

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

HUMENZA suspensão e emulsão para emulsão injectável
Vacina contra a pandemia de gripe (H1N1) (vírio fraccionado, inactivado, com adjuvante)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

HUMENZA é constituído por dois frascos para injectáveis: um frasco para injectáveis contendo o antígeno (suspensão) e outro frasco para injectáveis contendo o adjuvante (emulsão), os quais são misturados (reconstituídos) antes da administração.

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

Vírus influenza fraccionado*, inactivado, contendo antígeno equivalente a:

A/California/7/2009 (H1N1) - estirpe análoga (NYMC X-179A).....3,8 microgramas**

* propagado em ovos

** expressos em microgramas de hemaglutinina

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

Adjuvante AF03 composto por esqualeno (12,4 miligramas), oleato de sorbitano (1,9 miligramas), éter polioxietilenocetostearílico (2,4 miligramas) e manitol (2,3 miligramas).

A suspensão e emulsão, uma vez reconstituídas, constituem uma vacina multidoses num frasco para injectáveis. Ver a secção 6.5 para informações sobre o número de doses por frasco para injectáveis.

Excipientes:

A vacina contém 11,3 microgramas de tiomersal.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão e emulsão para emulsão injectável.

O antígeno é uma suspensão incolor límpida a opalescente.

O adjuvante é uma emulsão branca opaca.

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 contra a pandemia de gripe deve ser utilizada de acordo com as Recomendações Oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Nos diferentes grupos etários existe informação limitada (adultos dos 18 aos 60 anos de idade), informação muito limitada (adultos com 61 ou mais anos de idade, crianças dos 6 meses aos 17 anos de idade) ou não existe informação (crianças com menos de 6 meses de idade) com HUMENZA, tal como detalhado nas secções 4.4, 4.8 e 5.1.

Crianças com mais de 3 anos de idade, adolescentes e adultos até aos 60 anos de idade:

Uma dose de 0,5 ml na data escolhida.

Dados relativos à imunogenicidade obtidos às três semanas após administração de HUMENZA em ensaios clínicos sugerem que uma única dose poderá ser suficiente.

Caso seja administrada uma segunda dose, tal deve ser feito com um intervalo mínimo de três semanas entre a primeira e a segunda dose.

Idosos com mais de 60 anos de idade:

Uma dose de 0,5 ml na data escolhida.

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

Crianças dos 6 meses aos 3 anos de idade:

Uma meia dose de 0,25 ml na data escolhida.

Dados de imunogenicidade obtidos num número limitado de crianças dos 6 aos 35 meses de idade mostram que existe uma resposta imunitária adicional a uma segunda meia dose de 0,25 ml administrada após um intervalo de três semanas.

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

Crianças com menos de 6 meses de idade:

A vacinação não está actualmente recomendada neste grupo etário.

Para mais informações, ver secção 5.1.

É recomendado que indivíduos que tenham recebido uma primeira dose de HUMENZA completem o ciclo de vacinação com HUMENZA (ver secção 4.4).

Modo de administração

A imunização deve ser efectuada através de uma injeção por via intramuscular (IM), preferencialmente no músculo deltóide ou zona anterolateral da coxa (dependendo da massa muscular).

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contra-indicações

História de uma reacção anafiláctica (isto é, com risco de vida) a qualquer um dos componentes ou vestígios de resíduos (ovalbumina, proteínas do ovo e de galinha, neomicina, octoxinol-9 e formaldeído). Se for considerado que a vacinação é necessária, devem estar imediatamente disponíveis meios de reanimação 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 (para além de reacção anafiláctica) à substância activa, a qualquer dos excipientes, ao tiomersal, e a resíduos (ovalbumina, proteínas do ovo e de galinha, neomicina, octoxinol-9 e formaldeído).

Tal como com todas as vacinas injectáveis, deve estar sempre disponível supervisão e tratamento médico adequados para utilização imediata, no caso de ocorrer um acontecimento anafiláctico raro após a administração da vacina.

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

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

Não existe informação sobre a administração de HUMENZA por via subcutânea. Assim, os prestadores de cuidados de saúde devem avaliar os benefícios e potenciais riscos da administração da vacina em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer patologia da coagulação em que a injeção intramuscular esteja contra-indicada, a menos que o potencial benefício supere o risco de hemorragias.

