

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Arepanrix suspensão e emulsão para emulsão injectável
Vacina contra a pandemia de gripe (H1N1)v (vírião fragmentado, inactivado, com adjuvante)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Vírus influenza fragmentado inactivado, contendo antigénio* equivalente a:

Estirpe tipo A/California/7/2009 (H1N1)v (X-179A) 3,75 microgramas**

* propagado em ovos

** hemaglutinina

Esta vacina cumpre as recomendações da OMS e a decisão da UE para a situação pandémica.

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

A suspensão e a emulsão uma vez misturadas formam uma vacina multidoso num frasco para injectáveis. Ver secção 6.5 para o número de doses por frasco para injectáveis.

Excipientes: a vacina contém 5 microgramas de tiomersal

Lista completa de excipientes: ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão e emulsão para emulsão injectável.

A suspensão é uma suspensão translúcida a esbranquiçada opalescente, que pode sedimentar ligeiramente.

A emulsão é um líquido esbranquiçado homogéneo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Profilaxia da gripe numa situação pandémica declarada oficialmente (ver secções 4.2 e 5.1).

A vacina contra a pandemia de gripe deve ser administrada de acordo com as Recomendações Oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

As recomendações posológicas têm em consideração a informação disponível de:

- Ensaios clínicos que estão a decorrer em indivíduos saudáveis aos quais foi administrada uma única dose de Arepanrix (H1N1)

- Ensaios clínicos em indivíduos saudáveis (incluindo indivíduos idosos) aos quais foram administradas duas doses de uma versão de Arepanrix contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonésia/05/2005 (H5N1).

E também de:

- Ensaios clínicos que estão a decorrer em indivíduos saudáveis aos quais foi administrada uma única dose ou duas doses de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente
- Ensaios clínicos em indivíduos saudáveis aos quais foram administradas duas doses de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H5N1 fabricada através de um processo diferente.

Em algumas faixas etárias existe informação limitada dos ensaios clínicos (adultos com 60-79 anos de idade e crianças com 10-17 anos de idade), informação muito limitada dos ensaios clínicos (adultos com 80 anos de idade e superior, crianças dos 6 meses aos 9 anos de idade) ou nenhuma informação (crianças com menos de 6 meses de idade) com uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H5N1 ou de H1N1v fabricada através de um processo diferente, como descrito nas secções 4.4, 4.8 e 5.1.

Adultos com 18-60 anos de idade:

Uma dose de 0,5 ml na data escolhida.

Os dados de imunogenicidade obtidos três semanas após a administração de Arepanrix (H1N1) em ensaios clínicos sugerem que uma dose única poderá ser suficiente.

Se for administrada uma segunda dose deve existir um intervalo de pelo menos três semanas entre a primeira e a segunda dose.

Indivíduos idosos (> 60 anos de idade):

Uma dose de 0,5 ml na data escolhida.

Os dados de imunogenicidade obtidos três semanas após a administração de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente em ensaios clínicos sugerem que uma dose única poderá ser suficiente.

Se for administrada uma segunda dose deve existir um intervalo de pelo menos três semanas entre a primeira e a segunda dose.

Crianças e adolescentes com 10-17 anos de idade

Os dados de imunogenicidade obtidos três semanas após a administração de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente em ensaios clínicos sugerem que a posologia pode ser de acordo com a recomendação para os adultos.

Crianças dos 6 meses aos 9 anos de idade

Uma dose de 0,25 ml na data escolhida.

Os dados preliminares de imunogenicidade obtidos com uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente num número limitado de crianças com 6-35 meses de idade mostram que existe mais resposta imunitária a uma segunda dose de 0,25 ml administrada após um intervalo de três semanas.

A administração de uma segunda dose deve ter em consideração a informação fornecida nas secções 4.4, 4.8 e 5.1.

Crianças com idade inferior aos 6 meses

A vacinação não é actualmente recomendada nesta faixa etária.

Recomenda-se que os indivíduos que recebam a primeira dose de Arepanrix, devem completar o esquema de vacinação com Arepanrix (ver secção 4.4).

