os dados de segurança após a primeira e a segunda vacinação sugerem um perfil de segurança semelhante ao notificado para as vacinas da gripe com uma estirpe H5N1.

As reações adversas dos ensaios clínicos com Celvapan (H1N1)v num adulto saudável e população idosa estão listadas na tabela abaixo.

Estudos de reações adversas clínicas com (H1N1)v		
Classes de sistemas de órgãos (CSO)	Termo MedDRA padrão	Frequência ¹
INFEÇÕES E INFESTAÇÕES	Nasofaringite	Frequentes
PERTURBAÇÕES DO FORO PSIQUIÁTRICO	Insónia	Frequentes
DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO	Cefaleia Tonturas	Muito frequentes Frequentes
AFEÇÕES OCULARES	Irritação ocular	Frequentes
DOENÇAS RESPIRATÓRIAS, TORÁCICAS E DO MEDIASTINO	Dor faringolaríngea	Frequentes
DOENÇAS GASTROINTESTINAIS	Dor abdominal	Frequentes
AFEÇÕES DOS TECIDOS CUTÂNEOS E SUBCUTÂNEOS	Hiperidrose Erupção cutânea Urticária	Frequentes Frequentes Frequentes
AFEÇÕES MUSCULOSQUELÉTICAS E DOS TECIDOS CONJUNTIVOS	Artralgia Mialgia	Frequentes Frequentes
PERTURBAÇÕES GERAIS E ALTERAÇÕES NO LOCAL DE ADMINISTRAÇÃO	Fadiga Pirexia Arrepios Mal-estar geral Reações no local de injeção <ul style="list-style-type: none"> • Dor no local de injeção • Induração no local de injeção • Eritema no local de injeção • Tumefação no local de injeção • Alteração do movimento no local de injeção 	Muito frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes

A frequência ADR está baseada na seguinte escala: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Muito raros ($< 1/10.000$)

Crianças e adolescentes com idade entre os 3 e os 17 anos

Num estudo clínico foi administrada a dose de 7,5 µg de Celvapan (H1N1)v a 51 crianças e adolescentes com idade entre os 9 e os 17 anos e a 51 crianças com idade entre os 3 e os 8 anos. A incidência e natureza dos sintomas após a primeira e segunda vacinações foram semelhantes aos observados na população adulta e idosa a receber Celvapan.

Crianças com idade entre os 6 e os 35 meses

Num estudo clínico foi administrada a dose de 7,5 µg de Celvapan (H1N1)v a 69 lactentes e crianças entre os 6 e os 35 meses.

¹ representa a mais elevada frequência observada numa população de estudo de adultos ou idosos saudáveis.

As reações adversas dos estudos clínicos pediátricos com CELVAPAN (H1N1)v estão listadas na tabela abaixo.

Estudos das reações adversas do ensaio clínico com H1N1v				
Classes de sistemas de órgãos (SCO)	Termos MedDRA padrão	Frequência		
		9 -17 anos	3 - 8 anos	6 - 35 meses
DOENÇAS DO METABOLISMO E DA NUTRIÇÃO	Apetite diminuído	-	-	Frequentes
PERTURBAÇÕES DO FORO PSIQUIÁTRICO	Perturbação do sono Inquietude	-	-	Muito frequentes Frequentes
DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO	Cefaleia Choro Sonolência	Frequentes - -	Frequentes - -	Frequentes Frequentes Frequentes
AFEÇÕES DO OUVIDO E DO LABIRINTO	Vertigens	Frequentes	-	-
DOENÇAS RESPIRATÓRIAS, TORÁICAS E DO MEDIASTINO	Tosse	-	-	Frequentes
DOENÇAS GASTROINTESTINAIS	Dor abdominal Náuseas Vômito Diarreia	Frequentes Frequentes Frequentes -	- Frequentes Frequentes	Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes
AFEÇÕES DOS TECIDOS CUTÂNEOS E SUBCUTÂNEOS	Hiperidrose Erupção cutânea	- -	- -	Frequentes Frequentes
AFEÇÕES MUSCULOSQUELÉTICAS E DOS TECIDOS CONJUNTIVOS	Mialgia Dores nas extremidades	Frequentes Frequentes	- -	- -
PERTURBAÇÕES GERAIS E ALTERAÇÕES NO LOCAL DE ADMINISTRAÇÃO	Fadiga Pirrexia Areplos Irritabilidade Mal-estar geral Reações no local de injeção <ul style="list-style-type: none"> • Dor no local de injeção • Induração no local de injeção • Eritema no local de injeção • Tumefação no local de injeção 	- - Frequentes - - - Muito frequentes Frequentes Frequentes Frequentes	Frequentes Frequentes Frequentes - - Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes	- Muito frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes

A frequência ADR está baseada na seguinte escala: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Muito raros ($< 1/10.000$)

- Ensaio clínico com uma versão de Celvapan que contém uma estirpe da vacina H5N1

Foram realizados ensaios clínicos com uma versão de Celvapan que contém uma estirpe da vacina H5N1 (ver secção 5.1) em aproximadamente 3700 indivíduos (com idade entre os 18 e os 60 anos ou mais) e em grupos de risco especiais de aproximadamente 300 indivíduos cada, incluindo indivíduos imunocomprometidos e doentes crónicos.

A maioria das reações foi ligeira em termos de natureza, de curta duração e qualitativamente similares às que foram induzidas pelas vacinas da gripe. Houve menos reações após a segunda dose da vacina, em comparação com a primeira dose. O perfil de segurança em indivíduos saudáveis > 60 anos de idade, em indivíduos imunocomprometidos e em doentes crónicos é semelhante ao perfil de segurança em indivíduos saudáveis.

