ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

AFLUNOV suspensão injetável em seringa pré-cheia. Vacina contra a gripe zoonótica (H5N1) (antigénio de superfície, inativado, com adjuvante).

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Estirpe do tipo A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (NIBRG-23) (clado 2.2.1) 7,5 microgramas** por dose de 0,5 ml

- * propagado em ovos de galinha fertilizados de bandos de galinhas saudáveis
- ** expresso em microgramas de hemaglutinina.

Adjuvante MF59C.1 contendo:

esqualeno 9,75 miligramas por 0,5 ml polissorbato 80 1,175 miligramas por 0,5 ml trioleato de sorbitano 1,175 miligramas por 0,5 ml citrato de sódio 0,66 miligramas por 0,5 ml ácido cítrico 0,04 miligramas por 0,5 ml

AFLUNOV pode conter vestígios de proteínas de ovo e galinha, ovalbumina, canamicina, sulfato de neomicina, formaldeído, hidrocortisona e brometo de cetiltrimetilamónio, os quais são utilizados durante o processo de fabrico (ver secção 4.3).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável em seringa pré-cheia. Líquido branco leitoso.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Imunização ativa contra o vírus da gripe A do subtipo H5N1 em indivíduos com idade igual ou superior a 6 meses.

AFLUNOV deve ser utilizado de acordo com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Indivíduos com idade igual ou superior a 6 meses: administrar duas doses (0,5 ml cada) com um intervalo de, pelo menos, 3 semanas.

Os dados sobre uma terceira dose (reforço), administrada 6 meses após a primeira dose, são limitados (ver secções 4.8 e 5.1).

A experiência em idosos com idade superior a 70 anos é limitada (ver secção 5.1).

No caso de uma pandemia de gripe oficialmente declarada devido ao vírus A/H5N1, os indivíduos anteriormente vacinados com uma ou duas doses de AFLUNOV contendo antigénio da hemaglutinina (HA) derivado de um clado diferente do mesmo subtipo de gripe do que a estirpe da gripe pandémica podem receber uma dose única de AFLUNOV em vez das duas doses que são necessárias em indivíduos não vacinados anteriormente (ver secção 5.1).

População pediátrica

Não existem dados disponíveis em crianças com menos de 6 meses de idade.

Modo de administração

A vacina é administrada por injeção intramuscular, de preferência na região anterolateral da coxa do lactente ou na região do músculo deltoide da parte superior do braço em indivíduos mais velhos.

4.3 Contraindicações

História de reação anafilática (ou seja, ameaçadora da vida) a qualquer dos componentes ou dos vestígios de resíduos (ovos e proteínas de galinha, ovalbumina, canamicina, sulfato de neomicina, formaldeído, hidrocortisona e brometo de cetiltrimetilamónio) desta vacina.

No entanto, numa situação de pandemia causada pela estirpe incluída nesta vacina, pode ser adequado administrar esta vacina a indivíduos com história de anafilaxia, tal como descrito anteriormente, desde que estejam imediatamente disponíveis meios de reanimação, caso sejam necessários.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

Para melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado devem ser claramente registados.

É necessária precaução quando se administra esta vacina a indivíduos com hipersensibilidade conhecida à substância ativa, a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 e aos resíduos (ovos e proteínas de galinha, ovalbumina, canamicina, sulfato de neomicina, formaldeído, hidrocortisona e brometo de cetiltrimetilamónio).

Tal como com todas as vacinas injetáveis, deve sempre dispor-se de supervisão clínica e tratamento médico adequado para utilização imediata, no caso de ocorrer uma reação anafilática rara após a administração da vacina.

A imunização deve ser adiada em doentes com doença febril até a febre desaparecer.

Indivíduos imunocomprometidos

Os indivíduos imunocomprometidos, quer devido à utilização de terapêutica imunossupressora, um defeito genético, infeção pelo VIH ou outras causas, poderão ter uma resposta reduzida à imunização ativa.

A vacina não deve ser, em circunstância alguma, administrada por via intravascular ou intradérmica.

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de AFLUNOV por via subcutânea de administração. Consequentemente, os profissionais saúde devem avaliar os benefícios e os potenciais riscos da administração da vacina em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer outra alteração hemorrágica que possa contraindicar a injeção intramuscular, a menos que o potencial benefício seja superior ao risco de hemorragia.

Proteção contra a gripe

Não se estabeleceu nenhuma correlação imunitária de proteção contra a gripe A (H5N1). Poderá não ser desencadeada uma resposta imunitária protetora em todas as pessoas vacinadas.

Observou-se algum grau de imunidade por reatividade cruzada contra vírus H5N1 pertencentes a clados diferentes do clado da estirpe da vacina. Contudo, o grau de proteção que poderá ser desencadeado contra estirpes de H5N1 de outros clados é desconhecido (ver secção 5.1).

Não existem dados de segurança, imunogenicidade ou eficácia que apoiem a permutabilidade de AFLUNOV por outras vacinas monovalentes contra o H5N1.

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

Excipientes com efeito conhecido

Sódio

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

Potássio

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

AFLUNOV pode ser administrado concomitantemente com vacinas contra a gripe sazonal sem adjuvante e a imunização deve ser efetuada em membros diferentes.

Não existem dados disponíveis sobre a administração concomitante de AFLUNOV com outras vacinas que não sejam vacinas contra a gripe sazonal sem adjuvante. No caso de ser considerada a administração concomitante com outras vacinas, a imunização deve ser efetuada em membros diferentes. Deve ter-se em consideração que as reações adversas podem ser mais intensas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados limitados de mulheres que engravidaram no decorrer dos ensaios clínicos com AFLUNOV ou vacinas semelhantes contra a pandemia de H1N1v com adjuvante MF59C.1 foram insuficientes para informar sobre os riscos associados à vacina na gravidez.

Contudo, estima-se que durante a pandemia de H1N1 de 2009 mais de 90.000 mulheres foram vacinadas durante a gravidez com Focetria (uma vacina contra a pandemia de H1N1 semelhante a AFLUNOV), que contém a mesma quantidade de adjuvante MF59C.1 do que AFLUNOV.

Os acontecimentos adversos notificados espontaneamente na pós-comercialização e um estudo intervencional não sugerem efeitos prejudiciais diretos ou indiretos da exposição ao Focetria na gravidez.

Além disso, dois grandes estudos observacionais concebidos para avaliar a segurança da exposição ao Focetria na gravidez não demonstraram qualquer aumento nas taxas de diabetes gestacional, préeclampsia, abortos, nados mortos, peso baixo ao nascer, prematuridade, mortes neonatais e malformações congénitas entre quase 10.000 mulheres grávidas vacinadas e a sua descendência comparativamente com controlos não vacinados.

Uma vez que não se espera que AFLUNOV seja utilizado numa situação de emergência, a sua administração durante a gravidez pode ser adiada como medida de precaução.

Os profissionais de saúde devem avaliar o benefício e os potenciais riscos da administração da vacina a mulheres grávidas tendo em consideração as recomendações oficiais.

<u>Amamentação</u>

Não existem dados sobre a utilização de AFLUNOV durante a amamentação. Os potenciais benefícios para a mãe e os riscos para o lactente devem ser considerados antes da administração de AFLUNOV durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados relativos à fertilidade humana. Um estudo em coelhos não indicou toxicidade reprodutiva ou do desenvolvimento de AFLUNOV (ver secção 5.3). A fertilidade masculina não foi avaliada em animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de AFLUNOV sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança da vacina H5N1 combinada com o adjuvante MF59C.1 contendo a estirpe A/turkey/Turkey/1/2005 ou A/Vietnam/1194/2004 foi avaliada em nove ensaios clínicos em participantes saudáveis que envolveram mais de 5055 adultos e idosos (7,5 ou 15 microgramas de HA) e crianças (7,5 microgramas de HA). Havia 4041 participantes adultos com idades entre os 18 e os 60 anos, 540 participantes idosos com idades entre os 61 ou mais. Na população pediátrica, houve 214 participantes com 6 a 35 meses de idade, 167 participantes com 3 a 8 anos de idade e 93 participantes com 9 a 17 anos de idade.