Modo de administração

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

4.3 Contra-indicações

História de uma reacção anafiláctica (isto é, ameaçadora da vida) a qualquer um dos constituintes ou dos vestígios de resíduos (ovo e proteína de galinha, ovalbumina, formaldeído e deoxicolato de sódio) desta vacina. Se a vacinação for considerada necessária, os meios de reanimação devem estar imediatamente disponíveis em caso de necessidade.

Ver secção 4.4. para Advertências e precauções especiais de utilização.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

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

Se a situação da pandemia o permitir, a imunização deve ser adiada nos doentes com doença febril grave ou infecção aguda.

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

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

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

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

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

Não existe disponível informação de segurança e de imunogenicidade de ensaios clínicos com Arepanrix ou com uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente em criança com menos de 6 meses. Existe informação disponível limitada de um ensaio clínico com uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente em crianças saudáveis dos 10 aos 17 anos de idade, informação disponível muito limitada com uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente em crianças saudáveis com idades dos 6 aos 35 meses e informação limitada de um estudo com uma versão de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H5N1v fabricada através de um processo diferente em crianças dos 3 aos 9 anos de idade.

Informação muito limitada com uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente em crianças dos 6 aos 35 meses idades (N=51) às quais foram administradas duas doses de 0,25 ml (metade da dose do adulto), com um intervalo de 3 semanas entre as doses, indica um aumento das taxas de reacções no local de injeção e de sintomas gerais (ver

secção 4.8). Em particular, a taxa de febre (temperatura axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$) pode aumentar consideravelmente após a segunda dose. Por conseguinte, recomenda-se a monitorização da temperatura e medidas para baixar a febre (tais como, medicamentos antipiréticos conforme clinicamente necessário) em crianças pequenas (por exemplo, até aproximadamente aos 6 anos de idade) após cada vacinação.

Existe disponível informação limitada de ensaios clínicos com uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA derivada de H1N1v fabricada através de um processo diferente em adultos com mais de 60 anos de idade e informação muito limitada em adultos com mais de 80 anos.

Não existem dados sobre a segurança, a imunogenicidade ou a eficácia que justifiquem a permutabilidade de Arepanrix por outras vacinas contra a pandemia H1N1.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os dados obtidos com a administração concomitante de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente com a vacina contra a gripe sazonal sem adjuvante (Fluarix, uma vacina de virião fragmentado), em adultos saudáveis com mais de 60 anos de idade, não sugerem qualquer interferência significativa na resposta imunitária à vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v. A resposta imunitária ao Fluarix foi satisfatória. A administração concomitante não foi associada a taxas superiores de reacções locais ou sistémicas, comparativamente à administração da vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v isoladamente.

Por conseguinte, os dados indicam que Arepanrix pode ser administrado concomitantemente com as vacinas contra a gripe sazonal sem adjuvante (com a administração da injeção em membros diferentes).

Os dados obtidos com a administração de uma vacina contra a gripe sazonal sem adjuvante (Fluarix, uma vacina de virião fragmentado), três semanas antes da dose de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente, em adultos saudáveis com mais de 60 anos de idade, não sugerem qualquer interferência significativa na resposta imunitária a uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v. Por conseguinte, os dados indicam que Arepanrix pode ser administrado três semanas depois da administração de vacinas contra a gripe sazonal sem adjuvante.

Não existem dados sobre a administração concomitante de Arepanrix com outras vacinas. Se a administração concomitante com outras vacinas for considerada, a imunização deve ser realizada em membros diferentes. Deve assinalar-se que as reacções adversas podem ser mais intensas.

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

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

4.6 Gravidez e aleitamento

Actualmente, não existem dados disponíveis sobre a utilização de Arepanrix durante a gravidez. Os dados obtidos em mulheres grávidas vacinadas com as diferentes vacinas sazonais inactivadas sem adjuvante não sugerem malformações ou toxicidade fetal ou neonatal.

Os estudos realizados com Arepanrix em animais não indicaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

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

Arepanrix pode ser administrado na mulher a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

- Ensaio clínico

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

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

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

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

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

Muito raros ($< 1/10.000$)

Os ensaios clínicos avaliaram a incidência das reacções adversas em aproximadamente 4.500 indivíduos com 18 anos de idade e acima que receberam uma versão de Arepanrix contendo 3,75 microgramas de HA derivada de A/Indonésia/5/2005 (H5N1).

