

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pandemrix suspensão e emulsão para emulsão injectável.

Vacina contra a pandemia de gripe (H1N1)v (vírio fragmentado, inactivado, com adjuvante)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Vírus influenza fragmentado inactivado, contendo antigénio* equivalente a:

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

* propagado em ovos

** hemaglutinina

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

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

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

Excipientes: a vacina contém 5 microgramas de tiomersal

Lista completa de excipientes: ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão e emulsão para emulsão injectável.

A suspensão é um líquido incolor ligeiramente opalescente.

A emulsão é um líquido esbranquiçado homogéneo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

As recomendações posológicas têm em consideração a informação disponível dos ensaios clínicos que estão a decorrer em indivíduos saudáveis aos quais foi administrada uma única dose ou duas doses de Pandemrix (H1N1) e dos ensaios clínicos em indivíduos saudáveis aos quais foram administradas duas doses de uma versão de Pandemrix contendo HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Em algumas faixas etárias existe informação limitada dos ensaios clínicos (adultos com 60-79 anos de idade e crianças com 10-17 anos de idade), informação muito limitada dos ensaios clínicos (adultos com 80 anos de idade e superior, crianças dos 6 meses aos 9 anos de idade) ou nenhuma informação (crianças com menos de 6 meses de idade) com uma ou com ambas as versões de Pandemrix como descrito nas secções 4.4, 4.8 e 5.1.

Adultos com 18 anos de idade e superior:

Uma dose de 0,5 ml na data escolhida.

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

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

Crianças e adolescentes com 10-17 anos de idade

A posologia pode ser de acordo com a recomendação para os adultos.

Crianças dos 6 meses aos 9 anos de idade

Uma dose de 0,25 ml na data escolhida.

Os dados preliminares de imunogenicidade obtidos num número limitado de crianças com 6-35 meses de idade mostram que existe mais resposta imunitária a uma segunda dose de 0,25 ml administrada após um intervalo de três semanas.

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

Crianças com idade inferior aos 6 meses

A vacinação não é actualmente recomendada nesta faixa etária.

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

Modo de administração

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

4.3 Contra-indicações

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

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

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

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

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

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

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

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

Não existe disponível informação de segurança e de imunogenicidade de ensaios clínicos com Pandemrix (H1N1) em criança com menos de 6 meses. Existe informação disponível limitada de um ensaio clínico com Pandemrix (H1N1) em crianças saudáveis dos 10 aos 17 anos de idade, informação disponível muito limitada de um ensaio clínico com Pandemrix (H1N1) em crianças saudáveis com idades dos 6 aos 35 meses e informação limitada de um estudo com uma versão de Pandemrix contendo antígenos H5N1 em crianças dos 3 aos 9 anos de idade.

Informação muito limitada em crianças dos 6 aos 35 meses idades (N=51) às quais foram administradas duas doses de 0,25 ml (metade da dose do adulto), com um intervalo de 3 semanas entre as doses, indica um aumento das taxas de reacções no local de injeção e de sintomas gerais (ver secção 4.8). Em particular, a taxa de febre (temperatura axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$) pode aumentar consideravelmente após a segunda dose. Por conseguinte, recomenda-se a monitorização da temperatura e medidas para baixar a febre (tais como, medicamentos antipiréticos conforme clinicamente necessário) em crianças pequenas (por exemplo, até aproximadamente aos 6 anos de idade) após cada vacinação.

Existe disponível informação limitada de ensaios clínicos com Pandemrix (H1N1) em adultos com mais de 60 anos de idade e informação muito limitada com Pandemrix (H1N1) ou com a versão da vacina contendo antígenos H5N1 em adultos com mais de 80 anos.

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os dados obtidos com a administração concomitante de Pandemrix H1N1 com a vacina contra a gripe sazonal sem adjuvante (Fluarix, uma vacina de virião fragmentado), em adultos saudáveis com mais de 60 anos de idade, não sugerem qualquer interferência significativa na resposta imunitária a Pandemrix H1N1. A resposta imunitária ao Fluarix foi satisfatória.

A administração concomitante não foi associada a taxas superiores de reacções locais ou sistémicas, comparativamente à administração de Pandemrix isoladamente.