O perfil global de segurança foi semelhante nas populações de adultos, idosos e pediátrica.

Independentemente da dose de antigénios ou grupo etário, a maior parte das reações adversas locais e sistémicas após a administração foram de curta duração, com o seu início próximo do momento da vacinação, tendo as mesmas sido ligeiras ou moderadas em termos de gravidade. Transversalmente a todos os ensaios, houve uma tendência geral para a diminuição das notificações de reações adversas locais após a segunda vacinação comparativamente com a primeira.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas com maior frequência (\geq 10%) em adultos dos 18 aos 60 anos foram dor no local de injeção (59%), mialgias (34%), cefaleias (26%), rubor no local de injeção (24%), fadiga (24%), induração no local de injeção (21%), tumefação no local de injeção (15%), arrepios (13%) e mal-estar (13%).

As reações adversas notificadas com maior frequência ($\geq 10\%$) em participantes idosos (≥ 61 anos), foram dor no local de injeção (35%), mialgias (24%), rubor no local de injeção (17%), cefaleias (16%), arrepios (12%), fadiga (10%) e mal-estar (10%).

As reações adversas notificadas com maior frequência (\geq 10%) em crianças e adolescentes dos 3 aos 17 anos de idade, foram dor no local de injeção (95%), cefaleias (61%), mialgias (60%), fadiga (41%), rubor no local de injeção (60%), induração no local de injeção (34%), tumefação no local de injeção (34%), mal-estar (32%), náuseas (25%), sudorese (18%), arrepios (19%), diarreia (18%) e equimose no local de injeção (16%).

As reações adversas notificadas com maior frequência (\geq 10%) em lactentes e crianças com 6 a 35 meses de idade foram rubor no local de injeção (62%), irritabilidade (57%), sensibilidade ao toque (55%), choro invulgar (48%), sonolência (45%), induração no local de injeção (38%), tumefação no local de injeção (37%), alteração dos hábitos alimentares (36%), diarreia (34%), febre (27%), equimose no local de injeção (19%), vómitos (10%), sudorese (10%) e sudorese invulgar (10%).

As reações adversas solicitadas e não solicitadas notificadas após qualquer uma das doses de vacinação (ou seja, primeira, segunda ou reforço), em todos os grupos etários, encontram-se listadas de acordo com a seguinte convenção MedDRA sobre frequência e classes de sistemas de órgãos:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, < 1/10); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, < 1/100); raros ($\geq 1/10000$, < 1/1000); muito raros (< 1/10000).

Classe de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10 000, < 1/1000)
Doenças do sistema imunitário				Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Alteração dos hábitos alimentares ¹	Perda de apetite		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia			
Doenças gastrointestinais	Náuseas² Diarreia² Vómitos²			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Sudorese invulgar ¹		Urticária	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia	Artralgia		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Tumefação no local da injeção, Dor no local da injeção, Sensibilidade no local da injeção ¹ , Induração no local da injeção, Rubor no local da injeção, Rubor no local da injeção, Equimose no local da injeção ² , Fadiga, Mal-estar geral, Calafrios/arrepios, Sonolência ¹ , Irritabilidade ¹ , Choro invulgar ¹ , Febre ³	Hemorragia no local da injeção		

¹ Notificado apenas em participantes pediátricos dos 6-35 meses

A maioria destes efeitos indesejáveis habitualmente desaparece num período de 3 dias sem tratamento.

² Notificado como Frequente nos adultos (18-60 anos) e idosos (≥ 61 anos)

³ Notificado como Muito frequente apenas em participantes pediátricos dos 6 meses-8 anos. Notificado como Frequente nos adolescentes e adultos dos 9-60 anos de idade e Pouco frequente nos idosos (≥ 61 anos)

Ensaios clínicos em populações especiais

As reações adversas em populações especiais foram avaliadas em dois ensaios clínicos, V87_25 e V87_26, que envolveram participantes adultos (18−60 anos) e idosos (≥ 61 anos) que eram saudáveis ou que tinham condições médicas subjacentes ou doenças imunossupressoras.

Transversalmente aos estudos V87_25 e V87_26, a segurança de AFLUNOV em participantes adultos e idosos saudáveis foi consistente com os dados de segurança existentes de ensaios clínicos anteriores. Contudo, em participantes imunocomprometidos dos 18 aos 60 anos de idade, foram comunicadas taxas ligeiramente mais elevadas de náuseas (13,0%). Além disso, foram comunicadas taxas mais elevadas de artralgia (até 23,3%) tanto em participantes adultos como idosos imunocomprometidos ou com condições médicas subjacentes.

As seguintes reações adversas solicitadas foram adicionalmente recolhidas nestes dois estudos e notificadas com as seguintes frequências em todos os participantes do estudo que receberam AFLUNOV, independentemente da idade ou do estado de saúde: diarreia (até 11,9%), perda de apetite (até 10,9%) e vómitos (até 1,7%). Em ambos os estudos, os participantes com condições médicas subjacentes e doenças imunossupressoras notificaram frequências mais elevadas de diarreia, perda de apetite e vómitos comparativamente com os participantes saudáveis (independentemente da idade).

Vigilância pós-comercialização

Não existe experiência pós-comercialização com AFLUNOV.

Além dos acontecimentos adversos listados dos estudos clínicos, foram notificados os seguintes acontecimentos adversos na vigilância pós-comercialização com a vacina H1N1v Focetria (licenciada para utilização a partir dos 6 meses de idade durante a pandemia da gripe de 2009 e contendo o mesmo adjuvante MF59 e fabricada através do mesmo processo que AFLUNOV).

Doenças do sangue e do sistema linfático

Linfadenopatia.

Doenças do sistema imunitário

Reações alérgicas, anafilaxia, incluindo dispneia, broncoespasmo, edema da laringe, resultando, em casos raros, em choque.

Doenças do sistema nervoso

Tonturas, sonolência, síncope, pré-síncope, nevralgia, parestesia, convulsões e neurite.

Cardiopatias

Palpitação, taquicardia.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Tosse.

Doenças gastrointestinais

Dor abdominal.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Reações cutâneas generalizadas, incluindo prurido, erupção cutânea não específica, angioedema.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Fraqueza muscular, dor nas extremidades.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Astenia.

Os seguintes acontecimentos adversos adicionais foram notificados durante a vigilância póscomercialização de vacinas sazonais trivalentes sem adjuvante em todos os grupos etários e de uma vacina de subunidades contra a gripe sazonal trivalente com adjuvante MF59, aprovada para utilização em indivíduos idosos com idade igual ou superior a 65 anos:

Doenças do sangue e do sistema linfático

Trombocitopenia (em alguns casos com contagens de plaquetas reversíveis inferiores a 5.000/mm³).

Doenças do sistema nervoso

Afeções neurológicas, tais como encefalomielite e síndrome de Guillain Barré.

<u>Vasculopatias</u>

Vasculite que poderá estar associada a envolvimento renal transitório.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Eritema multiforme.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Tumefação extensa do membro injetado com duração superior a uma semana, reação do tipo celulite do local de injeção (alguns casos de tumefação, dor e rubor com uma extensão superior a 10 cm e uma duração superior a 1 semana).

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 beneficio-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: Vacina da gripe; Código ATC: J07BB02.

Eficácia e segurança clínicas

Foram realizados ensaios clínicos com AFLUNOV com a estirpe de gripe anterior A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (clado 1) ou a atual A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (clado 2.2.1).

Resposta imunitária contra AFLUNOV A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) e A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)

Adultos (18–60 anos de idade)

Foi realizado um ensaio clínico de fase II (V87P1) com AFLUNOV

(A/Vietnam/1194/2004) em 312 adultos saudáveis. Foram administradas duas doses de AFLUNOV com um intervalo de três semanas a 156 adultos saudáveis. A imunogenicidade foi avaliada em 149 participantes.