- Farmacovigilância pós-comercialização

Estudo observacional da pandemia com Celvapan (H1N1)v

Num estudo de segurança observacional que incluiu 3216 indivíduos com idades entre os 6 meses e os 60 anos, ou mais, a natureza dos eventos adversos mostrou-se consistente com os eventos observados noutros estudos clínicos em adultos e crianças. As seguintes reações adversas foram reportadas numa categoria de maior frequência em comparação com outros estudos clínicos:

Adultos com idade igual ou superior a 18 anos:

Muito frequentes: dor no local da injeção, vermelhidão no local da injeção, dor nos músculos

Pouco frequentes: doença gripal

Crianças e adolescentes com idade entre os 5 e os 17 anos:

Muito frequentes: fadiga, cefaleia

Pouco frequentes: tosse

Crianças e com idade entre os 6 meses e os 5 anos:

Muito frequentes: vermelhidão no local da injeção, sonolência, irritabilidade, perda de apetite, choro

Celvapan (H1N1)v

Foram notificadas as seguintes reações adversas adicionais na experiência pós-comercialização em adultos e crianças que receberam Celvapan (H1N1)v.

A frequência destas reações adversas é desconhecida.

Doenças do sistema imunitário:

Reacção anafiláctica*, Hipersensibilidade*

Doenças do sistema nervoso:

Convulsão febril

Hipostesia

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Angiedema

*Estas reações foram manifestadas por sofrimento respiratório, hipotensão, taquicardia, taquipneia, cianose, pirexia, afrontamento, angiedema e urticária

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Dores nas extremidades (na grande maioria dos casos, dor no braço do local de injeção)

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Estado gripal

Vacinas trivalentes da gripe sazonal

Da farmacovigilância pós-comercialização das vacinas trivalentes da gripe sazonal derivadas do ovo foram notificadas as seguintes reações adversas graves:

Pouco frequentes:

Reações cutâneas generalizadas

Raros:

Nevralgia, parestesia, trombocitopenia transitória.

Muito raros:

Vasculite com comprometimento renal transitório.

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas da gripe, código ATC J07BB01

Os estudos clínicos com Celvapan (H1N1)v proporcionam atualmente:

- Dados de segurança e imunogenicidade obtidos três semanas após a administração de duas doses de Celvapan (H1N1)v a adultos saudáveis com idade igual ou superior a 18 anos.
- Dados de segurança e imunogenicidade obtidos três semanas após a administração de duas doses de Celvapan (H1N1)v a crianças saudáveis com idade entre os 6 meses e os 17 anos.

Os estudos clínicos em que foi administrada uma versão de Celvapan com HA derivado de A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) no dia 0 e no dia 21 proporcionam:

- Dados de segurança e imunogenicidade em adultos saudáveis, incluindo idosos
- Dados de segurança e imunogenicidade em grupos de risco especiais (imunocomprometidos e doentes crónicos)

Resposta imunológica contra A/California/07/2009(H1N1)v

Ensaio clínico avaliaram a imunogenicidade da vacina que contém 7,5 µg sem adjuvante HA derivada da estirpe A/California/07/2009 (H1N1)v em adultos a partir dos 18 anos (N = 200), e em crianças e adolescentes com idade entre os 3 e os 17 anos (N = 102), e em crianças entre os 6 e os 35 meses (N = 68) seguindo um esquema de vacinação de 0, 21 dias.

Adultos a partir dos 18 anos

Após a vacinação, a taxa de seroproteção, a taxa de seroconversão e o fator de seroconversão para anticorpos anti-HA medidos por hemólise radial simples (HRS), em adultos com idade entre os 18 e os 59 anos e em indivíduos idosos com mais de 60 anos, foram os seguintes:

Ensaio HRS	Todos os doentes		Doentes seronegativos no início (≤ 4mm ²)	
	21 dias após a		21 dias após a	
	1ª dose	2ª dose	1ª dose	2ª dose
18 a 59 anos	N = 99		N = 32	
Taxa de seroproteção*	75,8% (66,1; 83,8)	80,8% (71,7; 88,0)	69,7% (51,3; 84,4)	78,8% (61,1; 91,0)
Taxa de seroconversão**	64,6% (54,4; 74,0)	70,7% (60,7; 79,4)	69,7% (51,3; 84,4)	78,8% (61,1; 91,0)
Fator de seroconversão***	3,4 (2,8; 4,3)	4,1 (3,3; 5,1)	7,1 (4,5; 11,0)	9,5 (6,5; 13,8)
≥ 60 anos	N = 101		N = 22	
Taxa de seroproteção*	76,2% (66,7; 84,1)	82,2% (73,3; 89,1)	50,0% (28,2; 71,8)	63,6% (40,7; 82,8)
Taxa de seroconversão**	28,7% (20,1; 38,6)	37,6% (26,4; 45,8)	50,0% (28,2; 71,8)	63,6% (40,7; 82,8)
Fator de seroconversão***	1,8 (1,5; 2,1)	2,0 (1,7; 2,4)	3,9 (2,3; 6,7)	5,6 (3,4; 9,2)

