

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Incellipan suspensão injetável em seringa pré-cheia  
Vacina contra a gripe pandémica (H5N1) (antigénio de superfície, inativado, com adjuvante, preparado em culturas de células).

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

\* propagados em células Madin Darby de Rim Canino (*Madin Darby Canine Kidney* - MDCK)

\*\* expresso em microgramas de hemaglutinina.

Adjuvante MF59C.1 contendo por dose de 0,5 ml:

Esqualeno	9,75 miligramas
Polissorbato 80	1,175 miligramas
Trioleato de sorbitano	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 numa situação de pandemia oficialmente declarada.

Incellipan poderá conter vestígios de beta-propiolactona, polissorbato 80 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 (injetável).

Suspensão branca leitosa.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Incellipan é indicado para a imunização ativa contra a gripe numa pandemia oficialmente declarada.

Incellipan deve ser utilizado de acordo com as recomendações oficiais.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

*Adultos e crianças a partir dos 6 meses de idade*

Incellipan é administrado por injeção intramuscular, num esquema de 2 doses de 0,5 ml cada. Recomenda-se que a segunda dose seja administrada 3 semanas após a primeira dose.

#### *Idosos*

Não é necessário qualquer ajuste da dose em indivíduos idosos com  $\geq 65$  anos de idade.

#### *População pediátrica (lactentes com < 6 meses de idade)*

A segurança e eficácia de Incellipan em lactentes com menos de 6 meses de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### *Dose de reforço*

A necessidade de uma dose de reforço a seguir ao esquema de vacinação primário não foi estabelecida. Foi observado um declínio precoce dos níveis de anticorpos, especialmente nos adultos (ver secção 5.1).

#### Modo de administração

Incellipan deve ser administrado por via intramuscular.

Em crianças com 12 meses de idade ou mais, o local preferencial para a injeção é o músculo deltoide do braço; em lactentes entre os 6 a menos de 12 meses de idade, o local preferencial para a injeção é na zona ântero-lateral da coxa.

A vacina não deve ser injetada por via intravascular, subcutânea ou intradérmica.

A vacina não deve ser misturada com quaisquer outras vacinas ou medicamentos na mesma seringa.

Precauções a ter em conta antes de administrar a vacina, ver secção 4.4.

Para instruções acerca do manuseamento e eliminação, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou a possíveis vestígios, tais como, beta-propiolactona, brometo de cetiltrimetilamónio e polissorbato 80. Antecedentes de uma reação anafilática (i.e. potencialmente fatal) após uma dose anterior de uma vacina contra a gripe.

### **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.

#### Hipersensibilidade e anafilaxia

Devem estar prontamente disponíveis tratamento e supervisão médicos apropriados em caso de uma reação anafilática após a administração da vacina. Recomenda-se uma observação cuidadosa durante, pelo menos, 15 minutos após a administração da vacina.

#### Reações relacionadas com ansiedade

Podem ocorrer reações relacionadas com ansiedade, incluindo reação vasovagal (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas com stress, associadas à vacinação na forma de uma resposta psicogénica à injeção com agulha. É importante que sejam tomadas precauções para evitar lesões causadas por desmaio.

### Doença concomitante

A vacinação deve ser adiada em indivíduos que apresentem doença febril aguda grave ou infecção aguda. Contudo, a presença de uma infecção ligeira e/ou febre baixa não deve causar o adiamento da vacinação.

### Trombocitopenia e coagulopatias

Como com outras injeções intramusculares, a vacina deve ser administrada com precaução em indivíduos que estejam a receber terapêutica anticoagulante ou que apresentem trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação (tal como hemofilia), dado que pode ocorrer hemorragia ou hematoma após uma administração intramuscular nestes indivíduos.

### Limitações da eficácia da vacina

Não se estabeleceu qualquer correlação imunitária de proteção contra a gripe A (H5N1).

Com base nas respostas imunitárias humorais à estirpe A/turkey/Turkey/1/2005 da vacina após duas doses de Incellipan, e como com qualquer vacina, é possível que não seja induzida uma resposta protetora imunitária em todos os indivíduos vacinados.

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

### Duração da proteção

Desconhece-se a duração da proteção após o esquema de vacinação primário.

