

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Focetria suspensão injectável em seringa pré-cheia

Vacina contra a pandemia da gripe (antigénio de superfície, inactivado, com adjuvante)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Antigénios de superfície do vírus da gripe (hemaglutinina e neuraminidase)* da estirpe:

A/California/7/2009 (H1N1)v como a estirpe utilizada (X-181) 7,5 microgramas** por dose de 0,5 ml

* propagados em ovos

** expressos em micrograma de hemaglutinina.

Adjuvante MF59C.1 contendo:

esqualeno	9,75 miligramas
polissorbato 80	1,175 miligramas
trioleato de sorbitano	1,175 miligramas

Esta vacina está em conformidade com as recomendações da OMS e com a decisão da UE para a pandemia.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injectável em seringa pré-cheia.

Líquido branco leitoso.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

A vacina da gripe pandémica deve ser utilizada de acordo com as Orientações Oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

As recomendações de dosagem levam em conta os dados disponíveis de estudos clínicos em curso com indivíduos saudáveis a maioria dos quais receberam uma única dose de Focetria (H1N1) e de estudos clínicos em indivíduos saudáveis que receberam duas doses de uma versão da Focetria contendo HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Nalguns grupos etários existem dados limitados (adultos com mais de 60 anos) ou não existem dados (crianças com menos de seis meses) com uma ou com ambas as versões da Focetria conforme detalhado nas Secções 4.8 e 5.1.

Posologia:

Adultos (18 a 60 anos):

Uma dose de 0,5 ml na data escolhida.

Os dados de imunogenicidade obtidos três semanas após a administração de Focetria (H1N1) em estudos clínicos sugere que uma única dose pode ser suficiente.

Se for administrada uma segunda dose, deverá haver um intervalo de pelo menos três semanas entre a primeira e a segunda dose.

Idosos (>60 anos):

Uma dose de 0,5 ml na data escolhida.

Deve ser administrada uma segunda dose da vacina após um intervalo de pelo menos três semanas. Ver secção 5.1.

Crianças e adolescentes entre os 9 e os 17 anos de idade:

Uma dose de 0,5 ml na data escolhida.

Os dados de imunogenicidade obtidos três semanas após a administração de Focetria (H1N1) em estudos clínicos sugere que uma única dose pode ser suficiente. Se for administrada uma segunda dose, deverá haver um intervalo de pelo menos três semanas entre a primeira e a segunda dose.

Crianças dos 3 aos 8 anos de idade:

Uma dose de 0,5 ml na data escolhida.

Os dados de imunogenicidade mostram que existe uma resposta imunitária adicional a uma segunda dose de 0,5 ml administrada após um intervalo de três semanas.

A utilização de uma segunda dose deve levar em consideração a informação prestada na secção 5.1.

Crianças dos 6 meses aos 35 meses:

Uma dose de 0,5 ml na data escolhida.

Deve ser administrada uma segunda dose da vacina após um intervalo de pelo menos três semanas.

Crianças com menos de 6 meses de idade:

A vacinação não é actualmente recomendada, neste grupo etário.

Recomenda-se que os indivíduos que receberam uma primeira dose de Focetria, completem o plano de vacinação com Focetria (ver secção 4.4).

Modo de administração

A imunização deve ser realizada por injeção intramuscular, de preferência, no músculo deltóide ou na coxa anterolateral (dependendo da massa muscular).

4.3 Contra-indicações

História de uma reacção anafiláctica (i.e. com perigo de morte) a qualquer um dos componentes ou a vestígios de resíduos (ovos e proteínas de galinha, ovalbumina, canamicina e sulfato de neomicina, formaldeído e brometo de cetiltrimetilamónio (CTAB)) desta vacina. Caso a vacinação seja considerada necessária, devem estar imediatamente disponíveis meios para ressuscitação em caso de necessidade.

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

É necessário ter cuidado ao administrar esta vacina a pessoas com hipersensibilidade conhecida (que não reacção anafiláctica) à substância activa, a quaisquer excipientes e a resíduos (ovos e proteínas de galinha, ovalbumina, canamicina e sulfato de neomicina, formaldeído e brometo de cetiltrimetilamónio (CTAB)).

Assim como com todas as vacinas injectáveis, deve estar sempre disponível tratamento e supervisão médica apropriada em caso de ocorrer um acontecimento anafiláctico raro após a administração da vacina.

Se a situação de pandemia permitir, deverá adiar-se a imunização nos doentes com doença febril grave ou infecção aguda.

Focetria não deve, em circunstância alguma, ser administrada por via intravascular.

Não existem dados com o Focetria usando a via subcutânea. Deste modo, os prestadores de cuidados de saúde devem avaliar os benefícios e riscos potenciais de administrar a vacina em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer alteração hemorrágica que possa contra-indicar a injeção intramuscular, a menos que o benefício potencial supere o risco de hemorragias.

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

É possível que não seja induzida uma resposta protectora em todos os indivíduos vacinados (ver secção 5.1).

No caso de ser administrada uma segunda dose, deverá notar-se que não existem dados sobre segurança, imunogenicidade ou eficácia que justifiquem a permutabilidade de Focetria por outras vacinas contra a pandemia H1N1.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Focetria (H1N1) poderá ser administrada concomitantemente com uma vacina da gripe sazonal sem adjuvante. Dados sobre a administração concomitante de Focetria (H1N1) com uma vacina da gripe sazonal de subunidade sem adjuvante em adultos com idade entre os 18 e os 60 anos não sugerem qualquer interferência na resposta imune para a Focetria. A resposta imune aos antígenos sazonais foi satisfatória. A administração concomitante não foi associada a taxas mais elevadas de reacções locais ou sistémicas em comparação com a administração de Focetria isoladamente.

O mesmo estudo demonstrou que a administração anterior de vacinas da gripe sazonal, com ou sem adjuvante, a adultos e idosos não interfere com a resposta imune para a Focetria.

Logo, os dados indicam que a Focetria pode ser administrada concomitantemente com vacinas da gripe sazonal sem adjuvante (com as injeções dadas nos membros diferentes).

Não existem dados sobre a administração concomitante da Focetria com outras vacinas.

Se a administração concomitante com outra vacina for considerada, a imunização deve ser realizada em membros diferentes. Deve tomar-se em consideração que as reacções adversas podem ser intensificadas.

Após a vacinação da gripe, foram observados resultados de falsos positivos em testes serológicos utilizando o método de ELISA para detectar anticorpos contra o VIH-1 (*vírus da imunodeficiência humana do tipo 1*), a hepatite C e especialmente o VLTH1 (*vírus linfotrófico-T humano do tipo 1*). Nestes casos, o método de Western Blot é negativo. Estes resultados falsos positivos transitórios podem ser devidos a uma produção de IgM em resposta à vacina.

4.6 Gravidez e aleitamento

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

Um estudo realizado com vacina *mock-up* contra o H5N1 em animais não indicou toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Pode ser considerada a utilização de Focetria durante a gravidez, caso seja considerada necessária e tendo em conta as recomendações oficiais.

Focetria pode ser utilizada em mulheres lactantes.

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 são indicadas segundo a seguinte frequência:

Muito frequentes ($\geq 1/10$),

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

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

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

Muito raras ($< 1/10.000$).

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

Adultos e idosos

Num ensaio clínico em curso, 131 adultos e 123 idosos foram expostos a duas doses de 7,5 µg da vacina contra a pandemia Focetria (H1N1). O perfil de segurança da Focetria foi similar ao das vacinas *mock-up* contra o H5N1. A maioria das reacções foi de natureza moderada e de curta duração. A incidência de sintomas observada em indivíduos com mais de 60 anos de idade foi geralmente inferior em comparação com a população com idade entre os 18 e os 60 anos.