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

Doenças do sangue e sistema linfático

Pouco frequentes: linfadenopatia

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: insónia

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: cefaleias

Pouco frequentes: tonturas, parastesia

Afecções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes: vertigens

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: dispneia

Doenças gastrointestinais

Frequentes: náuseas, diarreia

Pouco frequentes: dor abdominal, vómitos, dispepsia, desconforto gástrico

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: sudção

Pouco frequentes: prurido, erupções cutâneas

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Muito frequentes: dor nas articulações, dores musculares

Pouco frequentes: dor nas costas, rigidez musculoesquelética, dor no pescoço, espasmos musculares, dor nas extremidades

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: dor no local de injeção, fadiga
 Frequentes: vermelhidão no local da injeção, inchaço no local de injeção, febre, calafrios
 Pouco frequentes: reacções no local da injeção (tais como contusão, endurecimento, prurido, sensação de calor), astenia, dor no peito, mal-estar

Está disponível informação adicional de reactogenicidade proveniente dos ensaios clínicos realizados em indivíduos saudáveis de vários grupos etários, desde os 6 meses de idade em diante, que receberam uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente. A informação disponível é a seguinte:

Adultos

Num ensaio clínico que avaliou a reactogenicidade da primeira dose de 0,5 ml de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente em adultos saudáveis com 18-60 anos de idade (N=120) e acima dos 60 anos de idade (N=120), a frequência das reacções adversas foi semelhante entre os grupos etários, excepto a vermelhidão (mais frequente em indivíduos com > 60 anos de idade) e os calafrios e a sudação (mais frequente em indivíduos com 18-60 anos de idade).

Num ensaio clínico que avaliou a reactogenicidade em adultos saudáveis com 18-60 anos de idade que receberam duas doses de 0,5 ml (com um intervalo de 21 dias) de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente, as taxas da maioria dos sintomas gerais solicitados (tais como fadiga, cefaleias, artralgia, calafrios, sudação e febre) foram superiores após a segunda dose, comparativamente com a primeira dose.

Crianças com 10-17 anos de idade

Num ensaio clínico que avaliou a reactogenicidade em crianças dos 10 aos 17 anos de idade que receberam duas doses de 0,5 ml (com um intervalo de 21 dias) de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente, não foi observado um aumento da reactogenicidade após a segunda dose, comparativamente com a primeira dose. Os sintomas gastrointestinais e os calafrios foram notificados com taxas superiores, em comparação com as taxas notificadas nos os ensaios clínicos com a vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H5N1 fabricada através de um processo diferente, referidas em cima.

Crianças com 3-9 anos de idade

Num ensaio clínico que avaliou a reactogenicidade em crianças dos 3 aos 5 anos e dos 6 aos 9 anos de idade que receberam uma metade da dose (isto é, 0,25 ml) de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente, a frequência das seguintes reacções adversas encontra-se na tabela:

Reacções adversas	3-5 anos	6-9 anos
Dor	60,0%	63,1%
Vermelhidão	26,7%	23,1%
Inchaço	21,7%	23,1%
Calafrios	13,3%	10,8%
Sudação	10,0%	6,2%
Febre >38°C	10,0%	4,6%
Febre >39°C	1,7%	0,0%
Diarreia	5,0%	ND
Sonolência	23,3%	ND
Irritabilidade	20,0%	ND
Perda de apetite	20,0%	ND
Artralgia	ND	15,4%
Mialgia	ND	16,9%

Fatiga	ND	27,7%
Gastrointestinal	ND	13,8%
Cefaleias	ND	21,5%

ND= não disponível

Presentemente não existe informação disponível sobre a reactogenicidade após a segunda metade da dose do adulto (isto é, 0,25 ml) de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente em crianças dos 3 aos 9 anos de idade. Contudo, noutro ensaio clínico que avaliou a reactogenicidade em crianças dos 3 aos 9 anos de idade que receberam duas doses do adulto (isto é, 0,5 ml) (com um intervalo de 21 dias) de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente, verificou-se um aumento das reacções no local da injeção e dos sintomas gerais após a segunda dose, comparativamente com a primeira dose.