Observou-se uma redução dos títulos de anticorpos quando avaliados 6 e 12 meses após a série de vacinação primária com a estirpe A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1).

### Indivíduos imunocomprometidos

A eficácia, a segurança e a imunogenicidade da vacina não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles a receber terapêutica imunossupressora. A resposta imunitária de Incellipan pode ser inferior em indivíduos imunocomprometidos e poderá ser insuficiente para fornecer proteção.

### Convulsões

Embora não estejam disponíveis dados pós-comercialização com a utilização de Incellipan, foram notificados casos de convulsão (com e sem febre) durante a pandemia de 2009 em relação a vacinas contra a H1N1 fabricadas com o adjuvante MF59, utilizado de forma semelhante na Incellipan.

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

### 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**

Não foram realizados estudos de interação. Se Incellipan for administrado ao mesmo tempo que outra(s) vacina(s) injetável(eis), a(s) vacina(s) deverá(ão) ser sempre administrada(s) em membros diferentes. É de referir que as reações adversas poderão ser mais intensas.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de Incellipan em mulheres grávidas.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva, ver secção 5.3.

Os profissionais de saúde têm de avaliar o benefício e os potenciais riscos de administrar a vacina a mulheres grávidas, tendo em consideração as recomendações oficiais.

##### Amamentação

Incellipan não foi avaliado durante a amamentação. Não se prevê que a vacina seja excretada no leite humano e não são esperados quaisquer efeitos sobre os recém-nascidos/lactentes amamentados.

##### Fertilidade

Um estudo de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento em coelhos fêmeas à quais foi administrado Incellipan não revelou qualquer compromisso da fertilidade.

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

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

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

###### *Adultos com 18 anos de idade ou mais*

As reações locais e sistémicas mais frequentes notificadas em adultos, no período de 7 dias após a administração, foram dor no local de injeção (51%), fadiga (22%), cefaleia (20%), mal-estar geral (19%), mialgia (14%) e artralgia (11%).

As reações graves que ocorreram em indivíduos que receberam a aH5N1c foram notificadas em 1% ou menos dos indivíduos para cada reação. A reatogenicidade foi mais elevada após a primeira dose do que após a segunda dose.

##### Lista tabelada de reações adversas

As frequências das reações adversas baseiam-se em três estudos clínicos, em 3 579 indivíduos (ver secção 5.1).

As reações adversas estão listadas de acordo com a seguinte convenção MedDRA de frequência e classes de sistemas de órgãos: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ).

**Tabela 1: Reações adversas notificadas em adultos com 18 anos de idade ou mais**

<b>Classes de sistemas de órgãos MedDRA</b>	<b>Muito frequentes (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Frequentes (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Pouco frequentes (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>			Linfadenopatia
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Cefaleia		Tonturas
<b>Doenças gastrointestinais</b>		Perda de apetite, náuseas	Diarreia, vômitos
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>			Erupção cutânea, prurido
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	Mialgia, artralgia		
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Dor no local de injeção, fadiga, mal-estar geral	Arrepios, equimose no local de injeção, induração no local de injeção, febre	Eritema no local de injeção, hemorragia no local de injeção

#### População idosa

Os indivíduos idosos com 65 anos de idade ou mais, geralmente notificaram menos reações locais e sistêmicas solicitadas em comparação com os adultos mais jovens.

#### População pediátrica com 6 meses a menos de 18 anos de idade

Foram recolhidos dados de segurança clínica de Incellipan em crianças com 6 meses a menos de 18 anos de idade no Estudo V89\_11.

Este foi um estudo de fase 2, multicêntrico, aleatorizado, controlado, em ocultação para o observador, conduzido em crianças com 6 meses a menos de 18 anos de idade que receberam duas doses de 0,5 ml (7,5  $\mu\text{g}$  de HA de H5N1 com 0,25 ml de MF59) ou 0,25 ml (3,75  $\mu\text{g}$  de HA de H5N1 com 0,125 ml de MF59) da vacina, com um intervalo de 21 dias.

No total, 658 indivíduos na população de segurança receberam, pelo menos, uma dose (dose de 7,5  $\mu\text{g}$ , N=329; dose de 3,75  $\mu\text{g}$ , N=329).

