

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

Medicamento já não autorizado

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Arepanrix suspensão e emulsão para emulsão injectável  
Vacina contra a pandemia de gripe (H1N1)v (vírião fragmentado, inactivado, com adjuvante)

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Vírus influenza fragmentado inactivado, contendo antigénio\* equivalente a:

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

\* propagado em ovos

\*\* hemaglutinina

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

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

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

Excipientes: a vacina contém 5 microgramas de tiomersal

Lista completa de excipientes: ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão e emulsão para emulsão injectável.

A suspensão é uma suspensão translúcida a esbranquiçada opalescente, que pode sedimentar ligeiramente.

A emulsão é um líquido esbranquiçado homogéneo.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

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

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

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

As recomendações posológicas têm em consideração a informação disponível de:

- Ensaios clínicos que estão a decorrer em indivíduos saudáveis aos quais foi administrada uma única dose de Arepanrix (H1N1)

- Ensaios clínicos em indivíduos saudáveis (incluindo indivíduos idosos) aos quais foram administradas duas doses de uma versão de Arepanrix contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonésia/05/2005 (H5N1).

E também de:

- Ensaios clínicos que estão a decorrer em indivíduos saudáveis aos quais foi administrada uma única dose ou duas doses de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente
- Ensaios clínicos em indivíduos saudáveis aos quais foram administradas duas doses de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H5N1 fabricada através de um processo diferente.

Em algumas faixas etárias existe informação limitada dos ensaios clínicos (adultos com 60-79 anos de idade e crianças com 10-17 anos de idade), informação muito limitada dos ensaios clínicos (adultos com 80 anos de idade e superior, crianças dos 6 meses aos 9 anos de idade) ou nenhuma informação (crianças com menos de 6 meses de idade) com uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H5N1 ou de H1N1v fabricada através de um processo diferente, como descrito nas secções 4.4, 4.8 e 5.1.

#### Adultos com 18-60 anos de idade:

Uma dose de 0,5 ml na data escolhida.

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

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

#### Indivíduos idosos (> 60 anos de idade):

Uma dose de 0,5 ml na data escolhida.

Os dados de imunogenicidade obtidos três semanas após a administração de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente em ensaios clínicos sugerem que uma dose única poderá ser suficiente.

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

#### Crianças e adolescentes com 10-17 anos de idade

Os dados de imunogenicidade obtidos três semanas após a administração de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente em ensaios clínicos sugerem que a posologia pode ser de acordo com a recomendação para os adultos.

#### Crianças dos 6 meses aos 9 anos de idade

Uma dose de 0,25 ml na data escolhida.

Os dados preliminares de imunogenicidade obtidos com uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente num número limitado de crianças com 6-35 meses de idade mostram que existe mais resposta imunitária a uma segunda dose de 0,25 ml administrada após um intervalo de três semanas.

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

#### Crianças com idade inferior aos 6 meses

A vacinação não é actualmente recomendada nesta faixa etária.

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

## Modo de administração

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

### **4.3 Contra-indicações**

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

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

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

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

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

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

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

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

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

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

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

Não existe disponível informação de segurança e de imunogenicidade de ensaios clínicos com Arepanrix ou com uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente em criança com menos de 6 meses. Existe informação disponível limitada de um ensaio clínico com uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente em crianças saudáveis dos 10 aos 17 anos de idade, informação disponível muito limitada com uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente em crianças saudáveis com idades dos 6 aos 35 meses e informação limitada de um estudo com uma versão de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H5N1v fabricada através de um processo diferente em crianças dos 3 aos 9 anos de idade.

Informação muito limitada com uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente em crianças dos 6 aos 35 meses idades (N=51) às quais foram administradas duas doses de 0,25 ml (metade da dose do adulto), com um intervalo de 3 semanas entre as doses, indica um aumento das taxas de reacções no local de injeção e de sintomas gerais (ver

secção 4.8). Em particular, a taxa de febre (temperatura axilar  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) pode aumentar consideravelmente após a segunda dose. Por conseguinte, recomenda-se a monitorização da temperatura e medidas para baixar a febre (tais como, medicamentos antipiréticos conforme clinicamente necessário) em crianças pequenas (por exemplo, até aproximadamente aos 6 anos de idade) após cada vacinação.

Existe disponível informação limitada de ensaios clínicos com uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA derivada de H1N1v fabricada através de um processo diferente em adultos com mais de 60 anos de idade e informação muito limitada em adultos com mais de 80 anos.

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

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

Os dados obtidos com a administração concomitante de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente com a vacina contra a gripe sazonal sem adjuvante (Fluarix, uma vacina de virião fragmentado), em adultos saudáveis com mais de 60 anos de idade, não sugerem qualquer interferência significativa na resposta imunitária à vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v. A resposta imunitária ao Fluarix foi satisfatória. A administração concomitante não foi associada a taxas superiores de reacções locais ou sistémicas, comparativamente à administração da vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v isoladamente.

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

Os dados obtidos com a administração de uma vacina contra a gripe sazonal sem adjuvante (Fluarix, uma vacina de virião fragmentado), três semanas antes da dose de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente, em adultos saudáveis com mais de 60 anos de idade, não sugerem qualquer interferência significativa na resposta imunitária a uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v. Por conseguinte, os dados indicam que Arepanrix pode ser administrado três semanas depois da administração de vacinas contra a gripe sazonal sem adjuvante.

Não existem dados sobre a administração concomitante de Arepanrix com outras vacinas.

Se a administração concomitante com outras vacinas for considerada, a imunização deve ser realizada em membros diferentes. Deve assinalar-se que as reacções adversas podem ser mais intensas.

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

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

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

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

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

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

Arepanrix pode ser administrado na mulher a amamentar.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

- Ensaio clínico

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

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Muito raros ( $< 1/10.000$ )

Os ensaios clínicos avaliaram a incidência das reacções adversas em aproximadamente 4.500 indivíduos com 18 anos de idade e acima que receberam uma versão de Arepanrix contendo 3,75 microgramas de HA derivada de A/Indonésia/5/2005 (H5N1).

