

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Foclivia suspensão injetável em seringa pré-cheia
Vacina da gripe pandémica (H5N1) (antigénio de superfície, inativado, adjuvantado)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	7,5 microgramas**
por dose de 0,5 ml	

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

Adjuvante MF59C.1 contendo:

Esqualeno	9,75 miligramas
Polissorbato 80	1,175 miligramas
Sorbitano, trioleato	1,175 miligramas
Citrato de sódio	0,66 miligramas
Ácido cítrico	0,04 miligramas

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

Foclivia pode conter vestígios de proteínas de ovo e galinha, ovalbumina, sulfato de 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

Profilaxia da gripe numa situação de pandemia oficialmente declarada.
Foclivia deve ser utilizada de acordo com as Orientações Oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Indivíduos com 6 meses de idade ou mais: 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).

População pediátrica

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

Modo de administração

A vacina é administrada por injeção intramuscular, de preferência no aspeto anterolateral da coxa do bebé ou na região do músculo deltoide da parte superior do braço em indivíduos mais velhos.

4.3 Contraindicações

Antecedentes de uma reação anafilática (i.e. com perigo de morte) a qualquer um dos componentes ou a vestígios (ovos, proteínas de galinha, ovalbumina, sulfato de canamicina, sulfato de neomicina, formaldeído, hidrocortisona e brometo de cetiltrimetilamónio) desta vacina.

Contudo, numa situação de pandemia, pode ser apropriado administrar esta vacina a indivíduos com história de anafilaxia, tal como descrito anteriormente, desde que estejam imediatamente disponíveis meios para ressuscitação em caso de necessidade. Ver secção 4.4.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

É necessário ter cuidado ao administrar esta vacina a pessoas com hipersensibilidade conhecida à substância ativa, a quaisquer excipientes mencionados na secção 6.1 e a vestígios (ovos, proteínas de galinha, ovalbumina, sulfato de canamicina, sulfato de neomicina, formaldeído, hidrocortisona e brometo de cetiltrimetilamónio).

Assim como com todas as vacinas injetáveis, deve estar sempre disponível tratamento e supervisão médica apropriada em caso de ocorrer um acontecimento anafilático raro após a administração da vacina.

Se a situação de pandemia permitir, deve adiar-se a imunização nos 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 Foclivia por via subcutânea de administração. Os profissionais de 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).

É possível que não seja desencadeada uma resposta imunitária em todos aqueles que recebem a vacina.

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 suportem a permutabilidade de Foclivia com outras vacinas monovalentes contra o H5N1.

Embora não existam dados relativamente à utilização de Foclivia, foram notificados casos de convulsão com e sem febre em indivíduos vacinados com Focetria, uma vacina H1N1 pandémica com adjuvante MF59.1, semelhante a Foclivia.

A maioria dos casos de convulsão febril ocorreram em indivíduos pediátricos. Alguns casos foram observados em indivíduos com antecedentes de epilepsia. Deve dar-se especial atenção a indivíduos que sofram de epilepsia e o médico deverá informar os indivíduos (ou os pais) acerca da possibilidade de ocorrerem convulsões (ver secção 4.8).

Pode ocorrer síncope (desmaio) após, ou mesmo antes de qualquer vacinação, como uma resposta psicogénica à injeção com agulha. Esta reação pode ser acompanhada por vários sinais neurológicos como, por exemplo, perturbação visual, parestesia e movimentos tónico-clónicos dos membros durante o recobro. É importante aplicar procedimentos destinados a evitar lesões devido a 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

Foclivia 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 Foclivia com outras vacinas que não sejam vacinas contra a gripe sazonal sem adjuvante. Se for considerada a administração conjunta com outra vacina, a imunização deve ser efetuada em membros separados. Ter em atenção que as reações adversas podem intensificar-se.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados limitados de mulheres que engravidaram durante os ensaios clínicos com Foclivia ou outras vacinas pandémicas com o adjuvante MF59C.1 foram insuficientes para informar sobre os riscos associados à vacina na gravidez.

No entanto, estima-se que durante a pandemia de H1N1 de 2009 mais de 90.000 mulheres foram vacinadas durante a gravidez com Focetria (uma vacina H1N1 pandémica semelhante a Foclivia), a qual contém a mesma quantidade de MF59C.1 que Foclivia. Os acontecimentos adversos notificados espontaneamente após a introdução no mercado e um estudo intervencional não sugerem efeitos nocivos, diretos ou indiretos, da exposição a Focetria sobre a gravidez. Adicionalmente, dois amplos estudos observacionais concebidos para avaliar a segurança da exposição a Focetria durante a gravidez não revelaram um aumento nas taxas de diabetes gravídica, pré-eclampsia, aborto, nado-mortos, baixo peso à nascença, prematuridade, morte neonatal e malformação congénita entre as cerca de 10.000 mulheres grávidas vacinadas e as suas crianças, em comparação com os controlos não vacinados.

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

Amamentação

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

Fertilidade

Não existem dados relativos à fertilidade humana. Um estudo em coelhos fêmeas não indicou toxicidade reprodutiva ou do desenvolvimento de Foclivia (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 Foclivia 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 de utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança da vacina H5N1 combinada com o adjuvante MF59C.1 (7,5 ou 15 microgramas de hemaglutinina, HA) contendo a estirpe A/turkey/Turkey/1/2005 ou A/Vietnam/1194/2004 foi avaliada em nove ensaios clínicos em indivíduos saudáveis que envolveram 5 055 adultos, idosos e crianças. Havia 4 041 participantes adultos com idades entre os 18 e os 60 anos e 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.

Os ensaios clínicos efetuados em 383 participantes a receberem a vacina MF59C.1 adjuvantada com uma estirpe de H1N1, H5N3 ou H9N2 demonstraram um perfil de segurança semelhante ao dos ensaios H5N1

Independentemente da dose de antígenos, subtipo de antígeno 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 solicitadas após a segunda vacinação comparativamente com a primeira.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas solicitadas e não solicitadas 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 bebês 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%), vômitos (10%), sudorese (10%) e sudorese invulgar (10%).

As taxas de reações adversas 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$).

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)
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	Náuseas ³ Diarreia ³ Vômitos ³			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Sudorese ³ 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 de injeção ¹ Induração no local da injeção Rubor no local da injeção Equimose no local da injeção ³ Fadiga Calafrios/arrepios Mal-estar Sonolência ¹ Irritabilidade ¹ Choro invulgar ¹ Febre ⁴	Hemorragia no local de injeção		

¹ Notificado apenas em participantes pediátricos dos 6-35 meses

³ Notificado como Frequente nos adultos (18-60 anos) e idosos (≥ 61 anos)

⁴ 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)

A maioria destas reações geralmente desaparece num período de 3 dias, sem tratamento.

Ensaaios 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 H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 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 H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, independentemente da idade ou do estado de saúde: diarreia (até 11,9%), perda de apetite (até 10,9%) e vômitos (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 vômitos comparativamente com os participantes saudáveis (independentemente da idade).

Vigilância após a introdução no mercado

Não existe experiência pós-comercialização com Foclivia.

Além dos acontecimentos adversos listados dos estudos clínicos, foram notificados os seguintes acontecimentos adversos na vigilância pós-comercialização com a H1N1v (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 Foclivia).

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 pós-comercialização 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.

Vasculopatias

Vasculite que pode 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 no 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 benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não foram observados casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacina da gripe, código ATC J07BB02

Eficácia e segurança clínicas

As vacinas para preparação pandémica contêm antigénios da gripe que são diferentes daqueles que se encontram nos vírus da gripe atualmente em circulação. Estes antigénios podem ser considerados antigénios ‘singulares’ e simulam uma situação à qual a população alvo de vacinação nunca foi imunologicamente exposta. Os dados obtidos a partir de uma vacina para preparação pandémica servirão de base a uma estratégia de vacinação com probabilidade de ser utilizada com a vacina pandémica: os dados de eficácia clínica e de segurança obtidos com a vacina para preparação pandémica são relevantes para as vacinas pandémicas.

Resposta imunitária à vacina H5N1 combinada com o adjuvante MF59C.1 contendo a estirpe A/Vietnam/1194/2004 ou A/turkey/Turkey/1/2005.

Adultos (18-60 anos)

Foi efetuado um ensaio clínico de Fase II (V87P1) com a vacina H5N1 com adjuvante MF59C.1 contendo A/Vietnam/1194/2004 em 312 adultos saudáveis. Administraram-se duas doses de vacina contendo 7,5 microgramas de Hemaglutinina (HA)/dose, com três semanas de intervalo a 156 indivíduos. A imunogenicidade foi avaliada em 149 participantes.

Num ensaio clínico de fase III (V87P13), foram selecionados 2.693 participantes adultos e 2.566 receberam duas doses da vacina H5N1 com adjuvante MF59C.1 contendo A/Vietnam/1194/2004 7,5 microgramas de HA/dose, administradas com três semanas de intervalo. A imunogenicidade foi avaliada num subgrupo (N=197) de participantes.