Muito frequentes: dor, endurecimento e eritema, mialgia, cefaleias, sudção, mal-estar geral e fadiga.

Em ensaios clínicos com formulações diferentes (H5N3, H9N2 e H5N1), foram expostos aproximadamente 3.400 indivíduos a vacinas *mock-up*.

A maior parte das reacções foram ligeiras em termos de natureza, de curta duração e qualitativamente similares às que foram induzidas por vacinas da gripe sazonal convencionais. É largamente aceite que o efeito adjuvante que leva a uma imunogenicidade aumentada está associado a uma frequência ligeiramente superior de reacções locais (principalmente dor ligeira) em comparação com as vacinas da gripe, sem adjuvante, convencionais. Houve menos reacções após a segunda vacinação, em comparação com a primeira.

A seguir estão listadas as reacções adversas de ensaios clínicos com a vacina *mock-up* (ver secção 5.1 para obter informação sobre vacinas *mock-up* e Focetria).

A incidência dos sintomas observados em indivíduos com mais de 60 anos de idade foi inferior quando comparada com a população dos 18-60 anos de idade.

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: cefaleias

Raras: convulsões

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas

Frequentes: sudção

Pouco frequentes: urticária

Raras: inchaço dos olhos

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Muito frequentes: mialgia

Frequentes: artralgia

Doenças gastrointestinais:

Frequentes: náusea

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: inchaço no local de injeção, dor no local de injeção, endurecimento no local de injeção, vermelhidão no local de injeção, fadiga, mal-estar geral e arrepios

Frequentes: equimose no local da injeção e febre

Pouco frequentes: doença tipo gripal

Raras: anafilaxia

As reacções frequentes geralmente desaparecem num período de 1-2 dias sem tratamento.

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

Ensaio clínico com Focetria (H1N1)

Os dados de segurança após a primeira e a segunda dose em crianças e adolescentes sugerem um perfil de segurança comparável com o relatado para a formulação da vacina *mock-up* H5N1.

As seguintes reacções adversas foram referidas na semana seguinte à vacinação em 87 crianças dos 3 aos 8 anos e em 95 crianças e adolescentes dos 9 aos 17 anos, a receberem a formulação de 7,5 µg:

	1ª Injecção	2ª Injecção
Crianças (3-8 anos de idade)	N=87	N=85
Qualquer reacção adversa	67%	61%
Local	56%	49%
Sistémica	32%	31%
Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	3% / 0% / 0%	1% / 1% / 0%
Qualquer outro acontecimento adverso	13%	15%
Adolescentes (9-17 anos de idade)	N=95	N=94
Qualquer reacção adversa	67%	55%
Local	60%	49%
Sistémica	38%	26%
Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	2% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Qualquer outro acontecimento adverso	11%	9%

Os dados em crianças e adolescentes com idades entre os 3 e os 17 anos sugerem uma ligeira diminuição da reactogenicidade após a segunda dose, sem aumento das taxas de febre.

Reacções muito frequentes notificadas em crianças e adolescentes dos 3 aos 17 anos de idade:

Dor, endurecimento e eritema, mal-estar geral, mialgia, dor de cabeça e fadiga.

Os dados de 81 crianças dos 12 aos 35 meses de idade, a receberem a formulação de 7,5 µg, mostraram que durante a semana após a primeira vacinação, 68% dos indivíduos referiram pelo menos uma reacção adversa de qualquer tipo, 49% dos indivíduos referiram reacções locais no local da injeção e 53% dos indivíduos referiram reacções sistémicas.

Reacções muito frequentes notificadas em crianças dos 12 aos 35 meses de idade:

Sensibilidade ao toque, induração e eritema, irritabilidade, choro invulgar, sonolência, diarreia e alterações dos hábitos alimentares.

Foi referida febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) em 14% dos indivíduos dos 12 aos 35 meses de idade em que uma criança (1%) apresentou febre $\geq 40^{\circ}\text{C}$.

Ensaio clínico com a vacina *mock-up* H5N1

Efectuou-se um estudo clínico com uma vacina de H5N1 combinada com o adjuvante MF59C.1 em 471 crianças dos 6 meses aos 17 anos de idade. Administraram-se duas doses de vacina contendo H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) à dosagem de 7,5 µg de hemaglutinina [HA]/dose com o adjuvante MF59C.1, com um intervalo de três semanas. O efeito da administração de uma dose de reforço 12 meses depois da segunda dose foi também avaliado.

Monitorizou-se a reactogenicidade local e sistémica durante a semana seguinte à administração da vacina. Verificaram-se reacções locais com mais frequência em administrações subsequentes à primeira, em qualquer idade.

A maioria das reacções sistémicas ocorreu dentro de três dias após a vacinação e demonstraram ser transitórias e de gravidade ligeira a moderada.

Nestes grupos etários, a frequência das reacções por dose foi mais elevada do que na que se registou em adultos e idosos. Observou-se também uma maior frequência de febre > 39,0°C.

Os acontecimentos adversos sistémicos por dose registados com mais frequência no grupo etário dos 6 aos 35 meses foram a irritabilidade, choro involuntário, sonolência, diarreia e alterações nos hábitos alimentares. Nas crianças, os acontecimentos sistémicos muito frequentes incluíram cefaleias e fadiga. Entre os adolescentes, os efeitos muito frequentes foram: mal-estar, mialgias, dores de cabeça, fadiga, sudorese, náuseas e calafrios.

Apresentam-se a seguir as percentagens de indivíduos com reacções solicitadas e não solicitadas:

	1.ª Injecção	2.ª Injecção
Crianças (6 - 35 meses de idade)	N=145	N=138
Local	47%	46%
Sistémica	59%	51%
Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Qualquer outro acontecimento adverso	54%	49%
Crianças (3 - 8 anos de idade)	N=96	N=93
Local	66%	58%
Sistémica	32%	33%
Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Qualquer outro acontecimento adverso	36%	31%
Adolescentes (9 - 17 anos de idade)	N=93	N=91
Local	81%	70%
Sistémica	69%	52%
Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Qualquer outro acontecimento adverso	30%	27%

- Vigilância pós-comercialização

Focetria (H1N1)

Para além das reacções adversas notificadas nos ensaios clínicos, foram notificadas as seguintes reacções na experiência pós-comercialização com Focetria H1N1:

Doenças do sangue e do sistema linfático

Linfadenopatia.

Cardiopatias

Palpitação, taquicardia.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Astenia.

Afecções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e do osso

Fraqueza muscular, dor nas extremidades.

Doenças respiratórias

Tosse.

Afecções cutâneas e dos tecidos subcutâneos

Reacções cutâneas generalizadas incluindo prurido, urticária ou erupção cutânea inespecífica; angioedema.

Perturbações gastrointestinais

Perturbações gastrointestinais como náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia.

Perturbações do sistema nervoso

Dores de cabeça, tonturas, sonolência, síncope. Perturbações neurológicas, como neuralgia, parestesia, convulsões e neurite.

Afecções do sistema imunitário

Reacções alérgicas, anafilaxia incluindo dispneia, espasmo brônquico, edema laríngeo, em casos raros conduzindo a choque.