Não existe informação sobre a administração de vacinas adjuvadas com AF03 antes, ou após outros tipos de vacinas contra a gripe destinadas a utilização pré-pandémica ou pandémica.

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

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

Dados muito limitados, recolhidos em crianças com idades entre os 6 e os 35 meses (N=96) que receberam duas doses de 0,25 ml (metade da dose de adulto), com um intervalo de 3 semanas entre doses, indicam um aumento das taxas de reacção no local de injeção e de sintomas gerais (ver secção 4.8.). Em particular, as taxas de febre (temperatura axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$) podem aumentar consideravelmente após a administração da segunda dose. Assim, são recomendadas monitorização da temperatura e medidas para reduzir a febre (tais como medicação antipirética, se houver necessidade clínica) em crianças pequenas (por ex.: até cerca dos 8 anos de idade) após cada vacinação.

Existem dados muito limitados de segurança e imunogenicidade provenientes de ensaios clínicos com HUMENZA em adultos com mais de 60 anos de idade.

Não existe informação sobre a segurança, a imunogenicidade ou a eficácia que justifiquem a intercambialidade de HUMENZA por outras vacinas contra a pandemia H1N1.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não existe informação sobre a administração concomitante de HUMENZA com outras vacinas. Contudo, se a administração concomitante com outra vacina for considerada, a imunização deve ser efectuada em membros diferentes. Deve salientar-se que as reacções adversas podem ser intensificadas.

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 a detecção de anticorpos contra o vírus da imunodeficiência humana-1 (VIH-1), vírus da hepatite C e, especialmente, o HTLV-1. Em tais casos, o método de Western blot é negativo. Estes resultados falsos-positivos transitórios podem dever-se à produção de IgM em resposta à vacina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não foram obtidos dados em mulheres grávidas ou a amamentar com a vacina HUMENZA ou com qualquer outra vacina contendo o adjuvante AF03

Um estudo de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento realizado com HUMENZA em coelhos, não evidenciou quaisquer efeitos no desenvolvimento embrionário fetal.

A utilização de HUMENZA pode ser considerada durante a gravidez e aleitamento se for considerada necessária, tendo em conta as Recomendações Oficiais.

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:

Adultos e idosos:

Num ensaio clínico aberto, foram administradas duas doses (0,5 ml) de HUMENZA com um intervalo de 3 semanas, em 153 indivíduos (99 adultos e 54 idosos).

Foram observadas reacções locais e sistémicas nos 7 dias após a administração de qualquer uma das doses da vacina. Normalmente estas reacções desapareceram espontaneamente no prazo de 1 a 3 dias após o seu aparecimento. A gravidade destas reacções variou entre grau 1 (ligeira) a grau 2 (moderada). A taxa de reacções de grau 3 (grave) foi, em geral, baixa ($\leq 2\%$). A reacção mais frequente foi dor no local da injeção.

Em geral, as reacções foram mais frequentes em adultos do que em idosos, e menos frequentes após a administração da segunda dose, em ambos os grupos.

As reacções adversas notificadas após a administração de qualquer dose de vacina encontram-se listadas de seguida, de acordo com a seguinte frequência:

Muito frequente ($\geq 1/10$)
Frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Pouco frequente ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)
Raro ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/10\,000$)
Muito raro ($< 1/10\,000$)

Doenças do sistema nervoso

- Muito frequente: cefaleia

Afecções músculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

- Muito frequente: mialgia

Perturbações gerais e alterações no local de administração

- Muito frequente: dor no local de injeção
- Frequente: mal-estar geral, calafrios, febre, reacções no local de injeção como induração, eritema, edema, equimose.

Crianças e adolescentes (dos 3 anos aos 17 anos de idade):

Num ensaio clínico aberto, foram administradas duas doses (0,5 ml) de HUMENZA com um intervalo de 3 semanas, em 50 crianças dos 3 anos aos 8 anos de idade e em 49 adolescentes dos 9 anos aos 17 anos de idade. A segurança foi avaliada após cada uma das administrações.