Num terceiro ensaio clínico (V87P11), 194 participantes adultos receberam duas doses da vacina H5N1 com adjuvante MF59C.1 contendo A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 microgramas de HA/dose 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 anticorpos anti-HA contra a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 e contra a H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 nos adultos, medidos por ensaio por Hemólise Radial Simples (SRH) foram os seguintes:

Anticorpo anti-HA (SRH)	Estudo V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2ª dose N = 149	Estudo V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2ª dose N = 197	Estudo V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dias após a 2ª dose 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)

Anticorpo anti-HA (SRH)	Estudo V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2ª dose N=69	Estudo V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2ª dose N=128	-
Estado serológico inicial	< 4 mm ²	≥ 4 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

** 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

Os resultados de Microneutralização (MN) contra a A/Vietnam/1194/2004 (Estudos V87P1 e V87P13) indicam taxas 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 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 por ensaios de Inibição da Hemoaglutinação (IH), SRH e MN. Em comparação com os níveis de anticorpos obtidos no dia 43 após o final dos esquemas de vacinação primária, os níveis de anticorpos no dia 202 foram reduzidos de 1/5 a 1/2 em relação aos seus níveis anteriores.

Idosos (≥ 61 anos)

A taxa de seroproteção*, a taxa de seroconversão** e o fator de seroconversão*** para anticorpos anti-HA contra a vacina H5N1 com adjuvante MF59C.1 (A/Vietnam/1194/2004 e A/turkey/Turkey/1/2005) em indivíduos com idade igual ou superior a 61 anos (número limitado de indivíduos com mais de 70 anos de idade; N=123) medidos pelo ensaio SRH, avaliados em dois estudos clínicos, foram os seguintes:

Anticorpos anti-HA (SRH)	Estudo V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2ª dose N=84 ^a	Estudo V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2ª dose N=210 ^b	Estudo V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dias após a 2ª dose N=132 ^c
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)

Anticorpos anti-HA (SRH)	Estudo V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2ª dose N=66	Estudo V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2ª dose N=143
Estado serológico inicial	$< 4 \text{ mm}^2$	$\geq 4 \text{ mm}^2$
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

* Seroproteção: área de SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Seroconversão foi definida como uma área de SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ para participantes seronegativos na linha de base (área de SRH no Dia 1 $\leq 4 \text{ mm}^2$) ou um aumento significativo (pelo menos 50%) na área de SRH para participantes seropositivos na linha de base (área de SRH no Dia 1 $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR de SRH

Os resultados MN contra a A/Vietnam/1194/2004 (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), respectivamente. Os resultados MN, à semelhança dos resultados SRH, demonstraram uma forte resposta imunitária após o final das séries de vacinação primária numa população de indivíduos 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), respectivamente. 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, avaliada por ensaios de IH, SRH e MN, foi reduzida de 1/2 para 1/5 do seu nível pós-vacinação no dia 202, em comparação com o dia 43 após o final dos esquemas de vacinação primária, conforme avaliado por ensaios de IH, SRH e MN. Até 50% (N=33) dos indivíduos idosos com 62 a 88 anos de idade imunizados com a vacina

H5N1 com adjuvante MF59C.1 contendo A/Vietnam/1194/2004 no ensaio V87P1 estavam seroprotetidos aos seis meses.

Foi administrada uma terceira dose (reforço) da vacina H5N1 combinada com MF59C.1 6 meses após a série de vacinação primária. Os resultados são apresentados para o ensaio SRH.

A taxa de seroproteção*, a taxa de seroconversão** e o fator de seroconversão*** para anticorpos anti-HA contra H5N1 A/Vietnam/1194/2004, medidos pelos ensaios SRH, foram os seguintes:

	Estudo V87P1 Adultos A/Vietnam/1194/2004 reforço após a 2. ^a dose	Estudo V87P2 Adultos A/Vietnam/1194/2004 reforço após a 2. ^a dose	Estudo V87P1 Idosos A/Vietnam/1194/2004 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)
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 $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Seroconversão foi definida como uma área de SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ para participantes seronegativos na linha de base (área de SRH no Dia 1 $\leq 4 \text{ mm}^2$) ou um aumento significativo (pelo menos 50%) na área de SRH para participantes seropositivos na linha de base (área de SRH no Dia 1 $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR de SRH

• Dados de suporte em populações de adultos e idosos

Em dois estudos de determinação da dose, 80 indivíduos receberam uma vacina adjuvantada para preparação pandêmica (H5N3 ou H9N2). Administraram-se duas doses de vacina com a estirpe H5N3 (A/Duck/Singapore/97) com 3 dosagens diferentes (7,5; 15 e 30 microgramas de HA/dose) com três semanas de intervalo.

Testaram-se amostras de soro contra os isolados originais de H5N3 e ainda contra um número de isolados de H5N1.

As respostas serológicas obtidas com o ensaio SRH mostraram que 100% dos indivíduos atingiram seroproteção e 100% obtiveram seroconversão após duas injeções de 7,5 microgramas. Verificou-se também que a vacina adjuvantada induziu a formação de anticorpos que proporcionaram proteção cruzada contra as estirpes de H5N1 isoladas em 2003 e 2004, que exibem algum desvio antigénico em comparação com as estirpes originais.

Administraram-se duas doses de vacina contendo a estirpe H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) com 4 dosagens diferentes (3,75; 7,5; 15 e 30 microgramas de HA/dose) com um intervalo de quatro semanas. As respostas serológicas obtidas com o ensaio de IH mostraram que 92% dos indivíduos atingiram seroproteção e 75% atingiram seroconversão após duas injeções de 7,5 microgramas.

Reatividade cruzada

Resposta imunitária de reatividade cruzada induzida pela H5N1 A/Vietnam/1194/2004 contra a A/turkey/Turkey/1/2005 e a A/Indonésia/5/2005

Adultos (18–60 anos)

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 vacin角度, 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:

	Anticorpo anti-HA	Estudo V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2. ^a dose N=70	Estudo V87P1 2 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2. ^a dose N=60	Estudo V87P3 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2. ^a dose N=30	Estudo V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2. ^a dose N=197
SRH	Taxa de seroproteção (IC 95%)*	70% (58-80)	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Taxa de seroconversão (IC 95%)**	NA†	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Fator de seroconversão (IC 95%***)	NA†	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=69	N=60	N=30	N=197
IH	Taxa de seroproteção (IC 95%)°	36% (25-49)	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Taxa de seroconversão (IC 95%)°	NA†	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Fator de seroconversão (IC 95%)°°	NA†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Seroproteção: área de SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Seroconversão foi definida como uma área de SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ para participantes seronegativos na linha de base (área de SRH no Dia 1 $\leq 4 \text{ mm}^2$) ou um aumento significativo (pelo menos 50%) na área de SRH para participantes seropositivos na linha de base (área de SRH no Dia 1 $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR de SRH

† No V87P1: sem teste na linha de base

° medida por ensaio de IH ≥ 40

°° GMR de IH

Os resultados de MN para os estudos clínicos V87P12, V87P3 e V87P13 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.

Idosos (≥ 61 anos)

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 participantes idosos com idade superior a 61 anos, medidos por ensaios SRH e IH, foram os seguintes:

	Anticorpo anti-HA	Estudo V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2. ^a dose N=37	Estudo V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2. ^a dose N=207
SRH	Taxa de seroproteção (IC 95%)*	57% (39–73)	20% (18–23)
	Taxa de seroconversão (IC 95%)*	NA***	48% (41–55)
	Fator de seroconversão (IC 95%)**	NA***	1,74 (1,57–1,94)
		N=36	N=208
IH	Taxa de seroproteção (IC 95%)°	36% (21–54)	25% (19–32)
	Taxa de seroconversão (IC 95%)°	NA***	19% (14–25)
	Fator de seroconversão (IC 95%)°°	NA***	1,79 (1,56–2,06)

* medido pelo ensaio SRH ≥ 25 mm²

** razões da média geométrica de SRH

° medido pelo ensaio IH ≥ 40

°° razões da média geométrica de IH

*** No V87P1: sem teste na linha de base

Os resultados de MN para os estudos clínicos apresentados na Tabela acima revelaram uma taxa de seroproteção contra a A/turkey/Turkey/2005 entre 11% (3–25) (estudo V87P1) e 30% (24–37) (estudo V87P13) e uma taxa de seroconversão de 25% (19–31) para o estudo V87P13. Os resultados de MN no estudo V87P13 deram origem a uma GMR contra a A/turkey/Turkey/05 de 2,01 (1,78–2,26).

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

No Estudo V87P11 foi detetável alguma resposta imunitária heteróloga contra a A/Indonesiã/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.

A taxa de seroproteção*, a taxa de seroconversão** e o fator de seroconversão*** para os anticorpos anti-HA para H5N1 A/Indonesiã/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/Indonesiã/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesiã/ 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=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

* Seroaproteção: área de SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Seroconversão foi definida como uma área de SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ para participantes seronegativos na linha de base (área de SRH no Dia 1 $\leq 4 \text{ mm}^2$) ou um aumento significativo (pelo menos 50%) na área de SRH para participantes seropositivos na linha de base (área de SRH no Dia 1 $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR de SRH

^o medida por ensaio de IH ≥ 40

^{oo} GMR de IH

Os resultados de MN para A/Indonésia/5/2005 revelaram uma taxa de seroproteção de 38% (31–45) em adultos (18–60 anos) e 14% (8–20) em idosos (≥ 61 anos); uma taxa de 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/Vietnã/1194/2004 revelaram uma taxa de seroproteção de 10% (6–16) em adultos (18–60 anos) e 6% (3–11) em idosos (≥ 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 a vacina H5N1 com adjuvante MF59C.1 contendo A/Vietnã/1194/2004 induziu uma resposta serológica elevada e rápida em participantes primo-imunizados 6 a 8 anos antes com duas doses de uma vacina diferente, com a mesma formulação, mas utilizando a estirpe do H5N3.