Crianças com 6-35 meses de idade

Num ensaio clínico que avaliou a reactogenicidade em crianças dos 6 aos 35 meses de idade que receberam duas metades da dose do adulto (isto é, 0,25 ml) (com um intervalo de 21 dias) de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente, verificou-se um aumento de reacções no local de injeção e de sintomas gerais após a segunda dose, em comparação com a primeira dose, particularmente na taxa de febre axilar ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). A frequência por dose das seguintes reacções adversas encontra-se na tabela:

Reacções adversas	Após dose 1	Após dose 2
Dor	31,4%	41,2%
Vermelhidão	19,6%	29,4%
Inchaço	15,7%	23,5%
Febre axilar ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	5,9%	43,1%
Febre axilar ($\geq 39^{\circ}\text{C}$)	0,0%	3,9%
Sonolência	7,8%	35,3%
Irritabilidade	21,6%	37,3%
Perda de apetite	9,8%	39,2%

A reactogenicidade foi também avaliada em adultos saudáveis com 18-60 anos de idade que receberam uma primeira dose de 0,5 ml de Arepanrix (H1N1) (N=167) ou que receberam uma primeira dose de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente (N=167). A frequência das reacções adversas foi semelhante entre os dois grupos.

- Farmacovigilância pós-comercialização

Vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente

Adicionalmente às reacções adversas notificadas nos ensaios clínicos, as seguintes foram notificadas durante a experiência pós-comercialização com uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente:

Doenças do sistema imunitário

Anafilaxia, reacções alérgicas

Doenças do sistema nervoso

Convulsões febris

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Angioedema, reacções cutâneas generalizadas, urticária

Vacinas trivalentes interpandémicas

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

Raros:

Nevralgia, trombocitopenia transitória.

Muito raros:

Vasculite com compromisso renal transitório.

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

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

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas da gripe, código ATC J07BB02.

Este medicamento foi sujeito a uma “Autorização de Introdução no Mercado Condicionada”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) irá rever qualquer nova informação sobre este medicamento e este RCM será actualizado se necessário.

Um ensaio clínico com Arepanrix (H1N1) forneceu informação limitada de segurança e imunogenicidade obtida até três semanas após a administração de uma única dose de 0,5 ml a adultos saudáveis com 18-60 anos de idade.

Os ensaios clínicos com uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente fornecem actualmente:

- Informação limitada de segurança e imunogenicidade obtida três semanas após a administração de uma única dose a adultos saudáveis com 18-79 anos de idade.
- Informação limitada de segurança e imunogenicidade obtida após a administração de duas doses a adultos saudáveis com 18-60 anos de idade.
- Informação muito limitada de segurança e imunogenicidade obtida três semanas após a administração de uma única dose a adultos saudáveis com mais de 80 anos de idade.
- Informação limitada de imunogenicidade obtida três semanas após a administração de uma dose única de 0,25 ml ou de 0,5 ml a crianças saudáveis com 10-17 anos de idade.
- Informação limitada de segurança obtida após a administração de 0,25 ml ou de duas doses de 0,5 ml a crianças saudáveis com 10-17 anos de idade.
- Informação muito limitada de segurança e imunogenicidade obtida três semanas após uma única administração de metade da dose do adulto (isto é, 0,25 ml) a crianças saudáveis com 3-9 anos de idade.
- Informação muito limitada de segurança e imunogenicidade obtida três semanas após uma única administração de metade da dose do adulto (isto é, 0,25 ml) a crianças saudáveis com 6-35 meses de idade.

Os ensaios clínicos com uma versão de Arepanrix contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonésia/05/2005 (H5N1) fornece informação de imunogenicidade e segurança adicional em adultos saudáveis, incluindo indivíduos idosos.