Em geral, as reacções foram mais frequentes em crianças e adolescentes do que em adultos e idosos.

Foram observadas reacções locais e sistémicas nos 7 dias após a administração de qualquer uma das doses da vacina. Normalmente estas reacções desapareceram espontaneamente no prazo de 1 a 3 dias após o seu aparecimento.

A gravidade das reacções locais e sistémicas variou principalmente entre grau 1 (ligeira) a grau 2 (moderada). A taxa de reacções de grau 3 (grave) foi, em geral, baixa (de 2 a 14% em crianças dos 3 aos 8 anos de idade e de 2 a 8,2% em adolescentes dos 9 aos 17 anos de idade).

Em crianças dos 3 aos 8 anos de idade, as reacções mais frequentes foram dor no local de injeção e eritema no local de injeção. Em geral, foi notificada uma maior frequência de reacções no local de injeção e febre neste grupo etário, em comparação com adolescentes. Além disso, notificou-se uma maior frequência de febre e cefaleias após a segunda dose que após a primeira dose.

Em adolescentes dos 9 aos 17 anos de idade, as reacções mais frequentes foram dor no local de injeção e cefaleia. Foi notificada uma maior frequência de cefaleia neste grupo etário, em comparação com crianças, adultos e idosos.

As percentagens de indivíduos que notificaram as seguintes reacções adversas após a administração de cada dose de vacina encontram-se listadas por grupo etário, na tabela abaixo:

	Crianças (N=50)		Adolescentes (N=49)	
	3 a 8 anos de idade		9 a 17 anos de idade	
	1ª dose	2ª dose	1ª dose	2ª dose
Dor no local de injeção	80,0%	74,0%	79,6%	67,3%
Eritema no local de injeção	36,0%	38,0%	22,4%	22,4%
Edema no local de injeção	20,0%	18,0%	12,2%	12,2%
Induração no local de injeção	18,0%	10,0%	10,2%	12,2%
Equimose no local de injeção	18,0%	12,0%	4,1%	2,0%
Febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	4,0%	20,0%	6,1%	6,1%
Cefaleia	20,0%	32,0%	57,1%	42,9%
Mal-estar geral	20,0%	36,0%	36,7%	32,7%
Mialgia	32,0%	24,0%	36,7%	32,7%
Calafrios	16,0%	18,0%	26,5%	26,5%

Relativamente a reacções não solicitadas após qualquer vacinação, foi notificado calor no local de injeção (4%) em crianças dos 3 aos 8 anos de idade e foi notificada dor na orofaringe (6,1%) em adolescentes dos 9 aos 17 anos.

Crianças dos 6 meses aos 35 meses de idade:

Num ensaio clínico aberto, foram administradas duas meias doses (0,25 ml) de HUMENZA com um intervalo de 3 semanas, em 48 crianças dos 6 meses aos 11 meses de idade e em 48 crianças dos 12 meses aos 35 meses de idade.

Ocorreram reacções locais e sistémicas nos 7 dias após a administração de qualquer uma das doses da vacina. Normalmente estas reacções desapareceram espontaneamente no prazo de 1 a 3 dias após o seu aparecimento.

A gravidade das reacções locais e sistémicas variou principalmente entre grau 1 (ligeira) a grau 2 (moderada). A taxa de reacções de grau 3 (grave) foi, em geral, baixa (de 6,5 a 8,3% em crianças dos 6 aos 11 meses de idade e de 8,3 a 12,5% em crianças dos 12 aos 35 meses de idade).

Em geral, observaram-se reacções locais e sistémicas com menor frequência em crianças dos 6 aos 35 meses de idade do que em crianças dos 3 aos 8 anos, excepto febre, que foi observada com maior frequência em crianças dos 6 aos 23 meses. Em geral, foram notificadas com maior frequência reacções sistémicas em crianças dos 6 aos 11 meses, em comparação com crianças dos 12 aos 23 meses.