Num ensaio clínico de fase I (V87P3), foram administradas 2 doses de reforço de vacina H5N1 com adjuvante MF59C.1 contendo A/Vietnã/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 pré-pandemia 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 da vacina H5N1 com adjuvante MF59C.1 contendo A/Vietnã/1194/2004, todos os grupos vacinados após 3 semanas a contar da 2.^a 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 da vacina H5N1 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 infectados 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 da vacina H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 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 (20–60 anos) ^a	Adultos (19–60 anos) ^a	Idosos (61–84 anos) ^a	Idosos (61–79 anos) ^a
Anticorpo anti-HA (SRH)	Condições médicas N=140	Saudáveis N=57	Condições médicas N=143	Saudáveis N=57
Área geométrica média (IC 95%)*	31,07 (27,43–35,19)	58,02 (48,74–69,06)	29,34 (26,07–33,01)	27,78 (22,57–34,18)
Taxa de seroproteção (IC 95%)*	65,00 (56,5–72,9)	89,47 (78,5–96)	58,74 (50,2–66,9)	57,89 (44,1–70,9)
Taxa de seroconversão (IC 95%)*	72,86 (64,7–80)	98,25 (90,6–99,96)	64,34 (55,9–72,2)	66,67 (52,9–78,6)
Fator de seroconversão (IC 95%)**	3,33 (2,94–3,77)	6,58 (5,53–7,83)	2,37 (2,10–2,66)	2,96 (2,41–3,64)
Estudo V87_26				
	Adultos (20–60 anos) ^a	Adultos (19–60 anos) ^a	Idosos (61–84 anos) ^a	Idosos (61–79 anos) ^a
Anticorpo anti-HA (SRH)	Imuno- comprometidos N=143	Saudáveis N=57	Imuno- comprometidos N=139	Saudáveis N=62
Área geométrica média (IC 95%)*	26,50 (22,49–31,22)	48,58 (40,01–58,99)	26,85 (23,01–31,33)	23,91 (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

* medida por ensaio SRH, seroproteção: área de SRH ≥ 25 mm², seroconversão: área de SRH ≥ 25 mm² para participantes com uma área de SRH inicial ≤ 4 mm² ou um aumento mínimo de 50% da área de SRH para participantes com > 4 mm²

** razões geométricas médias de SRH

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 a vacina H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 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 a vacina H5N1 A/Vietnam/1194/2004 combinada com o adjuvante MF59C.1 em 471 crianças dos 6 meses aos 17 anos de idade. Foram administradas duas doses de 7,5 microgramas com três semanas de intervalo e uma terceira dose 12 meses após a primeira dose. Três semanas após a segunda vacinação (dia 43) todos os grupos etários (ou seja, 6 aos 35 meses, 3 aos 8 anos e 9 aos 17 anos) atingiram níveis elevados de anticorpos contra a estirpe

A/Vietnam/1194/2004, conforme avaliado pelos ensaios SRH e IH conforme apresentado na tabela que se segue.

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

* Sero proteção definida como um título de IH $\geq 1:40$

** Sero conversão definida como um título não detetável para $\geq 1:40$, ou um aumento 4 vezes superior ao título detetável no Dia 1

*** Razões da média geométrica de IH

° Sero proteção: área de SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

°° Sero conversão 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

Os resultados 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 antígeno (3,75 microgramas de HA com 100% do adjuvante MF59, dose de 0,5 ml) está apresentada abaixo.

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 $\geq 1:40$ (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 $\geq 1:40$

** Seroconversão definida como um título não detetável de $\geq 1:40$ ou um aumento 4 vezes superior em relação a um título detetável no Dia 1

*** Razões da média geométrica dos títulos

Resultados de imunogenicidade com Focetria aH1N1v (Estudo V111_03):

A taxa de seroproteção e taxa de seroconversão, medidas pelo ensaio de IH, e o fator de seroconversão, expresso como as razões da média geométrica da IH para anticorpos anti-HA, para H1N1 após a administração de uma e duas doses de 7,5 microgramas de Focetria foram avaliados em 70 crianças e adolescentes (9 aos 17 anos), 60 crianças (3 aos 8 anos), 58 crianças (12 aos 35 meses) e 49 lactentes (6 aos 11 meses). Os critérios de imunogenicidade do CHMP definidos para adultos (18 a 60 anos) foram cumpridos após a primeira dose e após a segunda dose em todos os grupos etários anteriores (tanto na população geral como no grupo seronegativo no início do estudo).

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Foclivia em um ou mais subgrupos da população pediátrica na imunização ativa contra o subtipo H5N1 do vírus A Influenza. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

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

Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento por razões científicas. A Agência Europeia de Medicamentos procederá à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível anualmente sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos obtidos com Foclivia e com a vacina da gripe sazonal contendo adjuvante MF59C.1 não revelam riscos especiais para o ser humano com base em estudos convencionais sobre a toxicidade de dose repetida, tolerância local, fertilidade feminina, e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento (até ao final do período de lactação).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

Adjuvante, ver secção 2.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

1 ano.

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 em seringa pré-cheia (vidro tipo I) com rolha para o êmbolo (borracha de bromo butilo).
Embalagens de 1 e 10 com ou sem agulha. As seringas sem agulha estão providas de um sistema Luer Lock.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Agitar suavemente antes de utilizar.

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

Examine a suspensão visualmente antes de administrar. Se forem detetadas partículas e/ou uma aparência anormal, a vacina deverá ser eliminada.

Se utilizar uma seringa pré-cheia fornecida sem agulha e com sistema Luer Lock, remova a cápsula de fecho, desenroscando-a no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio. Após remoção da cápsula de fecho, adapte uma agulha à seringa, enroscando-a no sentido dos ponteiros do relógio até estar encaixada. Uma vez encaixada a agulha no local, remova a proteção da agulha e administre a vacina.

As vacinas não utilizadas ou os 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/1/09/577/001-002

EU/1/09/577/005-006

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

Data da primeira autorização: 19 de outubro de 2009

Data da última renovação: 27 de junho de 2014

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>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Foclivia suspensão injetável em recipiente multidose
Vacina da gripe pandémica (H5N1) (antigénio de superfície, inativado, adjuvantado)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	7,5 microgramas**
por dose de 0,5 ml	

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

Adjuvante MF59C.1 contendo:

Esqualeno	9,75 miligramas
Polissorbato 80	1,175 miligramas
Sorbitano, trioleato	1,175 miligramas
Citrato de sódio	0,66 miligramas
Ácido cítrico	0,04 miligramas

Excipientes:

Tiomersal	0,05 miligramas
-----------	-----------------

Este é um recipiente multidose. Consultar a secção 6.5 para ver o número de doses por frasco para injetáveis.

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

Foclivia pode conter vestígios de proteínas de ovo e galinha, ovalbumina, sulfato de 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.
Líquido branco leitoso.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Profilaxia da gripe numa situação de pandemia oficialmente declarada.
Foclivia deve ser utilizada de acordo com as Orientações Oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Indivíduos com 6 meses de idade ou mais: 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).

População pediátrica

Os dados em crianças com idades entre os 6 meses e os 17 anos de idade encontram-se descritos na secção 5.1.

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

Modo de administração

A vacina é administrada por injeção intramuscular, de preferência no aspeto anterolateral da coxa do bebé ou na região do músculo deltoide da parte superior do braço em indivíduos mais velhos.

4.3 Contraindicações

Antecedentes de uma reação anafilática (i.e. com perigo de morte) a qualquer um dos componentes ou a vestígios (ovos, proteínas de galinha, ovalbumina, sulfato de canamicina, sulfato de neomicina, formaldeído, hidrocortisona e brometo de cetiltrimetilamónio) desta vacina.

Contudo, numa situação de pandemia, pode ser apropriado administrar esta vacina a indivíduos com história de anafilaxia, tal como descrito anteriormente, desde que estejam imediatamente disponíveis meios para ressuscitação em caso de necessidade. Ver secção 4.4.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

É necessário ter cuidado ao administrar esta vacina a pessoas com hipersensibilidade conhecida à substância ativa, a quaisquer excipientes mencionados na secção 6.1 ao tiomersal e a vestígios (ovos, proteínas de galinha, ovalbumina, sulfato de canamicina, sulfato de neomicina, formaldeído, hidrocortisona e brometo de cetiltrimetilamónio).

Assim como com todas as vacinas injetáveis, deve estar sempre disponível tratamento e supervisão médica apropriada em caso de ocorrer um acontecimento anafilático raro após a administração da vacina.

Se a situação de pandemia permitir, deve adiar-se a imunização nos 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 Foclivia por via subcutânea de administração. Os profissionais de 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).

É possível que não seja desencadeada uma resposta imunitária em todos aqueles que recebem a vacina.

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 suportem a permutabilidade de Foclivia com outras vacinas monovalentes contra o H5N1.

Embora não existam dados relativamente à utilização de Foclivia, foram notificados casos de convulsão com e sem febre em indivíduos vacinados com Focetria, uma vacina H1N1 pandémica com adjuvante MF59.1, semelhante a Foclivia.

A maioria dos casos de convulsão febril ocorreram em indivíduos pediátricos. Alguns casos foram observados em indivíduos com antecedentes de epilepsia. Deve dar-se especial atenção a indivíduos que sofram de epilepsia e o médico deverá informar os indivíduos (ou os pais) acerca da possibilidade de ocorrerem convulsões (ver secção 4.8).