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

##### Doenças do sangue e sistema linfático

Pouco frequentes: linfadenopatia

##### Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: insónia

##### Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: cefaleias

Pouco frequentes: tonturas, parastesia

##### Afecções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes: vertigens

##### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: dispneia

##### Doenças gastrointestinais

Frequentes: náuseas, diarreia

Pouco frequentes: dor abdominal, vômitos, dispepsia, desconforto gástrico

##### Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: sudção

Pouco frequentes: prurido, erupções cutâneas

##### Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Muito frequentes: dor nas articulações, dores musculares

Pouco frequentes: dor nas costas, rigidez musculoesquelética, dor no pescoço, espasmos musculares, dor nas extremidades

##### Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: dor no local de injeção, fadiga  
Frequentes: vermelhidão no local da injeção, inchaço no local de injeção, febre, calafrios  
Pouco frequentes: reacções no local da injeção (tais como contusão, endurecimento, prurido, sensação de calor), astenia, dor no peito, mal-estar

Está disponível informação adicional de reactogenicidade proveniente dos ensaios clínicos realizados em indivíduos saudáveis de vários grupos etários, desde os 6 meses de idade em diante, que receberam uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente. A informação disponível é a seguinte:

#### Adultos

Num ensaio clínico que avaliou a reactogenicidade da primeira dose de 0,5 ml de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente em adultos saudáveis com 18-60 anos de idade (N=120) e acima dos 60 anos de idade (N=120), a frequência das reacções adversas foi semelhante entre os grupos etários, excepto a vermelhidão (mais frequente em indivíduos com > 60 anos de idade) e os calafrios e a sudção (mais frequente em indivíduos com 18-60 anos de idade).

Num ensaio clínico que avaliou a reactogenicidade em adultos saudáveis com 18-60 anos de idade que receberam duas doses de 0,5 ml (com um intervalo de 21 dias) de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente, as taxas da maioria dos sintomas gerais solicitados (tais como fadiga, cefaleias, artralgia, calafrios, sudção e febre) foram superiores após a segunda dose, comparativamente com a primeira dose.

#### Crianças com 10-17 anos de idade

Num ensaio clínico que avaliou a reactogenicidade em crianças dos 10 aos 17 anos de idade que receberam duas doses de 0,5 ml (com um intervalo de 21 dias) de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente, não foi observado um aumento da reactogenicidade após a segunda dose, comparativamente com a primeira dose. Os sintomas gastrointestinais e os calafrios foram notificados com taxas superiores, em comparação com as taxas notificadas nos os ensaios clínicos com a vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H5N1 fabricada através de um processo diferente, referidas em cima.

#### Crianças com 3-9 anos de idade

Num ensaio clínico que avaliou a reactogenicidade em crianças dos 3 aos 5 anos e dos 6 aos 9 anos de idade que receberam uma metade da dose (isto é, 0,25 ml) de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente, a frequência das seguintes reacções adversas encontra-se na tabela:

Reacções adversas	3-5 anos	6-9 anos
Dor	60,0%	63,1%
Vermelhidão	26,7%	23,1%
Inchaço	21,7%	23,1%
Calafrios	13,3%	10,8%
Sudção	10,0%	6,2%
Febre >38°C	10,0%	4,6%
Febre >39°C	1,7%	0,0%
Diarreia	5,0%	ND
Sonolência	23,3%	ND
Irritabilidade	20,0%	ND
Perda de apetite	20,0%	ND
Artralgia	ND	15,4%
Mialgia	ND	16,9%

Fatiga	ND	27,7%
Gastrointestinal	ND	13,8%
Cefaleias	ND	21,5%

ND= não disponível

Presentemente não existe informação disponível sobre a reactogenicidade após a segunda metade da dose do adulto (isto é, 0,25 ml) de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente em crianças dos 3 aos 9 anos de idade. Contudo, noutro ensaio clínico que avaliou a reactogenicidade em crianças dos 3 aos 9 anos de idade que receberam duas doses do adulto (isto é, 0,5 ml) (com um intervalo de 21 dias) de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente, verificou-se um aumento das reacções no local da injeção e dos sintomas gerais após a segunda dose, comparativamente com a primeira dose.

#### Crianças com 6-35 meses de idade

Num ensaio clínico que avaliou a reactogenicidade em crianças dos 6 aos 35 meses de idade que receberam duas metades da dose do adulto (isto é, 0,25 ml) (com um intervalo de 21 dias) de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente, verificou-se um aumento de reacções no local de injeção e de sintomas gerais após a segunda dose, em comparação com a primeira dose, particularmente na taxa de febre axilar ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ). A frequência por dose das seguintes reacções adversas encontra-se na tabela:

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

A reactogenicidade foi também avaliada em adultos saudáveis com 18-60 anos de idade que receberam uma primeira dose de 0,5 ml de Arepanrix (H1N1) (N=167) ou que receberam uma primeira dose de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente (N=167). A frequência das reacções adversas foi semelhante entre os dois grupos.

- Farmacovigilância pós-comercialização

#### Vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente

Adicionalmente às reacções adversas notificadas nos ensaios clínicos, as seguintes foram notificadas durante a experiência pós-comercialização com uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente:

##### Doenças do sistema imunitário

Anafilaxia, reacções alérgicas

##### Doenças do sistema nervoso

Convulsões febris

##### Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Angioedema, reacções cutâneas generalizadas, urticária

#### Vacinas trivalentes interpandémicas



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

Raros:

Nevralgia, trombocitopenia transitória.

Muito raros:

Vasculite com compromisso renal transitório.

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

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

## **4.9 Sobredosagem**

Não foram descritos casos de sobredosagem.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: vacinas da gripe, código ATC J07BB02.

Este medicamento foi sujeito a uma “Autorização de Introdução no Mercado Condicionada”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) irá rever qualquer nova informação sobre este medicamento e este RCM será actualizado se necessário.

Um ensaio clínico com Arepanrix (H1N1) forneceu informação limitada de segurança e imunogenicidade obtida até três semanas após a administração de uma única dose de 0,5 ml a adultos saudáveis com 18-60 anos de idade.

Os ensaios clínicos com uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente fornecem actualmente:

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

Os ensaios clínicos com uma versão de Arepanrix contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonésia/05/2005 (H5N1) fornece informação de imunogenicidade e segurança adicional em adultos saudáveis, incluindo indivíduos idosos.