As percentagens de indivíduos que notificaram as seguintes reacções adversas após a administração de cada uma das doses da vacina encontram-se listadas por grupo etário, na tabela abaixo:

	Crianças (N=48) 6 a 11 meses		Crianças (N=48) 12 a 35 meses			
	1ª dose	2ª dose	1ª dose		2ª dose	
Dor/sensibilidade no local de injeção	18,8%	28,3%	50,0%		29,2%	
Eritema no local de injeção	10,4%	19,6%	14,6%		33,3%	
Edema no local de injeção	8,3%	6,5%	2,1%		12,5%	
Induração no local de injeção	8,3%	21,7%	12,5%		12,5%	
Equimose no local de injeção	2,1%	4,3%	6,3%		6,3%	
			12 a 23 meses		24 a 35 meses	
			1ª dose	2ª dose	1ª dose	2ª dose
Febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	8,3%	32,6%	28,6%	7,1%	0,0%	11,8%
Cefaleia	-	-	-	-	2,9%	5,9%
Mal-estar geral	-	-	-	-	17,6%	17,6%
Mialgia	-	-	-	-	11,8%	17,6%
Calafrios	-	-	-	-	5,9%	17,6%
Vómitos	25,0%	23,9%	7,1%	0,0%	-	-
Choro anormal	39,6%	37,0%	14,3%	14,3%	-	-
Sonolência	22,9%	30,4%	14,3%	28,6%	-	-
Perda de apetite	33,3%	30,4%	42,9%	21,4%	-	-
Irritabilidade	45,8%	50,0%	28,6%	28,6%	-	-

Relativamente a reacções não solicitadas após qualquer vacinação, foi notificada diarreia em crianças dos 6 aos 11 meses de idade e foi notificada tosse (4,2%) em crianças dos 12 aos 35 meses de idade.

- Farmacovigilância pós-comercialização

Durante a farmacovigilância pós-comercialização das vacinas trivalentes interpandémicas, foram notificadas, muito raramente, as seguintes reacções adversas, apesar da taxa de incidência exacta não poder ser calculada de modo preciso:

Doenças do sangue e do sistema linfático

Trombocitopenia transitória, linfadenopatia transitória

Doenças do sistema imunitário:

Reacções alérgicas, em casos raros conduzindo a choque, angioedema.

Doenças do sistema nervoso:

Nevralgia, parestesia, convulsões febris, perturbações neurológicas, tais como encefalomielite, nevrite e síndrome de Guillain-Barré.

Vasculopatias:

Vasculite associada, em casos muito raros, a compromisso renal transitório.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Reacções cutâneas generalizadas, incluindo prurido, urticária ou exantema inespecífico.

Este medicamento contém tiomersal (um composto organomercúrico) como conservante e, por conseguinte, é possível que possam ocorrer 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: Vacinas contra a 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 irá rever anualmente nova informação sobre o medicamento e este RCM será actualizado se necessário.

Esta secção descreve a experiência clínica com HUMENZA após a administração de uma ou duas doses de vacina (0,5 ml ou 0,25 ml) com um intervalo de 3 semanas.

Foi avaliada a imunogenicidade 21 dias após cada dose, a qual se apresenta de seguida, por grupo etário, de acordo com a taxa de seroprotecção, a taxa de seroconversão e o factor de seroconversão, utilizando o método de inibição da hemaglutinação (IH).

A taxa de seroprotecção corresponde à proporção de indivíduos que atingem um título pós-vacinação $\geq 1:40$.

A taxa de seroconversão corresponde à proporção de indivíduos com um título pré-vacinação $< 1:10$ que alcançam um título pós-vacinação $\geq 1:40$, ou à proporção de indivíduos com um aumento $\geq$ quatro vezes do título pré- para o título pós-vacinação.

O factor de seroconversão corresponde à média geométrica das taxas individuais (títulos pós-/pré-vacinação).

Para todos os grupos etários:

- Os resultados de imunogenicidade observados com o método de seroneutralização (SN) reflectem os observados com o método IH.
- Não está actualmente disponível informação sobre persistência de anticorpos.

Adultos (dos 18 aos 60 anos de idade):

A imunogenicidade foi avaliada 21 dias após a administração de cada uma das doses de HUMENZA, administradas com um intervalo de 21 dias, num ensaio clínico que envolveu 99 adultos.