Para além da vigilância pós-comercialização com vacinas trivalentes sazonais em todos os grupos etários e com vacina trivalente sazonal com o adjuvante MF59 com uma composição similar de Focetria (antígeno de superfície, inactivado, com adjuvante MF59C.1), autorizadas para utilização em indivíduos idosos de mais de 65 anos de idade, foram notificados os seguintes acontecimentos adversos:

Raros:

Trombocitopenia transitória.

Muito raros:

Vasculite com envolvimento renal transitório e eritema exsudativo multiforme.

Distúrbios neurológicos, tais como, encefalomielite e síndrome de Guillain Barré.

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacina da gripe, código ATC: J07BB02

Este medicamento foi sujeito a uma “Autorização de Introdução no Mercado em Circunstâncias Excepcionais”

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) irá rever periodicamente qualquer nova informação que possa vir a ser disponibilizada sobre o medicamento e este RCM será actualizado se necessário.

As vacinas *mock-up* contêm antígenos da gripe que são diferentes daqueles que se encontram nos vírus da gripe normalmente em circulação. Estes antígenos podem ser considerados antígenos ‘novos’ e simulam uma situação à qual a população alvo de vacinação nunca foi imunologicamente exposta. Os dados obtidos a partir de uma vacina *mock-up* servirão de base a uma estratégia de vacinação com probabilidade de ser utilizada com a vacina pandémica: os dados de imunogenicidade, segurança e reactogenicidade clínicas obtidos com as vacinas *mock-up* são relevantes para as vacinas pandémicas.

Os ensaios clínicos com Focetria (H1N1) facultam actualmente:

- Dados de segurança e imunogenicidade disponíveis, obtidos após a administração de uma ou duas doses de Focetria (H1N1) a crianças e adolescentes saudáveis com idade entre os 3 e os 17 anos e a adultos saudáveis, incluindo os idosos.

Os estudos clínicos em que a versão de Focetria contendo HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) foi administrada no dia 1 e no dia 22 facultam:

- Dados de segurança e imunogenicidade em crianças e adolescentes saudáveis com idade entre os 6 meses e os 17 anos e em adultos, incluindo os idosos

Resposta imunitária à Focetria (H1N1)

- Estudos em adultos e idosos

Apresentam-se seguidamente os resultados de imunogenicidade com duas doses de 7,5 µg da vacina contra a pandemia Focetria (H1N1) dos ensaios clínicos em curso em adultos e idosos.

A taxa de seroprotecção*, a taxa de seroconversão* e o factor de seroconversão ** para o anticorpo anti-HA para o A/H1N1 em indivíduos adultos e idosos por ensaio HI após a administração de 7,5 µg de Focetria foram os seguintes:

	Adultos (18 a 60 anos)			
Anticorpo anti-HA	21 dias após a 1ª dose (dia 22)		21 dias após a 2ª dose (dia 43)	
	Total N=120	Seronegativo na linha de base N=46	Total N=120	Seronegativo na linha de base N=46
Taxa de seroprotecção (IC 95%)	96% (91-99)	98% (88-100)	100% (97-100)	100% (92-100)
GMR (IC 95%)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Seroconversão ou Aumento Significativo (IC 95%)	88% (81-93)	98% (88-100)	95% (89-98)	100% (92-100)

* medido por ensaio HI

** relações da média geométrica de HI

	Idosos (>60 anos)			
Anticorpo anti-HA	21 dias após a 1ª dose (dia 22)		21 dias após a 2ª dose (dia 43)	
	Total N=117	Seronegativo na linha de base N=25	Total N=117	Seronegativo na linha de base N=25
Taxa de seroprotecção (IC 95%)	73% (64-80)	60% (39-79)	88% (81-93)	84% (64-95)
GMR (IC 95%)	4,02 (3,1-5,2)	5,48 (2,82-11)	6,85 (5,36-8,75)	18 (8,9-35)
Seroconversão ou Aumento Significativo (IC 95%)	43% (34-52)	60% (39-79)	62% (53-71)	84% (64-95)

- Estudos em crianças

A taxa de seroprotecção*, taxa de seroconversão* e o factor de seroconversão** para o anticorpo anti-HA para o H1N1 em crianças e adolescentes dos 9 aos 17 anos pelo ensaio HI após a administração de 7,5 µg de Focetria foram os seguintes:

	Crianças e Adolescentes (9-17anos)			
Anticorpo Anti-HA	21 dias após a 1ª dose (dia 22)		21 dias após a 2ª dose (dia 43)	
	Total N=88	Seronegativo na linha de base N=51	Total N=88	Seronegativo na linha de base N=51
Taxa de seroprotecção (IC 95%)	97% (90-99)	94% (84-99)	99% (94-100)	98% (90-100)
GMR (IC 95%)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)

Seroconversão ou Aumento Significativo (IC 95%)	94% (87-98)	94% (84-99)	94% (87-98)	98% (90-100)
---	-------------	-------------	-------------	--------------

* Medido por ensaio HI

** Relações geométricas médias de HI

^ Ficarão disponíveis dados adicionais do mesmo estudo.

Os dados sobre as respostas a uma segunda dose administrada após um intervalo de três semanas mostraram um aumento no GMT global de 793 para 1065 (N=88) e um aumento no GMT de 522 para 870 em crianças seronegativas na linha de base (N=51).

A taxa de seroprotecção*, taxa de seroconversão* e o factor de seroconversão** para anticorpos anti-HA para o H1N1 em crianças dos 3 aos 8 anos determinados por ensaio HI após a administração de 7,5 µg de Focetria foram os seguintes:

	Crianças (3-8 anos)			
Anticorpo Anti-HA	21 dias após a 1 ^a dose (dia 22)		21 dias após a 2 ^a dose (dia 43)	
	Total N=70	Seronegativo na linha de base N=48	Total N=70	Seronegativo na linha de base N=48
Taxa de seroprotecção (IC 95%)	100% (95-100)	100% (93-100)	100% (95-100)	100% (93-100)
GMR (IC 95%)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Seroconversão ou Aumento Significativo (IC 95%)	99% (92-100)	100% (93-100)	99% (92-100)	100% (93-100)

Dados sobre as respostas a uma segunda dose administrada após um intervalo de três semanas mostraram um aumento no GMT global de 319 para 702 (N=70) e um aumento no GMT de 247 para 726 em crianças seronegativas na linha de base (N=48).

A taxa de seroprotecção*, a taxa de seroconversão* e o factor de seroconversão** para o anticorpo anti-HA para o H1N1 em crianças dos 12 aos 35 meses determinados por ensaio HI após uma dose única de 7,5 µg de Focetria foram as seguintes:

Anticorpo anti-HA	Crianças (12-35 meses)	
	Total N=80	Seronegativo na linha de base N=53
Taxa de seroprotecção (Dia 22)	99% (IC 95%: 93-100)	100% (IC 95%: 93-100)
GMR (Dia 22/Dia 1)	29 (IC 95%: 17-50)	47 (IC 95%: 30-75)
Seroconversão ou Aumento Significativo (Dia 22)	96% (IC 95%: 89-99)	100% (IC 95%: 93-100)

Dados limitados sobre as respostas a uma segunda dose administrada após um intervalo de três semanas mostraram um aumento no GMT global de 333 para 976 (N=871) e um aumento no GMT de 237 para 776 em crianças seronegativas na linha de base (N=46)

Resposta imunitária à vacina *mock-up* H5N1:

- Estudos em adultos e idosos

Foi realizado um ensaio clínico com uma vacina H5N1 combinada com o adjuvante MF59C.1 em 486 voluntários adultos saudáveis. Administraram-se duas doses de vacina contendo H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (7,5 µg de hemaglutinina [HA]/dose) com adjuvante MF59C.1, com três semanas de intervalo.

