

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Adjupanrix, suspensão e emulsão para emulsão injetável.

Vacina contra a pandemia de gripe (H5N1) (vírião fragmentado, inativado, com adjuvante)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Vírus influenza fragmentado inativado, contendo antigénio* equivalente a:

Estirpe tipo A/VietNam/1194/2004 (H5N1) utilizando (NIBRG-14) 3,75 microgramas**

* propagado em ovos

** hemaglutinina (HA)

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).

Os fracos para injetáveis da suspensão e da emulsão uma vez misturados formam um recipiente multidose. Ver secção 6.5 para o número de doses por frasco para injetáveis.

Excipiente com efeito conhecido

A vacina contém 5 microgramas de tiomersal (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes: ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão e emulsão para emulsão injetável.

A suspensão é um líquido incolor ligeiramente opalescente.

A emulsão é um líquido leitoso e homogéneo, de cor esbranquiçada a amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Profilaxia da gripe numa situação pandémica declarada oficialmente.

Adjupanrix deve ser utilizada de acordo com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos a partir dos 18 anos de idade

Uma dose de 0,5 ml na data escolhida.

Deve ser administrada uma segunda dose de 0,5 ml após um intervalo de pelo menos três semanas e até doze meses após a primeira dose para a eficácia máxima.

Com base em informação muito limitada, os adultos com idade > 80 anos podem necessitar de uma dose dupla de Adjuvanrix na data escolhida, e novamente após um intervalo de pelo menos três semanas, de modo a atingir uma resposta imunitária (ver secção 5.1).

População pediátrica

Crianças com idade entre 6 meses a < 36 meses:

Uma dose de 0,125 ml (equivalente a um quarto da dose de adulto por injeção) na data escolhida. Uma segunda dose de 0,125 ml pelo menos três semanas após a primeira dose para uma eficácia máxima.

Crianças e adolescentes com idade entre 36 meses a < 18 anos:

Uma dose de 0,25 ml (equivalente a metade da dose de adulto por injeção) na data escolhida. Uma segunda dose de 0,25 ml pelo menos três semanas após a primeira dose para uma eficácia máxima.

Crianças com idade < 6 meses:

A segurança e eficácia de Adjuvanrix em crianças com menos de 6 meses não foram estabelecidas.

Modo de administração

A imunização deve ser efetuada através de uma injeção por via intramuscular.

Se for administrada uma dose dupla, as injeções devem ser administradas em membros opostos, preferencialmente no músculo deltoide ou na região antero-lateral da coxa (dependendo da massa muscular).

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

4.3 Contraindicações

História de reação anafilática (i.e. ameaçadora da vida) a qualquer um dos constituintes ou dos vestígios de resíduos (ovo e proteína de galináceos, ovalbumina, formaldeído, sulfato de gentamicina e deoxicolato de sódio) desta vacina. Contudo, numa situação pandémica poderá ser mais apropriado administrar a vacina, assegurando que meios de reanimação se encontram imediatamente disponíveis em caso de necessidade. Ver secção 4.4.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tal como com todas as vacinas injetáveis, devem estar imediatamente disponíveis, supervisão clínica e tratamento médico adequado, caso ocorra um acontecimento anafilático raro após a administração da vacina.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hipersensibilidade

Recomenda-se precaução quando se administra esta vacina a indivíduos com hipersensibilidade conhecida (outra que não a reação anafilática) à substância ativa, a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ao tiomersal e aos resíduos (ovo e proteína de galináceos, ovalbumina, formaldeído, sulfato de gentamicina e deoxicolato de sódio).

Doenças concomitantes

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

Trombocitopenia e perturbações da coagulação

Adjupanrix não deve ser administrado por via intravascular em circunstância alguma. Não existe informação sobre a administração de Adjupanrix 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 algum problema de coagulação em que a injeção por via intramuscular possa estar contraindicada, a menos que o potencial benefício supere o risco de hemorragias.

Proteção

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

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

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

Síncope

Pode ocorrer síncope (desmaio) após ou mesmo antes de qualquer vacinação como uma resposta psicogénica à injeção com agulhas. Isto pode ser acompanhado por vários sinais neurológicos tais como distúrbios visuais transitórios, parestesia e movimentos tonicoclónicos dos membros durante a recuperação. É importante que estejam implementados procedimentos que evitem as lesões pelos desmaios.

Narcolepsia

Estudos epidemiológicos relativos a outra vacina contendo o adjuvante AS03 (Pandemrix H1N1, também fabricada nas mesmas instalações que Adjupanix) realizados em vários países europeus indicaram um risco aumentado de narcolepsia com ou sem cataplexia em indivíduos vacinados, comparativamente a indivíduos não vacinados. Em crianças/adolescentes (com até 20 anos de idade), estes estudos indicaram 1,4 a 8 casos adicionais por 100 000 indivíduos vacinados. A informação epidemiológica disponível em adultos com idade superior a 20 anos indicou aproximadamente 1 caso adicional por 100 000 indivíduos vacinados. Estas informações sugerem que o risco excessivo tende a diminuir com o aumento da idade da vacinação. Não foi observada narcolepsia em ensaios clínicos com Adjupanix, no entanto os ensaios clínicos não têm capacidade para detetar acontecimentos adversos muito raros com taxas de incidência tão baixas como a narcolepsia ($\approx 1,1/100\ 000$ Pessoa-Anos).

População pediátrica

A informação clínica em crianças com idade inferior a 6 anos em que foram administradas duas doses da vacina contra a gripe de preparação para a pandemia (H5N1) indica um aumento na frequência de febre (axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$) após a administração da segunda dose. Por conseguinte, é recomendado a monitorização da temperatura e medidas para baixar a febre (tais como medicação antipirética), se clinicamente necessário, em crianças pequenas (por exemplo, até aproximadamente 6 anos de idade) após a vacinação.

Conteúdo de sódio e potássio

Esta vacina contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isenta de sódio”.

Esta vacina contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose, ou seja, é praticamente “isenta de potássio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

Após a vacinação contra a gripe, podem ser obtidos resultados 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 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Atualmente, não existem dados disponíveis sobre a utilização de Adjupanrix durante a gravidez.

Foi administrada uma vacina com AS03 contendo HA de H1N1v a mulheres em cada um dos trimestres da gravidez. A informação dos resultados de mais de 200 000 mulheres, que se estima que foram vacinadas durante a gravidez, é atualmente limitada. Não houve evidência de um risco aumentado de resultados adversos em mais de 100 gravidezes que foram seguidas num estudo clínico prospetivo.

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

Os dados obtidos em mulheres grávidas vacinadas com as diferentes vacinas sazonais inativadas sem adjuvante não sugerem malformações nem toxicidade fetal ou neonatal.

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

Amamentação

Adjupanrix pode ser utilizado na mulher a amamentar.

Fertilidade

Não está disponível informação sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Estudos clínicos avaliaram a incidência das reações adversas listadas abaixo em aproximadamente 5 000 indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos que receberam formulações da vacina H5N1 contendo a estirpe A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) com pelo menos 3,75 microgramas de HA/ASO3.

Dois estudos clínicos avaliaram a incidência das reações adversas em aproximadamente 824 crianças com idades entre 3 a < 18 anos que receberam metade da dose do adulto, 0,25 ml, contendo a estirpe A/Indonésia/2005 (H5N1) com pelo menos 1,9 microgramas de HA/ASO3.

Três estudos clínicos avaliaram a incidência das reações adversas em aproximadamente 437 crianças com idades entre 6 meses a < 36 meses que receberam metade da dose do adulto (n=400), 0,25 ml, ou um quarto da dose do adulto, 0,125 ml (n=37).

Lista de reações adversas

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

As frequências são notificadas como:

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 ($< 1/10\ 000$)

As reações adversas dos estudos clínicos da vacina de preparação para a pandemia estão referidas seguidamente (ver secção 5.1 para mais informações sobre as vacinas de preparação para a pandemia).

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

Adultos

Foram notificadas as seguintes reações adversas por dose:

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e sistema linfático	Frequentes	Linfadenopatia
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Insónia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Pouco frequentes	Tonturas, sonolência, parastesia
Doenças gastrointestinais	Pouco frequentes	Sintomas gastrointestinais (tais como náuseas, diarreia, vómitos, dor abdominal)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Equimoses no local de injeção, aumento da sudação
	Pouco frequentes	Prurido, erupções cutâneas
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Mialgia, artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Dor, vermelhidão, inchaço e endurecimento no local de injeção, fadiga, febre
	Frequentes	Sensação de calor no local de injeção, sensação de prurido no local de injeção, sintomas tipo gripe, calafrios

	Pouco frequentes	Mal-estar
--	------------------	-----------

População pediátrica

Foram notificadas as seguintes reações adversas por dose:

Crianças 6 a < 36 meses

Os dados para este grupo etário derivam de um conjunto de dados de segurança de 3 estudos (D-PAN-H5N1-013, Q PAN-H5N1-021 e Q-PAN-H5N1-023).