No ensaio clínico de fase III (V87P13), foram incluídos 2693 participantes adultos, tendo 2566 recebido duas doses de AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) administradas com um intervalo de três semanas. A imunogenicidade foi avaliada num subgrupo (N=197) dos participantes.

Num terceiro ensaio clínico (V87P11), foram incluídos 194 participantes adultos que receberam duas doses de AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) administradas com um intervalo de três semanas. A imunogenicidade foi avaliada em 182 participantes.

A taxa de seroproteção*, a taxa de seroconversão** e o fator de seroconversão*** para o anticorpo anti-HA para o H5N1 A/Vietnam/1194/2004 e para o H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 em adultos, medidos por ensaio SRH, foram os seguintes:

	Estudo V87P1	Estudo V87P13	Estudo V87P11
Anticorpo anti-HA (SRH)	A/Vietnam/1194/2004	A/Vietnam/1194/2004	A/turkey/Turkey/1/2005
Anucorpo anu-nA (SKn)	21 dias após a 2.ª dose	21 dias após a 2.ª dose	21 dias após a 2.ª dose
	N=149	N=197	N=182
Taxa de seroproteção (IC 95%)*	85% (79–91)	91% (87–95)	91% (85–94)
Taxa de seroconversão (IC 95%)**	85% (78–90)	78% (72–84)	85% (79–90)
Fator de seroconversão (IC 95%)***	7,74 (6,6–9,07)	4,03 (3,54–4,59)	6 (5,2–6,93)

	Estudo V87P13	Estudo V87P13	
Anticorpo anti-HA (SRH)	A/Vietnam/1194/2004	A/Vietnam/1194/2004	
	21 dias após a 2.ª dose	21 dias após a 2.ª dose	-
	N=69	N=128	
Nível serológico na linha de base	< 4 mm ²	$\geq 4 \text{ mm}^2$	-
Taxa de seroproteção (IC 95%)*	87% (77–94)	94% (88–97)	-
Taxa de seroconversão (IC 95%)**	87% (77–94)	73% (65–81)	-
Fator de seroconversão (IC 95%)***	8,87 (7,09–11)	2,71 (2,38–3,08)	-

^{*} Seroproteção: área de SRH ≥ 25 mm²

Os resultados de Microneutralização (MN) contra a A/Vietnam/1194/2004 homóloga indicam uma taxa de seroproteção e seroconversão entre 67% (60–74) e 85% (78–90) e entre 65% (58–72) e 83% (77–89), respetivamente. A resposta imunitária à vacinação avaliada por ensaio de MN está em linha com os resultados obtidos com o ensaio SRH.

No Estudo V87P11, os resultados de MN contra a A/turkey/Turkey/1/2005 homóloga indicam uma taxa de seroproteção e seroconversão de 85% (79–90) e 93% (89–96), respetivamente. A resposta imunitária à vacinação avaliada por ensaio MN está em linha com os resultados obtidos com o ensaio SRH.

A persistência de anticorpos após a vacinação primária nesta população foi avaliada pelos ensaios de inibição da hemaglutinação (IH), SRH e MN. Em comparação com os níveis de anticorpos obtidos no dia 43, após o final do esquema de vacinação primária, verificou-se uma redução dos níveis de anticorpos no dia 202 de 1/5 a 1/2, em relação aos seus níveis prévios.

$\underline{\text{Idosos}} \ (\geq 61 \text{ anos de idade})$

A taxa de seroproteção*, a taxa de seroconversão** e o fator de seroconversão*** para o anticorpo anti-HA para H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 e A/turkey/Turkey/1/2005) em participantes com idade igual ou superior a 61 anos (um número limitado de participantes tinha idade superior a 70 anos; N=123), medidos por ensaio SRH e avaliados em três estudos clínicos, foram os seguintes:

^{** &}quot;Seroconversão" foi definida como uma área de SRH ≥ 25 mm² para participantes seronegativos na linha de base (área de SRH no Dia 1 ≤ 4 mm²) ou um aumento significativo (pelo menos 50%) na área de SRH para participantes seropositivos na linha de base (área de SRH no Dia 1 > 4 mm²)

^{***} razões da média geométrica (GMR) de SRH

	Estudo V87P1	Estudo V87P13	Estudo V87P11
Anticorpo anti-HA (SRH)	A/Vietnam/1194/2004	A/Vietnam/1194/2004	A/turkey/Turkey/1/2005
Anticorpo anti-HA (SKH)	21 dias após a 2.ª dose	21 dias após a 2.ª dose	21 dias após a 2.ª dose
	N=84 ^a	N=210 ^b	N=132°
Taxa de seroproteção (IC 95%)*	80% (70–88)	82% (76–87)	82% (74–88)
Taxa de seroconversão (IC 95%)**	70% (59–80)	63% (56–69)	70% (61–77)
Fator de seroconversão (IC 95%)***	4,96 (3,87–6,37)	2,9 (2,53–3,31)	3,97 (3,36–4,69)

Anticorpo anti-HA (SRH)	Estudo V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2.ª dose N=66	Estudo V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2.ª dose N=143
Nível serológico na linha de base	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Taxa de seroproteção (IC 95%)*	82% (70–90)	82% (75–88)
Taxa de seroconversão (IC 95%)**	82% (70–90)	54% (45–62)
Fator de seroconversão (IC 95%)***	8,58 (6,57–11)	1,91 (1,72–2,12)

a 62–88 anos de idade; b 61–68 anos de idade; c 61–89 anos de idade

Os resultados de MN contra a A/Vietnam/1194/2004 homóloga (Estudos V87P1 e V87P13) indicam uma taxa de seroproteção e seroconversão entre 57% (50–64) e 79% (68–87) e entre 55% (48–62) e 58% (47–69), respetivamente. Os resultados de MN, à semelhança dos resultados SRH, demonstraram uma forte resposta imunitária após o final da primo-imunização das séries de vacinação numa população de participantes idosos.

No Estudo V87P11, os resultados de MN contra a A/turkey/Turkey/1/2005 homóloga indicam uma taxa de seroproteção e seroconversão de 68% (59–75) e 81% (74–87), respetivamente. A resposta imunitária à vacinação avaliada por ensaio MN está em linha com os resultados obtidos com o ensaio SRH.

A persistência de anticorpos após a vacinação primária nos participantes idosos, avaliada por ensaios de IH, SRH e MN, foi reduzida no dia 202 para 1/2 a 1/5 do seu nível após a vacinação, em comparação com o dia 43 após o final dos esquemas de vacinação primários. Até 50% (N=33) dos participantes idosos com 62 a 88 anos de idade imunizados com AFLUNOV no ensaio V87P1 estavam seroprotegidos aos seis meses.

Foi administrada uma terceira dose (reforço) de AFLUNOV a partir dos 6 meses após a vacinação primária. Os resultados apresentados são para o ensaio SRH.

A taxa de seroproteção*, a taxa de seroconversão** e o fator de seroconversão*** para o anticorpo anti-HA para H5N1 A/Vietnam/1194/2004, medidos por ensaio SRH, foram os seguintes:

	Estudo V87P1 Adultos reforço após a 2.ª dose	Estudo V87P2 Adultos reforço após a 2.ª dose	Estudo V87P1 Idosos reforço após a 2.ª dose
SRH	N=71	N=13	N=38
Taxa de seroproteção (IC 95%)*	89% (79–95)	85% (55–98)	84% (69–94)
Taxa de seroconversão (IC 95%)**	83% (72–91)	69% (39–91)	63% (46–78)

^{*} Seroproteção: área de SRH ≥ 25 mm²

^{** &}quot;Seroconversão" foi definida como uma área de SRH \geq 25 mm² para participantes seronegativos na linha de base (área de SRH no Dia $1 \leq 4$ mm²) ou um aumento significativo (pelo menos 50%) na área de SRH para participantes seropositivos na linha de base (área de SRH no Dia 1 > 4 mm²)

^{***} GMR de SRH

Fator de seroconversão (IC 95%)***	5,96 (4,72–7,53)	2,49 (1,56–3,98)	5,15 (3,46–7,66)
------------------------------------	------------------	------------------	------------------

^{*} Seroproteção: área de SRH ≥ 25 mm²

*** GMR de SRH

Dados de reatividade cruzada em adultos

Resposta imunitária de reatividade cruzada induzida pela A/Vietnam/1194/2004 contra a A/turkey/Turkey/1/2005 e a A/Indonesia/5/2005

Foi detetável alguma resposta imunitária heteróloga contra a A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; clado 2.2.1) e A/Indonésia/5/2005 (clado 2.1) tanto após a segunda como a terceira vacinações, indicando reatividade cruzada da vacina do clado 1 contra as estirpes do clado 2.