### Resposta imunitária a Arepanrix (H1N1) em adultos com 18-60 anos de idade:

Num ensaio clínico que avaliou a imunogenicidade em indivíduos saudáveis com 18-60 anos de idade que receberam quer Arepanrix (H1N1) (N=167) quer uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente (N=167), a resposta em anti-corpos anti-HA, 21 dias após a primeira dose, foi a seguinte:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária ao tipo A/California/7/2009 (H1N1)v	
	Arepanrix (H1N1) N=164)	Vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente N=164
Taxa de seroprotecção <sup>1</sup>	100%	97,6%
Taxa de seroconversão <sup>2</sup>	97,6%	93,9%
Factor de seroconversão <sup>3</sup>	41,5	32,0

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

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

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

### Resposta imunitária a uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente:

#### **Adultos com 18-60 anos de idade**

Em dois ensaios clínicos (D-Pan H1N1-007 e D-Pan H1N1-008) que avaliaram a imunogenicidade em indivíduos saudáveis com 18-60 anos de idade, a resposta em anticorpos anti-HA foi a seguinte:

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

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

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

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

#### **Indivíduos idosos (>60 anos de idade)**

O ensaio clínico D-Pan H1N1-008 avaliou a imunogenicidade em indivíduos saudáveis (N=120) com idade > 60 anos (estratificados em intervalos dos 61-70, 71-80 e > 80 anos de idade). A resposta em anticorpos anti-HA, 21 dias após a primeira dose, foi a seguinte:

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

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

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

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

### Crianças com 10-17 anos de idade

Dois ensaios clínicos avaliaram a imunogenicidade de uma metade da dose (0,25 ml) e de uma dose completa (0,5 ml) do adulto em crianças saudáveis dos 10 aos 17 anos de. A resposta em anticorpos anti-HA, 21 dias após a primeira, foi a seguinte:

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

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

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

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

### Crianças com 3-9 anos de idade

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

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

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

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

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

#### Crianças com 6-35 meses de idade

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

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

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

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

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

<sup>4</sup> Todos os indivíduos eram seronegativos antes da vacinação

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

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

#### Resposta imunitária a uma versão de Arepanrix contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonésia/05/2005 (H5N1):

Três ensaios clínicos avaliaram a imunogenicidade de uma versão de Arepanrix contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonésia/05/2005 (H5N1) em indivíduos dos 18 anos de idade em diante após um esquema aos 0, 21 dias.

Num estudo de consistência, a resposta em anticorpos anti-hemaglutinina (anti-HA), vinte e um dias e seis meses após a segunda dose, foi a seguinte:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária a A/Indonésia/5/2005			
	18-60 anos		>60 anos	
	Dia 42 N=1.488	Dia 180 N=353	Dia 42 N=479	Dia 180 N=104
Taxa de seroprotecção <sup>1</sup>	91%	62%	76,8%	63,5%
Taxa de seroconversão <sup>2</sup>	91%	62%	76,4%	62,5%
Factor de seroconversão <sup>3</sup>	51,4	7,4	17,2	7,8

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

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

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

Vinte e um dias após a segunda dose, foi obtido um aumento de 4 vezes do valor dos anticorpos neutralizantes séricos contra a A/Indonésia/5/2005 em 94,4% dos indivíduos com 18-60 anos de idade e em 80,4% dos indivíduos acima dos 60 anos de idade.

Num outro ensaio clínico, a resposta em anticorpos anti-hemaglutinina (anti-HA) em indivíduos com 18-64 anos de idade foi a seguinte:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária a A/Indonésia/5/2005		
	Dia 21 N=145	Dia 42 N=145	Dia 180 N=141
Taxa de seroprotecção <sup>1</sup>	42,1%	97,2%	54,6%
Taxa de seroconversão <sup>2</sup>	42,1%	97,2%	54,6%
Factor de seroconversão <sup>3</sup>	4,5	92,9	5,6

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

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

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

Foi obtido um aumento em 4 vezes dos títulos de anticorpos neutralizantes séricos contra a A/Indonesi/05/2005 em 76,6% dos indivíduos ao dia 21, 97,9% ao dia 42 e 91,5% ao dia 180.

Resposta imunitária de reactividade cruzada obtida com uma versão de Arepanrix contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesi/05/2005 (H5N1):

Num estudo de consistência, foi obtido um aumento em 4 vezes dos anticorpos neutralizantes séricos contra a A/Vietnam/1194/2004 ao dia 42 em 65,5% dos indivíduos com 18-60 anos de idade e em 24,1% dos indivíduos acima dos 60 anos de idade.

Num outro ensaio clínico, a resposta anti-HA contra a A/Vietnam/1194/2004 após a administração de uma versão de Arepanrix contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesi/05/2005 (H5N1) foi a seguinte:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004		
	Dia 21 N=145	Dia 42 N=145	Dia 180 N=141
Taxa de seroprotecção <sup>1</sup>	15,2%	64,1%	10,6%
Taxa de seroconversão <sup>2</sup>	13,1%	62,1%	9,2%
Factor de seroconversão <sup>3</sup>	1,9	7,6	1,7

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

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

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

Foi obtido um aumento em 4 vezes dos anticorpos neutralizantes séricos contra a A/Vietnam/1194/2004 em 44,7% dos indivíduos ao dia 21, 53,2% ao dia 42 e 38,3% ao dia 180.

#### Informação dos estudos não-clínicos

A capacidade para induzir protecção contra as estirpes homólogas e heterólogas da vacina foi avaliado em modelos não-clínicos com A/Indonesi/05/2005 (H5N1) usando modelos de sobrecarga (*challenge*) com furões.

- Sobrearga (*challenge*) com uma estirpe H5N1 pandémica homóloga (A/Indonesi/05/05)

Nesta experiência de protecção, os furões (seis furões/grupo) foram imunizados por via intramuscular com a vacina candidata que continha três dosagens diferentes de antígeno H5N1 (7,5, 3,8 e 1,9 µg de HA de antígeno) e adjuvante na dose padrão ou metade da dose de AS03. Os grupos controlo incluíram furões imunizados com o adjuvante isolado e com a vacina sem adjuvante (7,5 microgramas de HA). Os furões imunizados com a vacina contra a gripe H5N1 sem adjuvante não estavam protegidos da morte e mostraram cargas víricas pulmonares e grau de eliminação vírica no tracto respiratório superior semelhantes aos exibidos pelos furões imunizados apenas com o adjuvante isolado. Pelo contrário, a combinação do intervalo de dosagens de antígeno com o adjuvante AS03 permitiu proteger contra a mortalidade e reduzir as cargas víricas pulmonares e a eliminação vírica após a sobrecarga (*challenge*) por via intratraqueal com o vírus H5N1 homólogo do tipo selvagem. As análises serológicas indicam uma correlação directa entre a indução de IH pelas vacinas e os títulos de anticorpos neutralizantes nos animais protegidos, comparativamente aos controlos de antígeno e adjuvante.