6 a <36 (meses)		
Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
<u>Doenças do metabolismo e nutrição</u>	Muito frequentes	Apetite diminuído
<u>Perturbações do foro psiquiátrico</u>	Muito frequentes	Irritabilidade/Agitação
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Sonolência
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Sintomas gastrointestinais (tais como diarreia e vômitos)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Erupção cutânea/ Erupção maculosa
	Pouco frequentes	Urticária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes ¹	Febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
	Muito frequentes	Dor no local de injeção
	Frequentes	Vermelhidão no local de injeção
	Frequentes	Inchaço no local de injeção
	Pouco frequentes	Endurecimento no local de injeção
	Pouco frequentes	Crosta no local de injeção
	Pouco frequentes	Cara inchada
	Pouco frequentes	Equimose no local de injeção
	Pouco frequentes	Eczema no local de injeção
	Pouco frequentes	Nódulo no local de vacinação

¹Em cada grupo etário, a febre ocorreu com maior frequência após a dose 2 em comparação com a dose 1.

Crianças 36 meses a < 18 anos

Os dados para este grupo etário derivam de um conjunto de dados de segurança de 2 estudos (D-PAN-H5N1-032 e Q PAN-H5N1-021).

Classes de sistemas de órgãos	Frequência		Reações adversas
	3 a <6 (anos)	6 a < 18 anos	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Pouco frequentes	Apetite diminuído
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Pouco frequentes	Irritabilidade/Agitação
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Pouco frequentes	Sonolência
	Pouco frequentes	Muito frequentes	Cefaleia
	NR	Pouco frequentes	Hipoestesia

	NR	Pouco frequentes	Tonturas
	NR	Pouco frequentes	Síncope
	NR	Pouco frequentes	Tremor
Doenças gastrointestinais	Frequentes		Sintomas gastrointestinais (tais como náuseas, diarreia, vômitos e dor abdominal)
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes		Erupção cutânea
	NS	Frequentes	Hiperidrose
	NR	Pouco frequentes	Úlcera cutânea
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes	Muito frequentes	Mialgia
	NR	Pouco frequentes	Rigidez musculoesquelética
	NR	Muito frequentes	Artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes		Dor no local de injeção
	Frequentes ¹		Febre ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)
	Frequentes		Vermelhidão no local de injeção
	Frequentes		Inchaço no local de injeção
	Pouco frequentes	Muito frequentes	Fadiga
	Pouco frequentes	Frequentes	Arrepios
	Pouco frequentes	NR	Equimose no local de injeção
	Pouco frequentes		Prurido no local de injeção
	NR	Pouco frequentes	Dor axilar

¹Em cada grupo etário, a febre ocorreu com maior frequência após a dose 2 em comparação com a dose 1.

NR=Não reportado

Foram obtidos resultados de reatogenicidade semelhantes num estudo clínico (D-PAN-H5N1-009) realizado em crianças dos 3 a 5 e dos 6 a 9 anos de idade; das quais 102 indivíduos receberam 2 doses de metade da dose do adulto (0,25ml) de Adjunparix; neste estudo a febre foi frequente sem um aumento na incidência observado após a segunda dose primária. Adicionalmente, foram também observadas as seguintes reações adversas: equimose no local de injeção, arrepios e sudorese excessiva. Todas as três reações foram frequentes.

- Farmacovigilância pós-comercialização

Não está disponível informação de farmacovigilância pós-comercialização após a administração de Adjunparix.

Vacinas com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/California/7/2009 (H1N1)

Durante a experiência pós-comercialização com vacinas com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/California/7/2009 (H1N1) foram notificadas as seguintes reações adversas:

Doenças do sistema imunitário

Anafilaxia, reações alérgicas

Doenças do sistema nervoso

Convulsões febris

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Angioedema, reações cutâneas generalizadas, urticária

Vacinas trivalentes interpandémicas

Adicionalmente, durante a farmacovigilância pós-comercialização das vacinas trivalentes interpandémicas, foram notificadas as seguintes reações adversas:

Raros:

Nevralgia, trombocitopenia transitória

Muito raros:

Vasculite com compromisso renal transitório

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas da gripe, código ATC J07BB02.

Efeitos farmacodinâmicos

Esta secção descreve a experiência clínica com vacinas de preparação para a pandemia.

As vacinas de preparação para a pandemia contêm antigénios de influenza que são diferentes dos que estão atualmente nos vírus influenza circulantes. Estes antigénios podem ser considerados como antigénios “novos” e simulam uma situação em que a população alvo é imunologicamente *naive*. A informação obtida com as vacinas de preparação para a pandemia 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 de preparação para a pandemia são relevantes para as vacinas contra a pandemia.

Adultos

Adultos com 18-60 anos de idade

Nos estudos clínicos que avaliaram a imunogenicidade da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 realizados em indivíduos com 18-60 anos de idade, a resposta em anticorpos anti-hemaglutinina (anti-HA) foi a seguinte:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004				
	Esquema aos 0, 21 dias (D-Pan-H5N1-002)		Esquema aos 0, 6 meses (D-Pan-H5N1-012)		
	21 dias após 1ª dose N=925	21 dias após 2ª dose N=924	21 dias após 1ª dose N=55	7 dias após 2ª dose N=47	21 dias após 2ª dose N=48
Taxa de seroproteção ¹	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Taxa de seroconversão ²	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Fator de seroconversão ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

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

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

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

Após a administração de duas doses com um intervalo de 21 dias ou de 6 meses, 96,0% dos indivíduos obtiveram um aumento de 4 vezes no título de anticorpos neutralizantes séricos e 98-100% obtiveram um título de pelo menos 1:80.

Os indivíduos do estudo D-Pan-H5N1-002 tiveram um seguimento para a persistência da resposta imunitária. As taxas de seroproteção aos 6, 12, 24 e 36 meses após a primeira dose foram as seguintes:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004			
	6 meses após a 1 ^a dose N=256	12 meses após a 1 ^a dose N=559	24 meses após a 1 ^a dose N=411	36 meses após a 1 ^a dose N=387
Taxa de seroproteção ¹	40,2%	23,4%	16,3%	16,3%

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

Num estudo clínico (Q-Pan-H5N1-001) em que foram administradas duas doses da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 μg de HA derivada de A/Indonésia/05/2005, aos 0 e 21 dias, a 140 indivíduos com 18-60 anos de idade, a resposta em anticorpos anti-HA foi a seguinte:

anticorpos anti-HA	Resposta imunitária a A/Indonésia/05/2005		
	Dia 21 N=140	Dia 42 N=140	Dia 180 N=138
Taxa de seroproteção ¹	45,7%	96,4%	49,3%
Taxa de seroconversão ²	45,7%	96,4%	48,6%
Fator de seroconversão ³	4,7	95,3	5,2

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

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

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

Um aumento de 4 vezes nos títulos de anticorpos neutralizantes séricos foi observado em 79,2% dos indivíduos vinte e um dias após a primeira dose, em 95,8% vinte e um dias após a segunda dose e em 87,5% seis meses após a segunda dose.

Num segundo estudo clínico, 49 indivíduos dos 18-60 anos de idade receberam duas doses da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 μg de HA derivada de A/Indonésia/05/2005 aos dias 0 e 21. Ao dia 42, a taxa de seroconversão de anticorpos anti-HA foi de 98%, todos os indivíduos estavam seroprotetidos e o fator de seroconversão foi de 88,6%. Adicionalmente, todos os indivíduos apresentavam títulos de anticorpos neutralizantes de pelo menos 1:80.

Resposta imunitária de reatividade cruzada obtida com a vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 μg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

As respostas anti-HA contra a A/Indonésia/05/2005 após a administração da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 μg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 foram as seguintes:

anticorpos anti-HA	A/Indonésia/5/2005	
	Esquema aos 0, 21 dias (D-Pan-H5N1-002)	Esquema aos 0, 6 meses (D-Pan-H5N1-012)

	21 dias após 2ª dose N = 924	7 dias após 2ª dose N = 47	21 dias após 2ª dose N = 48
Taxa de seroproteção* ¹	50,2%	74,5%	83,3%
Taxa de seroconversão ²	50,2%	74,5%	83,3%
Fator de seroconversão ³	4,9	12,9	18,5

* anti-HA \geq 1:40

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

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

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

Um aumento de 4 vezes dos títulos de anticorpos neutralizantes séricos contra a A/Indonésia/5/2005 foi obtido em > 90% dos indivíduos após duas doses independentemente do esquema de vacinação. Após a administração de duas doses com 6 meses de intervalo, todos os indivíduos obtiveram títulos de pelo menos 1:80.