A taxa de seroproteção*, taxa de seroconversão* e o factor de seroconversão** para anticorpos anti-HA a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 nos adultos determinados por HRS (Hemólise Radial Simples) foram os seguintes:

Anticorpo anti-HA	21 dias após a 1ª dose	21 dias após a 2ª dose
Taxa de seroproteção	41% (95% IC: 33-49)	86% (95% IC: 79-91)
Taxa de seroconversão	39% (95% IC: 31-47)	85% (95% IC: 79-91)
Factor de seroconversão	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* determinado pelo ensaio HRS $\geq 25 \text{ mm}^2$

** razões da média geométrica de HRS

A taxa de seroproteção*, taxa de seroconversão* e o factor de seroconversão** para anticorpos anti-HA a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 em indivíduos com mais de 60 anos de idade, determinados por HRS, foram os seguintes:

Anticorpo anti-HA	21 dias após a 1ª dose	21 dias após a 2ª dose
Taxa de seroproteção	53% (95% IC: 42-64)	81% (95% IC: 71-89)
Taxa de seroconversão	45% (95% IC: 34-56)	71% (95% IC: 60-81)
Factor de seroconversão	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

* determinado pelo ensaio HRS $\geq 25 \text{ mm}^2$

** razões da média geométrica de HRS

Dados limitados sobre a persistência de anticorpos em idosos imunizados com a vacina *mock-up* contra o H5N1 mostraram que até 50% dos indivíduos estavam seroprotetidos aos seis meses.

Reactividade cruzada de variantes altamente patogénicas de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) em indivíduos de 18 anos de idade ou mais velhos.

Foram realizadas análises de imunogenicidade para a gripe A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; clado 2.2) com IH, HRS e MN, bem como para a gripe A/H5N1/Indonésia (clado 2.1) com IH e MN, utilizando soro recolhido 3 semanas depois da segunda vacinação (dia 43) e 3 semanas depois da vacinação de reforço (dia 223).

Em ambos os grupos etários, as respostas às estirpes heterólogas aumentaram significativamente depois de administrada a vacinação de reforço com a vacina *mock-up* utilizada em todos os ensaios.

- Estudos em crianças

Realizou-se um estudo clínico com uma vacina de H5N1 combinada com o adjuvante MF59C.1 em 471 crianças dos 6 meses aos 17 anos de idade. Administraram-se duas doses de vacina contendo H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) na dosagem de 7,5 µg de hemaglutinina [HA]/dose com o adjuvante MF59C.1, com um intervalo de três semanas.

A taxa de seroproteção*, a taxa de seroconversão* e o factor de seroconversão** do anticorpo anti-HA à H5N1 A/Vietnam/1194/2004 nas crianças dos 6 aos 35 meses, determinados por HRS, foram os seguintes:

Anticorpo anti-HA	21 dias após a 1ª dose	21 dias após a 2ª dose
Taxa de seroproteção	47% (IC: 38-55)	100% (IC: 97-100)
Taxa de seroconversão	44% (IC: 36-53)	98% (IC: 95-100)

Factor de seroconversão	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)
-------------------------	------------------	------------

* determinado pelo ensaio HRS $\geq 25 \text{ mm}^2$

** razões da média geométrica de HRS

A taxa de seroprotecção*, a taxa de seroconversão* e o factor de seroconversão** do anticorpo anti-HA à H5N1 A/Vietnam/1194/2004 nas crianças dos 3 aos 8 anos, determinadas por HRS, foram os seguintes:

Anticorpo anti-HA	21 dias após a 1ª dose	21 dias após a 2ª dose
Taxa de seroprotecção	54% (IC: 44-65)	100% (IC: 96-100)
Taxa de seroconversão	56% (IC: 45-66)	100% (IC: 96-100)
Factor de seroconversão	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* determinado pelo ensaio HRS $\geq 25 \text{ mm}^2$

** razões da média geométrica de HRS

A taxa de seroprotecção*, a taxa de seroconversão* e o factor de seroconversão** do anticorpo anti-HA à H5N1 A/Vietnam/1194/2004 nos adolescentes dos 9 aos 17 anos de idade, determinados por HRS foram os seguintes:

Anticorpo anti-HA	21 dias após a 1ª dose	21 dias após a 2ª dose
Taxa de seroprotecção	59% (IC: 48-69)	100% (IC: 96-100)
Taxa de seroconversão	57% (IC: 46-67)	99% (IC: 94-100)
Factor de seroconversão	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* determinado pelo ensaio HRS $\geq 25 \text{ mm}^2$

** razões da média geométrica de HRS

- Estudos de suporte

Em dois estudos de determinação da dose, 78 indivíduos receberam uma vacina mock-up com adjuvante (H5N3 ou H9N2).

Administraram-se duas doses de vacina com a estirpe H5N3 (A/Duck/Singapore/97) com 3 dosagens diferentes (7,5; 15 e 30 μg HA/dose) com três semanas de intervalo.

Testaram-se amostras de soro contra os isolados originais de H5N3 e ainda contra um número de isolados de H5N1.

As respostas serológicas obtidas com o ensaio HRS mostraram que 100% dos indivíduos atingiram seroprotecção e 100% obtiveram seroconversão após duas injeções de 7,5 μg . Verificou-se também que a vacina com adjuvante induziu a formação de anticorpos que proporcionaram protecção cruzada contra as estirpes de H5N1 isoladas em 2003 e 2004, que exibem alguma variação antigénica em comparação com as estirpes originais.

Administraram-se duas doses de vacina contendo a estirpe H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) com 4 dosagens diferentes (3,75; 7,5; 15 e 30 μg HA/dose) com um intervalo de quatro semanas. As respostas serológicas obtidas com o ensaio de Inibição da Hemaglutinação (IH) mostraram que 92% dos indivíduos atingiram seroprotecção e 75% atingiram seroconversão após duas injeções de 7,5 μg .

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos obtidos com a vacina mock-up (vacina H5N1 adjuvada com MF59C.1) e com a vacina sazonal contendo o adjuvante MF59C.1 não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de eficácia, toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio,
Cloreto de potássio,
Fosfato de potássio dibásico,
Fosfato dissódico di-hidratado,
Cloreto de magnésio hexa-hidratado,
Cloreto de cálcio di-hidratado,
Citrato de sódio,
Ácido cítrico,
Água para preparações injectáveis.

Para o adjuvante, 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

1 ano.

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

0,5 ml em seringa pré-cheia (vidro tipo I) com rolha para o êmbolo (borracha de bromo butilo). Embalagens de 1 e 10.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Deve deixar-se a vacina atingir a temperatura ambiente antes de utilizar. Agitar suavemente antes de utilizar. As vacinas não utilizadas ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 – Siena, Itália.

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

EU/1/07/385/001

EU/1/07/385/002

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

2 de Maio de 2007

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

02/2010

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Focetria suspensão injectável em recipiente multidose
Vacina contra a pandemia da gripe (antigénio de superfície, inactivado, com adjuvante)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Antigénios de superfície do vírus da gripe (hemaglutinina e neuraminidase)* da estirpe:

A/California/7/2009 (H1N1)v como a estirpe utilizada (X-181) 7,5 microgramas** por dose de 0,5 ml

* propagados em ovos

** expressos em micrograma de hemaglutinina.

Adjuvante MF59C.1 contendo:

esqualeno	9,75 miligramas
polissorbato 80	1,175 miligramas
trioleato de sorbitano	1,175 miligramas

Excipientes:

tiomersal	0,05 miligramas
-----------	-----------------

Esta vacina está em conformidade com as recomendações da OMS e com a decisão da UE para a pandemia.