- Sobrecarga (*challenge*) com uma estirpe H5N1 pandémica heteróloga (A/HongKong/156/97)

Nesta experiência de protecção, os furões (seis furões/grupo) foram imunizados por via intramuscular com a vacina candidata que continha quatro dosagens diferentes de antígeno H5N1 (3,75, 1,5, 0,6 e 0,24 µg de HA de antígeno) e adjuvante com metade da dose de AS03. Adicionalmente, um grupo de seis furões foi imunizado com a vacina candidata contendo 3,75 µg de H5N1 + a dose completa de AS03 e um grupo de controlo incluiu furões imunizados com a vacina sem adjuvante (3,75 µg de HA). Os resultados deste estudo de sobrecarga (*challenge*) heteróloga indicam 80,7%-100% de protecção com todas as vacinas com adjuvante, comparativamente a 43% de protecção com a vacina sem adjuvante, demonstrando o benefício da adição do adjuvante AS03.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Não aplicável.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não-clínicos obtidos com uma versão de Arepanrix contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonésia/05/2005 (H5N1) não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e aguda, tolerância local, fertilidade das fêmeas, toxicidade embrio-fetal e pós-natal (até ao final do período de aleitamento).

# **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

## **6.1. Lista dos excipientes**

*Frasco para injectáveis da suspensão*

Tiomersal

Cloreto de sódio (NaCl)

Fosfato dissódico (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)

Fosfato monopotássico (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)

Cloreto de potássio (KCl)

Água para preparações injectáveis

*Frascos para injectáveis da emulsão*

Cloreto de sódio (NaCl)

Fosfato dissódico (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)

Fosfato monopotássico (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)

Cloreto de potássio (KCl)

Água para preparações injectáveis

Para adjuvantes, ver secção 2.

## **6.2 Incompatibilidades**

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

## **6.3 Prazo de validade**

12 meses.

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

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C–8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Uma embalagem contém:

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

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

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Arepanrix é constituído por dois recipientes:

Suspensão: frasco para injectáveis multidose contendo o antigénio,

Emulsão: frasco para injectáveis multidose contendo o adjuvante.

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

### Instruções para a reconstituição e administração da vacina:

1. Antes da reconstituição dos dois componentes, a emulsão (adjuvante) e a suspensão (antigénio) devem atingir a temperatura ambiente. Podem ser observados sedimentos esbranquiçados no frasco para injectáveis da suspensão; estes sedimentos fazem parte da aparência física normal da suspensão. A emulsão apresenta uma aparência esbranquiçada.
2. Cada frasco para injectáveis deve ser agitado e inspeccionado visualmente para detecção de qualquer partícula estranha (outra que não os sedimentos brancos descritos anteriormente) e/ou alteração do aspecto físico. Caso se verifique qualquer destas alterações (incluindo a presença de partículas de borracha da tampa), inutilizar a vacina.
3. A vacina é reconstituída retirando todo o conteúdo do frasco para injectáveis que contém o adjuvante através de uma seringa e adicionando-o ao frasco para injectáveis que contém o antigénio.
4. Após adição do adjuvante ao antigénio, a mistura deve ser bem agitada. A vacina reconstituída é uma emulsão esbranquiçada. No caso de outra alteração ser observada, inutilizar a vacina.
5. O volume do frasco para injectáveis de Arepanrix após reconstituição é pelo menos de 5 ml. A vacina deve ser administrada de acordo com as recomendações posológicas (ver secção 4.2).
6. O frasco para injectáveis deve ser agitado antes de cada administração e inspeccionado visualmente para detecção de qualquer partícula estranha e/ou alteração do aspecto físico. Caso se verifique qualquer destas alterações (incluindo a presença de partículas de borracha da tampa), inutilizar a vacina.
7. Cada dose de vacina de 0,5 ml (totalidade da dose) ou de 0,25 ml (metade da dose) é retirada para uma seringa para injeção e administrada por via intramuscular.
8. Após a reconstituição, administrar a vacina em 24 horas. A vacina reconstituída pode ser conservada no frigorífico (2°C-8°C) ou à temperatura ambiente, não ultrapassando 25°C. Se a vacina reconstituída for conservada no frigorífico, deve atingir a temperatura ambiente antes de cada dose ser retirada.

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

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
rue de l'Institut 89



B-1330 Rixensart, Bélgica

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

EU/1/10/624/001

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

Data da primeira autorização 23/03/2010

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

Medicamento já não autorizado

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- C. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS A SEREM CUMPRIDAS PELO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**A FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E  
TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA  
LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância activa de origem biológica

IB Biomedical Corporation of Quebec doing business as  
GlaxoSmithKline Biologicals North America  
2323 du parc Technologique Blvd.  
Saint-Foy, Quebec,  
Canadá G1P 4R8

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 DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO  
IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica.

Arepanrix 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 Arepanrix tiver tido em consideração a estirpe da pandemia declarada oficialmente.

**• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ  
DO MEDICAMENTO**

- O Requerente/Titular da AIM deve acordar com os Estados-Membros as medidas para facilitar a identificação e rastreabilidade da vacina contra a pandemia A/H1N1 administrada a cada doente, para minimizar os erros de medicação e ajudar os indivíduos vacinados e os profissionais de saúde a notificar as reacções adversas. O Titular da AIM deve verificar a possibilidade de confusão da maquete / modelo (*layouts*) com outras vacinas pandémicas distribuídas na UE.
- O Requerente/Titular da AIM deve acordar com os Estados-Membros os mecanismos que permitam que os indivíduos vacinados e os profissionais de saúde tenham acesso permanente à informação actualizada sobre Arepanrix.
- O Requerente/Titular da AIM deve acordar com os Estados-Membros o fornecimento de uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde que deve incluir o seguinte:
  - O modo correcto de preparação da vacina antes da administração.
  - Os acontecimentos adversos a serem prioritários para notificação, isto é, reacções adversas fatais e ameaçadoras da vida, reacções adversas graves não esperadas, e acontecimentos adversos de especial interesse (AESI).
  - Os elementos de informação mínimos a serem transmitidos em notificações de segurança de casos individuais de modo a facilitar a avaliação e a identificação da vacina

administrada a cada indivíduo, incluindo o nome comercial, o fabricante da vacina e o número de lote.

- Como notificar as reacções adversas, caso tenha sido implementado um sistema de notificação específico.

## • OUTRAS CONDIÇÕES

*Libertação oficial do lote:* nos termos do Artigo 114.º da Directiva 2001/83/EC, com as alterações que lhe foram introduzidas, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

### *Sistema de farmacovigilância*

O Titular da AIM deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, como descrito na versão 3.05 (datado de Setembro de 2009) apresentado no Módulo 1.8.1 do pedido de Autorização de Introdução no Mercado, está estabelecido e em funcionamento antes da comercialização do produto e durante o tempo que o produto permaneça comercializado.