A taxa de seroproteção*, a taxa de seroconversão** e o fator de seroconversão*** para os anticorpos anti-HA para H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 após a segunda dose em adultos com idades compreendidas entre os 18 e os 60 anos, medidos por ensaios SRH e IH, foram os seguintes:

		Estudo V87P12	Estudo V87P3	Estudo V87P13
	A4.:	21 dias após	21 dias após	21 dias após
	Anticorpo anti-HA	a 2.ª dose	a 2.ª dose	a 2.ª dose
		N=60	N=30	N=197
	Taxa de seroproteção (IC 95%)*	65% (52–77)	90% (73–98)	59% (52–66)
SRH	Taxa de seroconversão (IC 95%)**	65% (52–77)	86% (68–96)	49% (42–56)
экп	Fator de seroconversão	4,51 (3,63-	7,67 (6,09–9,67)	2,37 (2,1–2,67)
	(IC 95%)***	5,61)	7,07 (0,09–9,07)	2,37 (2,1-2,07)
		N=60	N=30	N=197
	Taxa de seroproteção (IC 95%)°	28% (17–41)	24% (10–44)	23% (18–30)
IH	Taxa de seroconversão (IC 95%)°	28% (17–41)	21% (8–40)	19% (14–25)
1111	Fator de seroconversão (IC 95%)°°	2,3 (1,67–3,16)	1,98 (1,22–3,21)	1,92 (1,64–
	rator de seroconversão (IC 93%)	2,3 (1,0/-3,10)	1,90 (1,22-3,21)	2,25)

^{*} Seroproteção: área de SRH ≥ 25 mm²

Os resultados de MN para os três estudos clínicos apresentados na Tabela acima revelaram uma taxa de seroproteção e uma taxa de seroconversão contra a A/turkey/Turkey/2005 entre 10% (2–27) e 39% (32–46) e entre 10% (2–27) e 36% (29–43), respetivamente. Os resultados de MN deram origem a uma razão da média geométrica (GMR) contra a A/turkey/Turkey/2005 entre 1,59 e 2,95.

Resposta imunitária de reatividade cruzada induzida pela A/turkey/Turkey/1/2005 contra a A/Indonesia/5/2005 e a A/Vietnam/1194/2004

No estudo V87P11 foi detetável alguma resposta imunitária heteróloga contra a A/Indonesia/5/2005 (clado 2.1) após a segunda vacinação, indicando reatividade cruzada da vacina do clado 2.2.1 contra as estirpes do clado 2.1.

^{** &}quot;Seroconversão" foi definida como uma área de SRH ≥ 25 mm² para participantes seronegativos na linha de base (área de SRH no Dia 1 ≤ 4 mm²) ou um aumento significativo (pelo menos 50%) na área de SRH para participantes seropositivos na linha de base (área de SRH no Dia 1 > 4 mm²)

^{** &}quot;Seroconversão" foi definida como uma área de SRH ≥ 25 mm² para participantes seronegativos na linha de base (área de SRH no Dia 1 ≤ 4 mm²) ou um aumento significativo (pelo menos 50%) na área de SRH para participantes seropositivos na linha de base (área de SRH no Dia 1 > 4 mm²)

^{***} GMR de SRH

 $^{^{\}circ}$ medida por ensaio de IH ≥ 40

^{°°} GMR de IH

A taxa de seroproteção*, a taxa de seroconversão** e o fator de seroconversão*** para os anticorpos anti-HA para H5N1 A/Indonesia/5/2005 e A/Vietnam/1194/2004 após a segunda dose em adultos (18–60 anos) e idosos (≥ 61 anos), medidos por ensaios SRH e IH, foram os seguintes:

Anticorpo Anti-HA		V87P11 Adultos (18–60 anos) N=182		V87P11 Idosos (> 61– 89 anos) ^a N=132	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Taxa de seroproteção (IC 95%)*	83 (77–88)	62 (54–69)	61 52–69	45 (37–54)
	Taxa de seroconversão (IC 95%)**	79 (72–85)	60 (53–68)	64 (56–73)	44 (35–53)
	Fator de seroconversão (IC 95%)***	6,24 (5,44–7,16)	4,45 (3,85–5,14)	3,87 (3,31–4,53)	3,03 (2,56–3,58)
		N=	194	N=1	148
IH	Taxa de seroproteção (IC 95%)º	50 (43–57)	47 (40–55)	34 (26–42)	39 (31–48)
	Taxa de seroconversão (IC 95%)º	49 (42–56)	44 (37–51)	32 (25–41)	34 (26–42)
	Fator de seroconversão (IC 95%) ^{oo}	4,71 (3,74–5,93)	4,25 (3,36–5,37)	2,69 (2,18–3,32)	2,8 (2,2–3,55)

- a faixa etária efetiva da população incluída
- * Seroproteção: área de SRH ≥ 25 mm²
- ** "Seroconversão" foi definida como uma área de SRH ≥ 25 mm² para participantes seronegativos na linha de base (área de SRH no Dia 1 ≤ 4 mm²) ou um aumento significativo (pelo menos 50%) na área de SRH para participantes seropositivos na linha de base (área de SRH no Dia 1 > 4 mm²)
- *** GMR de SRH
- ° medida por ensaio de IH ≥ 40
- °° GMR de IH

Os resultados de MN para A/Indonesia/5/2005 revelaram uma taxa de seroproteção de 38% (31–45) em adultos (18–60 anos) e 14% (8–20) em idosos (\geq 61 anos); uma taxa seroconversão de 58% (50–65) em adultos e 30% (23–38) em idosos e, por fim, uma GMR de 4,67 (3,95–5,56) em adultos e 2,19 (1,86–2,58) em idosos.

Os resultados de MN para a A/Vietnam/1194/2004 revelaram uma taxa de seroproteção de 10% (6–16) em adultos (18–60 anos) e 6% (3–11) em idosos (\geq 61 anos); uma taxa de seroconversão de 19% (13–25) em adultos e de 7% (4–13) em idosos e, por fim, uma GMR de 1,86 (1,63–2,12) em adultos e 1,33 (1,17–1,51) em idosos.

Memória imunitária do reforço a longo prazo:

Uma única vacinação com AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) induziu uma resposta serológica elevada e rápida em participantes primo-imunizados 6 a 8 anos antes com duas doses de uma vacina alternativa do H5N diferente, com a mesma formulação de AFLUNOV, mas utilizando a estirpe do H5N3.

Num ensaio clínico de fase I (V87P3), foram administradas 2 doses de reforço de AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) a participantes adultos com idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos primo-imunizados 6 a 8 anos antes com 2 doses da vacina contra H5N3 A/Duck/Singapore/97 com adjuvante MF59. Os resultados de SRH após a primeira dose, que mimetizam a primo-imunização prépandemia mais dose de reforço heteróloga única, revelaram taxas de seroproteção e seroconversão de 100% (74–100) e um aumento de 18 vezes na área de SRH (GMR).