Este é um recipiente multidose.

Ver secção 6.5 para informações sobre o número de doses por frasco para injectáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injectável.

Líquido branco leitoso.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

A vacina da gripe pandémica deve ser utilizada de acordo com as Orientações Oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

As recomendações de dosagem levam em conta os dados disponíveis de estudos clínicos em curso com indivíduos saudáveis a maioria dos quais receberam uma única dose de Focetria (H1N1) e de estudos clínicos em indivíduos saudáveis que receberam duas doses de uma versão da Focetria contendo HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Nalguns grupos etários existem dados limitados (adultos com mais de 60 anos) ou não existem dados (crianças com menos de 6 meses) com uma ou ambas as versões de Focetria como detalhado nas secções 4.8 e 5.1.

Posologia:

Adultos (18-60 anos):

Uma dose de 0,5 ml na data escolhida.

Os dados de imunogenicidade obtidos três semanas após a administração de Focetria (H1N1) em estudos clínicos sugerem que uma única dose pode ser suficiente.

Se for administrada uma segunda dose, deverá haver um intervalo de pelo menos três semanas entre a primeira e a segunda dose.

Idosos (>60 anos):

Uma dose de 0,5 ml na data escolhida.

Deve ser administrada uma segunda dose da vacina após um intervalo de pelo menos três semanas. Ver secção 5.1.

Crianças e adolescentes entre os 9 e os 17 anos de idade:

Uma dose de 0,5 ml na data escolhida.

Os dados de imunogenicidade obtidos três semanas após a administração de Focetria (H1N1) em estudos clínicos sugerem que uma única dose pode ser suficiente.

Se for administrada uma segunda dose, deverá haver um intervalo de pelo menos três semanas entre a primeira e a segunda dose.

Crianças dos 3 aos 8 anos de idade:

Uma dose de 0,5 ml na data escolhida.

Os dados de imunogenicidade mostram que existe uma resposta imunitária adicional a uma segunda dose de 0,5 ml administrada após um intervalo de três semanas.

A utilização de uma segunda dose deve levar em consideração a informação prestada na secção 5.1.

Crianças entre os 6 e os 35 meses:

Uma dose de 0,5 ml na data escolhida.

Deve ser administrada uma segunda dose da vacina após um intervalo de pelo menos três semanas.

Crianças com menos de 6 meses de idade:

A vacinação não é actualmente recomendada neste grupo etário.

Recomenda-se que os indivíduos que receberam uma primeira dose de Focetria, completem o plano de vacinação com Focetria (ver secção 4.4).

Para informações adicionais, ver secções 4.8 e 5.1.

Modo de administração

A imunização deve ser realizada por injeção intramuscular, de preferência, no músculo deltóide ou na coxa anterolateral (dependendo da massa muscular).

4.3 Contra-indicações

História de uma reacção anafiláctica (i.e. com perigo de morte) a qualquer um dos componentes ou a vestígios de resíduos (ovos e proteínas de galinha, ovalbumina, canamicina e sulfato de neomicina, formaldeído e brometo de cetiltrimetilamónio (CTAB)) desta vacina. Caso a vacinação seja considerada necessária, devem estar imediatamente disponíveis meios para ressuscitação em caso de necessidade. Ver secção 4.4 para consultar as Advertências e precauções especiais de utilização.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

É necessário ter cuidado ao administrar esta vacina a pessoas com hipersensibilidade conhecida (que não reacção anafiláctica) à substância activa, a quaisquer excipientes, ao tiomersal e a resíduos (ovos e proteínas

de galinha, ovalbumina, canamicina e sulfato de neomicina, formaldeído e brometo de cetiltrimetilamónio (CTAB)).

Assim como com todas as vacinas injectáveis, deve estar sempre disponível tratamento e supervisão médica apropriada em caso de ocorrer um acontecimento anafiláctico raro após a administração da vacina.

Se a situação de pandemia permitir, deverá adiar-se a imunização nos doentes com doença febril grave ou infecção aguda.

A Focetria não deve, em circunstância alguma, ser administrada por via intravascular. Não existem dados com a Focetria usando a via subcutânea. Deste modo, os prestadores de cuidados de saúde deverão avaliar os benefícios e riscos potenciais de administrar a vacina a indivíduos com trombocitopenia ou qualquer alteração hemorrágica que possa contra-indicar a injeção intramuscular, a menos que o benefício potencial supere o risco de hemorragias.

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

É possível que não seja induzida uma resposta protectora em todos os indivíduos vacinados (ver secção 5.1).

No caso de ser administrada uma segunda dose, deverá notar-se que não existem dados sobre segurança, imunogenicidade ou eficácia que justifiquem a permutabilidade de Focetria por outras vacinas contra a pandemia H1N1.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Focetria (H1N1) poderá ser administrada concomitantemente com uma vacina da gripe sazonal sem adjuvante. Dados sobre a administração concomitante de Focetria (H1N1) com uma vacina da gripe sazonal de subunidade sem adjuvante em adultos com idade entre os 18 e os 60 anos não sugerem qualquer interferência na resposta imune para a Focetria. A resposta imune aos antígenos sazonais foi satisfatória. A administração concomitante não foi associada a taxas mais elevadas de reacções locais ou sistémicas em comparação com a administração de Focetria isoladamente.

O mesmo estudo demonstrou que a administração anterior de vacinas da gripe sazonal, com ou sem adjuvante, a adultos e idosos não interfere com a resposta imune para a Focetria.

Logo, os dados indicam que a Focetria pode ser administrada concomitantemente com vacinas da gripe sazonal sem adjuvante (com as injeções dadas nos membros diferentes).

Não existem dados sobre a administração concomitante da Focetria com outras vacinas.

Se a administração concomitante com outra vacina for considerada, a imunização deve ser realizada em membros diferentes. Deve tomar-se em consideração que as reacções adversas podem ser intensificadas.

Após a vacinação da gripe, foram observados resultados de falsos positivos em testes serológicos utilizando o método de ELISA para detectar anticorpos contra o VIH-1 (*vírus da imunodeficiência humana do tipo 1*), a hepatite C e especialmente o VLTH1 (*vírus linfotrófico-T humano do tipo 1*). Nestes casos, o método de Western Blot é negativo. Estes resultados falsos positivos transitórios podem ser devidos a uma produção de IgM em resposta à vacina.

4.6 Gravidez e aleitamento

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

Um estudo realizado com a vacina *mock-up* H5N1 em animais não indicaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Pode ser considerada a utilização de Focetria durante a gravidez, caso seja considerada necessária e tendo em conta as recomendações oficiais.

Focetria pode ser utilizada em mulheres lactantes.

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 são indicadas segundo a seguinte frequência:

Muito frequentes ($\geq 1/10$),

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

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

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

Muito raras ($< 1/10.000$).

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

Adultos e idosos

Num ensaio clínico em curso, 131 adultos e 123 idosos foram expostos a duas doses da vacina pandémica de 7,5 µg Focetria (H1N1). O perfil de segurança da Focetria foi similar ao das vacinas mock-ups contra o H5N1. A maioria das reacções foi de natureza moderada e de curta duração. A incidência de sintomas observada em indivíduos com mais de 60 anos foi geralmente inferior em comparação com a população com idade entre os 18 e os 60 anos.