Submissão de RPS durante a pandemia da gripe:

Durante a situação de pandemia, a frequência de submissão dos relatórios periódicos de segurança especificada no Artigo 24 do Regulamento (EC) nº 726/2004 não será adequada para monitorização de segurança da vacina contra a pandemia em que são esperados níveis elevados de exposição durante um curto período de tempo. Tal situação requer a rápida notificação da informação de segurança que possa ter grandes implicações na relação benefício-risco numa pandemia. A análise imediata da informação de segurança cumulativa, face à extensa da exposição, será crucial para as decisões regulamentares e para a protecção da população a ser vacinada. O Titular da AIM deve submeter mensalmente os relatórios periódicos de segurança simplificados actualizados com a periodicidade, o formato e conteúdo definidos no "[CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza Vaccine \(EMEA/359381/2009\)](#)", e nas suas actualizações subsequentes.

### *Plano de Gestão de Risco*

O Titular da AIM compromete-se a realizar os estudos e as acções de farmacovigilância adicionais detalhados no Plano de Farmacovigilância, como acordado na versão 4 (datado de Janeiro de 2010) do Plano de Gestão de Risco (PGR) apresentado no Módulo 1.8.2 do pedido de Autorização de Introdução no Mercado e quaisquer actualizações subsequentes do PGR aprovado pelo CHMP.

## C. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS A SEREM CUMPRIDAS PELO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

O Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá executar o programa de estudos abaixo referido dentro dos prazos indicados; os resultados desses estudos estarão na base da reavaliação contínua da relação benefício/risco.

Área	Descrição	Data limite
Qualidade	O Requerente/Titular da AIM compromete-se a não libertar os lotes preparados usando o processo de formulação/enchimento alargado até os dados de validação relevantes terem sido submetidos e aprovados (RR#7Q5)	31-Janeiro-2010
Qualidade	O Requerente/Titular da AIM compromete-se a definir uma diminuição máxima de 20% no conteúdo de HA para a Substância Activa e a rever os dados para o H1N1 quando ficarem disponíveis.	26-Fevereiro-2010

	(Surtem de Q1 RR#13)	
Clínico	<p>O Requerente/Titular da AIM compromete-se a fornecer o relatório abreviado para o seguinte estudo realizado em crianças: Estudo Q-Pan H1N1-003 (6 meses-8 anos, Determinação da dose)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- relatório abreviado após a dose 1 Vaga 1 (dados imunológicos, sintomas solicitados e não solicitados, RA graves)</li> <li>- relatório abreviado após a dose 2 Vaga 2 (dados imunológicos, sintomas solicitados e não solicitados e RA graves)</li> </ul>	<p>05-Março-2010</p> <p>04-Junho-2010</p>
Clínico	<p>O Requerente/Titular da AIM compromete-se a fornecer o relatório abreviado para o seguinte estudo realizado em adultos: Relatório abreviado do Estudo Q-Pan H1N1 após a dose 1 e após a dose 2 (<math>\geq 18</math> anos, Determinação da dose, vacina com adjuvante vs sem)</p>	30-Abril-2010
Clínico	<p>O Requerente/Titular da AIM compromete-se a fornecer o relatório abreviado para o seguinte estudo realizado em adultos: Estudo Q-Pan H1N1-019 (18-60 anos, efeito TIV e administração concomitante)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- relatório abreviado após a dose 3 (dados imunológicos, sintomas solicitados e não solicitados e RA graves)</li> </ul>	04-Junho-2010
Clínico	<p>O Requerente/Titular da AIM compromete-se a fornecer o relatório abreviado para o seguinte estudo realizado em crianças: Estudo Q-Pan H1N1-031 (9-17 anos, Segurança/Imunogenicidade)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- relatório abreviado após a dose 1 e após dose 2 (dados imunológicos, sintomas solicitados e não solicitados e RA graves)</li> </ul>	04-Junho-2010
Clínico	<p>O Requerente/Titular da AIM compromete-se a fornecer o relatório abreviado para o seguinte estudo realizado em crianças: Estudo Q-Pan H1N1-032 (2-5 meses, Segurança/Imunogenicidade)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- relatório abreviado após a dose 1 e após dose 2 (dados imunológicos, sintomas solicitados e não solicitados e RA graves)</li> </ul>	08-Julho-2010 (dependente do recrutamento dos indivíduos e disponibilidade dos dados)
Farmacovigilância	<p>O Titular da AIM irá realizar um estudo de segurança de um coorte prospectivo e de um coorte retrospectivo com Arepanrix, em pelo menos 9.000 doentes, de acordo com o protocolo submetido com o Plano de Gestão do Risco. Os resultados preliminares e finais serão submetidos uma semana após estarem disponíveis.</p>	<p>Calendário descrito no PGR</p> <p><u>Coorte prospectivo:</u> iniciado a 23 Out 2009; Primeiros objetivos (endpoints) disponíveis em Fev 2010</p>

		<u>Coorte retrospectivo</u> : a ser iniciado em Fev2010; Análise preliminar em Abril
Farmacovigilância	O Requerente/Titular da AIM compromete-se a fornecer os resultados de um estudo num registo de gravidez realizado com Arepanrix.	Resultados, incluindo todas as análises preliminares, terão de ser fornecidas no RPS (simplificado)
Farmacovigilância	O Requerente/Titular da AIM compromete-se a realizar o estudo de efectividade com Arepanrix em curso e a submeter os resultados uma semana após estarem disponíveis.	Resultados submetidos 1 semana após estarem disponíveis.  Estudo iniciado em Outubro 2009; Relatório final esperado em Abril 2010
Farmacovigilância	O Requerente/Titular da AIM compromete-se a suportar um Estudo após aprovação em indivíduos imunocomprometidos (adultos com VIH) a ser conduzido pelo PCIRN ( <i>Public Health Agency of Canada - Canadian Institutes of Health Research Influenza Research Network</i> ) e a fornecer o resultado final.	Estado actualizado e resultados disponíveis, incluindo todas as análises preliminares, terão de ser fornecidos no RPS (simplificado)
Farmacovigilância	O Requerente/Titular da AIM compromete-se a estabelecer o mecanismo para investigar imediatamente questões que afectem a relação benefício/risco da vacina  O Titular da AIM deve fornecer um inventário de todas as bases de dados relevantes prontas a ser usadas para investigar imediatamente questões que afectem a relação benefício/risco da vacina. Os detalhes das bases de dados (por ex. fontes dos dados, características dos dados, análises potenciais) necessitam de ser comunicados.	As características e a validade destas fontes serão acordadas com a EMEA em 1 mês após a Decisão da Comissão que aprova a AIM de modo a realizar estudos adicionais para avaliação do risco/benefício emergentes.