Os indivíduos do estudo D-Pan-H5N1-002 tiveram um seguimento para a persistência em anticorpos anti-HA contra A/Indonésia/5/2005. As taxas de seroproteção foram de 2,2%, 4,7%, 2,4% e 7,8% aos 6, 12, 24 e 36 meses, respetivamente.

Noutro estudo clínico (D-Pan-H5N1-007) realizado em 50 indivíduos com 18-60 anos de idade, as taxas de seroproteção em anticorpos anti-HA aos 21 dias após a segunda dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 μ g de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 foram de 20% contra a A/Indonésia/05/2005, 35% contra a A/Anhui/01/2005 e 60% contra a A/Turkey/Turkey/1/2005.

Resposta imunitária de reatividade cruzada obtida com a vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 μ g de HA derivada de A/Indonésia/05/2005 (H5N1)

Após a administração de duas doses da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 μ g de HA derivada de A/Indonésia/05/2005, aos dias 0 e 21, a 140 indivíduos com 18-60 anos de idade, a resposta em anticorpos anti-HA a A/Vietnam/1194/2004 foi a seguinte:

anticorpos anti-HA	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004	
	Dia 21 N=140	Dia42 N=140
Taxa de seroproteção ¹	15%	59,3%
Taxa de seroconversão ²	12,1%	56,4%
Fator de seroconversão ³	1,7	6,1

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

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

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

Ao dia 180, a taxa de seroproteção foi de 13%.

Um aumento de 4 vezes nos títulos de anticorpos neutralizantes séricos contra a A/Vietnam foi obtido em 49% dos indivíduos vinte e um dias após a primeira dose, em 67,3% vinte e um dias após a segunda dose e em 44,9% seis meses após a segunda dose.

Esquemas de vacinação alternativos

No estudo D-H5N1-012 foi investigado um intervalo alargado entre as doses, tendo sido administradas a um grupo de indivíduos dos 18-60 anos de idade duas doses de Adjuvanrix com um intervalo de 6 meses ou 12 meses entre as doses. Vinte e um dias após a segunda dose, a taxa de seroproteção e a

taxa de resposta da vacina contra A/Vietnam/1194/2004 nos indivíduos que receberam a vacina com 6 meses de intervalo foram de 89,6% e 95,7%, respetivamente. Vinte e um dias após a segunda dose, a taxa de seroproteção e a taxa de resposta da vacina nos indivíduos que receberam a vacina com 12 meses de intervalo foram de 92,0% e 100%, respetivamente.

Neste estudo foi também observada a resposta imunitária de reatividade cruzada contra A/Indonesiá/5/2005. Vinte e um dias após a segunda dose, a taxa de seroproteção e a taxa de resposta da vacina nos indivíduos que receberam a vacina com 6 meses de intervalo foram de 83,3% e 100%, respetivamente. Vinte e um dias após a segunda dose, a taxa de seroproteção e a taxa de resposta da vacina nos indivíduos que receberam a vacina com 12 meses de intervalo foram de 84,0% e 100%, respetivamente.

Administração de uma dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesiá/05/2005 após uma ou duas doses da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004

Num estudo clínico (D-Pan-H5N1-012), indivíduos dos 18-60 anos de idade administraram uma dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 ou de A/Indonesiá/05/2005 seis meses após terem administrado uma ou duas doses de primo-imunização da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 ao dia 0 ou aos dias 0 e 21, respetivamente. As respostas anti-HA foram as seguintes:

anticorpos anti-HA	Contra a/Vietnam 21 dias após reforço com A/Vietnam N=46		Contra a A/Indonesiá 21 dias após reforço com A/Indonesiá N=49	
	Após uma dose de primo-imunização	Após duas doses de primo-imunização	Após uma dose de primo-imunização	Após duas doses de primo-imunização
Taxa de seroproteção ¹	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Taxa de seroconversão do reforço ²	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Fator de reforço ³	29,2	11,5	55,3	45,6

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

²taxa de seroconversão do reforço: proporção de indivíduos que eram seronegativos antes da dose de reforço e que obtiveram um título protetor após a vacinação ≥1:40, ou que eram seropositivos antes da dose de reforço e que obtiveram um aumento de 4 vezes do título;

³fator de reforço: rácio entre os títulos médios geométricos (GMT) após a dose de reforço e os GMT antes da dose de reforço.

Independentemente de ter sido administrada a primo-imunização com uma ou duas doses 6 meses antes, as taxas de seroproteção contra a A/Indonesiá foram >80% após uma dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 e as taxas de seroproteção contra a A/Vietnam foram > 90% após uma dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesiá/05/2005. Todos os indivíduos obtiveram títulos anticorpos neutralizantes de pelo menos 1:80 contra cada uma das duas estirpes, independentemente do tipo de HA na vacina e o número de doses anteriores.

Noutro estudo clínico (D-Pan-H5N1-015), foi administrada a 39 indivíduos com 18-60 anos de idade uma dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesiá/05/2005 catorze meses após terem administrado duas doses da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1104/2004 ao dia 0 e ao dia 21. A taxa de seroproteção contra a A/Indonesiá foi de 92% vinte e um dias após a vacinação de reforço e de 69,2% ao dia 180.

Noutro estudo clínico (D-Pan-H5N1-038) foi administrada a 387 indivíduos com 18-60 anos de idade 1 dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesiá/05/2005, 36 meses após terem administrado duas doses de A/Vietnam/1194/2004. A taxa de seroproteção, taxa

de seroconversão do reforço e fator de reforço contra A/Indonésia/05/2005, 21 dias após a vacinação de reforço foi de 100%, 99,7% e 123,8, respectivamente.

Indivíduos idosos (> 60 anos de idade)

Noutro estudo clínico (D-Pan-H5N1-010), realizado em 297 indivíduos com idade > 60 anos (estratificados em faixas etárias dos 61 aos 70, dos 71 aos 80 e >80 anos) que receberam uma dose única ou uma dose dupla da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) aos dias 0 e 21. Ao dia 42, a resposta em anticorpos anti-HA foi a seguinte:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004 (D42)					
	61 a 70 anos		71 a 80 anos		>80 anos	
	Dose única N=91	Dose dupla N=92	Dose única N=48	Dose dupla N=43	Dose única N=13	Dose dupla N=10
Taxa de seroproteção ¹	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Taxa de seroconversão ²	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Fator de seroconversão ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

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

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

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

Apesar de ter sido obtida uma resposta imunitária adequada ao dia 42 após duas administrações de uma dose única da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), foi observada uma resposta superior após duas administrações de uma dose dupla da vacina.

Informação muito limitada em indivíduos seronegativos com idade > 80 anos (N=5) mostrou que nenhum dos indivíduos atingiu a taxa de seroproteção após duas administrações de uma dose única da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Contudo, após duas administrações de uma dose dupla da vacina, a taxa de seroproteção foi de 75% ao dia 42.

Os indivíduos do estudo D-Pan-H5N1-010 tiveram um seguimento para determinar a persistência da resposta imunitária. As taxas de seroproteção aos 6, 12 e 24 meses após a vacinação foram as seguintes:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004					
	6 meses após a vacinação		12 meses após a vacinação		24 meses após a vacinação	
	Dose única (N=140)	Dose dupla (N=131)	Dose única (N=86)	Dose dupla (N=81)	Dose única (N=86)	Dose dupla (N=81)
Taxa de seroproteção ¹	52,9%	69,5%	45,3%	44,4%	37,2%	30,9%

¹ taxa de seroproteção: proporção de indivíduos com título de inibição da hemaglutinação (IH) ≥1:40

Adicionalmente, 44,8% e 56,1% dos indivíduos nos respetivos grupos de dose obtiveram um aumento de 4 vezes dos títulos de anticorpos neutralizantes séricos desde o dia 0 até ao dia 42 e 96,6% e 100% dos indivíduos obtiveram um título de pelo menos 1:80 ao dia 42.