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

Os dados obtidos com a administração de uma vacina contra a gripe sazonal sem adjuvante (Fluarix, uma vacina de virião fragmentado), três semanas antes da dose de Pandemrix (H1N1), em adultos saudáveis com mais de 60 anos de idade, não sugerem qualquer interferência significativa na resposta

imunitária a Pandemrix H1N1. Por conseguinte, os dados indicam que Pandemrix pode ser administrado três semanas depois da administração de vacinas contra a gripe sazonal sem adjuvante. Não existem dados sobre a administração concomitante de Pandemrix com outras vacinas. Se a administração concomitante com outras vacinas for considerada, a imunização deve ser realizada em membros diferentes. Deve assinalar-se que as reacções adversas podem ser mais intensas.

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

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

4.6 Gravidez e aleitamento

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

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

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

Pandemrix pode ser administrado na mulher a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

- Ensaio clínico

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

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

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

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

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

Muito raros ($< 1/10.000$)

Os ensaios clínicos avaliaram a incidência das reacções adversas listadas seguidamente em aproximadamente 5.000 indivíduos, com idade igual ou superior a 18 anos, que receberam formulações contendo a estirpe A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

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

Doenças do sangue e sistema linfático

Frequentes: linfadenopatia

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: insónia

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: cefaleias

Pouco frequentes: parastesia, sonolência, tonturas

Doenças gastrointestinais

Pouco frequentes: sintomas gastrointestinais (tais como diarreia, vômitos, dor abdominal, náuseas)

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: equimoses no local de injeção, aumento da sudção

Pouco frequentes: prurido, erupções cutâneas

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Muito frequentes: artralgia, mialgia

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: endurecimento, inchaço, dor e vermelhidão no local de injeção, febre, fadiga

Frequentes: calafrios, doença tipo gripal, reacções no local de injeção (tais como sensação de calor, prurido)

Pouco frequentes: mal-estar

Está disponível informação adicional de reactogenicidade proveniente dos ensaios clínicos realizados em indivíduos saudáveis de vários grupos etários, desde os 6 meses de idade em diante, que receberam Pandemrix H1N1. A informação disponível é a seguinte:

Adultos

Num ensaio clínico que avaliou a reactogenicidade da primeira dose de 0,5 ml de Pandemrix (H1N1) em adultos saudáveis com 18-60 anos de idade (N=120) e superior a 60 anos de idade (N=120), a frequência das reacções adversas foi semelhante entre os grupos etários, excepto a vermelhidão (mais frequente em indivíduos com > 60 anos de idade) e os calafrios e a transpiração (mais frequente em indivíduos com 18-60 anos de idade).

Num ensaio clínico que avaliou a reactogenicidade em adultos saudáveis com 18-60 anos de idade que receberam duas doses de 0,5 ml (com um intervalo de 21 dias) de Pandemrix H1N1, as taxas da maioria dos sintomas gerais solicitados (tais como fadiga, cefaleias, artralgia, calafrios, sudção e febre) foram superiores após a segunda dose, comparativamente com a primeira dose.

Crianças com 10-17 anos de idade

Num ensaio clínico que avaliou a reactogenicidade em crianças dos 10 aos 17 anos de idade que receberam duas doses de 0,5 ml (com um intervalo de 21 dias) de Pandemrix H1N1, não foi observado um aumento da reactogenicidade após a segunda dose, comparativamente com a primeira dose. Os sintomas gastrointestinais e os calafrios foram notificados com taxas superiores, em comparação com as taxas notificadas nos os ensaios clínicos com a formulação da vacina H5N1 referidas em cima.

Crianças com 3-9 anos de idade

Num ensaio clínico que avaliou a reactogenicidade em crianças dos 3 aos 5 anos e dos 6 aos 9 anos de idade que receberam metade da dose do adulto (isto é, 0,25 ml) de Pandemrix (H1N1), a frequência das seguintes reacções adversas encontra-se na tabela:

Reacções adversas	3-5 anos	6-9 anos
Dor	60,0%	63,1%
Vermelhidão	26,7%	23,1%
Inchaço	21,7%	23,1%
Calafrios	13,3%	10,8%
Sudção	10,0%	6,2%