Esquemas de vacinação alternativos:

Num ensaio clínico que avaliou 4 esquemas diferentes de vacinação em 240 participantes dos 18 aos 60 anos de idade, em que a segunda dose foi administrada após 1, 2, 3 ou 6 semanas após a primeira dose de AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004), todos os grupos vacinados após 3 semanas a contar da segunda vacinação atingiram níveis elevados de anticorpos, de acordo com a avaliação por SRH. As taxas de seroproteção de SRH situaram-se entre 86% e 98%, a seroconversão entre 64% e 90% e a GMR entre 2,92 e 4,57. A magnitude da resposta imunitária foi mais baixa no grupo que recebeu a segunda dose 1 semana depois e mais elevada nos grupos com esquemas com intervalo maior.

Indivíduos com condições médicas subjacentes ou doenças imunossupressoras:

A imunogenicidade de AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) em participantes adultos (18 a 60 anos) e idosos (≥ 61 anos) com condições médicas subjacentes (Estudo V87_25) ou doenças imunossupressoras (principalmente indivíduos infetados pelo VIH) (Estudo V87_26) em comparação com adultos (18–60 anos) e idosos (≥ 61 anos) saudáveis foi avaliada em dois ensaios clínicos de fase III controlados e aleatorizados (utilizando-se como comparador uma vacina de subunidades contra a gripe sazonal trivalente inativada com adjuvante MF59 e aprovada para utilização em indivíduos idosos com idade igual ou superior a 65 anos). Nos ensaios V87_25 e V87_26, 96 e 67 participantes, respetivamente, tinham idade superior a 70 anos. Em ambos os ensaios, a imunogenicidade de AFLUNOV foi demonstrada através de ensaios de IH, SRH e MN a seguir à primeira e à segunda dose.

A área geométrica média*, taxa de seroproteção*, taxa de seroconversão* e fator de seroconversão** para o anticorpo anti-HA para H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, medidos por ensaios SRH 21 dias após a segunda dose, foram os seguintes:

	Estudo V87_25				
	Adultos	Adultos	Idosos	Idosos	
	(20–60 anos) ^a	(19–60 anos) ^a	(61–84 anos) ^a	(61–79 anos) ^a	
Anticorpo anti–HA	Condições	Saudáveis	Condições	Saudáveis	
(SRH)	médicas	N=57	médicas	N=57	
,	N=140		N=143		
Área geométrica	31,07	58,02	29,34	27,78	
média (IC 95%)*	(27,43–35,19)	(48,74–69,06)	(26,07–33,01)	(22,57–34,18)	
Taxa de	65,00	89,47	58,74	57,89	
seroproteção (IC	(56,5–72,9)	(78,5–96)	(50,2–66,9)	(44,1-70,9)	
95%)*	(00,0 12,0)	(, 0,0) 0)	(00,2 00,2)	(11,1270,2)	
Taxa de	72,86	98,25	64,34	66,67	
seroconversão (IC	(64,7–80)	(90,6–99,96)	(55,9–72,2)	(52,9–78,6)	
95%)*	(0.,, 00)	(30,0 33,30)	(00,5 12,2)	(62,5 7 6,6)	
Fator de	3,33	6,58	2,37	2,96	
seroconversão (IC	(2,94–3,77)	(5,53–7,83)	(2,10–2,66)	(2,41-3,64)	
95%)**	(2,) : 3,777		(2,10 2,00)	(2,11 3,01)	
		Estudo V87_26			
	Adultos	Adultos	Idosos	Idosos	
	(20–60 anos) ^a	(19–60 anos) ^a	(61–84 anos) ^a	(61–79 anos) ^a	
Anticorpo anti–HA	Imuno-	Saudáveis	Imuno-	Saudáveis	
(SRH)	comprometidos	N=57	comprometidos	N=62	
(SKII)	N=143		N=139		
Área geométrica	26,50	48,58	26,85	23,91	
média (IC 95%)*	(22,49–31,22)	(40,01–58,99)	(23,01–31,33)	(18,89–30,26)	

Taxa de seroproteção (IC 95%)*	60,84 (52,3–68,9)	87,72 (76,3–94,9)	58,99 (50,3–67,3)	53,23 (40,1–66)
Taxa de seroconversão (IC 95%)*	61,54 (53–69,5)	89,47 (78,5–96)	64,75 (56,2–72,7)	56,45 (43,3–69)
Fator de seroconversão (IC 95%)**	3,16 (2,69–3,73)	7,10 (5,85–8,62)	3,15 (2,70–3,68)	2,83 (2,24–3,58)

a faixa etária efetiva da população incluída

Os resultados de IH dos dois estudos clínicos revelaram valores mais baixos do que os notificados em estudos anteriores. As taxas de seroconversão contra a A/turkey/Turkey/1/2005 homóloga situaram-se entre 37,50% e 43,10% em adultos saudáveis e entre 19,18% e 26,47% em adultos com doença imunossupressora ou condições médicas subjacentes, respetivamente. As taxas de seroconversão situaram-se entre 21,43% e 30,65% em participantes idosos saudáveis e entre 24,49% e 27,86% em participantes idosos com doença imunossupressora ou condições médicas subjacentes. Observaram-se tendências semelhantes nas taxas de seroproteção em ambos os estudos.

Os resultados de MN contra a A/turkey/Turkey/1/2005 homóloga indicam uma taxa de seroconversão de 66,67% em adultos saudáveis e entre 33,57% e 54,14% em adultos com doença imunossupressora ou condições médicas subjacentes, respetivamente. As taxas de seroconversão situaram-se entre 24,39% e 29,03% em participantes idosos saudáveis e entre 31,65% e 39,42% em participantes idosos com doença imunossupressora ou condições médicas subjacentes. Observaram-se tendências semelhantes nas taxas de seroproteção em ambos os estudos.

Em ambos os estudos V87_25 e V87_26, os níveis mais baixos de anticorpos (medidos por ensaios IH, SRH e MN) e as taxas de seroproteção reduzidas em participantes adultos e idosos (≥ 61 anos de idade) com condições médicas subjacentes ou doenças imunossupressoras sugerem que AFLUNOV pode não provocar o mesmo nível de proteção contra a estirpe A/H5N1 comparativamente com adultos saudáveis (ver secção 4.4). Estes estudos forneceram dados de imunogenicidade limitados em participantes com algumas condições médicas subjacentes (em particular, compromisso hepático e doença cardiovascular periférica) e doenças imunossupressoras (em particular, indivíduos transplantados e doentes submetidos a tratamento oncológico). Nestes ensaios, também foram medidos níveis mais baixos de anticorpos e taxas de seroproteção reduzidas contra a H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 homóloga em participantes idosos saudáveis, comparativamente com adultos saudáveis, apesar de estudos anteriores terem demonstrado indução de respostas suficientemente imunogénicas contra estirpes de H5N1 (ver acima a informação sobre idosos).

População pediátrica

A imunogenicidade da aH5N1 na população pediátrica foi avaliada nos estudos V87P6 e V87 30.

O estudo V87P6 foi conduzido com AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) em 471 crianças dos 6 meses aos 17 anos de idade. Foram administradas duas doses (7,5 microgramas de HA com 100% do adjuvante MF59, 0,5 ml cada) de AFLUNOV com um intervalo de três semanas e uma terceira dose (7,5 microgramas de HA com 100% do adjuvante MF59, 0,5 ml cada) 12 meses após a primeira dose. Três semanas após a segunda vacinação (dia 43), todos os grupos etários (ou seja, 6 a 35 meses, 3 a 8 anos e 9 a 17 anos) atingiram níveis elevados de anticorpos para a estirpe

^{*} medida por ensaio SRH, seroproteção: área de SRH \geq 25 mm², seroconversão: área de SRH \geq 25 mm² para participantes com uma área de SRH inicial \leq 4 mm² ou um aumento mínimo de 50% da área de SRH para participantes com > 4 mm²

^{**} razões geométricas médias de SRH

(A/Vietnam/1194/2004), tal como avaliado pelos ensaios de SRH e IH, conforme apresentado na tabela abaixo.