Doze e vinte e quatro meses após a vacinação, os títulos em anticorpos neutralizantes foram os seguintes:

Anticorpos neutralizantes séricos	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004			
	12 meses após a vacinação		24 meses após a vacinação	
	Dose única N=51	Dose dupla N=54	Dose única N=49	Dose dupla N=54
GMT ¹	274,8	272,0	391,0	382,8
Taxa de seroconversão ²	27,5%	27,8%	36,7%	40,7%
≥1:80 ³	82,4%	90,7%	91,8%	100%

¹Título médio geométrico

²aumento de 4 vezes no título de anticorpos neutralizantes séricos

³% de indivíduos que obtiveram um título de anticorpos neutralizantes séricos de pelo menos 1:80

Em 297 indivíduos com idade > 60 anos, as taxas de seroproteção e de seroconversão em anticorpos anti-HA contra A/Indonésia/05/2005 ao dia 42 após duas doses de vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 foram de 23% e o fator de seroconversão foi de 2,7. Os títulos de anticorpos neutralizantes de pelo menos 1:40 ou de pelo menos 1:80 foram obtidos em 87% e 67%, respectivamente, dos 87 indivíduos avaliados.

Os indivíduos do estudo D-Pan-H5N1-010 que receberam uma dose única foram acompanhados para determinar a persistência de anticorpos anti-HA contra A/Indonésia/5/2005. As taxas de seroproteção foram de 16,3% e 4,7% aos 12 e 24 meses, respectivamente. As taxas de seroconversão em anticorpos neutralizantes contra A/Indonésia/5/2005 foram de 15,7% e 12,2% para os meses 12 e 24, respectivamente. A percentagem de indivíduos que atingiu os títulos de anticorpos neutralizantes >1/80 foi de 54,9% e 44,9% aos 12 e 24 meses, respectivamente.

População pediátrica (crianças dos 6 meses a <18 anos de idade)

Crianças dos 6 a <36 meses de idade

Num estudo clínico (D-Pan-H5N1-013), foram administradas duas doses de 0,125 ml, contendo a estirpe A/Indonésia/2005 H5N1, nos dias 0 e 21, a 37 crianças dos 6 a <36 meses de idade.

No Dia 42 (21 dias após a segunda dose) as taxas de seroconversão para as respostas imunitárias anti-HA contra a estirpe homóloga (A/Indonésia/05/2005) neste grupo etário foram as seguintes:

Anticorpos anti-HA	Resposta imunitária a A/Indonésia/05/2005 (0,125ml)
Taxa de seroconversão ²	100%
Fator de seroconversão ³	168,2

¹coorte de imunogenicidade de acordo com o protocolo (ATP)

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

³ fator de seroconversão: rácio entre o título IH recíproco pós-vacinação e o título IH recíproco pré-vacinação (Dia 0).

Em crianças dos 6 a <36 meses de idade que receberam uma dose de 0,125 ml (Q-Pan H5N1-023), 100% (N=31) tiveram uma taxa de resposta à vacina para A/Indonésia/05/2005, 96,9% (N=32) tiveram uma taxa de resposta à vacina para a estirpe heteróloga A/Vietnam/1194/2004 e 96,9% (N=32) tiveram uma taxa de resposta à vacina para a estirpe heteróloga A/duck/Bangladesh/19097/2013.

Indivíduos envolvidos no Q-Pan-H5N1-023 foram acompanhados para determinar a persistência da resposta imunitária anti-HA contra a estirpe homóloga A/Indonésia/05/2005 e as estirpes heterólogas A/duck/Bangladesh/19097, A/Vietnam/1194/2004 e A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014 após 12 meses. As taxas de seroconversão 12 meses após a segunda dose em crianças dos 6 a <36 meses de idade foram as seguintes:

Anticorpos anti-HA	0,125 ml			
	Resposta imunitária a A/Indonésia/05/2005	Resposta imunitária a A/duck/Bangladesh/19097/2013	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004	Resposta imunitária a A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014
	12 meses após a 2ª dose N ¹ =33	12 meses após a 2ª dose N ¹ =29	12 meses após a 2ª dose N ¹ =29	12 meses após a 2ª dose N ¹ =29
Taxa de seroconversão ²	78,8%	20,7%	27,6%	0%

¹coorte de imunogenicidade de acordo com o protocolo (ATP) no dia 385 (persistência)

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

Para o estudo Q-PAN-H5N1-023, após a vacinação primária com duas doses de 0,125 ml contendo a estirpe A/Indonésia/2005 (H5N1), foi administrada no mês 12 uma dose de reforço da mesma vacina Q-H5N1. A resposta imunitária anti-HA contra A/Indonésia/05/2005 foi avaliada 7 dias após a dose de reforço. As taxas de seroconversão foram as seguintes:

Anticorpos anti-HA	0,125 ml			
	Resposta imunitária a A/Indonésia/05/2005	Resposta imunitária a A/duck/Bangladesh/19097/2013	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004	Resposta imunitária a A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014
	7 dias após a dose de reforço N ¹ =33	7 dias após a dose de reforço N ¹ =29	7 dias após a dose de reforço N ¹ =29	7 dias após a dose de reforço N ¹ =29
Taxa de seroconversão ²	100%	100%	100%	51,7%

¹coorte de imunogenicidade de acordo com o protocolo (ATP) no dia 392 após dose de reforço;

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

Crianças dos 36 meses a <18 anos de idade

Num estudo clínico (D-Pan-H5N1-032), foram administradas duas doses de 0,25 ml, contendo a estirpe A/Indonésia/2005 H5N1, nos dias 0 e 21, a 312 crianças dos 3 a <18 anos de idade. O resultado abaixo apresentado é do grupo onde os indivíduos receberam 2 doses (D0, D21) de H5N1 Indonésia e 1 dose de reforço (D182) de H5N1 Turkey (1.9µg HA + AS03_B), 1 dose (D364) de Havrix. Vinte e um dias após a segunda dose (Dia 42) as respostas imunitárias em termos de taxa de seroconversão contra a estirpe homóloga foram apresentadas como as seguintes:

Anticorpos anti-HA	Resposta imunitária a A/Indonesia/05/2005		Resposta imunitária a A/Turkey/01/2005	
	21 dias após a 2ª dose N ¹ =155		21 dias após a 2ª dose N ¹ =155	
	3 a < 10 anos N ² =79	10 a < 18 anos N ² =76	3 a < 10 anos N ² =79	10 a < 18 anos N ² =76
Taxa de seroconversão ³	100%	98,7%	100%	97,4%
Fator de seroconversão ⁴	118,9	78,3	36,2	21,0

¹Coorte de imunogenicidade ATP no dia 42;

²Coorte de imunogenicidade ATP no dia 42 para categoria de idade específica;

³taxa de seroconversão: proporção de indivíduos que eram seronegativos antes da vacinação e que obtiveram um título protetor após a vacinação $\geq 1:40$, ou que eram seropositivos antes da vacinação e que obtiveram um aumento de 4 vezes do título

⁴fator de seroconversão: rácio entre o título IH recíproco pós-vacinação e o título IH recíproco pré-vacinação (Dia 0).

Indivíduos do D-Pan-H5N1-032 foram acompanhados para determinar a persistência da resposta imunitária contra a estirpe homóloga A/Indonesia/05/2005 e a estirpe heteróloga A/Turkey/01/2005, após 6 meses. As taxas de seroconversão no Dia 182 em crianças dos 3 a <18 anos de idade foram as seguintes:

Anticorpos anti-HA	Resposta imunitária a A/Indonesia/05/2005		Resposta imunitária a A/Turkey/01/2005	
	Esquema aos 0, 21 dias Dia 182 N ¹ =155		Esquema aos 0, 21 dias Dia 182 N ¹ =155	
	3 a < 10 anos N ² =79	10 a < 18 anos N ² =76	3 a < 10 anos N ² =79	10 a < 18 anos N ² =76
Taxa de seroconversão ³	83,5%	73,7%)	55,7%	40,8%
Fator de seroconversão ⁴	10,2	8,1	6,2	5,1

¹Coorte de imunogenicidade ATP no dia 42;

²Coorte de imunogenicidade ATP no dia 42 para categoria de idade específica;

³taxa de seroconversão: proporção de indivíduos que eram seronegativos antes da vacinação e que obtiveram um título protetor após a vacinação $\geq 1:40$, ou que eram seropositivos antes da vacinação e que obtiveram um aumento de 4 vezes do título

⁴fator de seroconversão: rácio entre título IH recíproco pós-vacinação e o título IH recíproco pré-vacinação (Dia 0).