Muito frequentes:

dor, endurecimento e eritema, mialgia, cefaleias, sudção, mal-estar geral e fadiga

Em ensaios clínicos com formulações diferentes (H5N3, H9N2 e H5N1), 542 indivíduos foram expostos à vacina *mock-up*.

A maior parte das reacções foram ligeiras em termos de natureza, de curta duração e qualitativamente similares às que foram induzidas por vacinas da gripe sazonais convencionais. É largamente aceite que o efeito adjuvante que leva a uma imunogenicidade aumentada está associado a uma frequência ligeiramente superior de reacções locais (principalmente dor ligeira) em comparação com as vacinas da gripe, sem adjuvante, convencionais. Houve menos reacções após a segunda vacinação, em comparação com a primeira.

A seguir estão listadas as reacções adversas de ensaios clínicos com a vacina mock-up (ver secção 5.1 para obter informação sobre vacinas *mock-up* e Focetria).

A incidência dos sintomas observados em indivíduos com mais de 60 anos de idade foi inferior quando comparada com a população dos 18-60 anos de idade.

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: cefaleias

Raras: convulsões

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas

Frequentes: sudção

Pouco frequentes: urticária

Raras: inchaço dos olhos

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Muito frequentes: mialgia

Frequentes: artralguas

Doenças gastrointestinais

Frequentes: náuseas

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: inchaço no local da injeção, dor no local da injeção, endurecimento no local da injeção, vermelhidão no local da injeção, fadiga, mal-estar geral e arrepios

Frequentes: equimose no local da injeção e febre

Pouco frequentes: doença tipo gripal

Raras: anafilaxia

As reacções frequentes geralmente desaparecem num período de 1-2 dias, sem tratamento.

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

Ensaio clínico com Focetria (H1N1)

Os dados de segurança após a primeira e a segunda dose em crianças e adolescentes sugerem um perfil de segurança comparável com o relatado para a formulação da vacina *mock-up* H5N1.

As seguintes reacções adversas foram referidas na semana seguinte à vacinação em 87 crianças dos 3 aos 8 anos e 95 crianças e adolescentes dos 9 aos 17 anos, a receberem a formulação de 7,5 µg:

	1ª Injecção	2ª Injecção
Crianças (3-8 anos de idade)	N=87	N=85
Qualquer reacção adversa	67%	61%
Local	56%	49%
Sistémica	32%	31%
Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	3% / 0% / 0%	1% / 1% / 0%
Qualquer outro acontecimento adverso	13%	15%
Adolescentes (9-17 anos de idade)	N=95	N=94
Qualquer reacção adversa	67%	55%
Local	60%	49%
Sistémica	38%	26%
Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	2% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Qualquer outro acontecimento adverso	11%	9%

Os dados em crianças e adolescentes com idades entre os 3 e os 17 anos sugerem uma ligeira diminuição da reactogenicidade após a segunda dose, sem aumento das taxas de febre.

Reacções muito frequentes notificadas em crianças e adolescentes dos 3 aos 17 anos de idade:

Dor, endurecimento e eritema, mal-estar, mialgia, dor de cabeça e fadiga.

Os dados de 81 crianças dos 12 aos 35 meses de idade, a receberem a formulação de 7,5 µg, mostraram que durante a semana após a primeira vacinação, 68% dos indivíduos referiram pelo menos uma reacção adversa de qualquer tipo, 49% dos indivíduos referiram reacções locais no local da injeção e 53% dos indivíduos referiram reacções sistémicas.

Reacções muito frequentes notificadas em crianças dos 12 aos 35 meses de idade:

Sensibilidade ao toque, induração e eritema, irritabilidade, choro invulgar, sonolência, diarreia e alterações dos hábitos alimentares.

Foi referida febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) por 14% dos indivíduos dos 12 aos 35 meses de idade em que uma criança (1%) apresentou febre $\geq 40^{\circ}\text{C}$.

Ensaio clínico com a vacina *mock-up* H5N1

Efectuou-se um estudo clínico com uma vacina de H5N1 combinada com o adjuvante MF59C.1 em 471 crianças dos 6 meses aos 17 anos de idade. Administraram-se duas doses de vacina contendo H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) à dosagem de 7,5 µg de hemaglutinina [HA]/dose com o adjuvante MF59C.1, com um intervalo de três semanas. O efeito da administração de uma dose de reforço 12 meses depois da segunda dose foi também avaliado.

Monitorizou-se a reactogenicidade local e sistémica durante a semana seguinte à administração da vacina. Verificaram-se reacções locais com mais frequência em administrações subsequentes à primeira, em qualquer idade.

A maioria das reacções sistémicas ocorreu dentro de três dias após a vacinação e demonstraram ser transitórias e de gravidade ligeira a moderada.

Nestes grupos etários, a frequência das reacções por dose foi mais elevada do que na que se registou em adultos e idosos. Observou-se também uma maior frequência de febre > 39,0°C.

Os acontecimentos adversos sistémicos por dose registados com mais frequência no grupo etário dos 6 aos 35 meses foram a irritabilidade, choro invulgar, sonolência, diarreia e alterações nos hábitos alimentares. Nas crianças, os acontecimentos sistémicos muito frequentes incluíram cefaleias e fadiga. Entre os adolescentes, os efeitos muito frequentes foram: mal-estar, mialgias, dores de cabeça, fadiga, sudorese, náuseas e calafrios.

Apresentam-se a seguir as percentagens de indivíduos com reacções solicitadas e não solicitadas:

	1.ª Injecção	2.ª Injecção
Crianças (6 - 35 meses de idade)	N=145	N=138
Local	47%	46%
Sistémica	59%	51%
Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Qualquer outro acontecimento adverso	54%	49%
Crianças (3 - 8 anos de idade)	N=96	N=93
Local	66%	58%
Sistémica	32%	33%
Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Qualquer outro acontecimento adverso	36%	31%
Adolescentes (9 - 17 anos de idade)	N=93	N=91
Local	81%	70%
Sistémica	69%	52%
Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Qualquer outro acontecimento adverso	30%	27%

- Vigilância pós-comercialização

Focetria (H1N1)

Para além das reacções adversas notificadas nos ensaios clínicos, foram notificadas as seguintes reacções na experiência pós-comercialização com Focetria H1N1:

Doenças do sangue e do sistema linfático

Linfadenopatia.

Cardiopatias

Palpitação, taquicardia.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Astenia.

Afecções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e do osso

Fraqueza muscular, dor nas extremidades.

Doenças respiratórias

Tosse.

Afecções cutâneas e dos tecidos subcutâneos

Reacções cutâneas generalizadas incluindo prurido, urticária ou erupção cutânea inespecífica; angioedema.

Perturbações gastrointestinais

Perturbações gastrointestinais como náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia.

Perturbações do sistema nervoso

Dores de cabeça, tonturas, sonolência, síncope. Perturbações neurológicas, como neuralgia, parestesia, convulsões e neurite.

Afecções do sistema imunitário

Reacções alérgicas, anafilaxia incluindo dispneia, espasmo brônquico, edema laríngeo, em casos raros conduzindo a choque.

Para além da vigilância pós-comercialização com vacinas trivalentes sazonais em todos os grupos etários e com vacina trivalente sazonal com o adjuvante MF59 com uma composição similar de Focetria (antígeno de superfície, inactivado, com adjuvante MF59C.1), autorizadas para utilização em indivíduos idosos de mais de 65 anos de idade, foram notificados os seguintes acontecimentos adversos:

Raros:

Trombocitopenia transitória.

Muito raros:

Vasculite com envolvimento renal transitório e eritema exsudativo multiforme.