A taxa de seroprotecção, a taxa de seroconversão e o factor de seroconversão, utilizando o método de inibição da hemaglutinação (IH) foram os seguintes:

	Adultos 18 a 60 anos de idade	
	Total de indivíduos N= 99	Indivíduos seronegativos antes da vacinação N= 55
21 dias após a 1ª dose		
Taxa de seroprotecção* % [IC 95%]	97,0 % [91,4; 99,4]	94,5 % [84,9; 98,9]
Taxa de seroconversão** % [IC 95%]	93,9 % [87,3; 97,7]	94,5 % [84,9; 98,9]
Factor de seroconversão*** [IC 95%]	76,0 [56,6; 102]	94,0 [64,5; 137]
21 dias após a 2ª dose		
Taxa de seroprotecção* % [IC 95%]	100 % [96,3; 100]	100 % [96,3; 100]
Taxa de seroconversão** % [IC 95%]	99,0 % [94,4; 100]	100 % [96,3; 100]
Factor de seroconversão*** [IC 95%]	115 [89,1; 147]	178 [134; 235]

* Proporção de indivíduos que atingiram um título pós-vacinação $\geq 1:40$

** Para indivíduos com um título pré-vacinação $< 1:10$, proporção de indivíduos com um título pós-vacinação $\geq 1:40$ e para indivíduos com um título pré-vacinação $\geq 1:10$, proporção de indivíduos com um aumento $\geq$ quatro vezes do título pré para o título pós-vacinação

*** Média geométrica dos rácios individuais (títulos pós-/pré-vacinação)

Idosos (>60 anos de idade):

A imunogenicidade foi avaliada 21 dias após a administração de cada uma das doses de HUMENZA, administradas com um intervalo de 21 dias, num ensaio clínico que envolveu 54 adultos (29 idosos dos 61 aos 70 anos de idade, 18 idosos dos 71 aos 80 anos de idade e 7 idosos com 81 ou mais anos de idade).

A taxa de seroprotecção, a taxa de seroconversão e o factor de seroconversão, utilizando o método IH, foram os seguintes:

	Idosos 61 a 70 anos de idade		Idosos 71 a 80 anos de idade		Idosos 81 ou mais anos de idade	
	Total de indivíduos N= 29	Indivíduos seronegativos antes da vacinação N= 14	Total de indivíduos N= 18	Indivíduos seronegativos antes da vacinação N= 7	Total de indivíduos N= 7	Indivíduos seronegativos antes da vacinação N= 1
21 dias após a 1ª dose						
Taxa de seroprotecção * % [IC 95%]	86,2 % [68,3;96,1]	78,6 % [49,2; 95,3]	77,8 % [52,4;93,6]	42,9 % [9,9; 81,6]	85,7 % [42,1;99,6]	0,0 % Não calculada
Taxa de seroconversão ** % [IC 95%]	82,8 % [64,2;94,2]	78,6 % [49,2; 95,3]	72,2 % [46,5;90,3]	42,9 % [9,9; 81,6]	42,9 % [9,9;81,6]	0,0 % Não calculada
Factor de seroconversão *** [IC 95%]	22,1 [12,4;39,3]	21,5 [9,42; 49,2]	14,5 [5,93;35,6]	4,20 [1,99; 8,90]	5,94 [1,12;31,6]	1,14 Não calculada
21 dias após a 2ª dose						
Taxa de seroprotecção * % [IC 95%]	100 % [88,1;100]	100 % [76,8; 100]	94,4 % [72,7;99,9]	85,7 % [42,1; 99,6]	85,7 % [42,1;99,6]	0,0 % Não calculada
Taxa de seroconversão ** % [IC 95%]	96,6 % [82,2;99,9]	100 % [76,8; 100]	94,4 % [72,7;99,9]	85,7 % [42,1; 99,6]	57,1 % [18,4;90,1]	0,0 % Não calculada
Factor de seroconversão *** [IC 95%]	39,7 [25,3;62,2]	45,3 [23,1; 88,5]	21,0 [11,1;39,7]	14,5 [5,11; 41,1]	8,41 [1,93;36,7]	2,00 Não calculada