Após a vacinação primária com duas doses de 0,25 ml contendo a estirpe A/Indonesia/2005 (H5N1), foi administrada no mês 6 uma dose de reforço de D-H5N1 contendo A/Turkey/2005/HA em crianças dos 3 a <18 anos (D-PAN- H5N1-032). A imunogenicidade do anticorpo após reforço contra A/Indonesia/05/2005 foi avaliada aos 10 dias (Dia 192) e a persistência do anticorpo aos 6 meses (Dia 364) após a dose de reforço. As taxas de seroconversão e fatores de seroconversão nestes momentos foram as seguintes:

Anticorpos anti-HA	Resposta imunitária a A/Indonesia/05/2005 ¹	
	Dia 192 N ¹ =155	
	3 a < 10 anos N ² =68	10 a < 18 anos N ² =59
Taxa de seroconversão ⁵	100%	100%

Fator de seroconversão ⁶	142,6	94,4
Dia 364 N ³ =151		
	3 a < 10 anos N ⁴ =79	10 a < 18 anos N ⁴ =72
Taxa de seroconversão ⁵	100%	100%
Fator de seroconversão ⁶	42,4	30,4

¹Coorte de imunogenicidade ATP do mês 6;

²Coorte de imunogenicidade ATP do mês 6 para categoria de idade específica;

³Coorte de imunogenicidade ATP do mês 12;

⁴Coorte de imunogenicidade ATP do mês 12 para categoria de idade específica;

⁵ taxa de seroconversão: proporção de indivíduos que eram seronegativos antes da vacinação e que obtiveram um título protetor após a vacinação $\geq 1:40$, ou que eram seropositivos antes da vacinação e que obtiveram um aumento de 4 vezes do título

⁶ fator de seroconversão: rácio entre o título IH recíproco pós-vacinação e o título IH recíproco pré-vacinação (Dia 0).

Foram obtidos resultados de imunogenicidade semelhantes para a vacinação primária num estudo clínico (D-PAN-H5N1-009) conduzido em 102 crianças de 3 a 5 e 6 a 9 anos de idade que receberam 2 doses de 0,25 ml de Adjuvanrix contendo A/Vietnam/1194/2004. Além disso, este estudo avaliou a persistência contra o homólogo A/Vietnam/1194/2004 até 24 meses após a segunda dose. A taxa de seroconversão foi 38,3% para crianças de 3-5 anos de idade, e 22,9% para crianças de 6-9 anos de idade no mês 24. Foram também observadas respostas de anticorpos de reatividade cruzada contra a estirpe heteróloga A/Indonésia/05/2005, embora a diminuição tenha persistido até 24 meses após a segunda dose.

Informação dos estudos não-clínicos

A capacidade para induzir proteção 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, respetivamente. A eliminação vírica no trato 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 infeção.

Este medicamento foi sujeito a uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais”.

Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento por razões científicas.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever anualmente qualquer nova informação que possa vir a ser disponibilizada sobre o medicamento e este RCM será atualizado se necessário.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos 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 injetáveis da suspensão:

Polissorbato 80
Octoxinol 10
Tiomersal
Cloreto de sódio (NaCl)
Fosfato dissódico (Na₂HPO₄)
Fosfato monopotássico (KH₂ PO₄)
Cloreto de potássio (KCl)
Cloreto de magnésio (MgCl₂)
Água para preparações injetáveis

Frascos para injetáveis da emulsão:

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

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

5 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.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uma embalagem contém:

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

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

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Adjupanrix é constituído por dois recipientes:

Suspensão: frasco para injetáveis multidose contendo o antigénio,

Emulsão: frasco para injetáveis multidose contendo o adjuvante.

Antes da administração, os dois componentes devem ser misturados.

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 (deixar pelo menos 15 minutos); cada frasco para injetáveis deve ser agitado e inspecionado visualmente para deteção de qualquer partícula estranha e/ou alteração do aspeto físico. Caso se verifique qualquer destas alterações (incluindo a presença de partículas de borracha da tampa), não misturar a vacina.
2. A vacina é reconstituída retirando todo o conteúdo do frasco para injetáveis que contém o adjuvante através de uma seringa de 5 ml e adicionando-o ao frasco para injetáveis que contém o antigénio. Recomenda-se que seja colocada na seringa uma agulha de 23-G. No entanto, caso este tamanho de agulha não esteja disponível, pode ser utilizada uma agulha de 21-G. O frasco para injetáveis com o adjuvante deve ser mantido na posição invertida para facilitar a retirada de todo o conteúdo.
3. Após adição do adjuvante ao antigénio, a mistura deve ser bem agitada. A vacina reconstituída é uma emulsão líquida leitosa e homogénea de cor esbranquiçada a amarelada. No caso de outra alteração ser observada, não administrar a vacina.
4. O volume do frasco para injetáveis de Adjupanrix 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 injetáveis deve ser agitado antes de cada administração e inspecionado visualmente para deteção de qualquer partícula estranha e/ou alteração do aspeto físico. Caso se verifique qualquer destas alterações (incluindo a presença de partículas de borracha da tampa), não administrar a vacina.
6. Cada dose de vacina de 0,5 ml ou 0,25 ml ou 0,125 ml é retirada para uma seringa com graduação adequada para injeção de 1 ml e administrada por via intramuscular. Recomenda-se que seja colocada na seringa uma agulha de gauge não superior a 23-G.
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 (deixar pelo menos 15 minutos) antes de cada dose ser retirada.

Qualquer medicamento não utilizado ou 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/1/09/578/001

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

Data da primeira autorização: 19 de outubro de 2009

Data da última renovação: 31 de julho de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

**A FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E
FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

GlaxoSmithKline Biologicals
Branch of the SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG
Zirkusstr. 40
01069 Dresden
Alemanha

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
89, rue de l'Institut
B-1330 Rixensart
Bélgica

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E
UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

Adjupanrix só pode ser comercializado quando existir uma declaração oficial da OMS/UE de uma pandemia da gripe, se o Titular da Autorização de Introdução no Mercado de Adjupanrix tiver tido em consideração a estirpe da pandemia declarada oficialmente.

• **Libertação oficial do lote**

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

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

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

Fora do período pandémico, a periodicidade e o formato habituais serão mantidos, com uma revisão específica de Acontecimentos Adversos com Especial Interesse (*Adverse Events of Special Interest - AESI*) e possíveis acontecimentos adversos relacionados com os adjuvantes. O que deve incluir informação sobre os estudos clínicos a decorrer, ou administração atual se aplicável, com estirpes de preparação para a pandemia e qualquer informação de segurança relevante para o sistema de adjuvantes.

Com o fim de monitorizar efetivamente o perfil de segurança de Adjunparix durante uma pandemia de gripe H5N1 oficialmente declarada, a GSK Biologicals irá preparar mensalmente RPS simplificados acompanhados por um resumo da distribuição da vacina, conforme descrito nas recomendações do CHMP para planos de FV de vacinas contra a gripe pandémica (EMEA/359381/2009). A preparação e apresentação dos relatórios de segurança são descritas a seguir.

Objetivos do RPS simplificado

Os objetivos do RPS simplificado, conforme indicado pelo CHMP, incluem o seguinte:

- Notificar as autoridades regulamentares das AERs recebidas num período de tempo pré-especificado e que podem ter mais implicações para a relação risco-benefício numa pandemia;
- Sinalizar quaisquer preocupações preliminares de segurança e priorizá-las para avaliação posterior dentro de um prazo apropriado.

Frequência da submissão

- A contagem do tempo irá iniciar-se na primeira Segunda-Feira após a expedição do primeiro lote da vacina
- Primeira *data-lock point* é 28 dias depois.
- A submissão do relatório será no máximo no dia 43 (15 dias após *data-lock point*) conforme acordado com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) durante a pandemia de gripe H1N1, uma vez que o Dia 14 após *data-lock point* irá sempre ser um domingo.
- Os relatórios serão submetidos mensalmente nos primeiros 6 meses da pandemia.
- A periodicidade será revista pela GSK Biologicals e pelos (co-)Relatores com intervalos de 6 meses.