Medicamento já não autorizado

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

#### **A. ROTULAGEM**

Medicamento já não autorizado



## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**EMBALAGEM CONTENDO 1 EMBALAGEM DE 50 FRASCOS PARA INJECTÁVEIS DE SUSPENSÃO E 2 EMBALAGENS DE 25 FRASCOS PARA INJECTÁVEIS DE EMULSÃO**

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Arepanrix suspensão e emulsão para emulsão injectável  
Vacina contra a pandemia de gripe (H1N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante)

### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

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

Vírus influenza fragmentado inactivado, contendo antigénio equivalente a:

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

O adjuvante AS03 é composto por esqualeno, DL- $\alpha$ -tocoferol e polissorbato 80

\* hemaglutinina

### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Tiomersal  
Cloreto de sódio (NaCl)  
Fosfato dissódico (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)  
Fosfato monopotássico (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)  
Cloreto de potássio (KCl)  
Água para preparações injectáveis

### 4. FORMA FARMACÉUTICA E CONTEÚDO

Suspensão e emulsão para emulsão injectável

50 frascos para injectáveis: suspensão (antigénio)

50 frascos para injectáveis: emulsão (adjuvante)

O volume após reconstituição de 1 frasco para injectáveis de suspensão (2,5 ml) com 1 frasco para injectáveis 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 DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista 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/1/10/624/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

<b>16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE</b>
----------------------------------

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM DE 50 FRASCOS PARA INJECTÁVEIS DE SUSPENSÃO (ANTIGÉNIO)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Suspensão para emulsão injectável de Arepanrix  
Vacina contra a pandemia de gripe (H1N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante)

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Vírus influenza fragmentado inactivado, contendo antigénio\* equivalente a

3,75 microgramas de hemaglutinina/dose

\*Antigénio: estirpe tipo A/California/7/2009 (H1N1)v (X-179A)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: Tiomersal, cloreto de sódio, fosfato dissódico, fosfato monopotássico, cloreto de potássio, água para preparações injectáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Suspensão injectável de antigénio

50 frascos para injectáveis: suspensão

2,5 ml por frasco para injectáveis

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 DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista 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/1/10/624/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM DE 25 FRASCOS PARA INJECTÁVEIS DE EMULSÃO (ADJUVANTE)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Emulsão para emulsão injectável de Arepanrix

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Conteúdo: adjuvante AS03 composto por esqualeno (10,69 miligramas), DL- $\alpha$ -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 injectáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Emulsão injectável de adjuvante:  
25 frascos para injectáveis: 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 DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista 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/1/10/624/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJECTÁVEIS DE SUSPENSÃO**

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

Suspensão de antigénio para Arepanrix  
Vacina contra a pandemia de gripe  
Estirpe tipo A/California/7/2009 (H1N1)v (X-179A)  
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**

**FRASCOS PARA INJECTÁVEIS DE EMULSÃO**

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

Emulsão de adjuvante para Arepanrix  
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**

Medicamento já não autorizado

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### **Arepanrix suspensão e emulsão para emulsão injectável**

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

**Para informação mais actualizada, por favor consultar na Internet o site da Agência Europeia de Medicamentos (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.**

#### **Leia atentamente este folheto antes de receber esta vacina.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

#### **Neste folheto:**

1. O que é Arepanrix e para que é utilizado
2. Antes de receber Arepanrix
3. Como Arepanrix é administrado
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Arepanrix
6. Outras informações

### **1. O que é Arepanrix e para que é utilizado**

Arepanrix é uma vacina para prevenir a gripe pandémica (gripe).

A gripe pandémica é um tipo de gripe que ocorre de algumas décadas em algumas décadas e que se propaga rapidamente pelo mundo. Os sintomas da gripe pandémica são semelhantes aos da gripe vulgar, mas podem ser mais graves.

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

Como com todas as vacinas, Arepanrix pode não proteger completamente todas as pessoas vacinadas.

### **2. Antes de receber Arepanrix**

#### **Não deve receber Arepanrix:**

- se teve anteriormente uma reacção alérgica súbita ameaçadora da vida a qualquer um dos componentes de Arepanrix (estes estão listados no final deste folheto informativo) ou a qualquer uma das substâncias que possam estar presentes em quantidades mínimas (vestigiais): ovos e proteína de galinha, ovalbumina, formaldeído ou deoxicolato de sódio. Os sinais de uma reacção alérgica podem incluir erupções cutâneas com comichão, dificuldade em respirar e inchaço da face ou da língua. Contudo, numa situação pandémica, pode ser apropriado para si administrar a vacina, garantindo-se que os meios médicos apropriados estão imediatamente disponíveis, em caso de uma reacção alérgica.

Se não tem a certeza, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de receber esta vacina.

## **Tome especial cuidado com Arepanrix**

- se teve alguma reacção alérgica, que não uma reacção alérgica súbita ameaçadora da vida a qualquer um dos componentes da vacina, ao tiomersal, ao ovo e proteína de galinha, ovalbumina, formaldeído, sulfato de gentamicina (antibiótico) ou ao deoxicolato de sódio. (ver secção 6. Outras informações).
- se tem uma infecção grave com temperaturas elevadas (acima de 38°C). Se tal for o caso, a sua vacinação será geralmente adiada até se sentir melhor. Uma infecção ligeira, como uma constipação, não deve constituir um problema, mas o seu médico ou enfermeiro irá aconselhar se ainda pode ser vacinado(a) com Arepanrix.
- se tiver uma resposta imunitária diminuída (como por exemplo, devido a terapia imunossupressora, por exemplo, tratamentos com corticosteróides ou quimioterapia para o cancro).
- se tiver que realizar uma análise ao sangue para pesquisar sinais de infecção por certos vírus. Nas primeiras semanas após a vacinação com Arepanrix, os resultados destas análises podem não ser correctos. Informe o médico que tiver mandado fazer estas análises que foi vacinado(a) recentemente com Arepanrix.

Em qualquer destes casos, **INFORME O SEU MÉDICO OU ENFERMEIRO**, pois a vacinação pode não ser recomendada, ou pode ter que ser adiada.

Se a sua criança receber a vacina, deve estar consciente que os efeitos secundários podem ser mais intensos após a segunda dose, especialmente a temperatura (febre) acima de 38°C. Portanto, após cada dose, recomenda-se vigilância da febre e medidas para baixar a temperatura (tais como dar paracetamol ou outro medicamento para baixar a febre).

Por favor, informe o seu médico ou enfermeiro se tem algum problema de coagulação ou se faz nódoas negras com facilidade.