Pode ocorrer síncope (desmaio) após, ou mesmo antes de qualquer vacinação, como uma resposta psicogénica à injeção com agulha. Esta reação pode ser acompanhada por vários sinais neurológicos como, por exemplo, perturbação visual, parestesia e movimentos tónico-clónicos dos membros durante o recobro. É importante aplicar procedimentos destinados a evitar lesões devido a 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

Foclivia 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 Foclivia com outras vacinas que não sejam vacinas contra a gripe sazonal sem adjuvante. Se for considerada a administração conjunta com outra vacina, a imunização deve ser efetuada em membros separados. Ter em atenção que as reações adversas podem intensificar-se.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados limitados de mulheres que engravidaram durante os ensaios clínicos com Foclivia ou outras vacinas pandémicas com o adjuvante MF59C.1 foram insuficientes para informar sobre os riscos associados à vacina na gravidez.

No entanto, estima-se que durante a pandemia de H1N1 de 2009 mais de 90.000 mulheres foram vacinadas durante a gravidez com Focetria (uma vacina H1N1 pandémica semelhante a Foclivia), a qual contém a mesma quantidade de MF59C.1 que Foclivia. Os acontecimentos adversos notificados espontaneamente após a introdução no mercado e um estudo intervencional não sugerem efeitos nocivos, diretos ou indiretos, da exposição a Focetria sobre a gravidez. Adicionalmente, dois amplos estudos observacionais concebidos para avaliar a segurança da exposição a Focetria durante a gravidez

não revelaram um aumento nas taxas de diabetes gravídica, pré-eclampsia, aborto, nado-mortos, baixo peso à nascença, prematuridade, morte neonatal e malformação congénita entre as cerca de 10.000 mulheres grávidas vacinadas e as suas crianças, em comparação com os controlos não vacinados.

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

Amamentação

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

Fertilidade

Não existem dados relativos à fertilidade humana. Um estudo em coelhos fêmeas não indicou toxicidade reprodutiva ou do desenvolvimento de Foclivia (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 Foclivia sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 podem afetar a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança da vacina H5N1 combinada com o adjuvante MF59C.1 (7,5 ou 15 microgramas de hemaglutinina, HA) contendo a estirpe A/turkey/Turkey/1/2005 ou A/Vietnam/1194/2004 foi avaliada em nove ensaios clínicos em indivíduos saudáveis que envolveram 5 055 adultos, idosos e crianças. Havia 4 041 participantes adultos com idades entre os 18 e os 60 anos e 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.

Os ensaios clínicos efetuados em 383 participantes que receberam a vacina MF59C.1 adjuvantada com uma estirpe de H1N1, H5N3 ou H9N2 demonstraram um perfil de segurança semelhante ao dos ensaios com a H5N1.

Independentemente da dose de antígenos, subtipo de antígeno 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 bebês e crianças com 6 a 35 meses de idade foram rubor no local de injeção (62%), irritabilidade (57%), sensibilidade ao toque (55%), choro involuntário (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%), vômitos (10%), sudorese (10%) e sudorese involuntária (10%).

As taxas de reações adversas 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$).

Classes 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	Náuseas ³ Diarreia ³ Vômitos ³			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Sudorese ³ 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 de injeção ¹ Induração no local da injeção Rubor no local da injeção Equimose no local da injeção ³ Fadiga Calafrios/arrepios Mal-estar Sonolência ¹ Irritabilidade ¹ Choro invulgar ¹ Febre ⁴	Hemorragia no local de injeção		

¹ Notificado apenas em participantes pediátricos dos 6-35 meses

³ Notificado como Frequente nos adultos (18-60 anos) e idosos (≥ 61 anos)

⁴ Febre: 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)

A maioria destas reações geralmente desaparece num período de 3 dias, sem tratamento.

Ensaio clínico 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 H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 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 H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, independentemente da idade ou do estado de saúde: diarreia (até 11,9%), perda de apetite (até 10,9%) e vômitos (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 vômitos comparativamente com os participantes saudáveis (independentemente da idade).

Vigilância após a introdução no mercado

Não existe experiência pós-comercialização com Foclivia.

Além dos acontecimentos adversos listados dos estudos clínicos, foram notificados os seguintes acontecimentos adversos na vigilância pós-comercialização com a H1N1v (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 Foclivia).

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 ou 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 pós-comercialização 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.

Vasculopatias

Vasculite que pode 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 no local de injeção (alguns casos de tumefação, dor e rubor com uma extensão superior a 10 cm e uma duração superior a 1 semana).

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Não foram observados casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacina da gripe, código ATC J07BB02

Eficácia e segurança clínicas

As vacinas para preparação pandémica contêm antígenos da gripe que são diferentes daqueles que se encontram nos vírus da gripe atualmente em circulação. Estes antígenos podem ser considerados antígenos 'singulares' e simulam uma situação à qual a população alvo de vacinação nunca foi imunologicamente exposta. Os dados obtidos a partir de uma vacina para preparação pandémica servirão de base a uma estratégia de vacinação com probabilidade de ser utilizada com a vacina pandémica: os dados de eficácia clínica e de segurança obtidos com a vacina para preparação pandémica são relevantes para as vacinas pandémicas.

Resposta imunitária à vacina H5N1 combinada com o adjuvante MD59C.1 contendo a estirpe A/Vietnam/1194/2004 ou A/turkey/Turkey/1/2005.

Adultos (18-60 anos)

Foi efetuado um ensaio clínico de Fase II (V87P1) com a vacina H5N1 com adjuvante MF59C.1 contendo A/Vietnam/1194/2004 em 312 adultos saudáveis. Administraram-se duas doses de vacina contendo 7,5 microgramas de Hemaglutinina (HA)/dose, com três semanas de intervalo a 156 indivíduos. A imunogenicidade foi avaliada em 149 participantes.

Num ensaio clínico de fase III (V87P13), foram selecionados 2.693 participantes adultos e 2.566 receberam duas doses da vacina H5N1 com adjuvante MF59C.1 contendo A/Vietnam/1194/2004 7,5 microgramas de HA/dose, administradas com três semanas de intervalo. A imunogenicidade foi avaliada num subgrupo (N=197) de participantes.

Num terceiro ensaio clínico (V87P11), 194 participantes adultos receberam duas doses da vacina H5N1 com adjuvante MF59C.1 contendo A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 microgramas de HA/dose 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 anticorpos anti-HA contra a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 e contra a H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 nos adultos, medidos por ensaio por Hemólise Radial Simples (SRH) foram os seguintes:

Anticorpo anti-HA (SRH)	Estudo V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2ª dose N = 149	Estudo V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2ª dose N = 197	Estudo V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dias após a 2.ª dose 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)

Anticorpo anti-HA (SRH)	Estudo V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2ª dose N=69	Estudo V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2ª dose N=128	-
Estado serológico inicial	< 4 mm ²	≥ 4 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

** 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

Os resultados de Microneutralização (MN) contra a A/Vietnam/1194/2004 (Estudos V87P1 e V87P13) indicam taxas 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 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 por ensaios de Inibição da Hemoaglutinação (IH), SRH e MN. Em comparação com os níveis de anticorpos obtidos no dia 43 após o final dos esquemas de vacinação primária, os níveis de anticorpos no dia 202 foram reduzidos de 1/5 a 1/2 em relação aos seus níveis anteriores.

Idosos (≥ 61 anos)

A taxa de seroproteção*, a taxa de seroconversão** e o fator de seroconversão*** para anticorpos anti-HA contra a vacina H5N1 com adjuvante MF59C.1 (A/Vietnam/1194/2004 e A/turkey/Turkey/1/2005) em indivíduos com idade igual ou superior a 61 anos (número limitado de indivíduos com mais de 70 anos de idade; N=123) medidos pelo ensaio SRH, avaliados em dois estudos clínicos, foram os seguintes:

Anticorpos anti-HA (SRH)	Estudo V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2ª dose N=84 ^a	Estudo V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2ª dose N=210 ^b	Estudo V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dias após a 2ª dose N=132 ^c
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)

Anticorpos anti-HA (SRH)	Estudo V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2ª dose N=66	Estudo V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2ª dose N=143
Estado serológico inicial	$< 4 \text{ mm}^2$	$\geq 4 \text{ mm}^2$
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

* Seroproteção: área de SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Seroconversão foi definida como uma área de SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ para participantes seronegativos na linha de base (área de SRH no Dia 1 $\leq 4 \text{ mm}^2$) ou um aumento significativo (pelo menos 50%) na área de SRH para participantes seropositivos na linha de base (área de SRH no Dia 1 $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR de SRH

Os resultados MN contra a A/Vietnam/1194/2004 (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), respectivamente. Os resultados MN, à semelhança dos resultados SRH, demonstraram uma forte resposta imunitária após o final das séries de vacinação primária numa população de indivíduos 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), respectivamente. 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, avaliada por ensaios de IH, SRH e MN, foi reduzida de 1/2 para 1/5 do seu nível pós-vacinação no dia 202, em comparação com o dia 43 após o final dos esquemas de vacinação primária, conforme avaliado por ensaios de IH, SRH e MN. Até 50% (N=33) dos indivíduos idosos com 62 a 88 anos de idade imunizados com a vacina

H5N1 com adjuvante MF59C.1 contendo A/Vietnam/1194/2004 no ensaio V87P1 estavam seroprotetidos aos seis meses.

Foi administrada uma terceira dose (reforço) da vacina H5N1 combinada com MF59C.1 6 meses após a série de vacinação primária. Os resultados são apresentados para o ensaio SRH.