Distúrbios neurológicos, tais como, encefalomielite, e síndrome de Guillain Barré.

Tiomersal:

Este medicamento contém tiomersal (um composto organo-mercurial) como conservante e, desta forma, é possível a ocorrência de reacções de sensibilização (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacina da gripe, código ATC: J07BB02

Este medicamento foi sujeito a uma “Autorização de Introdução no Mercado em Circunstâncias Excepcionais”.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) irá rever periodicamente qualquer nova informação que possa vir a ser disponibilizada sobre o medicamento e este RCM será actualizado se necessário.

As vacinas *mock-up* contêm antígenos da gripe que são diferentes daqueles que se encontram nos vírus da gripe normalmente em circulação. Estes antígenos podem ser considerados antígenos ‘novos’ e simulam uma situação à qual a população alvo de vacinação nunca foi imunologicamente exposta. Os dados obtidos a partir de uma vacina *mock-up* servirão de base a uma estratégia de vacinação com probabilidade de ser utilizada com a vacina pandémica: os dados de imunogenicidade, segurança e reactogenicidade clínicas obtidos com as vacinas *mock-up* são relevantes para as vacinas pandémicas.

Os ensaios clínicos com Focetria (H1N1) facultam actualmente:

- Dados de segurança e imunogenicidade disponíveis obtidos três semanas após a administração de uma ou duas doses de Focetria (H1N1) a crianças e adolescentes saudáveis com idade entre os 3 e os 17 anos de idade e a adultos saudáveis, incluindo os idosos.

Os estudos clínicos em que a versão de Focetria contendo HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) foi administrada no dia 1 e no dia 22 facultam:

- Dados de segurança e imunogenicidade em crianças e adolescentes saudáveis entre os 6 meses e os 17 anos de idade e em adultos, incluindo os idosos

Resposta imunitária à Focetria (H1N1)

- Estudos em adultos e idosos

Apresentam-se seguidamente os resultados de imunogenicidade com duas doses de 7,5 µg da vacina contra a pandemia Focetria (H1N1) dos ensaios clínicos em curso em adultos e idosos.

A taxa de seroprotecção*, a taxa de seroconversão* e o factor de seroconversão ** para o anticorpo anti-HA para o A/H1N1 em sijeitos adultos e idosos por ensaio HI após a administração de 7,5 µg de Focetria foram os seguintes:

	Adultos (18 a 60 anos)			
Anticorpo anti-HA	21 dias após a 1ª dose (dia 22)		21 dias após a 2ª dose (dia 43)	
	Total N=120	Seronegativo na linha de base N=46	Total N=120	Seronegativo na linha de base N=46
Taxa de seroprotecção (IC 95%)	96% (91-99)	98% (88-100)	100% (97-100)	100% (92-100)
GMR (IC 95%)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Seroconversão ou Aumento Significativo (IC 95%)	88% (81-93)	98% (88-100)	95% (89-98)	100% (92-100)

* medido por ensaio HI

** relações médias geométricas de HI

	Idosos (>60 anos)			
Anticorpo anti-HA	21 dias após a 1ª dose (dia 22)		21 dias após a 2ª dose (dia 43)	
	Total N=117	Seronegativo na linha de base N=25	Total N=117	Seronegativo na linha de base N=25
Taxa de seroprotecção (IC 95%)	73% (64-80)	60% (39-79)	88% (81-93)	84% (64-95)
GMR (IC 95%)	4,02 (3,1-5,2)	5,48 (2,82-11)	6,85 (5,36-8,75)	18 (8,9-35)
Seroconversão ou Aumento	43% (34-52)	60% (39-79)	62% (53-71)	84% (64-95)

Significativo (IC 95%)				
---------------------------	--	--	--	--

- Estudos em crianças

A taxa de seroprotecção*, taxa de seroconversão* e o factor de seroconversão** para o anticorpo anti-HA para o H1N1 em crianças e adolescentes dos 9 e os 17 anos pelo ensaio HI após a administração de 7,5 µg de Focetria foram os seguintes:

	Crianças e Adolescentes (9-17 anos)			
Anticorpo Anti-HA	21 dias após a 1ª dose (dia 22)		21 dias após a 2ª dose (dia 43)	
	Total N=88	Seronegativo na linha de base N=51	Total N=88	Seronegativo na linha de base N=51
Taxa de seroprotecção (IC 95%)	97% (90-99)	94% (84-99)	99% (94-100)	98% (90-100)
GMR (IC 95%)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Seroconversão ou Aumento Significativo (IC 95%)	94% (87-98)	94% (84-99)	94% (87-98)	98% (90-100)

* Medido por ensaio HI

** Relações geométricas médias de HI

^ Ficarão disponíveis dados adicionais do mesmo estudo.

Os dados sobre as respostas a uma segunda dose administrada após um intervalo de três semanas mostraram um aumento no GMT global de 793 para 1065 (N=88) e um aumento no GMT de 522 para 870 em crianças seronegativas na linha de base (N=51).

A taxa de seroprotecção*, taxa de seroconversão* e o factor de seroconversão** para anticorpos anti-HA para o H1N1 em crianças dos 3 aos 8 anos determinados por ensaio HI após a administração de 7,5 µg de Focetria foram os seguintes:

	Crianças (3-8 anos)			
Anticorpo Anti-HA	21 dias após a 1ª dose (dia 22)		21 dias após a 2ª dose (dia 43)	
	Total N=70	Seronegativo na linha de base N=48	Total N=70	Seronegativo na linha de base N=48
Taxa de seroprotecção (IC 95%)	100% (95-100)	100% (93-100)	100% (95-100)	100% (93-100)
GMR (IC 95%)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Seroconversão ou Aumento Significativo (IC 95%)	99% (92-100)	100% (93-100)	99% (92-100)	100% (93-100)

Dados sobre as respostas a uma segunda dose administrada após um intervalo de três semanas mostraram um aumento no GMT global de 319 para 702 (N=70) e um aumento no GMT de 247 para 726 em crianças seronegativas na linha de base (N=48).

A taxa de seroprotecção*, a taxa de seroconversão* e o factor de seroconversão** para o anticorpo anti-HA para o H1N1 em crianças dos 12 aos 35 meses determinados por ensaio HI após uma dose única de 7,5 µg de Focetria foram as seguintes:

Anticorpo anti-HA	Crianças (12-35 meses)	
	Total N=80	Seronegativo na linha de base N=53
Taxa de seroprotecção (Dia 22)	99% (IC 95%: 93-100)	100% (IC 95%: 93-100)
GMR (Dia 22/Dia 1)	29 (IC 95%: 17-50)	47 (IC 95%: 30-75)
Seroconversão ou Aumento Significativo (Dia 22)	96% (IC 95%: 89-99)	100% (IC 95%: 93-100)

Dados limitados sobre as respostas a uma segunda dose administrada após um intervalo de três semanas mostraram um aumento no GMT global de 333 para 976 (N=871) e um aumento no GMT de 237 para 776 em crianças seronegativas na linha de base (N=46)

Resposta imunitária à uma vacina mock-up H5N1:

- Estudos em adultos e idosos

Foi realizado um ensaio clínico com uma vacina H5N1 combinada com o adjuvante MF59C.1 em 486 voluntários adultos saudáveis. Administraram-se duas doses de vacina contendo H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (7,5 µg de hemaglutinina [HA]/dose) com adjuvante MF59C.1, com três semanas de intervalo.