Formato do RPS simplificado

O relatório irá incluir as seguintes tabelas com os dados agregados, utilizando o modelo pré-definido nas recomendações do CHMP (EMA/359381/2009) na ordem listada em seguida:

1. Uma síntese de todas as notificações espontâneas por país, estratificados de acordo com o tipo de notificação (medicamento confirmado ou não medicamento confirmado) e gravidade, para o período abrangido pelo relatório e cumulativamente.
2. Uma síntese de todos os acontecimentos adversos espontâneos por Classes de Sistemas de Órgãos (*System Organ Class - SOC*), Termo de Nível Elevado (*High Level Term - HLT*) e Termo Preferencial (*Preferred Term - PT*), estratificados de acordo com o tipo de notificação (medicamento confirmado ou não medicamento confirmado), incluindo o número de notificações fatais, para o período abrangido pelo relatório e cumulativamente.
3. Acontecimentos Adversos com Especial Interesse (*Adverse Events of Special Interest - AESI*) estratificados de acordo com o tipo de notificação (medicamento confirmado ou não medicamento confirmado). Os AESI serão definidos como seguidamente:
 - Nevrite: PT “Nevrite”
 - Convulsão: estreita consulta MedDRA padronizado (SMQ)
“Convulsões”
 - Anafilaxia: estreita SMQ “Reação anafilática” e estreita SMQ
“Angioedema”
 - Encefalite: estreita SMQ “Encefalite não infecciosa”
 - Vasculite: estreita SMQ “Vasculite”
 - Síndrome Guillain-Barré: estreita SMQ “Síndrome Guillain-Barré” (os PTs
“Polirradiculoneuropatia crónica inflamatória desmielinizante” e “Polineuropatia desmielinizante” serão tabelados na categoria “desmienilização”).
 - Desmienilização: estreita SMQ “Desmienilização” (como síndrome
Guillain-Barré está também incluído nesta SMQ, irá ocorrer uma sobreposição no número de casos para estas duas categorias).
 - Paralisia de Bell: PT “Paralisia de Bell”

- Narcolepsia: PT Narcolepsia ; SMQ “Convulsões”, SMQ “Crise convulsiva generalizada após imunização”, SMQ “Doença auto-imune/imunomediada”
 - Hepatite auto-imune: PT “Hepatite auto-imune”, SMQ “Doença auto-imune imunomediada”
 - Concentrações aumentadas de enzimas hepáticas: PT “Enzima hepática aumentada”, SMQ “Investigações, sinais e sintomas relacionados com o fígado”
 - Doenças imunomediada potencias : GSKMQ_pIMD
4. As reações adversas graves não listadas (SOC, HLT, PT) estratificadas de acordo com o tipo de notificação (medicamento confirmado ou não medicamento confirmado), para o período abrangido pelo relatório e cumulativamente.
 5. Todas as reações adversas espontâneas por grupo etário, por SOC, HLT e PT estratificadas de acordo com o tipo de notificação (medicamento confirmado ou não medicamento confirmado), para o período abrangido pelo relatório e cumulativamente. Serão utilizadas as seguintes grupos etários: < 2 anos, 2-8 anos, ≥ 9 anos e idade desconhecida.
 6. Todas as reações adversas espontâneas (SOC, HLT, PT) que ocorram em mulheres grávidas, estratificadas de acordo com o tipo de notificação (medicamento confirmado ou não medicamento confirmado), para o período abrangido pelo relatório e cumulativamente.

Os seguintes princípios serão seguidos para a compilação da informação:

- A tabela 1 do RPS será baseada no número de notificações, enquanto que todas as outras tabelas serão baseadas no número de reações (apresentadas pelo nível PT, ordenadas por Classes de Sistemas de Órgãos [*System Organ Class* - SOC] e Termo de Nível Elevado [*High Level Term* - HLT]).
- Todas as tabelas serão baseadas na informação genérica e não específica do produto com base no pressuposto que o nome do medicamento não será fornecido numa proporção significativa de casos. A informação específica do medicamento será avaliada durante a avaliação do sinal.
- “Cumulativamente” significa todos os acontecimentos adversos desde a utilização da vacina.
- Todos os acontecimentos não medicamento confirmados serão os que foram incluídos na base de dados de segurança clínica mundial da GSK (denominada ARGUS) até à *data-lock point*. Os que ainda não foram incluídos deverão ser comunicados no RPS-S seguinte.
- “Grave” refere-se à gravidade utilizando critérios regulamentares com base nos resultados; esta definição será utilizada em todas as tabelas.
- Formulários CIOMS I dos casos fatais e relatórios de GBS serão fornecidos em anexos.

Um pequeno sumário será incluído, no qual o número total de novas AERs desde o último RPS simplificado serão destacadas e os sinais validados e as áreas de preocupação serão evidenciadas, avaliação de sinal prioritizada (no caso de sinais múltiplos) e deverá ser fornecido um calendário apropriado para a submissão do relatório de avaliação do sinal completo.

Os sinais que ocorrem em mulheres grávidas serão resumidos numa tabela que incluirá os seguintes elementos de dados: idade gestacional no momento da vacinação, idade gestacional no momento da ocorrência do acontecimento adverso, acontecimento adverso e resultado.

Relatório de distribuição da vacina

De forma a contextualizar o relatório de segurança, será incluído um sumário da distribuição da vacina e serão fornecidos os detalhes do número de doses da vacina distribuídas em:

- i) Estado-membro da UE para o período do relatório por número de lote,
- ii) Estados-membros da UE cumulativamente e
- iii) resto do mundo.

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

• Plano de gestão do risco (PGR)

O titular de autorização de introdução no mercado (TAIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicionada e de acordo com o n.º 7 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Durante a pandemia, o requerente irá recolher dados de efetividade e segurança clínicas da vacina contra a pandemia e submeter esta informação para avaliação do CHMP.	Dependendo de e após a implementação da vacina quando ocorrer a primeira pandemia.
Durante a pandemia, o requerente irá conduzir um estudo coorte prospetivo, como identificado no plano de farmacovigilância.	Dependendo de e após a implementação da vacina quando ocorrer a primeira pandemia.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM CONTENDO 1 EMBALAGEM DE 50 FRASCOS PARA INJETÁVEIS DE
SUSPENSÃO E 2 EMBALAGENS DE 25 FRASCOS PARA INJETÁVEIS DE EMULSÃO**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Adjupanrix, suspensão e emulsão para emulsão injetável
Vacina contra a pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inativado, com adjuvante)

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

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

Vírus influenza fragmentado inativado, contendo antigénio equivalente a:

Estirpe tipo A/VietNam/1194/2004 (H5N1) utilizando (NIBRG-14) 3,75 microgramas*

O adjuvante AS03 é composto por esqualeno, DL- α -tocoferol e polissorbato 80

* hemaglutinina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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 injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão e emulsão para emulsão injetável

50 frascos para injetáveis: suspensão (antigénio)
50 frascos para injetáveis: emulsão (adjuvante)

O volume após reconstituição de 1 frasco para injetáveis de suspensão (2,5 ml) com 1 frasco para injetáveis de emulsão (2,5 ml) corresponde a **10 doses** de 0,5 ml de vacina

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular
Agitar antes de usar
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Suspensão e emulsão para reconstituição antes da administração

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Eliminar de acordo com os requisitos locais

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

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

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

EU/1/09/578/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
EMBALAGEM DE 50 FRASCOS PARA INJETÁVEIS DE SUSPENSÃO**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Suspensão para emulsão injetável para Adjupanrix

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

Vírus influenza fragmentado inativado, contendo antigénio* equivalente a
3,75 microgramas de hemaglutinina/dose

*Antigénio: estirpe tipo A/VietNam/1194/2004 (H5N1) utilizando (NIBRG-14)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

Polissorbato 80

Octoxinol 10

Tiomersal

Cloreto de sódio

Fosfato dissódico

Fosfato monopotássico

Cloreto de potássio

Cloreto de magnésio

Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão de antigénio injetável

50 frascos para injetáveis: suspensão

2,5 ml por frasco para injetáveis

Após reconstituição com a emulsão de adjuvante: **10 doses** de 0,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular

Agitar antes de usar

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Suspensão apenas para reconstituição com a emulsão de adjuvante antes da administração

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GSK Biologicals, Rixensart - Bélgica

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

EU/1/09/578/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
EMBALAGEM DE 25 FRASCOS PARA INJETÁVEIS DE EMULSÃO**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Emulsão para emulsão injetável de Adjupanrix I.M.