Resposta imunitária a Arepanrix (H1N1) em adultos com 18-60 anos de idade:

Num ensaio clínico que avaliou a imunogenicidade em indivíduos saudáveis com 18-60 anos de idade que receberam quer Arepanrix (H1N1) (N=167) quer uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente (N=167), a resposta em anti-corpos anti-HA, 21 dias após a primeira dose, foi a seguinte:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária ao tipo A/California/7/2009 (H1N1)v	
	Arepanrix (H1N1) N=164)	Vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente N=164
Taxa de seroprotecção ¹	100%	97,6%
Taxa de seroconversão ²	97,6%	93,9%
Factor de seroconversão ³	41,5	32,0

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

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

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

Resposta imunitária a uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente:

Adultos com 18-60 anos de idade

Em dois ensaios clínicos (D-Pan H1N1-007 e D-Pan H1N1-008) que avaliaram a imunogenicidade em indivíduos saudáveis com 18-60 anos de idade, a resposta em anticorpos anti-HA foi a seguinte:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária ao tipo A/California/7/2009 (H1N1)v					
	D-Pan H1N1-007				D-Pan H1N1-008	
	21 dias após a 1ª dose		21 dias após a 2ª dose		21 dias após a 1ª dose	
	Total de indivíduos recrutados N=60 [IC 95%]]	Indivíduos seronegativos antes da vacinação N=37 [IC 95%]	Total de indivíduos recrutados N=59 [IC 95%]	Indivíduos seronegativos antes da vacinação N=37 [IC 95%]	Total de indivíduos recrutados N=120 [IC 95%]	Indivíduos seronegativos antes da vacinação N=76 [IC 95%]
Taxa de seroprotecção ¹	100% [94,0;100]	100% [90,5;100]	100% [93,9;100]	100% [90,5;100]	97,5% [92,9;99,5]	96,1% [88,9;99,2]
Taxa de seroconversão ²	98,3% [91,1;100]	100% [90,5;100]	98,3% [90,9;100]	100% [90,5;100]	95,0% [89,4;98,1]	96,1% [88,9;99,2]
Factor de seroconversão ³	38,1	47,0	72,9	113,3	42,15 [33,43;53,16]	50,73 [37,84;68,02]

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

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

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

Indivíduos idosos (>60 anos de idade)

O ensaio clínico D-Pan H1N1-008 avaliou a imunogenicidade em indivíduos saudáveis (N=120) com idade > 60 anos (estratificados em intervalos dos 61-70, 71-80 e > 80 anos de idade). A resposta em anticorpos anti-HA, 21 dias após a primeira dose, foi a seguinte:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária ao tipo A/California/7/2009 (H1N1)v					
	61-70 anos		71-80 anos		>80 anos	
	Total de indivíduos recrutados N=75 [IC 95%]	Indivíduos seronegativos antes da vacinação N=43 [IC 95%]	Total de indivíduos recrutados N=40 [IC 95%]	Indivíduos seronegativos antes da vacinação N=23 [IC 95%]	Total de indivíduos recrutados N=5 [IC 95%]	Indivíduos seronegativos antes da vacinação N=3 [IC 95%]
Taxa de seroproteção ¹	88,0% [78,4;94,4]	81,4% [66,6;91,6]	87,5% [73,2;95,8]	82,6% [61,2;95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]
Taxa de seroconversão ²	80,0% [69,2;88,4]	81,4% [66,6;91,6]	77,5% [61,5;89,2]	82,6% [61,2;95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]
Factor de seroconversão ³	13,5 [10,3;17,7]	20,3 [13,94;28,78]	13,5 [8,6;21,1]	20,67 [11,58;36,88]	18,4 [4,3;78,1]	17,95 [0,55;582,25]

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

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

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

Crianças com 10-17 anos de idade

Dois ensaios clínicos avaliaram a imunogenicidade de uma metade da dose (0,25 ml) e de uma dose completa (0,5 ml) do adulto em crianças saudáveis dos 10 aos 17 anos de. A resposta em anticorpos anti-HA, 21 dias após a primeira, foi a seguinte:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária ao tipo A/California/7/2009 (H1N1)v			
	Metade da dose		Dose completa	
	Total de indivíduos recrutados N=58 [IC 95%]	Indivíduos seronegativos antes da vacinação N=38 [IC 95%]	Total de indivíduos recrutados N=97 [IC 95%]	Indivíduos seronegativos antes da vacinação N=61 [IC 95%]
Taxa de seroproteção ¹	98,3% [90,8;100]	97,4% [86,2;99,9]	100% [96,3;100]	100% [94,1;100]
Taxa de seroconversão ²	96,6% [88,1;99,6]	97,4% [86,2;99,9]	96,9% [91,2;99,4]	100% [94,1;100]
Factor de seroconversão ³	46,7 [34,8;62,5]	67,0 [49,1;91,3]	69,0 [52,9;68,4]	95,8 [78,0;117,7]