		Crianças (6 a 35 meses) N=134	Crianças (3 a 8 anos) N=91	Adolescentes (9 a 17 anos) N=89
	Taxa de seroproteção (IC 95%)* Dia 43	97% (92–99)	97% (91–99)	89% (80–94)
IH	Taxa de seroconversão (IC 95%)** Dia 43	97% (92–99)	97% (91–99)	89% (80–94)
	Fator de seroconversão*** Dia 43 ao Dia 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH	Taxa de seroproteção (IC 95%)° Dia 43	N=133 100% (97–100)	N=91 100% (96–100)	N=90 100% (96–100)
	Taxa de seroconversão (IC 95%)°° Dia 43	98% (95–100)	100% (96–100)	99% (94–100)
	Fator de seroconversão (IC 95%)°°° Dia 43 ao Dia 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

^{*} Seroproteção definida como um título de IH ≥ 1:40

Os resultados de MN contra a A/Vietnam/1194/2004 indicam uma taxa de seroproteção de 99% (IC 95%: 94–100), uma taxa de seroconversão entre 97% (IC 95%: 91–99) e 99% (IC 95%: 96–100) e uma GMR entre 29 (IC 95%: 25–35) e 50 (IC 95%: 44–58).

O estudo V87_30 consistiu num estudo multicêntrico, aleatorizado, com ocultação para o observador para medir a imunogenicidade de seis formulações da H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 e MF59 adjuvante. Neste estudo, 420 participantes pediátricos dos 6 meses aos 8 anos de idade foram divididos em duas coortes etárias: dos 6 aos 35 meses de idade (N=210) e dos 3 aos 8 anos de idade (N=210).

A vacina foi administrada em duas injeções separadas administradas com um intervalo de 3 semanas. Mediram-se os níveis de anticorpos contra a A/turkey/Turkey/1/2005 por ensaio com IH e MN três semanas após a segunda vacinação (Dia 43). A resposta imunológica para a formulação aprovada (7,5 microgramas de HA com 100% do adjuvante MF59, dose de 0,5 ml) e para a formulação do estudo com metade do teor de antigénio (3,75 microgramas de HA com 100% do adjuvante MF59, dose de 0,5 ml) está apresentada abaixo.

^{**} Seroconversão definida como um título não detetável de ≥ 1:40 ou um aumento 4 vezes superior ao título detetável no Dia 1

^{***} Razões da média geométrica de IH

[°] Seroproteção: área de SRH ≥ 25 mm²

^{°°} Seroconversão definida como uma área de SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ para participantes que eram seronegativos no início do estudo (área de SRH no Dia $1 \leq 4 \text{ mm}^2$) ou um aumento significativo (de, pelo menos, 50%) na área de SRH para participantes que eram seropositivos no início do estudo (área de SRH no Dia $1 > 4 \text{ mm}^2$)

^{°°°} Razões da média geométrica de SRH

Formulação		7,5 microgramas de HA/ 100% do adjuvante MF59		3,75 microgramas de HA/ 100% do adjuvante MF59	
Grupos etários		6 a 35 meses	3 a 8 anos	6 a 35 meses	3 a 8 anos
		N=31	N=36	N=36	N=33
IH	Taxa de seroproteção (IC 95%) * Dia 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Taxa de seroconversão (IC 95%) ** Dia 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Fator de seroconversão (IC 95%)*** Dia 43 ao Dia 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% com título ≥ 1:40 (IC 95%) Dia 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Taxa de seroconversão (IC 95%) ** Dia 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Fator de seroconversão (IC 95%)*** Dia 43 ao Dia 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

^{*} Seroproteção definida como um título de IH ≥ 1:40

Informação de estudos não-clínicos

A eficácia contra sobrecarga (*challenge*) com vírus homólogo e heterólogo para as estirpes da vacina foi avaliada no modelo com furões (Estudo 765-N106857). Foram testadas a vacina AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004 clado 1) e uma vacina H5N1 do tipo AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005 clado 2.2.1). Os animais receberam uma ou duas doses da vacina contendo 3,75 ou 7,5 microgramas de antigénio, seguido por sobrecarga intranasal no Dia 42, após a segunda dose de vacina com uma dose letal de vírus A/Vietnam/1203/04.

Todos os animais que receberam 2 doses de AFLUNOV ficaram protegidos e 94% dos animais que receberam uma dose única de AFLUNOV ficaram protegidos. 87% dos animais sobrecarregados com o vírus heterólogo para a estirpe da vacina após 2 doses da vacina ficaram protegidos e 56% dos animais que receberam uma dose única da vacina heteróloga ficaram protegidos.

Num estudo semelhante, a sobrecarga intranasal foi adiada até cerca de 4 meses após a administração da segunda dose da vacina (Estudo 780-N007104). Neste estudo, 100% dos animais ficaram protegidos contra a sobrecarga homóloga e 81% dos animais ficaram protegidos contra a sobrecarga heteróloga. A vacinação protegeu os animais da sobrecarga letal mesmo quando os títulos de anticorpos IH eram baixos ou indetetáveis.

No estudo 673-N106850, AFLUNOV contendo 7,5 microgramas de antigénio (A/Vietnam/1194/2004) foi imunogénica, capaz de conferir proteção total contra a mortalidade e reduzir a difusão do vírus através de lavagens nasais após uma sobrecarga homóloga letal. No estudo CBI-PCS-008, AFLUNOV contendo 7,5 ou 15 microgramas de antigénio (A/Vietnam/1194/2004) foi capaz de reduzir a proporção de animais que disseminaram o vírus, assim como, a quantidade de difusão do vírus após uma sobrecarga homóloga não letal. Os testes sorológicos indicaram que ambas as doses foram imunogénicas e induziram anticorpos com reatividade cruzada contra a estirpe A/turkey/Turkey/1/2005 (Estudo VIV-PCS-001).

^{**} Seroconversão definida como um título não detetável de ≥ 1:40 ou um aumento 4 vezes superior em relação a um título detetável no Dia 1

^{***} Razões da média geométrica dos títulos

A eficácia contra a sobrecarga (*challenge*) também foi testada para a A/Indonesia/5/2005 do vírus heterólogo (Estudo 2810200). Os furões receberam uma ou duas doses da vacina (A/Vietnam/1194/2004). Duas doses da vacina protegeram 92% dos animais e uma dose única da vacina protegeu 50% dos animais contra a sobrecarga com A/Indonesia/5/2005 do vírus. As lesões pulmonares foram reduzidas nos grupos vacinados. A difusão viral e os títulos virais nos pulmões foram também reduzidos, sugerindo que a vacinação pode reduzir o risco de transmissão viral.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos obtidos com AFLUNOV e com a vacina contra a gripe sazonal contendo o adjuvante MF59C.1 não revelam riscos especiais para o ser humano segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, tolerância local, fertilidade das fêmeas e toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento (até ao final do período de aleitamento).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Cloreto de potássio
Fosfato monopotássico
Fosfato dissódico di-hidratado
Cloreto de magnésio hexa-hidratado
Cloreto de cálcio di-hidratado
Água para preparações injetáveis

Para o adjuvante, ver secção 2.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C). Não congelar. Eliminar se a vacina tiver sido congelada. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,5 ml numa seringa pré-cheia (vidro tipo I) com êmbolo/rolha (borracha de bromobutilo).

Embalagens de 1 ou 10 seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Agitar cuidadosamente antes de utilizar.

Após a agitação, o aspeto normal de AFLUNOV é o de uma suspensão branca leitosa.

Inspecionar visualmente a suspensão antes da administração. A vacina deve ser eliminada se apresentar partículas e/ou alteração do aspeto.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Seqirus S.r.l. Via del Pozzo 3/A, S. Martino 53035 Monteriggioni (SI) Itália.

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

EU/1/10/658/001-002

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

Data da primeira autorização: 29 de novembro de 2010

Data da última renovação: 17 de julho de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) 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

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica Seqirus Vaccines Ltd Gaskill Road, Speke, Liverpool L24 9GR Reino Unido

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote Seqirus Netherlands B.V. Paasheuvelweg 28 1105BJ Amsterdam Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

• 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 relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão 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.