A taxa de seroproteção*, a taxa de seroconversão** e o fator de seroconversão*** para anticorpos anti-HA contra H5N1 A/Vietnam/1194/2004, medidos pelos ensaios SRH, foram os seguintes:

	Estudo V87P1 Adultos A/Vietnam/1194/2004 reforço após a 2. ^a dose	Estudo V87P2 Adultos A/Vietnam/1194/2004 reforço após a 2. ^a dose	Estudo V87P1 Idosos A/Vietnam/1194/2004 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)
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 $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Seroconversão foi definida como uma área de SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ para participantes seronegativos na linha de base (área de SRH no Dia 1 $\leq 4 \text{ mm}^2$) ou um aumento significativo (pelo menos 50%) na área de SRH para participantes seropositivos na linha de base (área de SRH no Dia 1 $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR de SRH

• Dados de suporte em populações de adultos e idosos

Em dois estudos de determinação da dose, 80 indivíduos receberam uma vacina adjuvantada para preparação pandémica (H5N3 ou H9N2).

Administraram-se duas doses de vacina com a estirpe H5N3 (A/Duck/Singapore/97) com 3 dosagens diferentes (7,5; 15 e 30 microgramas de HA/dose) com três semanas de intervalo.

Testaram-se amostras de soro contra os isolados originais de H5N3 e ainda contra um número de isolados de H5N1.

As respostas serológicas obtidas com o ensaio SRH mostraram que 100% dos indivíduos atingiram seroproteção e 100% obtiveram seroconversão após duas injeções de 7,5 microgramas. Verificou-se também que a vacina adjuvantada induziu a formação de anticorpos que proporcionaram proteção cruzada contra as estirpes de H5N1 isoladas em 2003 e 2004, que exibem algum desvio antigénico em comparação com as estirpes originais.

Administraram-se duas doses de vacina contendo a estirpe H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) com 4 dosagens diferentes (3,75; 7,5; 15 e 30 microgramas de HA/dose) com um intervalo de quatro semanas. As respostas serológicas obtidas com o ensaio de IH mostraram que 92% dos indivíduos atingiram seroproteção e 75% atingiram seroconversão após duas injeções de 7,5 microgramas.

Reatividade cruzada

Resposta imunitária de reatividade cruzada induzida pela H5N1 A/Vietnam/1194/2004 contra a A/turkey/Turkey/1/2005 e a A/Indonésia/5/2005

Adultos (18–60 anos)

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:

	Anticorpo anti-HA	Estudo V87P1 A/Vietnam/ 1194/2004 21 dias após a 2. ^a dose N=70	Estudo V87P12 A/Vietnam/ 1194/2004 21 dias após a 2. ^a dose N=60	Estudo V87P3 A/Vietnam/ 1194/2004 21 dias após a 2. ^a dose N=30	Estudo V87P13 A/Vietnam/ 1194/2004 21 dias após a 2. ^a dose N=197
SRH	Taxa de seroproteção (IC 95%)*	70% (58-80)	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Taxa de seroconversão (IC 95%)**	NA†	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Fator de seroconversão (IC 95%***)	NA†	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=69	N=60	N=30	N=197
IH	Taxa de seroproteção (IC 95%)°	36% (25-49)	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Taxa de seroconversão (IC 95%)°	NA†	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Fator de seroconversão (IC 95%)°°	NA†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Seroproteção: área de SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Seroconversão foi definida como uma área de SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ para participantes seronegativos na linha de base (área de SRH no Dia 1 $\leq 4 \text{ mm}^2$) ou um aumento significativo (pelo menos 50%) na área de SRH para participantes seropositivos na linha de base (área de SRH no Dia 1 $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR de SRH

† No V87P1: sem teste na linha de base

° medida por ensaio de IH ≥ 40

°° GMR de IH

Os resultados de MN para os estudos clínicos V87P12, V87P3 e V87P13 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.

Idosos (≥ 61 anos)

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 participantes idosos com idade superior a 61 anos, medidos por ensaios SRH e IH, foram os seguintes:

	Anticorpo anti-HA	Estudo V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2. ^a dose N=37	Estudo V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2. ^a dose N=207
SRH	Taxa de seroproteção (IC 95%)*	57% (39–73)	20% (18–23)
	Taxa de seroconversão (IC 95%)*	NA***	48% (41–55)
	Fator de seroconversão (IC 95%)**	NA***	1,74 (1,57–1,94)
		N=36	N=208
IH	Taxa de seroproteção (IC 95%)°	36% (21–54)	25% (19–32)
	Taxa de seroconversão (IC 95%)°	NA***	19% (14–25)
	Fator de seroconversão (IC 95%)°°	NA***	1,79 (1,56–2,06)

* medido pelo ensaio SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** razões da média geométrica de SRH

° medido pelo ensaio IH ≥ 40

°° razões da média geométrica de IH

*** No V87P1: sem teste na linha de base

Os resultados de MN para os estudos clínicos apresentados na Tabela acima revelaram uma taxa de seroproteção contra a A/turkey/Turkey/2005 entre 11% (3–25) (estudo V87P1) e 30% (24–37) (estudo V87P13) e uma taxa de seroconversão de 25% (19–31) para o estudo V87P13. Os resultados de MN no estudo V87P13 deram origem a uma GMR contra a A/turkey/Turkey/05 de 2,01 (1,78–2,26).

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

No Estudo V87P11 foi detetável alguma resposta imunitária heteróloga contra a A/Indonesi/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.

A taxa de seroproteção*, a taxa de seroconversão** e o fator de seroconversão*** para os anticorpos anti-HA para H5N1 A/Indonesi/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/Indonesi/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesi/ 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=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

* Seroaproteção: área de SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Seroconversão foi definida como uma área de SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ para participantes seronegativos na linha de base (área de SRH no Dia 1 $\leq 4 \text{ mm}^2$) ou um aumento significativo (pelo menos 50%) na área de SRH para participantes seropositivos na linha de base (área de SRH no Dia 1 $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR de SRH

^o medida por ensaio de IH ≥ 40

^{oo} GMR de IH

Os resultados de MN para A/Indonésia/5/2005 revelaram uma taxa de seroproteção de 38% (31–45) em adultos (18–60 anos) e 14% (8–20) em idosos (≥ 61 anos); uma taxa de 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 (≥ 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 a vacina H5N1 com adjuvante MF59C.1 contendo 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 diferente, com a mesma formulação, mas utilizando a estirpe do H5N3.

Num ensaio clínico de fase I (V87P3), foram administradas 2 doses de reforço de vacina H5N1 com adjuvante MF59C.1 contendo 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 pré-pandemia 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 da vacina H5N1 com adjuvante MF59C.1 contendo 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 da vacina H5N1 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 infectados 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 da vacina H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 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 (20–60 anos) ^a	Adultos (19–60 anos) ^a	Idosos (61–84 anos) ^a	Idosos (61–79 anos) ^a
Anticorpo anti-HA (SRH)	Condições médicas N=140	Saudáveis N=57	Condições médicas N=143	Saudáveis N=57
Área geométrica média (IC 95%)*	31,07 (27,43–35,19)	58,02 (48,74–69,06)	29,34 (26,07–33,01)	27,78 (22,57–34,18)
Taxa de seroproteção (IC 95%)*	65,00 (56,5–72,9)	89,47 (78,5–96)	58,74 (50,2–66,9)	57,89 (44,1–70,9)
Taxa de seroconversão (IC 95%)*	72,86 (64,7–80)	98,25 (90,6–99,96)	64,34 (55,9–72,2)	66,67 (52,9–78,6)
Fator de seroconversão (IC 95%)**	3,33 (2,94–3,77)	6,58 (5,53–7,83)	2,37 (2,10–2,66)	2,96 (2,41–3,64)
Estudo V87_26				
	Adultos (20–60 anos) ^a	Adultos (19–60 anos) ^a	Idosos (61–84 anos) ^a	Idosos (61–79 anos) ^a
Anticorpo anti-HA (SRH)	Imuno- comprometidos N=143	Saudáveis N=57	Imuno- comprometidos N=139	Saudáveis N=62
Área geométrica média (IC 95%)*	26,50 (22,49–31,22)	48,58 (40,01–58,99)	26,85 (23,01–31,33)	23,91 (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

* medida por ensaio SRH, seroproteção: área de SRH ≥ 25 mm², seroconversão: área de SRH ≥ 25 mm² para participantes com uma área de SRH inicial ≤ 4 mm² ou um aumento mínimo de 50% da área de SRH para participantes com > 4 mm²

** razões geométricas médias de SRH

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 a vacina H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 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 a vacina H5N1 A/Vietnam/1194/2004 combinada com o adjuvante MF59C.1 em 471 crianças dos 6 meses aos 17 anos de idade. Foram administradas duas doses de 7,5 microgramas com três semanas de intervalo e uma terceira dose 12 meses após a primeira dose. Três semanas após a segunda vacinação (dia 43) todos os grupos etários (ou seja, 6 aos 35 meses, 3 aos 8 anos e 9 aos 17 anos) atingiram níveis elevados de anticorpos contra a estirpe

A/Vietnam/1194/2004, conforme avaliado pelos ensaios SRH e IH conforme apresentado na tabela que se segue.

		Crianças (6-35 meses)	Crianças (3-8 anos)	Adolescentes (9-17 anos)
		N=134	N=91	N=89
IH	Taxa de seroproteção (IC 95%)* Dia 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Taxa de seroconversão (IC 95%)** Dia 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Fator de seroconversão (IC 95%*** Dia 43 ao Dia 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Taxa de seroproteção (IC 95%)° Dia 43	100% (97-100)	100% (96-100)	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 $\geq 1:40$

** Seroconversão definida como um título não detetável para $\geq 1:40$, ou um aumento 4 vezes superior ao título detetável no Dia 1

*** Razões da média geométrica de IH

° Seroproteção: área de SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

°° 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

Os resultados 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.