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

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

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

Crianças com 3-9 anos de idade

Num ensaio clínico em que crianças com 3-9 anos de idade receberam um metade da dose do adulto (0,25 ml) da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada do tipo A/California/7/2009 (H1N1)v, a resposta em anticorpos anti-HA, 21 dias após a primeira dose, foi a seguinte:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária ao tipo A/California/7/2009 (H1N1)v			
	3-5 anos de idade		6-9 anos de idade	
	Total de indivíduos recrutados N=30 [IC 95%]	Indivíduos seronegativos antes da vacinação N=27 [IC 95%]	Total de indivíduos recrutados N=30 [IC 95%]	Indivíduos seronegativos antes da vacinação N=29 [IC 95%]
Taxa de seroproteção ¹	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Taxa de seroconversão ²	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Factor de seroconversão ³	32,4 [25,4;41,2]	36,4 [29,1;45,4]	36,3 [28,0;47,2]	37,4 [28,7;48,7]

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

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

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

Crianças com 6-35 meses de idade

Num ensaio clínico realizado em crianças saudáveis dos 6 meses aos 35 meses de idade (estratificadas em intervalos dos 6 aos 11, 12 aos 23 e 24-35 meses de idade), a resposta em anticorpos anti-HA, 21 dias após a primeira e a segunda metade da dose do adulto (isto é, 0,25 ml), foi a seguinte:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária ao tipo A/California/7/2009 (H1N1)v						
	6-11 meses			12-23 meses ⁴		24-35 meses ⁴	
	Após dose 1	Após dose 2	Após dose 1	Após dose 1	Após dose 2	Após dose 1	Após dose 2
	Total de indivíduos recrutados [IC 95%]		Indivíduos seronegativos antes da vacinação [IC 95%]	Total de indivíduos recrutados [IC 95%]		Total de indivíduos recrutados [IC 95%]	
	N=17	N = 17	N=14	N=17	N= 16	N=16	N= 17
Taxa de seroproteção ¹	100% [80,5;100]	100% [80,5;100]	100% [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4;100]	100% [79,4;100]	100% [80,5;100]
Taxa de seroconversão ²	94,1% [71,3;99,9]	100% [80,5;100]	100% [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4;100]	100% [79,4;100]	100% [80,5;100]
Factor de seroconversão ³	44,4 [24,1;81,5]	221,9 [102,6;480,2]	70,67 [51,91;96,20]	76,9 [55,7;106,1]	378,0 [282,0;506,7]	53,8 [40,7;71,1]	409,1 [320,7;521,9]

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

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

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

⁴ Todos os indivíduos eram seronegativos antes da vacinação

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

A análise de um subgrupo de 36 indivíduos dos 6 aos 35 meses de idade mostrou que 80,6% obtiveram um aumento em 4 vezes dos anticorpos neutralizantes séricos 21 dias após a primeira dose (66,7% dos 12 indivíduos com 6 a 11 meses de idade, 91,7% dos 12 indivíduos com 12 a 23 meses de idade e 83,3% dos 12 indivíduos com 24 a 35 meses de idade).

Resposta imunitária a uma versão de Arepanrix contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonésia/05/2005 (H5N1):

Três ensaios clínicos avaliaram a imunogenicidade de uma versão de Arepanrix contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonésia/05/2005 (H5N1) em indivíduos dos 18 anos de idade em diante após um esquema aos 0, 21 dias.