Febre >38°C	10,0%	4,6%
Febre >39°C	1,7%	0,0%
Diarreia	5,0%	ND
Sonolência	23,3%	ND
Irritabilidade	20,0%	ND
Perda de apetite	20,0%	ND
Artralgia	ND	15,4%
Mialgia	ND	16,9%
Fatiga	ND	27,7%
Gastrointestinal	ND	13,8%
Cefaleias	ND	21,5%

ND= não disponível

Presentemente, não existe informação disponível sobre a reactogenicidade após a segunda metade da dose do adulto (isto é, 0,25 ml) de Pandemrix (H1N1) em crianças dos 3 aos 9 anos de idade. Contudo, noutra ensaio clínico que avaliou a reactogenicidade em crianças dos 3 aos 9 anos de idade que receberam duas doses do adulto (isto é, 0,5 ml) (com um intervalo de 21 dias) de Pandemrix (H1N1), verificou-se um aumento das reacções no local da injeção e dos sintomas gerais após a segunda dose, comparativamente com a primeira dose.

Crianças com 6-35 meses de idade

Num ensaio clínico que avaliou a reactogenicidade em crianças dos 6 aos 35 meses de idade que receberam duas metades da dose do adulto (isto é, 0,25 ml) (com um intervalo de 21 dias) de Pandemrix H1N1 verificou-se um aumento de reacções no local de injeção e de sintomas gerais após a segunda dose, em comparação com a primeira dose, particularmente na taxa de febre axilar ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). A frequência por dose das seguintes reacções adversas encontra-se na tabela:

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

- Farmacovigilância pós-comercialização

Pandemrix H1N1v

Adicionalmente às reacções adversas notificadas nos ensaios clínicos, as seguintes foram notificadas durante a experiência pós-comercialização com Pandemrix H1N1v:

Doenças do sistema imunitário

Anafilaxia, reacções alérgicas

Doenças do sistema nervoso

Convulsões febris

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Angioedema, reacções cutâneas generalizadas, urticária

Vacinas trivalentes interpandémicas

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

Raros:

Nevralgia, trombocitopenia transitória.

Muito raros:

Vasculite com compromisso renal transitório.

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

Este medicamento contém tiomersal (um composto organomercúrico) como conservante e por conseguinte, é possível que possam ocorrer 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 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 regularmente qualquer nova informação que possa vir a ser disponibilizada sobre o medicamento e este RCM será actualizado se necessário.

Os *mock-up* de vacinas contêm antígenos de influenza que são diferentes dos que estão actualmente nos vírus influenza circulantes. Estes antígenos podem ser considerados como antígenos “novos” e simulam uma situação em que a população alvo é imunologicamente *naïve*. A informação obtida com as vacinas *mock-up* irá suportar uma estratégia da vacinação que provavelmente será utilizada para uma vacina da pandemia: dados de imunogenicidade clínica, segurança e reactogenicidade obtidos com as vacinas *mock-up* são relevantes para as vacinas contra a pandemia.

Os ensaios clínicos em que foi administrada uma versão de Pandemrix contendo HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) ao dia 0 e ao dia 21 fornecem:

- Informação de imunogenicidade e segurança em adultos saudáveis, incluindo idosos.
- Informação limitada de segurança e imunogenicidade em crianças saudáveis com 3-9 anos de idade que receberam 0,5 ml ou 0,25 ml (isto é, metade da dose do adulto).
- Informação de imunogenicidade em adultos saudáveis com 18-60 anos de idade que receberam duas doses de 0,5 ml com um intervalo de 3 semanas ou de 6 meses entre as doses.
- Informação limitada de imunogenicidade de reactividade cruzada contra A/Indonésia/05/2005 em adultos saudáveis, incluindo idosos, e em crianças saudáveis com 3-9 anos de idade.
- Informação limitada de imunogenicidade em adultos saudáveis com 18-60 anos de idade que receberam uma dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonésia/05/2005 administrada após uma ou duas doses de Pandemrix contendo HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Para mais informação sobre os estudos com H5N1, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Pandemic influenza vaccine (H5N1) (vírio fragmentado, inactivado, com adjuvante).