*Proporção de indivíduos que atingiram um título pós-vacinação $\geq 1:40$

** Para indivíduos com um título pré-vacinação $< 1:10$, proporção de indivíduos com um título pós-vacinação $\geq 1:40$ e para indivíduos com um título pré-vacinação $\geq 1:10$, proporção de indivíduos com um aumento $\geq$ quatro vezes do título pré para o título pós-vacinação

*** Média geométrica dos rácios individuais (títulos pós-/pré-vacinação)

Crianças e adolescentes (dos 3 anos aos 17 anos de idade):

A imunogenicidade foi avaliada 21 dias após a administração de cada uma das doses de HUMENZA, administradas com um intervalo de 21 dias, num ensaio clínico que envolveu 50 crianças dos 3 anos aos 8 anos de idade e 49 adolescentes dos 9 anos aos 17 anos de idade.

A taxa de seroprotecção, a taxa de seroconversão e o factor de seroconversão, utilizando o método IH, foram os seguintes:

	Crianças 3 a 8 anos de idade	Adolescentes 9 a 17 anos de idade	
	Total de indivíduos N= 50	Total de indivíduos N= 49	Indivíduos seronegativos antes da vacinação N= 37
21 dias após a 1ª dose			
Taxa de seroprotecção* % [IC 95%]	100 % [92,9; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100,0]
Taxa de seroconversão** % [IC 95%]	100 % [92,9; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100]
Factor de seroconversão*** [IC 95%]	124 [99,6; 156]	177 [130; 241]	203 [149; 276]
21 dias após a 2ª dose			
Taxa de seroprotecção* % [IC 95%]	100 % [92,7; 100]	100 % [92,7; 100]	100 % [90,5; 100]
Taxa de seroconversão** % [IC 95%]	100 % [92,7; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100]
Factor de seroconversão*** [IC 95%]	883 [745; 1046]	527 [393; 706]	745 [620; 895]

* Proporção de indivíduos que atingiram um título pós-vacinação $\geq 1:40$

** Para indivíduos com um título pré-vacinação $< 1:10$, proporção de indivíduos com um título pós-vacinação $\geq 1:40$ e para indivíduos com um título pré-vacinação $\geq 1:10$, proporção de indivíduos com um aumento $\geq$ quatro vezes do título pré para o título pós-vacinação

*** Média geométrica dos rácios individuais (títulos pós-/pré-vacinação)

Todas as crianças dos 3 aos 8 anos eram seronegativas antes da vacinação.

Crianças dos 6 meses aos 35 meses de idade:

Num ensaio clínico aberto, foram administradas duas meias doses (0,25 ml) de HUMENZA com um intervalo de 3 semanas, em 48 crianças dos 6 meses aos 11 meses de idade e em 48 crianças dos 12 meses aos 35 meses de idade.

A imunogenicidade foi avaliada 21 dias após a administração de cada uma das meias doses (0,25 ml) de HUMENZA. A taxa de seroprotecção, a taxa de seroconversão e o factor de seroconversão, pelo método IH, foram os seguintes:

	Crianças (6 a 11 meses de idade)	Crianças (12 a 35 meses de idade)
	Total de indivíduos N= 48	Total de indivíduos N= 48
21 dias após a 1ª dose		
Taxa de seroprotecção* % [IC 95%]	95,7 % [85,5; 99,5]	97,8 % [88,5; 99,9]
Taxa de seroconversão** % [IC 95%]	95,7 % [85,5; 99,5]	97,8 % [88,5; 99,9]
Factor de seroconversão*** [IC 95%]	39,9 [30,8; 51,7]	50,7 [38,1; 67,4]
21 dias após a 2ª dose		
Taxa de seroprotecção* % [IC 95%]	100 % [91,8; 100]	100 % [92,5; 100]
Taxa de seroconversão** % [IC 95%]	100 % [91,8; 100]	100,0 % [92,5; 100]
Factor de seroconversão*** [IC 95%]	602 [495; 731]	543 [441; 670]

* Proporção de indivíduos que atingiram um título pós-vacinação $\geq 1:40$

** Para indivíduos com um título pré-vacinação $< 1:10$, proporção de indivíduos com um título pós-vacinação $\geq 1:40$ e para indivíduos com um título pré-vacinação $\geq 1:10$, proporção de indivíduos com um aumento $\geq$ quatro vezes do título pré para o título pós-vacinação

*** Média geométrica dos rácios individuais (títulos pós-/pré-vacinação)

Todas as crianças dos 6 aos 35 meses eram seronegativas antes da vacinação.