* Área HRS > 25 mm²

** Área HRS > 25 mm² com amostra de base negativa ou aumento de 50% na área HRS com amostra de base > 4 mm²

*** Aumento médio geométrico

Após a vacinação, a taxa de indivíduos com graus de anticorpos neutralizantes ≥ 40, a taxa de seroconversão e o fator de seroconversão medidos por ensaio de microneutralização (MN), em adultos com idade entre os 18 e os 59 anos e em indivíduos idosos com mais de 60 anos, foram os seguintes:

Ensaio MN	Todos os doentes		Doentes seronegativos no início (< 1:10)	
	21 dias após a		21 dias após a	
	1ª dose	2ª dose	1ª dose	2ª dose
18 a 59 anos	N = 100	N = 99	N = 39	N = 38
Taxa de seroneutralização*	87,0% (78,8; 92,9)	98,0% (92,9; 99,8)	74,4% (57,9; 87,0)	97,4% (86,2; 99,9)
Taxa de seroconversão**	80,0% (70,8; 87,3)	86,9% (78,6; 92,8)	84,6% (69,5; 94,1)	97,4% (86,2; 99,9)
Fator de seroconversão***	21,3 (14,6; 31,2)	29,0 (20,5; 41,0)	28,8 (15,2; 54,5)	55,3 (32,0; 95,6)
≥ 60 anos	N = 101		N = 34	N = 38
Taxa de seroneutralização*	70,3% (60,4; 79,0)	82,2% (73,3; 89,1)	55,9% (37,9; 72,8)	76,3% (59,8; 88,6)
Taxa de seroconversão**	55,4% (45,2; 65,3)	71,3% (61,4%; 79,9)	73,5% (55,6; 87,1)	94,7% (82,3; 99,4)
Fator de seroconversão***	5,0	7,6	7,1	15,0

	(3,8; 6,6)	(5,9; 9,9)	(4,4; 11,3)	(10,1; 22,2)
* Grau MN \geq 1:40				
** > aumento de 4 vezes no grau MN				
*** Aumento médio geométrico				

A persistência dos anticorpos anti-HA 180 dias após a primeira vacinação, medida por hemólise radial simples (HRS) e ensaio de microneutralização (MN) em adultos com idade entre os 18 e os 59 anos e em indivíduos idosos com mais de 60 anos, foi a seguinte:

Persistência dos anticorpos	Todos os doentes		Doentes seronegativos no início (< 1:10)	
	Dia 181		Dia 181	
	HRS	MN	HRS	MN
18 a 59 anos	N = 98	N = 98	N = 33	N = 32
Taxa de seroproteção / seroneutralização *	80,6% (71,4; 87,9)	94,9% (88,5; 98,3)	78,8% (61,1; 91,0)	96,6% (75,0; 98,0)
Taxa de seroconversão **	68,4% (58,2; 77,4)	83,7% (74,8; 90,4)	78,8% (61,1; 91,0)	96,9% (83,8; 99,9)
Fator de seroconversão ***	3,6 (2,9; 4,4)	15,0 (11,0; 20,4)	8,0 (5,7; 11,4)	30,0 (17,7; 50,8)
\geq 60 anos	N = 101	N = 101	N = 22	N = 24
Taxa de seroproteção / seroneutralização *	80,2% (71,1; 87,5)	79,2% (68,9; 85,8)	90,9% (36,4; 79,3)	66,7% (44,7; 84,4)
Taxa de seroconversão **	30,7% (21,9; 40,7)	54,5% (44,2; 64,4)	59,1% (36,4; 79,3)	83,3% (62,6; 95,3)
Fator de seroconversão ***	1,8 (1,5; 2,1)	4,6 (3,7; 5,7)	4,6 (2,9; 7,3)	8,9 (5,6; 14,0)

* Área HRS > 25 mm²; Grau MN \geq 1:40;

** Área HRS > 25 mm² com amostra de base negativa ou aumento de 50% na área HRS com amostra de base > 4 mm²; > aumento de 4 vezes no grau MN;

*** Aumento médio geométrico

Crianças e adolescentes (com idade entre os 3 e os 17 anos)

A taxa de seroproteção, a taxa de seroconversão e o fator de seroconversão para anticorpos anti-HA medidos por hemólise radial simples (HRS), em crianças e adolescentes com idade entre os 3 e os 17 anos foram os seguintes:

Ensaio HRS	Todos os doentes		Doentes seronegativos no início (\leq 4mm ²)	
	21 dias após a		21 dias após a	
	1ª dose	2ª dose	1ª dose	2ª dose
3 a 8 anos	N = 51		N = 31	
Taxa de seroproteção*	51,0% (36,6; 65,2)	88,2% (76,1; 95,6)	58,1% (39,1; 75,5)	93,5% (78,6; 99,2)
Taxa de seroconversão**	47,1% (32,9; 61,5)	88,2% (76,1; 95,6)	58,1% (39,1; 75,5)	93,5% (78,6; 99,2)
Fator de seroconversão***	3,5 (2,5; 4,9)	8,6 (6,6; 11,3)	5,8 (3,9; 8,8)	15,0 (12,4; 18,1)
9 a 17 anos	N = 50		N = 29	
Taxa de seroproteção*	80,0% (66,3; 90,0)	88,0% (75,7; 95,5)	82,8% (64,2; 94,2)	93,1% (77,2; 99,2)
Taxa de seroconversão**	74,0% (59,7; 85,4)	84,0% (70,9; 92,8)	82,8% (64,2; 94,2)	93,1% (77,2; 99,2)
Fator de seroconversão***	6,8 (5,0; 9,2)	8,9 (6,6; 11,9)	9,8 (6,9; 14,0)	13,8 (10,3; 18,4)