Num estudo de consistência, a resposta em anticorpos anti-hemaglutinina (anti-HA), vinte e um dias e seis meses após a segunda dose, foi a seguinte:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária a A/Indonésia/5/2005			
	18-60 anos		>60 anos	
	Dia 42 N=1.488	Dia 180 N=353	Dia 42 N=479	Dia 180 N=104
Taxa de seroprotecção ¹	91%	62%	76,8%	63,5%
Taxa de seroconversão ²	91%	62%	76,4%	62,5%
Factor de seroconversão ³	51,4	7,4	17,2	7,8

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

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

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

Vinte e um dias após a segunda dose, foi obtido um aumento de 4 vezes do valor dos anticorpos neutralizantes séricos contra a A/Indonésia/5/2005 em 94,4% dos indivíduos com 18-60 anos de idade e em 80,4% dos indivíduos acima dos 60 anos de idade.

Num outro ensaio clínico, a resposta em anticorpos anti-hemaglutinina (anti-HA) em indivíduos com 18-64 anos de idade foi a seguinte:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária a A/Indonésia/5/2005		
	Dia 21 N=145	Dia 42 N=145	Dia 180 N=141
Taxa de seroprotecção ¹	42,1%	97,2%	54,6%
Taxa de seroconversão ²	42,1%	97,2%	54,6%
Factor de seroconversão ³	4,5	92,9	5,6

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

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

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

Foi obtido um aumento em 4 vezes dos títulos de anticorpos neutralizantes séricos contra a A/Indonesi/05/2005 em 76,6% dos indivíduos ao dia 21, 97,9% ao dia 42 e 91,5% ao dia 180.

Resposta imunitária de reactividade cruzada obtida com uma versão de Arepanrix contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesi/05/2005 (H5N1):

Num estudo de consistência, foi obtido um aumento em 4 vezes dos anticorpos neutralizantes séricos contra a A/Vietnam/1194/2004 ao dia 42 em 65,5% dos indivíduos com 18-60 anos de idade e em 24,1% dos indivíduos acima dos 60 anos de idade.

Num outro ensaio clínico, a resposta anti-HA contra a A/Vietnam/1194/2004 após a administração de uma versão de Arepanrix contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesi/05/2005 (H5N1) foi a seguinte:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004		
	Dia 21 N=145	Dia 42 N=145	Dia 180 N=141
Taxa de seroprotecção ¹	15,2%	64,1%	10,6%
Taxa de seroconversão ²	13,1%	62,1%	9,2%
Factor de seroconversão ³	1,9	7,6	1,7

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

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

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

Foi obtido um aumento em 4 vezes dos anticorpos neutralizantes séricos contra a A/Vietnam/1194/2004 em 44,7% dos indivíduos ao dia 21, 53,2% ao dia 42 e 38,3% ao dia 180.

Informação dos estudos não-clínicos

A capacidade para induzir protecção contra as estirpes homólogas e heterólogas da vacina foi avaliado em modelos não-clínicos com A/Indonesi/05/2005 (H5N1) usando modelos de sobrecarga (*challenge*) com furões.

- Sobrearga (*challenge*) com uma estirpe H5N1 pandémica homóloga (A/Indonesi/05/05)

Nesta experiência de protecção, os furões (seis furões/grupo) foram imunizados por via intramuscular com a vacina candidata que continha três dosagens diferentes de antígeno H5N1 (7,5, 3,8 e 1,9 µg de HA de antígeno) e adjuvante na dose padrão ou metade da dose de AS03. Os grupos controlo incluíram furões imunizados com o adjuvante isolado e com a vacina sem adjuvante (7,5 microgramas de HA). Os furões imunizados com a vacina contra a gripe H5N1 sem adjuvante não estavam protegidos da morte e mostraram cargas víricas pulmonares e grau de eliminação vírica no tracto respiratório superior semelhantes aos exibidos pelos furões imunizados apenas com o adjuvante isolado. Pelo contrário, a combinação do intervalo de dosagens de antígeno com o adjuvante AS03 permitiu proteger contra a mortalidade e reduzir as cargas víricas pulmonares e a eliminação vírica após a sobrecarga (*challenge*) por via intratraqueal com o vírus H5N1 homólogo do tipo selvagem. As análises serológicas indicam uma correlação directa entre a indução de IH pelas vacinas e os títulos de anticorpos neutralizantes nos animais protegidos, comparativamente aos controlos de antígeno e adjuvante.