### **Ao utilizar com outros medicamentos**

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

Arepanrix pode ser administrado ao mesmo tempo que as vacinas contra a gripe sazonal que não contenham um adjuvante.

Os indivíduos que receberam uma vacina contra a gripe sazonal que não contenha um adjuvante podem receber Arepanrix após um intervalo de pelo menos três semanas.

Não existe informação sobre a administração de Arepanrix com outras vacinas nem existe informação sobre a vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente administrada com qualquer outra vacina, excepto com a vacina contra a gripe sazonal que não contenha um adjuvante. No entanto, se isto não puder ser evitado, as vacinas devem ser administradas em membros diferentes. Nestes casos, deve estar consciente que os efeitos secundários poderão ser mais intensos.

### **Gravidez e aleitamento**

Informe o seu médico se está grávida ou pensa estar grávida ou se planeia vir a estar grávida. Deve conversar com o seu médico sobre se Arepanrix lhe deve ser administrado.

A vacina pode ser administrada durante a amamentação.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Alguns efeitos mencionados na secção 4. “Efeitos secundários possíveis” podem afectar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

## **Informações importantes sobre alguns componentes de Arepanrix**

Esta vacina contém tiomersal como conservante, sendo possível a ocorrência de uma reacção alérgica. Informe o seu médico se tem alguma alergia conhecida.

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

### **3. Como Arepanrix é administrado**

O seu médico ou enfermeiro irão administrar a vacina de acordo com as recomendações oficiais.

A vacina será injectada num músculo (normalmente na parte superior do braço).

#### Adultos, incluindo idosos, e crianças dos 10 anos de idade em diante

Irá ser administrada uma dose (0,5 ml) da vacina.

A informação clínica com uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA de H1N1v fabricada através de um processo diferente sugere que uma dose pode ser suficiente.

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

#### Crianças a partir dos 6 meses aos 9 anos de idade

Irá ser administrada uma dose (0,25 ml) da vacina.

Se for administrada uma segunda dose de 0,25 ml, esta irá ser administrada pelo menos três semanas depois da primeira dose.

#### Crianças com idade inferior aos 6 meses

A vacinação não é actualmente recomendada nesta faixa etária.

Quando Arepanrix é administrado como primeira dose, recomenda-se administrar Arepanrix (e não outra vacina contra o H1N1) até completar o esquema de vacinação.

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, Arepanrix pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Após a vacinação podem ocorrer reacções alérgicas que, em casos raros levam ao choque. Os médicos estão conscientes desta possibilidade e existe tratamento de emergência disponível para utilizar nestes casos.

A frequência dos efeitos secundários possíveis listados seguidamente é definida usando a seguinte convenção:

Muito frequentes (afectam mais de 1 utilizador em 10)

Frequentes (afectam de 1 a 10 utilizadores em 100)

Pouco frequentes (afectam de 1 a 10 utilizadores em 1000)

Raros (afectam de 1 a 10 utilizadores em 10000)

Muito raros (afectam menos de 1 utilizador em 10000)

Os efeitos secundários listados seguidamente ocorreram em ensaios clínicos com Arepanrix (H5N1) realizados em adultos, incluindo indivíduos idosos. Nestes ensaios clínicos a maioria dos efeitos secundários foi de natureza ligeira e de curta duração. Os efeitos secundários são geralmente semelhantes aos comunicados com as vacinas contra a gripe sazonal.

Estes efeitos secundários também foram observados com frequências idênticas nos ensaios clínicos realizados em adultos, incluindo indivíduos idosos, e em crianças dos 10 aos 17 anos de idade com

uma vacina semelhante (H1N1), excepto a vermelhidão (pouco frequente nos adultos e frequente nos indivíduos idosos) e a febre (pouco frequente nos adultos e nos indivíduos idosos). Os sintomas gastrointestinais e os arrepios ocorreram numa taxa superior nas crianças com 10-17 anos de idade. Em crianças com 3-9 anos de idade que receberam a primeira metade da dose de adulto de uma vacina semelhante (H1N1), os efeitos secundários foram semelhantes, comparativamente aos efeitos secundários comunicados nos adultos, com a excepção dos arrepios, sudção e sintomas gastrointestinais que foram comunicados com uma taxa superior em crianças dos 3 aos 9 anos de idade. Adicionalmente, em crianças dos 3 aos 5 anos de idade, a sonolência, a irritabilidade e a perda de apetite foram comunicadas muito frequentemente.

**Muito frequentes:**

- Dor no local da injeção
- Dores de cabeça
- Fadiga (cansaço)
- Músculos doridos, dor nas articulações

**Frequentes:**

- Vermelhidão e inchaço no local da injeção
- Febre
- Aumento do suor
- Arrepios
- Diarreia, sensação de má disposição

**Pouco frequentes:**

- Reacções no local da injeção, tais como nódoa negra, nódulo duro, comichão, sensação de calor
- Inchaço das glândulas das axilas
- Tonturas
- Sensação de mal-estar geral
- Fraqueza não habitual
- Má-disposição, dores de estômago, indigestão ácida
- Dificuldade em dormir
- Formigueiro ou dormência das mãos ou pés
- Dificuldade em respirar
- Dor no peito
- Comichão, erupção cutânea
- Dor nas costas e no pescoço, rigidez dos músculos, espasmos musculares, dor nas extremidades como, pernas e mãos

Em crianças com 6-35 meses de idade que receberam uma metade da dose de adulto (0,25ml) de uma vacina semelhante (H1N1), a febre e a irritabilidade ocorreram mais frequentemente em comparação com as crianças com 3-9 anos de idade que receberam uma metade da dose de adulto (0,25ml) de uma vacina semelhante (H5N1).

Em crianças com 6-35 meses de idade que receberam duas doses de 0,25 ml (metade da dose de adulto), os efeitos secundários após a segunda dose foram mais intensos, especialmente a febre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) que ocorreu muito frequentemente.

Estes efeitos secundários geralmente desaparecem em 1-2 dias sem tratamento. Se persistirem, CONSULTE O SEU MÉDICO.

Os efeitos secundários, listados seguidamente, ocorreram durante a experiência de pós-comercialização da vacina uma vacina semelhante (H1N1). Estes efeitos secundários podem ocorrer com Arepanrix.

- Reacções alérgicas que levam a uma diminuição perigosa da pressão sanguínea que, se não for tratada, pode originar choque. Os médicos estão conscientes desta possibilidade e existe tratamento de emergência disponível para utilizar nestes casos
- Reacções cutâneas (da pele) generalizadas, incluindo inchaço da face e urticária
- Ataques convulsivos (convulsões) devido à febre

Os efeitos secundários listados seguidamente ocorreram nos dias ou semanas seguintes à vacinação com as vacinas administradas habitualmente todos os anos para prevenir a gripe. Estes efeitos secundários podem ocorrer com Arepanrix.