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

Cloreto de sódio

Fosfato dissódico

Fosfato monopotássico

Cloreto de potássio

Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Emulsão de adjuvante injetável

25 frascos para injetáveis: emulsão

2,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular

Agitar antes de usar

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Emulsão apenas para reconstituição com a suspensão de antigénio antes da administração

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

GSK Biologicals, Rixensart - Bélgica

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

EU/1/09/578/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
FRASCO PARA INJETÁVEIS DE SUSPENSÃO**

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

Suspensão de antigénio para
Adjupanrix
Estirpe tipo A/VietNam/1194/2004 (H5N1) utilizando (NIBRG-14)
I.M.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Reconstituir com a emulsão de adjuvante antes de administrar

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:
Após reconstituição: Administrar em 24 horas e não conservar acima de 25°C
Data e hora da reconstituição:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2,5 ml
Após reconstituição com a emulsão de adjuvante: 10 doses de 0,5 ml

6. OUTRAS

Conservar (2°C-8°C), não congelar, proteger da luz

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
FRASCO PARA INJETÁVEIS DE EMULSÃO**

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

Emulsão de adjuvante para
Adjupanrix I.M.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Reconstituir com a suspensão de Antigénio antes de administrar

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2,5 ml

6. OUTRAS

Conservar (2°C-8°C), não congelar, proteger da luz

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Adjupanrix, suspensão e emulsão para emulsão injetável

Vacina contra a pandemia de gripe (H5N1) (virião fragmentado, inativado, com adjuvante)

Leia com atenção todo este folheto antes de iniciar a administração desta vacina, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Esta vacina foi receitada apenas para si. Não deve dá-la a outros.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico. Isto inclui possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Adjupanrix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Adjupanrix lhe ser administrado
3. Como Adjupanrix é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Adjupanrix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Adjupanrix e para que é utilizado

O que é Adjupanrix e para que é utilizado

Adjupanrix é uma vacina utilizada para profilaxia da gripe numa situação pandémica declarada oficialmente.

A pandemia de gripe é um tipo de gripe que ocorre em intervalos que variam de menos de 10 anos a várias décadas. Propagando-se rapidamente pelo mundo. Os sinais (sintomas) da pandemia de gripe são semelhantes aos da gripe “vulgar”, mas podem ser mais graves.

Como funciona Adjupanrix

Quando a vacina é administrada a um indivíduo, o sistema de defesa natural do organismo (sistema imunitário) irá produzir a sua própria proteção (anticorpos) contra a doença. Nenhum dos componentes da vacina pode causar gripe.

Tal como com todas as vacinas, Adjupanrix poderá não proteger totalmente todos os indivíduos vacinados.

2. O que precisa de saber antes de Adjupanrix lhe ser administrado

Adjupanrix não deve ser administrado

- Se teve anteriormente uma reação alérgica súbita ameaçadora da vida a qualquer um dos componentes desta vacina (indicados na secção 6) ou a qualquer outro que possa estar presente em quantidades muito pequenas, tais como: ovos e proteína da galinha, ovalbumina, formaldeído sulfato de gentamicina (antibiótico) ou deoxicolato de sódio.
 - Os sinais de uma reação alérgica podem incluir erupções na pele com comichão, dificuldade em respirar e inchaço da face ou da língua.
 - Contudo, numa situação pandémica, poderá ainda assim receber a vacina. Isto desde que o tratamento médico esteja imediatamente disponível, em caso de uma reação alérgica.

Não tome Adjupanrix se alguma das situações acima se aplicar a si.

Se não tem a certeza, consulte o médico ou enfermeiro antes da vacina ser administrada.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro, antes de Adjupanrix lhe ser administrado

- se teve alguma reação alérgica, que não uma reação alérgica súbita ameaçadora da vida a qualquer componente de Adjupanrix (indicados na secção 6.) ou ao tiomersal, ao ovo e proteína da galinha, ovalbumina, formaldeído, sulfato de gentamicina (antibiótico) ou ao deoxicolato de sódio.
- se tem uma infeção grave com temperaturas elevadas (acima de 38°C). Se isto se aplica, a sua vacinação devera normalmente ser adiada até se sentir melhor. Uma pequena infeção, como uma constipação, não deve constituir um problema, mas o seu médico irá aconselhar se ainda pode ser vacinado com Adjupanrix.
- se tem problemas no sistema imunitário, uma vez que a resposta à vacina pode ser diminuída.
- se tiver que realizar uma análise sanguínea para pesquisar sinais de infeção por certos vírus. Nas primeiras semanas após a vacinação com Adjupanrix os resultados destas análises podem não ser corretos. Informe o médico que prescreveu estas análises que foi vacinado recentemente com Adjupanrix.
- se tem algum problema de coagulação ou se faz nódoas negras com facilidade.

Podem ocorrer desmaios após ou mesmo antes de qualquer injeção com agulhas. Assim, informe o seu médico ou enfermeiro se já desmaiou com uma injeção anterior.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou enfermeiro antes de Adjupanrix lhe ser administrado. Isto porque a vacinação pode não ser recomendada ou pode ter de ser adiada.

Crianças < 6 anos de idade

Se a vacina for administrada à sua criança, deve estar consciente que os efeitos indesejáveis podem ser mais intensos após a segunda dose, especialmente a febre acima de 38°C. Assim, após cada dose é recomendado a monitorização da temperatura e medidas para baixar a temperatura (tais como, dar paracetamol ou outros medicamentos para baixar a febre).

Outros medicamentos e Adjupanrix

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos ou se tiver feito recentemente outra vacina.

Em particular, informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a fazer algum tratamento (como tratamentos com corticosteroides ou quimioterapia para o cancro) que afete o sistema imunitário. Adjupanrix poderá ainda assim ser administrado mas a sua resposta à vacina poderá ser fraca.

Adjupanrix não se destina a ser administrado na mesma altura que algumas outras vacinas. No entanto, se tal tiver de acontecer, a outra vacina será administrada no outro braço. Qualquer efeito indesejável que ocorra poderá ser mais grave.

Gravidez e aleitamento

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar esta vacina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns efeitos mencionados na secção 4. “Efeitos indesejáveis possíveis” podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar instrumentos ou utilizar de máquinas. É melhor verificar de que forma Adjupanrix o(a) afeta antes de experimentar realizar estas atividades.

Adjupanrix contém tiomersal

Adjupanrix contém tiomersal como conservante, sendo possível a ocorrência de uma reação alérgica. Informe o seu médico se tiver alguma alergia conhecida.

Adjupanrix contém sódio e potássio

Adjupanrix contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio e menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose. É praticamente "isento de sódio e potássio".

3. Como Adjupanrix é administrado

Adultos com idade igual ou superior a 18 anos

- A partir dos 18 anos de idade: irá receber duas doses de Adjupanrix (cada 0,5 ml). A segunda dose deve ser administrada após um intervalo de pelo menos três semanas e até doze meses após a primeira dose.
- A partir dos 80 anos de idade: poderá ser-lhe administrada duas doses duplas de injeções de Adjupanrix. As primeiras duas injeções devem ser administradas na data escolhida e as outras duas injeções devem ser preferencialmente administradas 3 semanas depois.

Crianças entre os 6 meses a < 36 meses de idade

A sua criança irá receber duas doses (cada 0,125 ml, equivalente a um quarto da dose do adulto por injeção) de Adjupanrix. A segunda dose será administrada de preferência pelo menos três semanas após a primeira dose.

Crianças e adolescentes entre os 36 meses a < 18 anos de idade

A sua criança irá receber duas doses (cada 0,25 ml, equivalente a metade da dose do adulto por injeção) de Adjupanrix. A segunda dose será administrada de preferência pelo menos três semanas após a primeira dose.

O seu médico ou enfermeiro irão administrar-lhe Adjupanrix.

- Adjupanrix será administrado sob a forma de uma injeção no músculo.
- Normalmente, será na parte superior do braço.
- A dose dupla de injeções será administrada em braços opostos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização desta vacina, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, esta vacina pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Podem ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis com este medicamento:

Reações alérgicas

Reações alérgicas que podem causar uma tensão arterial perigosamente baixa. Se este efeito não for tratado, poderá levar ao choque. Os seus médicos sabem que isto pode acontecer e terão tratamento de emergência disponível para utilizar nestes casos.