* Área HRS > 25 mm²

- ** Área HRS > 25 mm² com amostra de base negativa ou aumento de 50% na área HRS com amostra de base > 4 mm²
- *** Aumento médio geométrico

Após a vacinação, a taxa de indivíduos com graus de anticorpos neutralizantes ≥ 40 , a taxa de seroconversão e o fator de seroconversão medidos por ensaio de microneutralização (MN) em crianças e adolescentes com idade entre os 3 e os 17 anos foram os seguintes:

Ensaio MN	Todos os doentes		Doentes seronegativos no início (< 1:10)	
	21 dias após a		21 dias após a	
	1ª dose	2ª dose	1ª dose	2ª dose
3 a 8 anos	N = 51		N = 47	
Taxa de seroneutralização*	84,3% (71,4; 93,0)	100,0% (93,0; 100,0)	83,0% (69,2; 92,4)	100,0% (72,5; 100,0)
Taxa de seroconversão**	94,1% (83,8; 98,8)	100,0% (93,0; 100,0)	93,6% (82,5; 98,7)	100,0% (92,5; 100,0)
Fator de seroconversão***	12,9 (9,5; 17,5)	156,9 (119,4; 206,2)	13,5 (9,7; 18,3)	168,2 (131,1; 215,7)
9 a 17 anos	N = 51		N = 34	
Taxa de seroneutralização*	94,1% (83,8; 98,8)	100,0% (93,0; 100,0)	93,2% (71,3; 98,1)	100,0% (89,7; 100,0)
Taxa de seroconversão**	100,0% (93,0; 100,0)	100,0% (93,0; 100,0)	100,0% (89,7; 100,0)	100,0% (89,7; 100,0)
Fator de seroconversão***	33,3 (22,2; 50,0)	115,6 (87,4; 152,8)	29,2 (17,9; 47,7)	137,5 (99,5; 189,9)

* Grau MN $\geq 1:40$

** > aumento de 4 vezes no grau MN

*** aumento médio geométrico

A persistência dos anticorpos anti-HA 180 dias e 360 dias após a primeira vacinação, medida por hemólise radial simples (HRS) e ensaio de microneutralização (MN) em crianças e adolescentes com idade entre os 3 e os 17, foi a seguinte:

Persistência dos anticorpos	Dia 181		Dia 361	
	HRS	MN	HRS	MN
9 a 17 anos	N=50	N=47	N=29	N=27
Seroneutralização/taxa de seroproteção*	98,0% (89,4; 99,9)	100% (92,5; 100,0)	96,6% (82,2; 99,9)	88,9% (70,8; 97,6)
Taxa de seroconversão**	92,0% (80,8; 97,8)	100% (92,5; 100,0)	93,1% (77,2; 99,2)	96,3% (81,0; 99,9)
Fator de seroconversão***	7,8 (6,2; 9,9)	66,4 (47,4; 93,1)	6,5 (4,7; 9,0)	26,7 (16,6; 43,1)
3 a 8 anos	N=51	N=47	N=33	N=31
Seroneutralização/taxa de seroproteção*	79,6% (65,7; 89,8)	100% (92,5; 100,0)	54,5% (36,4; 71,9)	100% (88,8; 100,0)
Taxa de seroconversão**	77,6% (63,4; 88,2)	100% (92,5; 100,0)	57,6% (39,2; 74,5)	96,8% (83,3; 99,9)
Fator de seroconversão***	5,6 (4,5; 7,1)	59,5 (45,1; 78,3)	4,5 (3,4; 6,1)	26,5 (18,5; 37,9)

* Área HRS > 25 mm²; Grau MN $\geq 1:40$;

** Área HRS > 25 mm² com amostra de base negativa ou aumento de 50% na área HRS com amostra de base > 4 mm²; > aumento de 4 vezes no grau MN;

*** Aumento médio geométrico

Lactentes e crianças com idade entre os 6 e os 35 meses

A taxa de seroproteção, a taxa de seroconversão e o fator de seroconversão para anticorpos anti-HA medidos por hemólise radial simples (HRS), em crianças com idade entre os 6 e os 35 meses, foram os seguintes:

Ensaio HRS	Todos os doentes		Doentes seronegativos no início ($\leq 4\text{mm}^2$)	
	21 dias após a		21 dias após a	
	1ª dose	2ª dose	1ª dose	2ª dose
6 a 11 meses	N = 19		N = 15	
Taxa de seroproteção*	31,6% (12,6; 56,6)	78,9% (54,4; 93,9)	33,3% (11,8; 61,6)	80,0% (51,9; 95,7)
Taxa de seroconversão**	31,6% (12,6; 56,6)	84,2% (60,4; 96,6)	33,3% (11,8; 61,6)	80,0% (51,9; 95,7)
Fator de seroconversão***	1,9 (1,2; 3,0)	7,6 (4,9; 11,7)	2,1 (1,1; 3,7)	9,0 (5,6; 14,5)
12 a 35 meses	N = 49		N = 46	
Taxa de seroproteção*	24,5% (13,3; 38,9)	95,9% (86,0; 99,5)	20,0% (9,1; 37,6)	95,0% (83,1; 99,4)
Taxa de seroconversão**	22,4% (11,8; 36,6)	91,8% (80,4; 97,7)	20,0% (9,1; 37,6)	95,0% (83,1; 99,4)
Fator de seroconversão***	1,8 (1,4; 2,5)	11,2 (9,3; 13,4)	1,8 (1,3; 2,5)	12,5 (10,7; 14,5)