A taxa de seroprotecção*, taxa de seroconversão* e o factor de seroconversão** para anticorpos anti-HA a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 nos adultos determinados por HRS (Hemólise Radial Simples) foram os seguintes:

Anticorpo anti-HA	21 dias após a 1ª dose	21 dias após a 2ª dose
Taxa de seroprotecção	41% (95% IC: 33-49)	86% (95% IC: 79-91)
Taxa de seroconversão	39% (95% IC: 31-47)	85% (95% IC: 79-91)
Factor de seroconversão	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* determinado pelo ensaio HRS $\geq 25 \text{ mm}^2$

** razões da média geométrica de HRS

A taxa de seroprotecção*, taxa de seroconversão* e o factor de seroconversão** para anticorpos anti-HA a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 em indivíduos com mais de 60 anos de idade, determinados por HRS, foram os seguintes:

Anticorpo anti-HA	21 dias após a 1ª dose	21 dias após a 2ª dose
Taxa de seroprotecção	53% (95% IC: 42-64)	81% (95% IC: 71-89)
Taxa de seroconversão	45% (95% IC: 34-56)	71% (95% IC: 60-81)
Factor de seroconversão	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

* determinado pelo ensaio HRS $\geq 25 \text{ mm}^2$

** razões da média geométrica de HRS

Dados limitados sobre a persistência de anticorpos em idosos imunizados com a vacina *mock-up* contra o H5N1 mostraram que até 50% dos indivíduos estavam seroprotégidos aos seis meses.

Reactividade cruzada de variantes altamente patogénicas de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) em indivíduos de 18 anos de idade ou mais velhos.

Foram realizadas análises de imunogenicidade para a gripe A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; clado 2.2) com IH, HRS e MN, bem como para a gripe A/H5N1/Indonésia (clado 2.1) com IH e MN, utilizando soro

recolhido 3 semanas depois da segunda vacinação (dia 43) e 3 semanas depois da vacinação de reforço (dia 223).

Em ambos os grupos etários, as respostas às estirpes heterólogas aumentaram significativamente depois de administrada a vacinação de reforço com a vacina *mock-up* utilizada em todos os ensaios.

- Estudos em crianças

Realizou-se um estudo clínico com uma vacina de H5N1 combinada com o adjuvante MF59C.1 em 471 crianças dos 6 meses aos 17 anos de idade. Administraram-se duas doses de vacina contendo H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) na dosagem de 7,5 µg de hemaglutinina [HA]/dose com o adjuvante MF59C.1, com um intervalo de três semanas.

A taxa de seroprotecção*, a taxa de seroconversão* e o factor de seroconversão** do anticorpo anti-HA à H5N1 A/Vietnam/1194/2004 nas crianças dos 6 aos 35 meses, determinados por HRS, foram os seguintes:

Anticorpo anti-HA	21 dias após a 1ª dose	21 dias após a 2ª dose
Taxa de seroprotecção	47% (IC: 38-55)	100% (IC: 97-100)
Taxa de seroconversão	44% (IC: 36-53)	98% (IC: 95-100)
Factor de seroconversão	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* determinado pelo ensaio HRS $\geq 25 \text{ mm}^2$

** razões da média geométrica de HRS

A taxa de seroprotecção*, a taxa de seroconversão* e o factor de seroconversão** do anticorpo anti-HA à H5N1 A/Vietnam/1194/2004 nas crianças dos 3 aos 8 anos, determinadas por HRS, foram os seguintes:

Anticorpo anti-HA	21 dias após a 1ª dose	21 dias após a 2ª dose
Taxa de seroprotecção	54% (IC: 44-65)	100% (IC: 96-100)
Taxa de seroconversão	56% (IC: 45-66)	100% (IC: 96-100)
Factor de seroconversão	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* determinado pelo ensaio HRS $\geq 25 \text{ mm}^2$

** razões da média geométrica de HRS

A taxa de seroprotecção*, a taxa de seroconversão* e o factor de seroconversão** do anticorpo anti-HA à H5N1 A/Vietnam/1194/2004 nos adolescentes dos 9 aos 17 anos de idade, determinados por HRS foram os seguintes:

Anticorpo anti-HA	21 dias após a 1ª dose	21 dias após a 2ª dose
Taxa de seroprotecção	59% (IC: 48-69)	100% (IC: 96-100)
Taxa de seroconversão	57% (IC: 46-67)	99% (IC: 94-100)
Factor de seroconversão	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* determinado pelo ensaio HRS $\geq 25 \text{ mm}^2$

** razões da média geométrica de HRS

- Estudos de suporte

Em dois estudos de determinação da dose, 78 indivíduos receberam uma vacina *mock-up* com adjuvante (H5N3 ou H9N2).

Administraram-se duas doses de vacina com a estirpe H5N3 (A/Duck/Singapore/97) com 3 dosagens diferentes (7,5; 15 e 30 µg HA/dose) com três semanas de intervalo.

Testaram-se amostras de soro contra os isolados originais de H5N3 e ainda contra um número de isolados de H5N1.

As respostas serológicas obtidas com o ensaio HRS mostraram que 100% dos indivíduos atingiram seroproteção e 100% obtiveram seroconversão após duas injeções de 7,5 µg. Verificou-se também que a vacina adjuvantada induziu a formação de anticorpos que proporcionaram proteção cruzada contra as estirpes de H5N1 isoladas em 2003 e 2004, que exibem alguma variação antigénica em comparação com as estirpes originais.

Administraram-se duas doses de vacina contendo a estirpe H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) com 4 dosagens diferentes (3,75; 7,5; 15 e 30 µg HA/dose) com um intervalo de quatro semanas. As respostas serológicas obtidas com o ensaio de Inibição da Hemaglutinação (IH) mostraram que 92% dos indivíduos atingiram seroproteção e 75% atingiram seroconversão após duas injeções de 7,5 µg.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos obtidos com a vacina mock-up (vacina H5N1 adjuvada com MF59C.1) e com a vacina sazonal contendo o adjuvante MF59C.1 não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de eficácia, toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio,
Cloreto de potássio,
Fosfato de potássio dibásico,
Fosfato dissódico di-hidratado,
Cloreto de magnésio hexa-hidratado,
Cloreto de cálcio di-hidratado,
Citrato de sódio,
Ácido cítrico,
Tiomersal,
Água para preparações injectáveis.

Para o adjuvante, 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

1 ano.

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

5,0 ml em frasco para injectáveis de 10 doses (vidro tipo I) com rolha (borracha de halo-butilo). Embalagens de 10.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Agitar suavemente o frasco para injectáveis multidose antes de retirar uma dose (0,5 ml) de vacina para uma seringa. Antes da administração, deve deixar-se a vacina retirada atingir a temperatura ambiente.

Embora os frascos multidose de Focetria contenham um conservante que inibe o desenvolvimento microbiano, constitui responsabilidade do utilizador a minimização do risco de contaminação do frasco multidose durante a retirada de cada dose.

Registar no rótulo do frasco a data e hora da primeira retirada de uma dose.

Entre as utilizações, voltar a colocar o frasco multidose nas condições de armazenamento entre 2° e 8° C (36° e 46° F). O frasco multidose deve preferencialmente ser utilizado no prazo de 24 horas após a primeira retirada.

Estão também disponíveis dados preliminares que sugerem que os frascos multidose podem também ser usados até um máximo de 72 horas após a primeira retirada, embora esses prazos de armazenamento prolongados não devam ser a opção preferencial.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 – Siena, Itália.

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

EU/1/07/385/004

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

2 de Maio de 2007

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

02/2010

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