Submissão de RPS quando AFLUNOV é utilizado numa pandemia de gripe:

Durante uma situação de pandemia, a frequência anual de submissão dos RPS poderá não será adequada para a monitorização da segurança de uma vacina contra a pandemia em que são esperados níveis elevados de exposição num curto período de tempo. Tal situação requer uma notificação rápida da informação de segurança que possa ter implicações importantes para a relação beneficio-risco numa pandemia. A análise imediata da informação de segurança cumulativa, face à extensão da exposição, será crucial para as decisões regulamentares e para a proteção da população a ser vacinada.

Consequentemente, logo que a pandemia seja declarada e a vacina contra a zoonose seja utilizada, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve submeter mais frequentemente RPS simplificados, com uma periodicidade definida no Plano de Gestão do Risco (PGR).

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

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM 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 que sejam 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 beneficio-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

AFLUNOV suspensão injetável em seringa pré-cheia. Vacina da gripe zoonótica (H5N1) (antigénio de superfície, inativado, com adjuvante)

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

Uma dose de 0,5 ml contém: Antigénios de superfície do vírus da gripe (hemaglutinina e neuraminidase), propagado em ovos de galinha fertilizados de bandos de galinhas saudáveis, da estirpe:

Estirpe do tipo A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (NIBRG-23) (clado 2.2.1) 7,5 microgramas de hemaglutinina

Adjuvante: MF59C.1 emulsão oleosa contendo esqualeno, como fase oleosa, estabilizado com polissorbato 80, trioleato de sorbitano, citrato de sódio e ácido cítrico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio
Cloreto de potássio
Fosfato monopotássico
Fosfato dissódico di-hidratado
Cloreto de magnésio hexa-hidratado
Cloreto de cálcio di-hidratado
Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável.

1 seringa pré-cheia (0,5 ml) 10 seringas pré-cheias (0,5 ml)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para ser administrada por via intramuscular no músculo deltoide.

Advertência: Não injetar por via intravascular ou intradérmica.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Agitar cuidadosamente antes de utilizar.

6.	ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS
Man	ter fora da vista e do alcance das crianças.
7.	OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO
8.	PRAZO DE VALIDADE
EXP	`. .
9.	CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO
Não	servar no frigorífico. congelar. servar 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
Elim	inar de acordo com as exigências locais.
11.	NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
Via	rus S.r.l. del Pozzo 3/A, S. Martino 35 Monteriggioni (SI) a.
12.	NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
	1/10/658/001 1 seringa pré-cheia 1/10/658/002 10 seringas pré-cheias
13.	NÚMERO DO LOTE

CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Lot:

14.

15.	INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO		
1.0	INFORMAÇÃO EM DRAH LE		
16.	INFORMAÇÃO EM BRAILLE		
Foi a	aceite a justificação para não incluir a informação em Braille		
	· · · · ·		
17	IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D		
17.	IDENTIFICADOR UNICO – CODIGO DE BARRAS 2D		
Código de barras 2D com identificador único incluído.			
18.	IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA		
10.	IDENTIFICADOR UNICO – DADOS FARA LETTURA HUMANA		
PC:			
PC:			

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO				
RÓTULO PARA A SERINGA				
1. NO	ME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO			
AFLUNOV injetável Vacina contra a gripe zoonótica H5N1 IM				
2. MO	DDO DE ADMINISTRAÇÃO			
3. PR	AZO DE VALIDADE			
EXP.:				
4. NÚ	MERO DO LOTE			
Lot:				
5. CO	NTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE			
0,5 ml				
6. O U	TROS			
Conservar no frigorífico. Seqirus S.r.l. – Itália				

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: informação para o utilizador

AFLUNOV suspensão injetável em seringa pré-cheia

Vacina contra a gripe zoonótica (H5N1) (antigénio de superficie, inativado, com adjuvante)

Leia com atenção todo este folheto antes da 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.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é AFLUNOV e para que é utilizado

AFLUNOV é uma vacina para ser utilizada em indivíduos com idade igual ou superior a 6 meses, destinando-se a administração no âmbito de surtos de vírus de gripe zoonótica (transmitida por aves) com potencial pandémico, para prevenir a gripe provocada por vírus H5N1 semelhantes à estirpe da vacina indicada na secção 6.

Os vírus da gripe zoonótica por vezes infetam seres humanos e podem provocar doenças que variam entre infeção ligeira das vias respiratórias superiores (febre e tosse) até progressão rápida para pneumonia grave, síndrome de insuficiência respiratória aguda, choque e até morte. As infeções em seres humanos são causadas principalmente pelo contacto com animais infetados, mas não se transmitem facilmente entre pessoas.

O AFLUNOV também se destina a administração quando se prevê uma possível pandemia devido a uma estirpe igual ou semelhante.

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

Tal como com todas as vacinas, AFLUNOV poderá não proteger totalmente todas as pessoas que sejam vacinadas.

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

Não deve receber AFLUNOV:

• se já tiver tido anteriormente uma reação alérgica súbita ameaçadora da vida a qualquer um dos componentes de AFLUNOV (indicados na secção 6) ou a qualquer uma das seguintes substâncias que podem estar presentes em quantidades mínimas (vestigiais): ovo e proteína de galinha, ovalbumina, formaldeído, canamicina e sulfato de neomicina (antibióticos), hidrocortisona ou brometo de cetiltrimetilamónio (CTAB). Os sinais de uma reação alérgica podem incluir erupção cutânea com comichão, dificuldade em respirar e inchaço da face ou

da língua. No entanto, numa situação de pandemia pode ser adequado administrar-lhe a vacina AFLUNOV desde que esteja imediatamente disponível tratamento médico, no caso de aparecer uma reação alérgica.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de receber esta vacina

- se já tiver tido alguma reação alérgica a qualquer um dos componentes contidos na vacina, ao ovo e à proteína de galinha, ovalbumina, formaldeído, canamicina e sulfato de neomicina (antibióticos), hidrocortisona ou brometo de cetiltrimetilamónio (CTAB) (ver secção 6. Outras Informações);
- se tem uma infeção grave com febre (acima de 38 °C). Se isto se aplica a si, então a sua vacinação será provavelmente adiada até que se sinta melhor. Uma pequena infeção, como uma constipação, não deve constituir um problema, mas o seu médico ou enfermeiro devem aconselhá-lo se ainda pode ser vacinado com AFLUNOV;
- se tiver que fazer uma análise ao sangue para pesquisar sinais de infeção por certos vírus. Nas primeiras semanas após a vacinação com AFLUNOV os resultados destas análises podem não ser corretos. Informe o médico que receitou estas análises de que foi vacinado recentemente com AFLUNOV;
- na presença de alterações do sistema imunitário, AFLUNOV pode ser administrado mas pode não ser atingida uma resposta imunitária protetora.

Informe o seu médico ou enfermeiro se tiver um problema hemorrágico (sangramento) ou se faz nódoas negras com facilidade.

Pode ocorrer desmaio após ou mesmo antes de qualquer injeção com agulha. Deste modo, informe o seu médico ou enfermeiro se desmaiou após uma injeção anterior.

AFLUNOV pode não proteger totalmente todas as pessoas que sejam vacinadas, especialmente indivíduos idosos e pessoas com um sistema imunitário enfraquecido, tais como doentes com VIH ou com problemas médicos de longo prazo subjacentes, tais como diabetes, doença pulmonar ou problemas cardíacos. Informe o seu médico se tem um sistema imunitário fraco ou um problema médico de longo prazo subjacente.

Em qualquer um destes casos, INFORME O SEU MÉDICO OU ENFERMEIRO, uma vez que a vacinação pode não ser recomendada ou poderá ser necessário adiá-la.

Outros medicamentos e AFLUNOV

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica ou se tiver recebido recentemente qualquer outra vacina.