* Área HRS $> 25\text{mm}^2$

** Área HRS $> 25\text{mm}^2$ com amostra de base negativa ou aumento de 50% na área HRS com amostra de base $> 4\text{mm}^2$

*** Aumento médio geométrico

Após a vacinação, a taxa de indivíduos com graus de anticorpos neutralizantes ≥ 40 , a taxa de seroconversão e o fator de seroconversão medidos por ensaio de microneutralização (MN) em crianças com idade entre os 6 e os 35 meses foram os seguintes:

Ensaio MN	Todos os doentes		Doentes seronegativos no início ($< 1:10$)	
	21 dias após a		21 dias após a	
	1ª dose	2ª dose	1ª dose	2ª dose
6 a 11 meses	N = 17	N = 19	N = 17	N = 19
Taxa de seroneutralização*	35,3% (14,2; 61,7)	100% (82,4; 100,0)	35,3% (14,2; 61,7)	100% (82,4; 100,0)
Taxa de seroconversão**	76,5% (50,1; 93,2)	100% (82,4; 100,0)	76,5% (50,1; 93,2)	100% (82,4; 100,0)
Fator de seroconversão***	4,5 (2,7; 7,5)	60,6 (27,9; 131,7)	4,5 (2,7; 7,5)	60,6 (27,9; 131,7)
12 a 35 meses	N = 49		N = 48	
Taxa de seroneutralização*	55,1% (40,2; 69,3)	100% (92,7; 100,0)	54,2% (39,2; 68,6)	100% (92,6; 100,0)
Taxa de seroconversão**	75,5% (61,1; 86,7)	100% (92,7; 100,0)	75,0% (60,4; 86,4)	100% (92,6; 100,0)
Fator de seroconversão***	6,6 (4,6; 9,4)	108,0 (75,5; 154,5)	6,7 (4,7; 9,6)	112,4 (78,7; 160,5)

* Grau MN $\geq 1:40$

** $>$ aumento de 4 vezes no grau MN

*** Aumento médio geométrico

A persistência dos anticorpos anti-HA 180 dias e 360 dias após a primeira vacinação, medida por hemólise radial simples (HRS) e ensaio de microneutralização (MN) em crianças e adolescentes com idade entre os 6 e os 35 meses, foi a seguinte:

Persistência dos anticorpos	Dia 181		Dia 361	
	HRS	MN	HRS	MN
12 a 35 meses	N=47	N=47	N=31	N=31
Seroneutralização/taxa de seroproteção*	68,1% (52,9; 80,9)	100% (92,5; 100,0)	48,8% (30,2; 66,9)	90,3% (74,2; 98,0)
Taxa de seroconversão**	63,8% (48,5; 77,3)	100% (92,5; 100,0)	45,2% (27,3; 64,0)	93,5% (78,6; 99,2)
Fator de seroconversão***	5,7 (4,7; 7,0)	40,2 (29,2; 55,4)	4,1 (3,0; 5,5)	18,3 (11,2; 29,8)
6 a 11 meses	N=16	N=13	N=13	N=11
Seroneutralização/taxa de seroproteção*	37,5% (15,2; 64,6)	100% (75,3; 100,0)	30,8% (9,1; 61,4)	81,8% (48,2; 97,7)
Taxa de seroconversão**	37,5% (15,2; 64,6)	100% (75,3; 100,0)	30,8% (9,1; 61,4)	100% (71,5; 100,0)
Fator de seroconversão***	2,9 (2,0; 4,4)	19,3 (13,8; 27,0)	2,6 (1,5; 4,5)	17,6 (7,1; 43,4)

* Área HRS > 25 mm²; Grau MN ≥ 1:40;

** Área HRS > 25 mm² com amostra de base negativa ou aumento de 50% na área HRS com amostra de base > 4 mm²; > aumento de 4 vezes no grau MN;

*** Aumento médio geométrico

Após uma vacinação de reforço de 12 meses com uma vacina trivalente licenciada contra a gripe viral para a época de 2010/2011 de gripe no hemisfério norte, as taxas de seroproteção, as taxas de seroconversão e os fatores de seroconversão (comparados com os níveis de anticorpos base e pré-reforço) para o componente H1N1 tal como medido por ensaios HRS e MN, foram os seguintes:

21-28 Dias Pós-reforço	9 a 17 anos		3 a 8 anos	
	HRS	MN	HRS	MN
	N=29	N=27	N=33	N=31
Seroneutralização/taxa de seroproteção*	100% (88,1; 100,0)	100% (87,2; 100,0)	100% (89,4; 100,0)	100% (88,8; 100,0)
Taxa de seroconversão**	40,0% (22,7; 59,4)	93,1% (77,2; 99,2)	85,3% (68,9; 95,0)	100% (89,7; 100,0)
Fator de seroconversão***	1,5 (1,3; 1,7)	13,7 (9,4; 20,0)	2,7 (2,2; 3,4)	29,8 (20,1; 44,1)
	12 a 35 meses		6 a 11 meses	
	N=31	N=29	N=11	N=9
Seroneutralização/taxa de seroproteção*	100% (88,8; 100,0)	100% (88,1; 100,0)	100% (71,5; 100,0)	100% (66,4; 100,0)
Taxa de seroconversão**	87,1% (70,2; 96,4)	96,6% (82,2; 99,9)	90,9% (58,7; 99,8)	100% (71,5; 100,0)
Fator de seroconversão***	3,6 (2,8; 4,6)	38,7 (23,9; 62,7)	4,9 (2,7; 8,9)	29,1 (11,6; 73,1)