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 $\geq 1:40$ (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 $\geq 1:40$

** Seroconversão definida como um título não detetável de $\geq 1:40$ ou um aumento 4 vezes superior em relação a um título detetável no Dia 1

*** Razões da média geométrica dos títulos

Resultados de imunogenicidade com Focetria aH1N1v (Estudo V111_03):

A taxa de seroproteção e taxa de seroconversão, medidas pelo ensaio de IH, e o fator de seroconversão, expresso como as razões da média geométrica da IH para anticorpos anti-HA, para H1N1 após a administração de uma e duas doses de 7,5 microgramas de Focetria foram avaliados em 70 crianças e adolescentes (9 a 17 anos), 60 crianças (3 a 8 anos), 58 crianças (12 a 35 meses) e 49 lactentes (6 a 11 meses). Os critérios de imunogenicidade do CHMP definidos para adultos (18 a 60 anos) foram cumpridos após a primeira dose e após a segunda dose em todos os grupos etários anteriores (tanto na população geral como no grupo seronegativo no início do estudo).

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Foclivia em um ou mais subgrupos da população pediátrica na imunização ativa contra o subtipo H5N1 do vírus A Influenza. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

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

Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento por razões científicas. A Agência Europeia de Medicamentos procederá à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível anualmente sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos obtidos com Foclivia e com a vacina da gripe sazonal contendo adjuvante MF59C.1 não revelam riscos especiais para o ser humano com base em estudos convencionais sobre a toxicidade de dose repetida, tolerância local, fertilidade feminina, e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento (até ao final do período de lactação).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio,
Cloreto de potássio,
Fosfato de potássio dibásico
Fosfato dissódico di-hidratado,
Cloreto de magnésio hexa-hidratado,
Cloreto de cálcio di-hidratado,
Tiomersal,
Água para preparações injetáveis.

Adjuvante, ver secção 2.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

1 ano.

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

5,0 ml em frasco para injetáveis (vidro tipo I) de 10 doses, com rolha (borracha de halo-butilo).
Embalagens de 10.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Agite sempre o frasco para injetáveis multidose suavemente antes de recolher uma dose (0,5 ml) da vacina para uma seringa. Após a agitação, o aspeto normal de Foclivia é o de uma suspensão branca leitosa.

Examine a suspensão visualmente antes de administrar. Se forem detetadas partículas e/ou uma aparência anormal, a vacina deverá ser eliminada.

Embora Foclivia em frascos multidose contenha um conservante que inibe o desenvolvimento microbiano, a minimização do risco de contaminação do frasco para injetáveis multidose durante a recolha de cada dose é da responsabilidade do utilizador.

Registe a data e hora da primeira recolha de dose no rótulo do frasco.

Entre utilizações, volte a colocar o frasco para injetáveis multidose nas condições de conservação recomendadas, entre 2°C e 8°C. O frasco para injetáveis multidose deve ser usado preferivelmente no período de 24 horas após a primeira recolha.

Estão disponíveis dados que sugerem que os frascos multidose podem ser utilizados durante um período máximo de 72 horas após a primeira recolha, embora estes períodos prolongados de conservação não devam ser a opção preferida.

Qualquer vacina não utilizada 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/1/09/577/004

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

Data da primeira autorização: 19 de outubro de 2009
Data da última renovação: 27 de junho de 2014

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

**A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA
E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road, Speke, Liverpool
L24 9GR
Reino Unido

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

Foclivia só pode ser comercializado quando existir uma declaração oficial de pandemia de gripe por parte da OMS/UE, com a condição de o Titular da Autorização de Introdução no Mercado para Foclivia levar em devida conta a estirpe pandémica oficialmente declarada.

• **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

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.

Fora do período pandémico, a periodicidade e formato normais do RPS serão mantidos, com uma revisão específica dos acontecimentos adversos de interesse especial (AAIE). Deverá incluir dados dos estudos em curso, ou uso efetivo quando aplicável, das estirpes para preparação pandémica.

Durante uma situação de pandemia, os recursos devem ser concentrados numa monitorização atempada e efetiva do perfil de segurança das vacinas da gripe usadas durante a pandemia. Por outro lado, um ciclo anual pode ser demasiado longo para permitir a avaliação de segurança de uma vacina para a qual se preveem elevados níveis de exposição em curto período de tempo. Deste modo, os RPS anuais que caíam dentro do período pandémico serão substituídos por “RPS simplificados” (RPS-S) acompanhados por um resumo da distribuição da vacina.

- Frequência da apresentação:
 - O tempo começa a contar a partir da primeira segunda-feira após o envio do primeiro lote da vacina.
 - O primeiro ponto temporal é 30 dias mais tarde.
 - Apresentação de RPS-S ao relator e membros do CHMP no Dia 45.
 - A avaliação do relatório pelo Relator é distribuída aos membros do CHMP no Dia 50.
 - O relatório do CHMP é distribuído ao fabricante da vacina no Dia 55.
 - A apresentação de relatórios será mensal nos primeiros 6 meses.
 - A periodicidade deverá ser revista pelo DAC e pelo (Co-)Relator a intervalos de 6 meses.

Quando o CHMP tiver concordado que o RPS-S já não é necessário, será apresentado um RPS completo cobrindo o período desde o ponto temporal do último RPS de rotina dentro de um calendário a acordar com o Relator.

- Formato do RPS simplificado:

Só os dados espontaneamente notificados deverão ser incluídos no RPS. O relatório deverá incluir as seguintes Tabelas de dados agregados.

1. Uma revisão de todos os casos espontâneos por país, estratificados segundo o tipo de notificação (confirmado medicamento ou não confirmado medicamento) e gravidade, para o período coberto pelo relatório e cumulativamente.
2. Uma revisão de todas as reações adversas espontâneas por Classes de Sistemas de Órgãos (CSO) e Termo Preferencial (TP), estratificados segundo o tipo de notificação (confirmado medicamento ou não confirmado medicamento) e incluindo o número de notificações fatais, para o período coberto pelo relatório e cumulativamente.
3. Acontecimentos Adversos de Interesse Especial estratificados segundo o tipo de notificação (confirmado medicamento ou não confirmado medicamento). Os AAIE serão definidos como segue:

Neurite	TP “Plexopatia braquial”, “Mononeurite”, “Neurite”, “Amiotrofia neurálgica”, Radiculite braquial”
Convulsões	SMQ estreita “Crises convulsivas generalizadas após a imunização”
Encefalite (encefalomielite)	SMQ estreita “Encefalite não infecciosa”
Vasculite	SMQ estreita “Vasculite”
Síndrome de Guillain-Barré (SGB)	SMQ estreita “Síndrome de Guillain- Barré”
Desmielinização	SMQ estreita “Desmielinização” (como a SGB também está incluída no SMQ, haverá uma sobreposição no número de casos para estas duas categorias)
Paralisia de Bell	TP “Paralisia facial”, “Paresia facial”, “Transtorno do nervo facial”, “Paralisia óculofacial”
Imunotrombocitopenia	TAN Trombocitopenias

4. Reações adversas graves não listadas (CSO, TP) estratificadas segundo o tipo de notificação (confirmado medicamento ou não confirmado medicamento), para o período coberto pelo relatório e cumulativamente.
5. Todas as reações adversas por grupo etário, por CSO e TP, estratificadas segundo o tipo de notificação (confirmado medicamento ou não confirmado medicamento), para o período coberto pelo relatório e cumulativamente.

6. Todas as reações adversas espontâneas (CSO, TP) que ocorram em mulheres grávidas, estratificadas segundo o tipo de notificação (confirmado medicamente ou não confirmado medicamente), para o período coberto pelo relatório e cumulativamente.

Devem ser seguidos os seguintes princípios ao compilar os dados:

- Exceto para a Tabela 1, todas as tabelas serão baseadas no número de reações (apresentadas a nível de TP, ordenadas por CSO e não por número de casos.
- Todas as tabelas serão baseadas em dados genéricos e não específicos de produto¹. Os dados específicos de produto podem ser avaliados durante o tratamento de sinal.
- “Cumulativamente” significa desde o uso da vacina; os eventos não notificados durante o período de interesse não devem ser apresentados nas tabelas.
- Os eventos não confirmados medicamente são todos aqueles que foram introduzidos na base de dados até ao ponto temporal. Os que não foram introduzidos serão notificados no RPS-S seguinte.
- Será prevista no Anexo uma linha a indicar os casos fatais.

Deverá ser fornecido um breve resumo em que se destacam os sinais validados e as áreas de preocupação, levando em conta a informação derivada da Vigilância Aumentada da Segurança (*Enhanced Safety Surveillance - ESS*). No caso de sinais múltiplos, pode ser conferida prioridade ao tratamento de sinais e deverão ser fornecidos calendários adequados para a apresentação de um relatório completo de avaliação de sinais.

Relatório de distribuição da vacina

Para contextualizar o relatório de segurança, deverá ser incluído um resumo da distribuição da vacina apresentando detalhes do número de doses da vacina distribuídos

- i) Nos Estados membros da UE para o período do relatório por número de lote,
- ii) Nos Estados membros da UE cumulativamente e
- iii) No resto do mundo

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 benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

¹ Tendo em conta o pressuposto de que o nome do produto não será indicado numa proporção significativa de casos.