Resposta imunitária de Pandemrix (H1N1)

Os ensaios clínicos com Pandemrix (H1N1) fornecem actualmente:

- Informação limitada de segurança e imunogenicidade obtida três semanas após a administração de uma única dose de Pandemrix (H1N1) em adultos saudáveis com 18-79 anos de idade.
- Informação limitada de segurança e imunogenicidade obtida após a administração de duas doses de Pandemrix (H1N1) em adultos saudáveis com 18-60 anos de idade.
- Informação muito limitada de segurança e imunogenicidade obtida três semanas após a administração de uma única dose de Pandemrix (H1N1) em adultos saudáveis com mais de 80 anos de idade.
- Informação limitada de imunogenicidade obtida três semanas após a administração de uma dose única de 0,25 ml ou de 0,5 ml de Pandemrix (H1N1) em crianças saudáveis com 10-17 anos de idade.
- Informação limitada de segurança obtida após a administração de 0,25 ml ou de duas doses de 0,5 ml de Pandemrix (H1N1) em crianças saudáveis com 10-17 anos de idade.
- Informação muito limitada de segurança e imunogenicidade obtida três semanas após uma única administração de metade da dose do adulto (isto é, 0,25 ml) de Pandemrix (H1N1) em crianças saudáveis com 3-9 anos de idade.
- Informação muito limitada de segurança e imunogenicidade obtida três semanas após uma única administração de metade da dose do adulto (isto é, 0,25 ml) de Pandemrix (H1N1) em crianças saudáveis com 6-35 meses de idade.

Adultos com 18-60 anos de idade

Em dois ensaios clínicos (D-Pan H1N1-007 e D-Pan H1N1-008) que avaliaram a imunogenicidade da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada do tipo A/California/7/2009 (H1N1)v realizado em indivíduos saudáveis com 18-60 anos de idade, a resposta em anticorpos anti-hemaglutinina (anti-HA) foi a seguinte:

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

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

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

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

Indivíduos idosos (>60 anos de idade)

O ensaio clínico D-Pan H1N1-008 também avaliou a imunogenicidade da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada do tipo A/California/7/2009 (H1N1)v em indivíduos saudáveis (N=120) com idade > 60 anos (estratificados em intervalos dos 61-70, 71-80 e > 80 anos de idade). A resposta em anticorpos anti-HA, 21 dias após a primeira dose, foi a seguinte:

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

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

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

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

Crianças com 10-17 anos de idade

Dois ensaios clínicos avaliaram a imunogenicidade de uma metade da dose (0,25 ml) e de uma dose completa do adulto (0,5 ml), da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada do tipo A/California/7/2009 (H1N1)v em crianças saudáveis dos 10 aos 17 anos de. A resposta em anticorpos anti-HA, 21 dias após a primeira, foi a seguinte:

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

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

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

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

Crianças com 3-9 anos de idade

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

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

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

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

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

Crianças com 6-35 meses de idade

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

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária ao tipo A/California/7/2009 (H1N1)v						
	6-11 meses			12-23 meses ⁴		24-35 meses ⁴	
	Após dose 1	Após dose 2	Após dose 1	Após dose 1	Após dose 2	Após dose 1	Após dose 2
	Total de indivíduos recrutados [IC 95%]		Indivíduos seronegativos antes da vacinação [IC 95%]	Total de indivíduos recrutados [IC 95%]		Total de indivíduos recrutados [IC 95%]	
	N=17	N = 17	N=14	N=17	N= 16	N=16	N= 17
Taxa de seroprotecção ¹	100% [80,5;100]	100% [80,5;100]	100% [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4;100]	100% [79,4;100]	100% [80,5;100]
Taxa de seroconversão ²	94,1% [71,3;99,9]	100% [80,5;100]	100% [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4;100]	100% [79,4;100]	100% [80,5;100]
Factor de seroconversão ³	44,4 [24,1;81,5]	221,9 [102,6;480,2]	70.67 [51,91;96,20]	76.9 [55,7;106,1]	378,0 [282,0;506,7]	53,8 [40,7;71,1]	409,1 [320,7;521,9]