* Área HRS > 25 mm²; Grau MN ≥ 1:40;

** Área HRS > 25 mm² com amostra de base negativa ou aumento de 50% na área HRS com amostra de base > 4 mm²; > aumento de 4 vezes no grau MN;

*** Aumento médio geométrico

Resposta imunitária contra uma versão de Celvapan que contém estirpes da vacina A/H5N1

Dois ensaios clínicos avaliaram a imunogenicidade da vacina contendo 7,5 µg sem adjuvante HA derivada da estirpe A/Vietnam/1203/2004 em adultos com 18 – 59 anos (N = 312) e em indivíduos idosos com mais de 60 anos (N = 272), seguindo o esquema de vacinação de 0, 21 dias.

As taxas de seroproteção, taxas de seroconversão e fatores de seroconversão registados em doentes adultos e idosos foram comparáveis com o Celvapan (H1N1)v.

Resultados dos estudos de eficácia da vacina em Jersey

A eficácia da vacina pandémica contra a doença gripal (ILI) medicamente assistida confirmada por laboratório como A(H1N1)v foi avaliada para a campanha de vacinação de 2009/2010 em Jersey, num estudo de caso-controlo (teste negativo). Crianças pequenas com idade entre os 6 meses e os 9 anos receberam Celvapan, enquanto crianças mais velhas com idade entre os 9 e os 18 anos receberam uma vacina pandémica de virião fragmentado com adjuvante. Não foram notificadas falhas de vacinação em nenhum dos dois grupos etários pediátricos. A eficácia bruta da vacina de uma dose de vacina pandémica entre as crianças foi de 100% (IC de 95%: 70-100%).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos obtidos com Celvapan que contém uma estirpe de vacina H5N1 demonstraram alterações nos níveis de cálcio e das enzimas hepáticas em estudos de toxicidade de dose repetida em ratinhos. Essas alterações nas funções hepáticas não foram observadas até a data em estudos clínicos humanos. Não foram examinadas alterações no metabolismo do cálcio em estudos clínicos humanos.

Os estudos de toxicologia reprodutiva em animais não indicaram efeitos nefastos em relação à fertilidade feminina, toxicidade embrio-fetal e pré e pós-natal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Trometamol
Cloreto de Sódio
Água para preparações injetáveis
Polissorbato 80

6.2 Incompatibilidade

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

6.3 Prazo de validade

18 meses

O produto deve ser utilizado imediatamente após a primeira abertura. Contudo, foi demonstrada estabilidade química e física durante 3 horas a temperatura ambiente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uma embalagem de 20 frascos para injetáveis multidose (vidro tipo I) de 5 ml de suspensão (10 x doses de 0,5 ml) com rolha (borracha de bromobutilo).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Deve-se deixar a vacina atingir a temperatura ambiente antes de utilizar. Agitar antes de utilizar. Cada dose de 0,5 ml da vacina é retirada para uma seringa para injeção. As vacinas não utilizadas ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.
Bohumil 138
28163 Jevany
República Checa

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

EU/1/08/506/001

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

04/03/2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

MM/AAAA

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Baxter BioScience s.r.o.
Jevany Bohumil 138
CZ-281 63 Kostelec nad Cernymi lesy
República Checa

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Áustria

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Áustria

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

- **Libertação oficial do lote**

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

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

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

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

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos

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

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

- O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve acordar com os Estados Membros quanto as medidas a facilitar a identificação e rastreabilidade da vacina A/(H1N1)v administrada a cada doente, de forma a minimizar os erros de medicação e ajudar os doentes e os profissionais de saúde a notificarem as reações adversas. Isto pode incluir o fornecimento pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado de etiquetas autocolantes com o nome de fantasia e número do lote do medicamento em cada embalagem da vacina.
- O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve acordar com os Estados Membros os mecanismos que permitam que os doentes e os profissionais de saúde tenham acesso permanente a informação atualizada sobre Celyvan.
- O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve acordar com os Estados Membros o tipo de comunicação destinada aos profissionais de saúde que deve conter o seguinte:
 - O modo correto de preparação da vacina antes de ser administrada.
 - Acontecimentos adversos a serem considerados prioritários para notificação, ou seja reações adversas fatais ou potencialmente fatais, reações adversas inesperadas e graves, acontecimentos adversos com interesse especial (AESI).
 - Os elementos de informação mínimos a serem transmitidos em relatórios de segurança de casos individuais, de forma a facilitar a avaliação e a identificação da vacina administrada a cada indivíduo, incluindo o nome de fantasia, o fabricante da vacina e o número do lote.
 - Como notificar reações adversas, caso tenha sido implementado um sistema de notificação específico.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Celvapan suspensão injetável

Vacina contra a gripe (H1N1)v (virião total, derivado de células Vero, inativado)

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

Vacina contra a gripe com vírus total, inativado, contendo antigénio de estirpe*:

A/California/07/2009 (H1N1)v 7,5 microgramas**
por 0,5 ml de dose

* propagado em células Vero (linha celular contínua de origem mamífero)

** expresso em microgramas de hemaglutinina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Trometamol,
cloreto de sódio,
água para preparações injetáveis,
polissorbato 80.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável.

20 frascos para injetáveis multi-dose (10 doses por frasco – 0,5 ml por dose)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intramuscular.

Deve-se deixar a vacina atingir a temperatura ambiente antes de utilizar.