Informação de estudos não-clínicos

Um estudo de provocação em furões mostrou que a vacina conferia protecção similar após a administração de uma ou duas doses humanas, tendo por base o exame macroscópico dos pulmões, a perda de peso (enquanto indicador de doença após a provocação) e as cargas virais nos pulmões e no tracto respiratório superior.

Foi avaliada a capacidade de uma ou duas administrações de HUMENZA protegerem furões contra a infecção nos pulmões. Grupos de 7 furões foram imunizados intramuscularmente (IM) com uma dose humana de HUMENZA (3,8 µg de HA e dose completa de AF03) (no D21) ou com 2 administrações de uma dose humana, com intervalo de 3 semanas (no D0 e no D21), e comparados com um grupo de controlo (adjuvante AF03 diluído em PBS). Quatro semanas após a última administração de vacina, os furões foram submetidos a provocação antigénica com a estirpe homóloga selvagem A/H1N1/Netherlands/602/2009.

Uma administração única da dose humana de HUMENZA levou à produção de títulos de IH ≥ 80 e títulos de MN (Microneutralização) ≥ 160 específicos da estirpe da vacina em 100% dos animais vacinados e um regime de administração de duas doses aumentou largamente (pelo menos um aumento de 5 vezes) os títulos de anticorpos IH e MN. Observou-se uma perda média de peso corporal de 20% no grupo de controlo, 4 dias após a infecção. Esta perda de peso corporal foi reduzida a $\leq 8\%$ em animais que receberam 1 ou 2 doses de HUMENZA. Quatro dias após a provocação antigénica, no grupo controlo, 34% dos pulmões encontravam-se afectados e apresentavam lesões pulmonares associadas aos elevados níveis de replicação viral no tecido pulmonar ($\geq 4,7$ TCID₅₀/g tecido).

Em furões aos quais foram administradas uma ou duas doses de HUMENZA, foi verificada uma redução significativa das lesões pulmonares (4 % ou 1 % de pulmão afectado, respectivamente) e das cargas virais pulmonares (superior a uma redução de 4 log10), o que levou a 86% (6 em 7 furões) ou 100% dos furões sem vírus detectáveis nos pulmões, respectivamente. A protecção contra a infecção nos pulmões foi associada a títulos de IH induzidos pela vacina ≥ 40 , um título descrito em seres humanos como estando associado à protecção contra a gripe sazonal. A produção viral foi avaliada através da medição da replicação viral por zaragatoas nasais e da garganta, e os resultados demonstraram que HUMENZA conseguiu reduzir consistentemente a carga viral no tracto respiratório superior.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos disponíveis obtidos com a vacina HUMENZA, ou com a mesma vacina mas com outra estirpe (A/H5N1) não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, estudos de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento e um estudo investigacional de pneumopatologia.

As injeções repetidas da vacina induziram uma inflamação local moderada em coelhos e nenhuma exacerbação de pneumonia após a exposição de macacos ao vírus parental selvagem. Coelhos injectados com a vacina, ou apenas com o adjuvante AF03, apresentaram um ligeiro aumento da apoptose/necrose dos tecidos lacrimais em doses superiores à dose humana. A administração da vacina a coelhas reprodutoras antes do acasalamento e durante a gestação não mostrou quaisquer efeitos no desenvolvimento embrionário.

O adjuvante, AF03, não foi mutagénico ou clastogénico, e induziu alterações inflamatórias transitórias em estudos de toxicidade de dose repetida (em ratos e coelhos). Os estudos de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento realizados com AF03 em ratos e coelhos não mostraram quaisquer efeitos na fertilidade das fêmeas, gravidez, desenvolvimento embrionário e desenvolvimento pós-natal precoce.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Frasco para injectáveis de antígeno:

Tiomersal

Cloreto de sódio

Cloreto de potássio

Fosfato dissódico di-hidratado

Fosfato monopotássico

Água para preparações injectáveis

Frasco para injectáveis de adjuvante:

Cloreto de sódio

Cloreto de potássio

Fosfato dissódico di-hidratado

Fosfato monopotássico

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

6 meses.