Os dados obtidos em adultos revelam que AFLUNOV pode ser administrado na mesma altura que as vacinas contra a gripe sazonal sem adjuvante. Não existem informações sobre a administração de AFLUNOV em conjunto com outras vacinas (não anti-gripe). Se não for possível evitar a administração de AFLUNOV em conjunto com outras vacinas, as vacinas devem ser injetadas em membros diferentes. Nestes casos, deve ter consciência de que os efeitos secundários podem ser mais intensos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou enfermeiro antes de receber esta vacina. O seu médico deve avaliar os beneficios e os potenciais riscos de lhe administrar a vacina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos mencionados na secção 4 "Efeitos secundários possíveis" podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

AFLUNOV contém sódio e potássio.

AFLUNOV contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) e menos do que 1 mmol de potássio (39 mg) por dose de 0,5 ml, ou seja, é praticamente "isento de sódio e potássio".

3. Como é administrado AFLUNOV

O seu médico ou enfermeiro irá administrar a vacina de acordo com as recomendações oficiais. Uma dose (0,5 ml) de vacina será injetada no antebraço (músculo deltoide) ou na parte superior da coxa (dependendo da massa muscular). A vacina nunca deve ser administrada numa veia.

Indivíduos com idade igual ou superior a 6 meses:

Será administrada uma dose de 0,5 ml. Deve ser administrada uma segunda dose de 0,5 ml após um intervalo de, pelo menos, 3 semanas.

A experiência em idosos com idade superior a 70 anos é limitada.

Crianças com menos de 6 meses de idade

Atualmente, a vacinação não é recomendada neste grupo etário.

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

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, AFLUNOV pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico imediatamente ou dirija-se ao serviço de urgência do hospital mais próximo se tiver o seguinte efeito indesejável – poderá precisar de atenção médica urgente ou hospitalização:

• dificuldade ao respirar, tonturas, uma pulsação fraca e rápida e erupção na pele, os quais são sintomas de uma reação anafilática (uma reação alérgica muito grave)

Os efeitos secundários mencionados em seguida apareceram com AFLUNOV em estudos clínicos:

Muito frequentes (afetam mais do que 1 em 10 utilizadores):

- Dor/sensibilidade no local da injeção
- Endurecimento da pele no local da injeção
- Vermelhidão no local da injeção
- Inchaço no local da injeção
- Nódoas negras na pele no local da injeção*
- Dor nos músculos
- Dor de cabeça
- Fadiga

- Sensação geral de mal-estar
- Arrepios
- Sudação*
- Náuseas*
- Alteração dos hábitos alimentares**
- Diarreia
- Vómitos
- Sudação e sudação invulgar**
- Sonolência**
- Irritabilidade**
- Choro invulgar**
- Febre***
- * Comunicado como Frequente nos adultos e idosos
- ** Comunicado apenas em bebés e crianças pequenas dos 6-35 meses de idade
- *** Comunicado como Muito frequente apenas em bebés e crianças dos 6 meses-8 anos de idade. Comunicado como Frequente em adolescentes e adultos dos 9-60 anos de idade e como Pouco frequente nos idosos (com mais de 61 anos)

Frequentes (afetam 1 a 10 em cada 100 utilizadores):

- Dor nas articulações
- Hemorragia no local de injeção
- Perda de apetite

Pouco frequentes (afetam 1 a 10 em cada 1000 utilizadores):

• Urticária (erupção na pele)

Estes efeitos secundários são habitualmente ligeiros e desaparecem em 3 dias sem tratamento. Se persistirem, CONSULTE O SEU MÉDICO.

Efeitos indesejáveis em doentes com problemas médicos de longo prazo subjacentes, tais como diabetes, doença pulmonar ou problemas cardíacos e sistemas imunitários enfraquecidos (imunocomprometidos), tais como doentes com VIH

Náuseas, dores nas articulações, diarreia e perda de apetite foram comunicadas com muita frequência nesta população. Além destes, foram comunicados vómitos com frequência.

Outros efeitos secundários raros observados após utilização de rotina:

Os efeitos secundários abaixo mencionados apareceram nos dias ou semanas após a vacinação com outra vacina chamada Focetria H1N1v, semelhante a AFLUNOV e com o mesmo adjuvante. Estes efeitos secundários podem ocorrer com AFLUNOV.

- Reações cutâneas (na pele) generalizadas incluindo:
 - Comichão
 - Irritação ou inchaço da pele e membranas mucosas
 - Angioedema (inchaço anormal da pele, habitualmente em redor dos olhos, nos lábios, língua, mãos ou pés, devido a reação alérgica)
- Perturbações intestinais, tais como:
 - Dor abdominal
- Tonturas, sonolência
- Alterações neurológicas, tais como:
 - Dor penetrante ou palpitante ao longo de um ou mais nervos
 - Formigueiro
 - Convulsões

- Neurite (uma inflamação dos nervos)
- Síncope ou pré-síncope (desmaio ou sensação de desmaio)
- Gânglios linfáticos inchados, palpitações (batimento cardíaco forte ou irregular), taquicardia (batimento cardíaco mais rápido que o normal), fraqueza, dor nas extremidades, tosse e astenia (fraqueza invulgar)
- Reações alérgicas possivelmente com dificuldade em respirar, sibilos (pieira), inchaço da garganta, ou conduzindo a uma diminuição perigosa da tensão arterial que, se não for tratada, pode levar a choque. Os médicos estão conscientes desta possibilidade e têm disponível tratamento de emergência para utilizar nestes casos.

Adicionalmente, os efeitos secundários abaixo mencionados apareceram nos dias ou semanas após vacinação com vacinas, adjuvantadas e não adjuvantadas, administradas habitualmente todos os anos para prevenir a gripe sazonal. Estes efeitos secundários podem aparecer com AFLUNOV.

- Contagem de plaquetas sanguíneas baixa que pode resultar em hemorragia (sangramento) ou formação de nódoas negras.
- Vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos que pode causar erupção cutânea, dor nas articulações e problemas nos rins).
- Eritema multiforme (um tipo de reação alérgica na pele que aparece como resposta a medicamentos, infeções ou doenças).
- Alterações neurológicas, tais como encefalomielite (inflamação do sistema nervoso central) e um tipo de paralisia chamado síndrome de Guillain-Barré.
- Inchaço, dor e vermelhidão no local da injeção com uma extensão superior a 10 cm e uma duração superior a uma semana (reação do tipo celulite no local da injeção).
- Inchaço extenso do membro injetado com uma duração superior a uma semana.

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar AFLUNOV

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

Não utilize AFLUNOV após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 $^{\circ}$ C – 8 $^{\circ}$ C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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 AFLUNOV

Substância Ativa:

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

Estirpe do tipo A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (NIBRG-23) (clado 2.2.1) 7,5 microgramas** por dose de 0,5 ml

- * propagado em ovos de galinha fertilizados de bandos de galinhas saudáveis
- ** expresso em microgramas de hemaglutinina.

- Adjuvante MF59C.1:

Por 0,5 ml, a vacina contém 9,75 mg de esqualeno, 1,175 mg de polissorbato 80, 1,175 mg de trioleato de sorbitano, 0,66 mg de citrato de sódio e 0,04 mg de ácido cítrico.

- Outros componentes:

Os outros componentes são: cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato monopotássico, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de magnésio hexa-hidratado, cloreto de cálcio di-hidratado e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de AFLUNOV e conteúdo da embalagem

AFLUNOV é uma suspensão injetável numa seringa pré-cheia.

A suspensão tem um aspeto branco leitoso.

É fornecido numa seringa pré-cheia pronta a utilizar, contendo uma dose única de 0,5 ml para ser injetada.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante:

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Seqirus S.r.l. Via del Pozzo 3/A, S. Martino 53035 Monteriggioni (SI) Itália.

Fabricante

Seqirus Netherlands B.V. Paasheuvelweg 28 1105BJ Amsterdam Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

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