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

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Durante a pandemia, o requerente recolherá dados de segurança e eficácia clínica da vacina pandémica e apresentará esta informação ao CHMP para avaliação	Dependendo de e após a implementação da vacina, quando ocorrer a primeira pandemia
Durante a pandemia, o requerente realizará uma ESS conforme identificado no PGR	Dependendo de e após a implementação da vacina, quando ocorrer a primeira pandemia

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA DE CARTÃO PARA SERINGA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Foclivia suspensão injetável em seringa pré-cheia
Vacina da gripe pandémica (antigénio de superfície, inativado, adjuvantado)

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

Uma dose (0,5 ml) contém: Princípios ativos: Antígenos de superfície do vírus da gripe (hemaglutinina e neuraminidase), propagados em ovos de galinha fertilizados de bandos de galinhas saudáveis e adjuvantados com MF59C.1, da estirpe:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 microgramas de hemaglutinina

Adjuvante: MF59C.1 emulsão de óleo em água contendo esqualeno, como fase oleosa, estabilizada com polissorbato 80 e sorbitano, trioleato em tampão citrato (citrato de sódio, ácido cítrico).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de potássio dibásico, 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 x seringa pré-cheia de dose única (0,5 ml) com agulha
1 x seringa pré-cheia de dose única (0,5 ml) sem agulha
10 x seringas pré-cheias de dose única (0,5 ml) com agulha
10 x seringas pré-cheias de dose única (0,5 ml) sem agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para ser administrado por via intramuscular no músculo deltoide.

Advertência: Não injetar por via intravascular ou intradérmica.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Agitar suavemente antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(ES), SE NECESSÁRIO

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

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

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

EU/1/09/577/001 1 seringa pré-cheia com agulha
EU/1/09/577/002 10 seringas pré-cheias com agulha
EU/1/09/577/005 1 seringa pré-cheia sem agulha
EU/1/09/577/006 10 seringas pré-cheias sem agulha

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

A justificação para não incluir a informação em Braille foi aceite

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC:

SN:

NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE CARTÃO PARA FRASCO PARA INJETÁVEIS DE 10 DOSES****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Foclivia suspensão injetável em recipiente multidose
Vacina da gripe pandêmica (antígeno de superfície, inativado, adjuvantado)

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

Uma dose (0,5 ml) contém: Princípios ativos: Antígenos de superfície do vírus da gripe (hemaglutinina e neuraminidase), propagados em ovos de galinha fertilizados de bandos de galinhas saudáveis e adjuvantados com MF59C.1, da estirpe:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 microgramas de hemaglutinina

Adjuvante: MF59C.1 emulsão de óleo em água contendo esqualeno, como fase oleosa, estabilizada com polissorbato 80 e sorbitano, trioleato em tampão citrato (citrato de sódio, ácido cítrico).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de potássio dibásico, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de magnésio hexa-hidratado, cloreto de cálcio di-hidratado, tiomersal, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável.

Frasco para injetáveis
10 x 10 doses
1 dose (0,5 ml)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para ser administrado por via intramuscular no músculo deltoide.

Advertência: Não injetar por via intravascular ou intradérmica.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Agitar suavemente antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(ES), SE NECESSÁRIO

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

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

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

EU/1/09/577/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

A justificação para não incluir a informação em Braille foi aceite

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC:

SN:

NN:

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

RÓTULO PARA SERINGA

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

Foclivia injetável
Vacina da gripe pandémica (antigénio de superfície, inativado, adjuvantado)
Injeção i.m. no músculo deltoide

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Agitar suavemente antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose (0,5 ml)

6. OUTRAS

Seqirus S.r.l. - Itália
Conservar no frigorífico.

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

RÓTULO PARA FRASCO PARA INJETÁVEIS DE 10 DOSES

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

Foclivia injetável
Vacina da gripe pandémica (antigénio de superfície, inativado, adjuvantado)
Injeção i.m. no músculo deltoide

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Agitar suavemente antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Frasco para injetáveis de 5 ml contendo 10 doses (0,5 ml/dose)

6. OUTRAS

Seqirus S.r.l. - Itália
Conservar no frigorífico.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Foclivia suspensão injetável em seringa pré-cheia

Vacina da gripe pandémica (H5N1) (antigénio de superfície, inativado, adjuvantado)

Leia com atenção este folheto antes de receber esta 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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Foclivia e para que é utilizado

Foclivia é uma vacina concebida para ser administrada para prevenir a gripe numa pandemia oficialmente declarada.

A gripe pandémica é um tipo de gripe que ocorre periodicamente, com intervalos que variam entre menos de 10 anos a várias décadas. Este tipo de gripe alastra-se rapidamente por todo o mundo. Os sinais de gripe pandémica são semelhantes aos observados na gripe normal, mas podem ser mais graves.

Destina-se a ser utilizada para prevenir a gripe causada pelo tipo H5N1 do vírus.

Quando uma pessoa recebe a vacina, as defesas naturais do organismo (o sistema imunitário) produzem proteções próprias (anticorpos) contra a doença. Nenhum dos ingredientes na vacina tem a capacidade de provocar a gripe.

Tal como acontece com todas as vacinas, Foclivia pode não proteger totalmente as pessoas vacinadas.

2. O que precisa de saber antes de tomar Foclivia

Não deve receber Foclivia:

- se teve uma reação alérgica grave (i.e. com perigo de morte) a qualquer componente de Foclivia,
- se tem alergia (hipersensibilidade) a vacinas da gripe ou a qualquer outro componente de Foclivia,
- se tem alergia a ovos, proteínas de galinha, ovalbumina,
- se tem alergia a sulfato de canamicina e sulfato de neomicina (antibióticos), hidrocortisona, formaldeído, brometo de cetiltrimetilamónio.
- Os sinais de reação alérgica podem incluir erupções cutâneas com comichão, falta de ar e inchaço na cara ou língua.
- No entanto, numa situação de pandemia, poderá ainda assim receber a vacina apenas se estiver disponível tratamento médico imediato em caso de reação alérgica.

Advertências e precauções

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

- se estiver febril,
- se tiver uma doença ou infeção,
- se estiver a fazer terapêutica imunossupressora, por ex., tratamento com corticosteroides ou quimioterapia para o cancro, ou se tem uma afeção que o torna propenso a infeções (situações de imunodeficiência).

Informe o seu médico ou enfermeiro se tiver um problema de coagulação do sangue ou se faz nódoas negras com facilidade.

O médico deverá informá-lo acerca da possibilidade de convulsões, sobretudo se tiver antecedentes de epilepsia.

Podem ocorrer desmaios após ou mesmo antes da injeção por agulha. Por este motivo, informe o seu médico ou enfermeiro se já tiver desmaiado durante uma injeção anterior.

Foclivia 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**, pois a vacinação pode não ser recomendada ou pode ter de ser atrasada.

Outros medicamentos e Foclivia

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.

Foclivia pode ser administrado ao mesmo tempo que outras vacinas para a gripe sazonal não-adjuntadas convencionais. Não existem informações sobre a administração de Foclivia em conjunto com outras vacinas (não anti-gripe). Se não for possível evitar a administração de Foclivia em conjunto com outras vacinas, as vacinas devem ser injetadas em membros diferentes. Nestes casos, deve ter consciência de que os efeitos indesejáveis 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 tomar esta vacina. O seu médico deve avaliar os benefícios e potenciais riscos da vacina para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos indesejáveis indicados na Secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis” podem afetar a capacidade de condução ou de utilização de ferramentas ou máquinas.

Foclivia contém sódio e potássio

Foclivia contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) e menos de 1 mmol de potássio (39 mg) por dose, sendo essencialmente isenta de sódio e de potássio.

3. Como Foclivia é administrado

O seu médico ou enfermeiro administra 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).

Deve administrar-se uma segunda dose da vacina após um intervalo de, pelo menos, 3 semanas.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como os demais medicamentos, Foclivia pode causar efeitos indesejáveis, no entanto estes não se manifestam 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 indesejáveis mencionados em seguida apareceram com Foclivia em estudos clínicos:

Efeitos indesejáveis ligeiros

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
- Nódos negros na pele no local da injeção*
- Dor nos músculos
- Dor de cabeça
- Fadiga
- Sensação de mal-estar geral
- Calafrios
- Sudação*
- Náuseas*
- Alteração dos hábitos alimentares**
- Diarreia
- Vômitos
- 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 indesejáveis, habitualmente ligeiros, 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 vômitos com frequência.

Outros efeitos indesejáveis raros observados após utilização de rotina:

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

- Reações cutâneas (na pele) generalizadas incluindo:
 - Comichão
 - Irritação ou inchaço da pele e membranas mucosas
 - Angioedema (inchaço anormal da pele, geralmente em torno dos olhos, lábios, língua, mãos ou pés, devido a uma 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 indesejáveis 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 indesejáveis podem aparecer com Foclivia.

- Contagem de plaquetas sanguíneas baixa que pode resultar em hemorragia (sangramento) ou formação de nódos negros.
- 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 indesejáveis

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

5. Como conservar Foclivia

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

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

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.

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 Foclivia

- Substância ativa:

Os ingredientes ativos da vacina são proteínas virais purificadas (chamadas hemaglutinina e neuraminidase). As mesmas são isoladas a partir da superfície de partículas do vírus da gripe e crescem em ovos de galinha fertilizados de bandos de galinhas saudáveis e são inativadas com formaldeído. Estas proteínas virais são preparadas a partir da estirpe do vírus da gripe que está em conformidade com as recomendações da Organização Mundial de Saúde e com a decisão da UE numa situação de pandemia declarada oficialmente.