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

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

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

⁴ Todos os indivíduos eram seronegativos antes da vacinação

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

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

Informação dos estudos não-clínicos

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

Em cada experiência, quatro grupos de seis furões foram imunizados por via intramuscular com uma vacina com o adjuvante ASO3 contendo HA derivada do H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14). Doses de 15, 5, 1,7, ou 0,6 microgramas de HA foram avaliadas em experiências de carga (*challenge*) com homólogos, e doses de 15; 7,5; 3,8 ou 1,75 microgramas de HA foram avaliadas em experiências de carga (*challenge*) com heterólogos. Os grupos controlo incluíram furões imunizados com o adjuvante isolado, vacina sem adjuvante (15 microgramas de HA) ou solução salina de tampão fosfato. Os furões foram vacinados nos dias 0 e 21 e sobrecarregados por via intratraqueal ao dia 49 com uma dose letal de H5N1/A/Vietnam/1194/04 ou de H5N1/A/Indonésia/5/05 heteróloga. Dos animais que receberam a vacina com adjuvante, 87% e 96% ficaram protegidos contra as sobrecargas dos vírus homólogo ou heterólogo letais, respectivamente. A eliminação vírica no tracto respiratório superior foi também reduzida nos animais vacinados relativamente aos controlos, sugerindo um risco reduzido de transmissão viral. No grupo controlo sem adjuvante, bem como no grupo controlo com adjuvante, todos os animais morreram ou foram sacrificados uma vez que estavam moribundos, três a quatro dias após o início da infecção.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos obtidos com as vacinas *mock-up* utilizando uma vacina de estirpe H5N1 não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e aguda, tolerância local, fertilidade das fêmeas, toxicidade embrio-fetal e pós-natal (até ao final do período de aleitamento).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Frasco para injectáveis da suspensão

Polissorbato 80

Octoxinol 10

Tiomersal

Cloreto de sódio (NaCl)

Fosfato dissódico (Na₂HPO₄)

Fosfato monopotássico (KH₂PO₄)

Cloreto de potássio (KCl)

Cloreto de magnésio (MgCl₂)

Água para preparações injectáveis

Frascos para injectáveis da emulsão

Cloreto de sódio (NaCl)
Fosfato dissódico (Na₂HPO₄)
Fosfato monopotássico (KH₂PO₄)
Cloreto de potássio (KCl)
Água para preparações injectáveis

Para adjuvantes, ver secção 2.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

2 anos.

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

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C–8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uma embalagem contém:

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

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

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Pandemrix é constituído por dois recipientes:

Suspensão: frasco para injectáveis multidose contendo o antigénio,

Emulsão: frasco para injectáveis multidose contendo o adjuvante.

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

Instruções para a reconstituição e administração da vacina:

1. Antes da reconstituição dos dois componentes, a emulsão (adjuvante) e a suspensão (antigénio) devem atingir a temperatura ambiente, cada frasco para injectáveis deve ser agitado e inspeccionado visualmente para detecção de qualquer partícula estranha e/ou alteração do aspecto físico. Caso se verifique qualquer destas alterações (incluindo a presença de partículas de borracha da tampa), inutilizar a vacina.
2. A vacina é reconstituída retirando todo o conteúdo do frasco para injectáveis que contém o adjuvante através de uma seringa e adicionando-o ao frasco para injectáveis que contém o antigénio.
3. Após adição do adjuvante ao antigénio, a mistura deve ser bem agitada. A vacina reconstituída é uma emulsão esbranquiçada. No caso de outra alteração ser observada, inutilizar a vacina.

4. O volume do frasco para injectáveis de Pandemrix após reconstituição é pelo menos de 5 ml. A vacina deve ser administrada de acordo com as recomendações posológicas (ver secção 4.2).
5. O frasco para injectáveis deve ser agitado antes de cada administração e inspeccionado visualmente para detecção de qualquer partícula estranha e/ou alteração do aspecto físico. Caso se verifique qualquer destas alterações (incluindo a presença de partículas de borracha da tampa), inutilizar a vacina.
6. Cada dose de vacina de 0,5 ml (totalidade da dose) ou de 0,25 ml (metade da dose) é retirada para uma seringa para injeção e administrada por via intramuscular.
7. Após a reconstituição, administrar a vacina em 24 horas. A vacina reconstituída pode ser conservada no frigorífico (2°C-8°C) ou à temperatura ambiente, não ultrapassando 25°C. Se a vacina reconstituída for conservada no frigorífico, deve atingir a temperatura ambiente antes de cada dose ser retirada.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/08/452/001

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

Data da primeira autorização: 20/05/2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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