Agitar antes de utilizar.

Após a primeira abertura o frasco deve ser utilizado, no máximo, durante as 3 horas seguintes.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não injetar por via intravascular.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Eliminar de acordo com os requisitos locais.

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

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.
Bohumil 138
28163 Jevany
República Checa

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

EU/1/08/506/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO PARA FRASCO COM 10 DOSES

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

Celvapan suspensão injetável
Vacina contra a gripe (H1N1)v (virião total, derivado de células Vero, inativado)

Via intramuscular

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Agitar antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Frasco para injetáveis multidose (10 doses de 0,5 ml por frasco)

6. OUTRAS

Após a primeira abertura o frasco deve ser utilizado, no máximo, durante as 3 horas seguintes.

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.
Bohumil 138
28163 Jevany
Republic, Checa

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

CELVAPAN suspensão injetável

Vacina contra a gripe (H1N1)v (virião total, derivado de células Vero, inativado)

Leia com atenção todo este folheto antes de receber esta vacina, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

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

1. O que é Celvapan e para que é utilizado

Celvapan é uma vacina para prevenir a gripe provocada pelo vírus A(H1N1)v 2009.

Quando um indivíduo recebe a vacina, o sistema imunitário (sistema de defesa natural do organismo) vai produzir as suas próprias defesas (anticorpos) contra a doença. Nenhum dos componentes desta vacina pode causar gripe.

2. O que precisa de saber antes de receber Celvapan

Não deve receber Celvapan:

- Se teve anteriormente uma reação alérgica repentina ameaçadora da vida, a qualquer componente de Celvapan ou a qualquer uma das substâncias que possam estar presentes mesmo em quantidade residuais como formaldeído, benzonase, sacarose.
 - Os sinais de uma reação alérgica podem incluir erupções cutâneas com comichão, dificuldade em respirar e inchaço da face ou da língua.

Se tem dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de receber esta vacina.

Tome especial cuidado com Celvapan:

Consulte o seu médico ou profissional de saúde antes de receber Celvapan se

- teve qualquer reação alérgica para além de uma reação repentina ameaçadora da vida a qualquer dos componentes desta vacina, ao formaldeído, benzonase ou à sacarose (ver secção 6. Outra informação).
- tem uma infeção grave acompanhada de temperatura elevada (superior a 38 °C). Se esta situação se aplica ao seu caso, em princípio a vacinação será adiada até que se sinta melhor. Uma infeção ligeira, como uma constipação, não deverá constituir um problema, mas ainda o seu médico ou enfermeiro irá aconselhar se ainda pode ser vacinado com Celvapan.
- tem problemas no seu sistema imunológico, uma vez que a resposta à vacina pode ser reduzida

- tem de fazer análises ao sangue para detetar possíveis infeções de determinados vírus. Nas primeiras semanas após a vacinação com Celvapan os resultados destes testes podem não ser corretos. Informe o médico responsável por estes testes de que lhe foi administrado Celvapan recentemente.
- tem um problema hemorrágico crónico ou agudo ou se faz equimoses com facilidade.

Se alguma das situações acima se aplica a si (ou se não tem a certeza), fale com seu médico ou profissional de saúde antes de tomar Celvapan porque a vacinação pode não ser recomendada ou pode ter de ser adiada.

Outros medicamentos e Celvapan

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica ou caso lhe tenha sido administrada outra vacina recentemente.

Não existe informação sobre a administração da vacina Celvapan com outras vacinas. No entanto, se tal não puder ser evitado, as vacinas devem ser administradas em membros separados. Em tais casos, deve ter consciência de que os efeitos secundários podem ser mais intensos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, informe o seu médico. O seu médico aconselhá-la-á sobre se deve ou não receber Celvapan.

A vacina pode ser utilizada durante o período de aleitamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

3. Como Celvapan é administrada

O seu médico ou enfermeiro irá administrar a vacina de acordo com as recomendações oficiais. A vacina será injetada numa musculatura (geralmente na parte superior do braço). A vacina nunca deverá ser administrada numa veia.

Adultos e idosos:

Será administrada uma dose (0,5 ml) da vacina.

A segunda dose da vacina deve ser administrada depois de um intervalo de, pelo menos, três semanas.

Crianças e adolescentes com idade entre os 6 meses e os 17 anos:

Será administrada uma dose (0,5 ml) da vacina.

A segunda dose da vacina deve ser administrada depois de um intervalo de, pelo menos, três semanas.

Crianças com menos de 6 meses:

Atualmente a vacinação não é recomendada neste grupo etário.

Quando Celvapan é dado como primeira dose, é recomendado que Celvapan (e não outra vacina contra (H1N1)v) seja dada para completar o esquema de vacinação.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, Celvapan pode causar efeitos secundários, no entanto, estes não se manifestam em todas as pessoas.

Após a vacinação podem ocorrer reações alérgicas que, em casos raros, levam ao choque. Os médicos estão alertados para esta possibilidade e têm tratamento de emergência disponível para utilizar nestes casos.

Efeitos secundários observados em estudos clínicos em adultos e idosos

Os efeitos secundários listados abaixo ocorreram com Celvapan (H1N1)v em estudos clínicos em adultos, incluindo idosos. Nos estudos clínicos, a maior parte dos efeitos secundários foram de natureza ligeira e pouco duradouros.