Após reconstituição, HUMENZA deve ser guardado no frigorífico (2°C-8°C) e deve ser usado no prazo de 24 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar.

Para as condições de conservação após a abertura, ver secção 6.3.

Manter os frascos para injectáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uma embalagem contém:

- Uma embalagem de 10 frascos para injectáveis (vidro do tipo I) com 1,5 ml de suspensão (antigénio) com rolha (borracha de clorobutilo).
- Uma embalagem de 10 frascos para injectáveis (vidro do tipo I) com 4,5 ml de emulsão (adjuvante) com rolha (borracha de clorobutilo).

Número de doses após reconstituição do conteúdo do frasco para injectáveis de antigénio no frasco para injectáveis de adjuvante: 10 doses de 0,5 ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

HUMENZA é constituído por 2 frascos para injectáveis separados:

- Um frasco para injectáveis (frasco) contendo o antigénio (suspensão)
- Um frasco para injectáveis (frasco) contendo o adjuvante (emulsão)

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

Instruções para a reconstituição da vacina:

1. Antes da reconstituição extemporânea, os dois frascos (antigénio e adjuvante) devem atingir a temperatura ambiente, rodando suavemente entre as mãos e deve-se proceder a uma inspecção visual para detecção de eventual partícula estranha e/ou aspecto físico anormal. Caso esteja presente alguma partícula estranha ou o aspecto seja anormal (incluindo partículas de borracha da rolha), a vacina deve ser rejeitada.
2. A vacina é reconstituída extraíndo com um conjunto de seringa e agulha esterilizadas o conteúdo total do frasco de antigénio e juntando-o ao frasco de adjuvante.
3. Após a adição do antigénio ao adjuvante, a mistura resultante deve ser agitada suavemente com, pelo menos, 5 movimentos de rotação. Após reconstituição, a vacina é uma emulsão branca opaca.
4. O volume de HUMENZA após a reconstituição é, no mínimo, 6 ml e permite retirar várias doses (frasco multidose). Para determinar a dose a ser administrada, consultar a posologia recomendada na secção 4.2.
5. Após reconstituição, HUMENZA deve ser conservado no frigorífico (2°C-8°C) (nunca colocar a vacina no congelador) e deve ser administrado no prazo de 24 horas.
6. Para facilitar a rastreabilidade e a eliminação atempada dos frascos parcialmente usados, sugere-se que a data e a hora da reconstituição sejam escritas de forma clara no rótulo do frasco de adjuvante.

Instruções para a administração da vacina:

1. Antes de ser administrada, a vacina deve atingir a temperatura ambiente, rodando suavemente o frasco entre as mãos (não mais de 5 minutos).
2. Antes de cada administração, o frasco multidoso deve ser agitado suavemente com, pelo menos, 5 movimentos de rotação.
3. O conteúdo do frasco multidoso, bem como o conteúdo da seringa após a extracção devem ser inspeccionados visualmente. A vacina tem o aspecto de uma emulsão branca opaca. Se forem observados desvios desta descrição e/ou qualquer partícula estranha (incluindo partículas de borracha da rolha), a vacina deve ser rejeitada.
4. Cada dose de 0,5 ml ou de 0,25 ml (meia dose) de vacina é retirada com uma nova seringa estéril para injeção e administrada intramuscularmente.

Um frasco multidoso parcialmente usado deve ser eliminado imediatamente se:

- Não tiver sido cumprido o procedimento de extracção de dose de forma estéril.
- Houver qualquer suspeita de que o frasco parcialmente usado tenha sido contaminado.
- Houver indícios visíveis de contaminação, tais como uma alteração do aspecto.

De modo a manter a rastreabilidade do produto recebido por cada pessoa vacinada, o nome da vacina e o número de lote devem ser registados usando os autocolantes fornecidos na embalagem contendo os frascos de antigénio e de adjuvante.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Pasteur SA
2, avenue Pont Pasteur
F-69007 Lyon
França

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 (<http://www.ema.europa.eu>).