#### **Raros**

- Sensação intensa de facadas ou de dor pulsátil ao longo de um ou mais nervos
- Contagem de plaquetas sanguíneas baixa que pode resultar em hemorragia (sangramento) ou nódulos negros

#### **Muito raros**

- Vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos que podem causar erupções cutâneas, dor nas articulações e problemas nos rins)
- Problemas neurológicos, tais como encefalomielite (inflamação do sistema nervoso central), nevrite (inflamação dos nervos) e um tipo de paralisia conhecida como síndrome de Guillain-Barré

Se ocorrer algum destes efeitos secundários, contacte o médico ou enfermeiro imediatamente.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

### **5. Como conservar Arepanrix**

Manter fora do alcance e da vista 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 a reconstituição da vacina:**

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

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

### **6. Outras informações**

#### **Qual a composição de Arepanrix**

- **Substância activa:**

Vírus influenza fragmentado inactivado, contendo antígeno\* equivalente a:

Estirpe tipo A/California/7/2009 (H1N1)v (X-179A)	3,75 microgramas** por dose de 0,5 ml
---	---------------------------------------

\* propagado em ovos

\*\* expresso em microgramas de hemaglutinina

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

- **Adjuvante:**

A vacina contém um “adjuvante” AS03 para estimular uma melhor resposta. Este adjuvante contém esqualeno (10,69 miligramas) DL- $\alpha$ -tocoferol (11,86 miligramas) e polissorbato 80 (4,86 miligramas).

- **Outros componentes:**

Os outros componentes são: tiomersal, cloreto de sódio, fosfato dissódico, fosfato monopotássico, cloreto de potássio, água para preparações injectáveis.

### **Qual o aspecto de Arepanrix e conteúdo da embalagem**

Suspensão e emulsão para emulsão injectável.

A suspensão é uma suspensão translúcida a esbranquiçada opalescente, que pode sedimentar ligeiramente.

A emulsão é um líquido esbranquiçado homogéneo.

Antes da administração, os dois componentes devem ser misturados. A vacina reconstituída é uma emulsão esbranquiçada.

Uma embalagem de Arepanrix é constituída por:

- uma embalagem contendo 50 frascos para injectáveis de 2,5 ml de suspensão (antigénio)
- duas embalagens contendo 25 frascos para injectáveis 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 este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

#### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

#### **Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36-1-2255300

#### **Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
gsk.czmail@gsk.com

#### **Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 69 38 100  
[nlinfo@gsk.com](mailto:nlinfo@gsk.com)



**Deutschland**

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

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: +372 667 6900  
[estonia@gsk.com](mailto:estonia@gsk.com)

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
[es-ci@gsk.com](mailto:es-ci@gsk.com)

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0) 800 00 12 12  
[grippeA@gsk.com](mailto:grippeA@gsk.com)

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: +354-530 3700

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 04 59 21 81 11

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
[lv-epasts@gsk.com](mailto:lv-epasts@gsk.com)

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: +370 5 264 90 00  
[info.lt@gsk.com](mailto:info.lt@gsk.com)

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
[firmapost@gsk.no](mailto:firmapost@gsk.no)

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 1 970 75-0  
[at.info@gsk.com](mailto:at.info@gsk.com)

**Polska**

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

**Portugal**

GlaxoSmithKline, Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
[FL.PT@gsk.com](mailto:FL.PT@gsk.com)

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) SRL  
Tel: + 40 (0)21 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00  
[medical.x.si@gsk.com](mailto:medical.x.si@gsk.com)

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
[recepacia.sk@gsk.com](mailto:recepacia.sk@gsk.com)

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30  
[Finland.tuoteinfo@gsk.com](mailto:Finland.tuoteinfo@gsk.com)

**Sverige**

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

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)808 100 9997  
[customercontactuk@gsk.com](mailto:customercontactuk@gsk.com)

**Este folheto foi aprovado pela última vez em.**

Ao Arepanrix foi dada uma “Autorização de Introdução no Mercado Condicionada”.

Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) irá rever regularmente qualquer nova informação sobre o medicamento e este folheto será actualizado se necessário.

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

---

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

Arepanrix é constituído por dois recipientes:

Suspensão: frasco para injectáveis multidose contendo o antígeno,

Emulsão: frasco para injectáveis multidose contendo o adjuvante.

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

Instruções para a reconstituição e administração da vacina:

1. Antes da reconstituição dos dois componentes, a emulsão (adjuvante) e a suspensão (antígeno) devem atingir a temperatura ambiente. Podem ser observados sedimentos esbranquiçados no frasco para injectáveis da suspensão; estes sedimentos fazem parte da aparência física normal da suspensão. A emulsão apresenta uma aparência esbranquiçada.
2. Cada frasco para injectáveis deve ser agitado e inspeccionado visualmente para detecção de qualquer partícula estranha (outra que não os sedimentos brancos descritos anteriormente) e/ou alteração do aspecto físico. Caso se verifique qualquer destas alterações (incluindo a presença de partículas de borracha da tampa), inutilizar a vacina.
3. A vacina é reconstituída retirando todo o conteúdo do frasco para injectáveis que contém o adjuvante através de uma seringa e adicionando-o ao frasco para injectáveis que contém o antígeno.
4. Após adição do adjuvante ao antígeno, a mistura deve ser bem agitada. A vacina reconstituída é uma emulsão esbranquiçada. No caso de outra alteração ser observada, inutilizar a vacina.
5. O volume do frasco para injectáveis de Arepanrix após reconstituição é pelo menos de 5 ml. A vacina deve ser administrada de acordo com as recomendações posológicas (ver secção 3 “Como Arepanrix é administrado”).
6. O frasco para injectáveis deve ser agitado antes de cada administração e inspeccionado visualmente para detecção de qualquer partícula estranha e/ou alteração do aspecto físico. Caso se verifique qualquer destas alterações (incluindo a presença de partículas de borracha da tampa), inutilizar a vacina.
7. Cada dose de vacina de 0,5 ml (totalidade da dose) ou de 0,25 ml (metade da dose) é retirada para uma seringa para injeção e administrada por via intramuscular.
8. Após a reconstituição, administrar a vacina em 24 horas. A vacina reconstituída pode ser conservada no frigorífico (2°C-8°C) ou à temperatura ambiente, não ultrapassando 25°C. Se a vacina reconstituída for conservada no frigorífico, deve atingir a temperatura ambiente antes de cada dose ser retirada.

A vacina não deve ser administrada por via intravascular.

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