Outros efeitos indesejáveis:

Efeitos indesejáveis que ocorreram em adultos ≥ 18 anos de idade

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- Dores de cabeça
- Sensação de cansaço
- Dor, vermelhidão, inchaço ou nódulo duro no local onde a injeção foi administrada
- Febre
- Músculos doridos, dor nas articulações

Frequentes: podem afetar menos de 1 em cada 10 pessoas

- Sensação de calor, comichão ou nódulos negros no local onde a injeção foi administrada
- Aumento do suor, arrepios, sintomas tipo gripe
- Gânglios inchados no pescoço, axilas ou virilhas

Pouco frequentes: podem afetar menos de 1 em cada 100 pessoas

- Formigueiro ou dormência das mãos ou pés
- Sonolência
- Sentir-se com tonturas
- Diarreia, vômitos, dor abdominal, náuseas
- Comichão, erupções na pele
- Sensação de mal-estar geral
- Insônia

Efeitos indesejáveis que ocorreram em crianças entre 6 e <36 meses de idade

Muito frequentes: estes podem ocorrer com mais de 1 em 10 doses de vacina

- Sintomas gastrointestinais (tais como diarreia e vômitos)
- Apetite diminuído
- Sonolência
- Dor no local de injeção
- Febre
- Irritabilidade/Agitação

Frequentes: estes podem ocorrer com até 1 em 10 doses de vacina

- Vermelhidão e inchaço no local de injeção

Pouco frequentes: estes podem ocorrer com até 1 em 100 doses de vacina

- Nódulo (duro), crosta, nódulos negros e eczema no local de injeção
- Cara inchada
- Erupção na pele, incluindo manchas vermelhas
- Urticária

Efeitos indesejáveis que ocorreram em crianças entre 3 e <6 anos de idade

Muito frequentes: estes podem ocorrer com mais de 1 em 10 doses de vacina

- Apetite diminuído
- Sonolência
- Dor no local de injeção
- Irritabilidade/Agitação

Frequentes: estes podem ocorrer com até 1 em 10 doses de vacina

- Sintomas gastrointestinais (tais como náuseas, diarreia, vômitos e dor abdominal)
- Febre
- Vermelhidão e inchaço no local de injeção

Pouco frequentes: estes podem ocorrer com até 1 em 100 doses de vacina

- Dores de cabeça

- Erupções na pele
- Músculos doridos
- Sensação de cansaço
- Arrepios
- Nódos negros e comichão no local da injeção

Efeitos indesejáveis que ocorreram em crianças entre 6 e <18 anos de idade

Muito frequentes: estes podem ocorrer com mais de 1 em 10 doses de vacina

- Dores de cabeça
- Músculos doridos
- Dores articulares
- Dor no local de injeção
- Sensação de cansaço

Frequentes: estes podem ocorrer com até 1 em 10 doses de vacina

- Sintomas gastrintestinais (tais como náuseas, diarreia, vômitos e dor abdominal)
- Transpiração excessiva
- Febre
- Vermelhidão e inchaço no local de injeção
- Arrepios

Pouco frequentes: estes podem ocorrer com até 1 em 100 doses de vacina

- Apetite diminuído
- Irritabilidade/Agitação
- Sonolência
- Adormecimento
- Sentir-se com tonturas
- Desmaio
- Tremores
- Erupções na pele
- Ferida na pele
- Rigidez musculoesquelética
- Comichão no local da injeção
- Dor nas axilas

Em crianças com idade entre os 3 e os 9 anos, foram observados também os seguintes efeitos indesejáveis: nódos negros, arrepios e transpiração excessiva.

Os efeitos indesejáveis listados seguidamente ocorreram com vacinas com ASO3 contra o H1N1. Também podem ocorrer com Adjupanrix. Se ocorrer algum dos efeitos indesejáveis indicados a seguir, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro:

- Reações alérgicas que levam a uma tensão arterial perigosamente baixa. Se não for tratada, pode originar choque. Os médicos sabem que isto pode acontecer e terão tratamento de emergência disponível para utilizar nestes casos.
- Ataques convulsivos (convulsões)
- Reações cutâneas (da pele) generalizadas, incluindo urticária

Os efeitos indesejáveis, listados seguidamente, ocorreram nos dias ou semanas seguintes à vacinação com as vacinas administradas habitualmente todos os anos para prevenir a gripe. Também podem ocorrer com Adjupanrix. Se ocorrer algum dos efeitos indesejáveis indicados a seguir, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro:

Muito raros: podem afetar menos de 1 em cada 1000 pessoas

- Problemas com o cérebro e os nervos tais como inflamação do sistema nervoso central (encefalomielite), inflamação dos nervos (nevrite) ou um tipo de paralisia conhecida como síndrome de Guillain-Barré
- Inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite). Isto pode causar erupções na pele, dor nas articulações e problemas nos rins

Raros: podem afetar menos de 1 em cada 1000 pessoas

- Sensação intensa de facadas ou de dor pulsátil ao longo de um ou mais nervos
- Baixa contagem de plaquetas no sangue que pode resultar em hemorragia (sangramento) ou nódulos negros

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Adjupanrix

Manter esta vacina fora da vista e do alcance das crianças.

Antes da reconstituição da vacina:

Não administrar a suspensão e emulsão após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não congelar.

Após reconstituição da vacina:

Após reconstituição, administre a vacina em 24 horas e não conservar acima dos 25°.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Adjupanrix

- **Substância ativa:**

Vírus influenza fragmentado inativado, contendo antigénio* equivalente a:

Estirpe tipo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) utilizando (NIBRG-14) 3,75 microgramas** por dose de 0,5 ml

*propagado em ovos

**expresso em microgramas de hemaglutinina

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

- **Adjuvante:**

A vacina contém o “adjuvante” AS03. Este adjuvante contém esqualeno (10,69 miligramas) DL- α -tocoferol (11,86 miligramas) e polissorbato 80 (4,86 miligramas). O adjuvante é usado para melhorar a resposta do organismo à vacina.

- **Outros componentes:**

Os outros componentes são: polissorbato 80, octoxinol 10, tiomersal, cloreto de sódio, fosfato dissódico, fosfato monopotássico, cloreto de potássio, cloreto de magnésio, água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Adjupanrix e conteúdo da embalagem

A suspensão é um líquido incolor ligeiramente opalescente.

A emulsão é um líquido leitoso e homogéneo, de cor esbranquiçada a amarelada.

Antes da administração da vacina, os dois componentes devem ser misturados. A vacina reconstituída é uma emulsão líquida leitosa e homogénea, de cor esbranquiçada a amarelada.

Uma embalagem de Adjupanrix é constituída por:

- uma embalagem contendo 50 frascos para injetáveis de 2,5 ml de suspensão (antigénio)
- duas embalagens contendo 25 frascos para injetáveis de 2,5 ml de emulsão (adjuvante)

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre esta vacina, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел. + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Norge

GlaxoSmithKline AS

Tel: +372 8002640

Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 (0)1 970750
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FLPT@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 385 800787089

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 421 800500589

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +44 (0)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

Este folheto foi revisto pela última vez em 07/2019

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais”.

Isto significa que foi impossível obter informação completa sobre este medicamento por razões científicas.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

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

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Adjupanrix é constituído por dois recipientes:

Suspensão: frasco para injetáveis multidose contendo o antigénio,

Emulsão: frasco para injetáveis multidose contendo o adjuvante.

Antes da administração, os dois componentes devem ser misturados.

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 (deixar pelo menos 15 minutos); cada frasco para injetáveis deve ser agitado e inspecionado visualmente para deteção de qualquer partícula estranha e/ou alteração do aspeto físico. Caso se verifique qualquer destas alterações (incluindo a presença de partículas de borracha da tampa), não misturar a vacina.
2. A vacina é reconstituída retirando todo o conteúdo do frasco para injetáveis que contém o adjuvante através de uma seringa de 5 ml e adicionando-o ao frasco para injetáveis que contém o antigénio. Recomenda-se que seja colocada na seringa uma agulha de 23-G. No entanto, caso este tamanho de agulha não esteja disponível, pode ser utilizada uma agulha de 21-G. O frasco para injetáveis com o adjuvante deve ser mantido na posição invertida para facilitar a retirada de todo o conteúdo.
3. Após adição do adjuvante ao antigénio, a mistura deve ser bem agitada. A vacina reconstituída é uma emulsão líquida leitosa e homogénea, de cor esbranquiçada a amarelada. No caso de outra alteração ser observada, não administrar a vacina.
4. O volume do frasco para injetáveis de Adjupanrix após reconstituição é pelo menos de 5 ml. A vacina deve ser administrada de acordo com as recomendações posológicas (ver secção 3 “Como Adjupanrix é administrado”).
5. O frasco para injetáveis deve ser agitado antes de cada administração e inspecionado visualmente para deteção de qualquer partícula estranha e/ou alteração do aspeto físico. Caso se verifique qualquer destas alterações (incluindo a presença de partículas de borracha da tampa), não administrar a vacina.
6. Cada dose de vacina de 0,5 ml ou 0,25 ml ou 0,125 ml é retirada para uma seringa com graduação apropriada para injeção de 1 ml e administrada por via intramuscular. Recomenda-se que seja colocada na seringa uma agulha de gauge não superior a 23-G..
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 (deixar pelo menos 15 minutos) antes de cada dose ser retirada.

A vacina não deve ser administrada por via intravascular.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.