Muito frequentes:

- Cefaleia
- Sentir-se cansado

Frequentes:

- Corrimento nasal e dores de garganta,
- Insónia (dificuldade de dormir)
- Tonturas
- Irritação ocular
- Dor de estômago
- Sudorese excessiva
- Erupção cutânea, urticária
- Dor nas articulações e músculos
- Febre, arrepios, mal-estar geral
- Dor, vermelhidão, tumefação ou inchaço no local onde a injeção foi administrada, movimento reduzido no braço da injeção.

Efeitos secundários observados em estudos clínicos em crianças

Crianças e adolescentes com idade entre os 6 meses e os 17 anos

Num estudo clínico, a frequência e tipo de efeitos secundários após a primeira e segunda vacinação foram basicamente semelhantes aos observados na população adulta e idosa com Celvapan. Contudo, foram registadas algumas diferenças entre a frequência e o tipo de efeitos secundários. Em particular, cefaleia, vertigens (sensação giratória), tosse, sensação de doença, vômito, diarreia, dor nos braços ou pernas e indigestão foram comumente observados em crianças e adolescentes.

Além disso, no caso de crianças com idade entre os 9 e os 17 anos, dor no local de injeção foi muito frequente.

Em crianças entre os 6 e os 35 meses, perturbações do sono e febre foram muito frequentes e apetite diminuído, agitação, irritabilidade, choro e sonolência foram frequentes.

Efeitos secundários do estudo observacional da pandemia com CELVAPAN (H1N1)v

Resultados de um estudo clínico realizado em vacinas comercializadas confirmaram o perfil de segurança, como observado nos estudos clínicos. As seguintes reações adversas foram reportadas numa categoria de maior frequência em comparação com outros estudos clínicos:

Adultos com idade igual ou superior a 18 anos:

Muito frequentes, Dor e vermelhidão no local onde a injeção foi administrada, dores musculares
Pouco frequentes: Doença gripal

Crianças e adolescentes com idade entre os 5 e os 17 anos:

Muito frequentes: Sentir-se cansado, cefaleia
Pouco frequentes: Tosse

Crianças e com idade entre os 6 meses e os 5 anos:

Muito frequentes: Vermelhidão no local onde a injeção foi administrada, sonolência, irritabilidade, e, perda de apetite, choro

• **Ensaio clínico com uma vacina similar**

Num estudo com uma vacina da gripe semelhante (contendo uma estirpe da vacina H5N1) que incluiu adultos e idosos saudáveis, indivíduos com um sistema imunitário enfraquecido e doentes com problemas crônicos, o perfil de segurança foi semelhante ao de adultos saudáveis.

• **Efeitos secundários observados durante a farmacovigilância pós-comercialização**

Os efeitos secundários listados abaixo ocorreram com Celvapan (H1N1)v em adultos e crianças durante o programa de vacinação da gripe pandémica.

- Reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas conduzindo a uma diminuição perigosa da tensão arterial, que pode conduzir a choque se não for tratada. O seus médicos sabem que isso pode acontecer e terão disponível um tratamento de emergência pronto a utilizar.
- Ataques de febre
- Sensibilidade cutânea reduzida
- Dor nos braços e/ou nas pernas (na grande maioria dos casos, dor no braço que recebeu a vacina)
- Doença gripal
- Tumefação do tecido por baixo da pele

• **Efeitos secundários observados com vacinas da gripe administradas por rotina todos os anos**

Os efeitos secundários referidos a seguir ocorreram nos dias ou semanas após a vacinação, com vacinas administrada por rotina todos os anos para prevenir a gripe. Eles também podem acontecer com Celvapan.

Pouco frequentes:

- Reações cutâneas generalizadas incluindo urticária.

Raros:

- Dor penetrante ou latejante grave ao longo de um ou mais nervos.
- Contagem de plaquetas sanguíneas baixa que pode resultar em hemorragias ou nódos negros.

Muito raros:

- vasculites (inflamação dos vasos sanguíneos que podem causar erupções cutâneas, dor nas articulações e problemas renais,

- doenças neurológicas tais como encefalomielite (inflamação do sistema nervoso central), nevrite (inflamação dos nervos) e um tipo de paralisia conhecida como Síndrome de Guillain-Barré.

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Celvapan

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Celvapan após o prazo de validade impresso na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não congelar.

Após a primeira abertura o frasco deve ser utilizado, no máximo, durante as 3 horas seguintes.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Celvapan

Substância ativa:

Vacina contra a gripe com viriões totais, inativado, contendo antígenos da estirpe*:

A/California/07/2009 (H1N1)v 7,5 microgramas**
por 0,5 ml de dose

* propagado em células Vero (linha celular contínua de origem mamífera)

** hemaglutinina

Outros componentes:

Os outros componentes são: trometamol, cloreto de sódio, água para preparações injetáveis, polissorbato 80.

Qual o aspeto de Celvapan e conteúdo da embalagem

Celvapan é um líquido transparente a opalescente, translúcido.

Uma embalagem de Celvapan contém 20 frascos para injetáveis multidose de 5 ml de suspensão injetável para 10 doses.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.

Bohumil 138

28163 Jevany

República Checa

Fabricante:
Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Áustria

Este folheto foi revisto pela última vez em { mês de AAAA }

Outras fontes de informação

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

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

Deve deixar-se a vacina atingir a temperatura ambiente e agitar bem o frasco, antes da administração.

Após a primeira abertura o frasco deve ser utilizado, no máximo, durante as 2 horas seguintes.

Cada dose de 0,5 ml da vacina é retirada para uma seringa para injeção.

A vacina não deve ser administrada por via intravascular.

As vacinas não utilizadas ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.