- Sobrecarga (*challenge*) com uma estirpe H5N1 pandémica heteróloga (A/HongKong/156/97)

Nesta experiência de protecção, os furões (seis furões/grupo) foram imunizados por via intramuscular com a vacina candidata que continha quatro dosagens diferentes de antígeno H5N1 (3,75, 1,5, 0,6 e 0,24 µg de HA de antígeno) e adjuvante com metade da dose de AS03. Adicionalmente, um grupo de seis furões foi imunizado com a vacina candidata contendo 3,75 µg de H5N1 + a dose completa de AS03 e um grupo de controlo incluiu furões imunizados com a vacina sem adjuvante (3,75 µg de HA). Os resultados deste estudo de sobrecarga (*challenge*) heteróloga indicam 80,7%-100% de protecção com todas as vacinas com adjuvante, comparativamente a 43% de protecção com a vacina sem adjuvante, demonstrando o benefício da adição do adjuvante AS03.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos obtidos com uma versão de Arepanrix contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonésia/05/2005 (H5N1) não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e aguda, tolerância local, fertilidade das fêmeas, toxicidade embrio-fetal e pós-natal (até ao final do período de aleitamento).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Frasco para injectáveis da suspensão

Tiomersal

Cloreto de sódio (NaCl)

Fosfato dissódico (Na₂HPO₄)

Fosfato monopotássico (KH₂PO₄)

Cloreto de potássio (KCl)

Água para preparações injectáveis

Frascos para injectáveis da emulsão

Cloreto de sódio (NaCl)

Fosfato dissódico (Na₂HPO₄)

Fosfato monopotássico (KH₂PO₄)

Cloreto de potássio (KCl)

Água para preparações injectáveis

Para adjuvantes, ver secção 2.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

18 meses.

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

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C–8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uma embalagem contém:

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

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

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Arepanrix é constituído por dois recipientes:

Suspensão: frasco para injectáveis multidose contendo o antigénio,

Emulsão: frasco para injectáveis multidose contendo o adjuvante.

Antes da administração, os dois componentes devem ser misturados (reconstituídos).

Instruções para a reconstituição e administração da vacina:

1. Antes da reconstituição dos dois componentes, a emulsão (adjuvante) e a suspensão (antigénio) devem atingir a temperatura ambiente. Podem ser observados sedimentos esbranquiçados no frasco para injectáveis da suspensão; estes sedimentos fazem parte da aparência física normal da suspensão. A emulsão apresenta uma aparência esbranquiçada.
2. Cada frasco para injectáveis deve ser agitado e inspeccionado visualmente para detecção de qualquer partícula estranha (outra que não os sedimentos brancos descritos anteriormente) e/ou alteração do aspecto físico. Caso se verifique qualquer destas alterações (incluindo a presença de partículas de borracha da tampa), inutilizar a vacina.
3. A vacina é reconstituída retirando todo o conteúdo do frasco para injectáveis que contém o adjuvante através de uma seringa e adicionando-o ao frasco para injectáveis que contém o antigénio.
4. Após adição do adjuvante ao antigénio, a mistura deve ser bem agitada. A vacina reconstituída é uma emulsão esbranquiçada. No caso de outra alteração ser observada, inutilizar a vacina.
5. O volume do frasco para injectáveis de Arepanrix após reconstituição é pelo menos de 5 ml. A vacina deve ser administrada de acordo com as recomendações posológicas (ver secção 4.2).
6. O frasco para injectáveis deve ser agitado antes de cada administração e inspeccionado visualmente para detecção de qualquer partícula estranha e/ou alteração do aspecto físico. Caso se verifique qualquer destas alterações (incluindo a presença de partículas de borracha da tampa), inutilizar a vacina.
7. Cada dose de vacina de 0,5 ml (totalidade da dose) ou de 0,25 ml (metade da dose) é retirada para uma seringa para injeção e administrada por via intramuscular.
8. Após a reconstituição, administrar a vacina em 24 horas. A vacina reconstituída pode ser conservada no frigorífico (2°C-8°C) ou à temperatura ambiente, não ultrapassando 25°C. Se a vacina reconstituída for conservada no frigorífico, deve atingir a temperatura ambiente antes de cada dose ser retirada.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

B-1330 Rixensart, Bélgica

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

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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