Uma dose (0,5 ml) de vacina contém, pelo menos, 7,5 microgramas de hemaglutinina da seguinte estirpe recomendada do vírus da gripe:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvante:

A vacina contém um ‘adjuvante’ (um composto que contém esqualeno) para estimular uma resposta melhor. O adjuvante inclui também polissorbato 80 e sorbitano, trioleato num tampão citrato (citrato de sódio, ácido cítrico).

- Outros componentes:

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

Qual o aspeto de Foclivia e conteúdo da embalagem

Foclivia é um líquido branco leitoso.

É apresentado numa seringa pronta a utilizar contendo uma dose única (0,5 ml) injetável, em caixa de 1 ou 10, com ou sem agulha.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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}.

Foi concedida a Foclivia uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento por razões científicas. A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

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

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

Instruções para administração da vacina:

A vacina não deve ser, em circunstância alguma, administrada por via intravascular ou intradérmica. Não existem dados disponíveis sobre a utilização de Foclivia por via subcutânea de administração.

Se utilizar uma seringa pré-cheia fornecida sem agulha e com sistema Luer Lock, remova a cápsula de fecho, desenroscando-a no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio. Após remoção da cápsula de fecho, adapte uma agulha à seringa, enroscando-a no sentido dos ponteiros do relógio até estar encaixada. Uma vez encaixada a agulha no local, remova a proteção da agulha e administre a vacina.

Seringa pronta-a-utilizar contendo uma dose única de 0,5 ml injetável.

Agitar suavemente antes de utilizar. Após a agitação, o aspeto normal de Foclivia é o de uma suspensão branca leitosa.

Qualquer vacina não utilizada ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Foclivia suspensão injetável em recipiente multidose

Vacina da gripe pandémica (H5N1) (antigénio de superfície, inativado, adjuvantado)

Leia com atenção este folheto antes de receber esta 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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Foclivia e para que é utilizado

Foclivia é uma vacina concebida para ser administrada para prevenir a gripe numa pandemia oficialmente declarada.

A gripe pandémica é um tipo de gripe que ocorre periodicamente, com intervalos que variam entre menos de 10 anos a várias décadas. Este tipo de gripe alastra-se rapidamente por todo o mundo. Os sinais de gripe pandémica são semelhantes aos observados na gripe normal, mas podem ser mais graves.

Destina-se a ser utilizada para prevenir a gripe causada pelo tipo H5N1 do vírus.

Quando uma pessoa recebe a vacina, as defesas naturais do organismo (o sistema imunitário) produzem proteções próprias (anticorpos) contra a doença. Nenhum dos ingredientes na vacina tem a capacidade de provocar a gripe.

Tal como acontece com todas as vacinas, Foclivia pode não proteger totalmente as pessoas vacinadas.

2. O que precisa de saber antes de tomar Foclivia

Não deve receber Foclivia:

- se teve uma reação alérgica grave (i.e. com perigo de morte) a qualquer componente de Foclivia,
- se tem alergia (hipersensibilidade) a vacinas da gripe ou a qualquer outro componente de Foclivia,
- se tem alergia a ovos, proteínas de galinha, ovalbumina,
- se tem alergia a sulfato de canamicina e sulfato de neomicina (antibióticos), hidrocortisona, formaldeído, brometo de cetiltrimetilamónio.
 - Os sinais de reação alérgica podem incluir erupções cutâneas com comichão, falta de ar e inchaço na cara ou língua.
 - No entanto, numa situação de pandemia, poderá ainda assim receber a vacina apenas se estiver disponível tratamento médico imediato em caso de reação alérgica.

Advertências e precauções

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

- se estiver febril,
- se tiver uma doença ou infeção,
- se estiver a fazer terapêutica imunossupressora, por ex., tratamento com corticosteroides ou quimioterapia para o cancro, ou se tem uma afeção que o torna propenso a infeções (situações de imunodeficiência).

Informe o seu médico ou enfermeiro se tiver um problema de coagulação do sangue ou se faz nódoas negras com facilidade.

O médico deverá informá-lo acerca da possibilidade de convulsões, sobretudo se tiver antecedentes de epilepsia.

Podem ocorrer desmaios após ou mesmo antes da injeção por agulha. Por este motivo, informe o seu médico ou enfermeiro se já tiver desmaiado durante uma injeção anterior.

Foclivia 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**, pois a vacinação pode não ser recomendada ou pode ter de ser atrasada.

Outros medicamentos e Foclivia

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.

Foclivia pode ser administrado ao mesmo tempo que outras vacinas para a gripe sazonal não-adjuntadas convencionais. Não existem informações sobre a administração de Foclivia em conjunto com outras vacinas (não anti-gripe). Se não for possível evitar a administração de Foclivia em conjunto com outras vacinas, as vacinas devem ser injetadas em membros diferentes. Nestes casos, deve ter consciência de que os efeitos indesejáveis 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 tomar esta vacina. O seu médico deve avaliar os benefícios e potenciais riscos da vacina para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos indesejáveis indicados na Secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis” podem afetar a capacidade de condução ou de utilização de ferramentas ou máquinas.

Foclivia contém tiomersal

Foclivia contém Tiomersal como conservante e poderá causar uma reação alérgica. Informe o seu médico se tiver alergias conhecidas.

Foclivia contém sódio e potássio

Foclivia contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) e menos de 1 mmol de potássio (39 mg) por dose, sendo essencialmente isenta de sódio e de potássio.

3. Como Foclivia é administrado

O seu médico ou enfermeiro administra 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).

Deve administrar-se uma segunda dose da vacina após um intervalo de, pelo menos, 3 semanas.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como os demais medicamentos, Foclivia pode causar efeitos indesejáveis, no entanto estes não se manifestam 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 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 indesejáveis mencionados em seguida apareceram com Foclivia em estudos clínicos:

Efeitos indesejáveis ligeiros

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
- Nódos negros na pele no local da injeção*
- Dor nos músculos
- Dor de cabeça
- Fadiga
- Sensação de mal-estar geral
- Calafrios
- Sudação*
- Náuseas*
- Alteração dos hábitos alimentares**
- Diarreia
- Vômitos
- 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 da injeção

- Perda de apetite
-

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

- Urticária (erupção na pele)

Estes efeitos indesejáveis, habitualmente ligeiros, 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 vômitos com frequência.

Outros efeitos indesejáveis raros observados após utilização de rotina:

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

- Reações cutâneas (na pele) generalizadas incluindo:
 - Comichão
 - Irritação ou inchaço da pele e membranas mucosas
 - Angioedema (inchaço anormal da pele, geralmente em torno dos olhos, lábios, língua, mãos ou pés, devido a uma 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 indesejáveis 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 indesejáveis podem aparecer com Foclivia.

- Contagem de plaquetas sanguíneas baixa que pode resultar em hemorragia (sangramento) ou formação de nódos negros.
- 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, infecções 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 indesejáveis

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

5. Como conservar Foclivia

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

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

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.

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 Foclivia

- Substância ativa:

Os ingredientes ativos da vacina são proteínas virais purificadas (chamadas hemaglutinina e neuraminidase). As mesmas são isoladas a partir da superfície de partículas do vírus da gripe e crescem em ovos de galinha fertilizados de bandos de galinhas saudáveis e são inativadas com formaldeído. Estas proteínas virais são preparadas a partir da estirpe do vírus da gripe que está em conformidade com as recomendações da Organização Mundial de Saúde e com a decisão da UE numa situação de pandemia declarada oficialmente.

Uma dose (0,5 ml) de vacina contém, pelo menos, 7,5 microgramas de hemaglutinina da seguinte estirpe recomendada do vírus da gripe:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvante:

A vacina contém um 'adjuvante' (um composto que contém esqualeno) para estimular uma resposta melhor. O adjuvante inclui também polissorbitato 80 e sorbitano, trioleato num tampão citrato (citrato de sódio, ácido cítrico).

- Outros componentes:

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

Qual o aspeto de Foclivia e conteúdo da embalagem

Foclivia é um líquido branco leitoso.

É apresentado num frasco para injetáveis contendo dez doses (0,5 ml cada) injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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}.

Foi concedida a Foclivia uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento por razões científicas. A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

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

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

Frasco para injetáveis multidose: Frasco para injetáveis com 10 doses (0,5 ml cada) injetáveis.

Instruções para administração da vacina:

A vacina não deve ser, em circunstância alguma, administrada por via intravascular ou intradérmica. Não existem dados disponíveis sobre a utilização de Foclivia por via subcutânea de administração.

Agite sempre o frasco para injetáveis multidose suavemente antes de recolher uma dose (0,5 ml) da vacina para uma seringa. Após a agitação, o aspeto normal de Foclivia é o de uma suspensão branca leitosa.

Embora Foclivia em frascos para injetáveis multidose contenha um conservante que inibe o desenvolvimento microbiano, a minimização do risco de contaminação do frasco para injetáveis multidose durante a recolha de cada dose é da responsabilidade do utilizador.

Registe a data e hora da primeira recolha de dose no rótulo do frasco.

Entre utilizações, volte a colocar o frasco para injetáveis multidose nas condições de conservação recomendadas, entre 2°C e 8°C. O frasco para injetáveis multidose deve ser usado preferivelmente no período de 24 horas após a primeira recolha.

Estão disponíveis dados que sugerem que os frascos para injetáveis multidose podem ser utilizados durante um período máximo de 72 horas após a primeira recolha, embora estes períodos prolongados de conservação não devam ser a opção preferida.

Qualquer vacina não utilizada ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.