Foram recolhidas reações adversas locais e sistêmicas solicitadas durante 7 dias depois da vacinação, após a administração da vacina em todas as crianças, divididas em duas coortes etárias (6 meses a  $< 6$  anos e  $6 < 18$  anos de idade).

Em ambos os grupos de dose, 7,5  $\mu\text{g}$  e 3,75  $\mu\text{g}$ , a maioria das reações adversas locais e sistêmicas solicitadas foram ligeiras ou moderadas, em termos de intensidade, e resolveram-se no período de alguns dias. A frequência de reações adversas locais e sistêmicas solicitadas foi semelhante entre as doses de 7,5  $\mu\text{g}$  e 3,75  $\mu\text{g}$ .

As reações locais e sistêmicas solicitadas, mais frequentes ( $\geq 10\%$ ), notificadas no período de 7 dias após a administração de Incellipan em crianças com 6 meses a menos de 6 anos de idade foram sensibilidade no local de injeção (56%), irritabilidade (30%), sonolência (25%), alteração nos hábitos alimentares (18%) e febre (16%).

As reações locais e sistêmicas solicitadas, mais frequentes ( $\geq 10\%$ ), notificadas no período de 7 dias após a administração de Incellipan em crianças com 6 a menos de 18 anos de idade foram dor no local de injeção (68%), mialgia (30%), fadiga (27%), mal-estar geral (25%), cefaleia (22%), perda de apetite (14%), náuseas (13%) e artralgia (13%).

As reações adversas locais e sistêmicas notificadas em indivíduos que receberam doses de 7,5  $\mu\text{g}$  ou 3,75  $\mu\text{g}$  de aH5N1c no Estudo V89\_11 estão apresentadas abaixo na Tabela 2.

As reações adversas notificadas estão listadas de acordo com a seguinte convenção MedDRA de frequência e classes de sistemas de órgãos: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ).

**Tabela 2: Reações adversas em crianças com 6 meses a menos de 18 anos de idade**

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas	Frequência	
		6 meses a < 6 anos	6 a < 18 anos
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Cefaleia		Muito frequentes
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Náuseas		Muito frequentes
	Diminuição do apetite <sup>1</sup>	Muito frequentes	Muito frequentes
	Vômitos	Frequentes	Frequentes
	Diarreia	Frequentes	Frequentes
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	Mialgia		Muito frequentes
	Artralgia		Muito frequentes
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Dor/sensibilidade no local de injeção <sup>2</sup>	Muito frequentes	Muito frequentes
	Eritema no local de injeção	Frequentes	Frequentes
	Induração no local de injeção	Frequentes	Frequentes
	Fadiga		Muito frequentes
	Sonolência <sup>3</sup>	Muito frequentes	
	Mal-estar geral		Muito frequentes
	Irritabilidade	Muito frequentes	
	Febre	Muito frequentes <sup>4</sup>	Frequentes

<sup>1</sup> Os termos “Alteração dos hábitos alimentares” e “Perda de apetite” foram recolhidos em crianças com 6 meses a < 6 anos de idade e com 6 a < 18 anos de idade, respetivamente

<sup>2</sup> Sensibilidade no local de injeção foi recolhido em crianças com 6 meses a < 6 anos de idade

<sup>3</sup> O termo “Sonolência” foi recolhido em crianças com 6 meses a < 6 anos de idade

<sup>4</sup> A febre foi notificada no grupo etário dos 6 meses a < 6 anos de idade, numa taxa de 16% em indivíduos que receberam a dose de 7,5  $\mu\text{g}$  e 8% em indivíduos que receberam a dose de 3,75  $\mu\text{g}$ .

#### *Descrição de reações adversas selecionadas*

Não existe experiência pós-comercialização após a administração de Incellipan. Contudo, os seguintes acontecimentos adversos pós-comercialização foram notificados após a utilização de vacinas da gripe em geral (Tabela 3).

**Tabela 3: Experiência pós-comercialização notificada após a utilização das vacinas da gripe em geral**

<b>Classes de sistemas de órgãos MedDRA</b>	<b>Reação adversa<sup>1</sup></b>
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	Reações alérgicas, tais como hipersensibilidade imediata, anafilaxia incluindo dispneia, broncoespasmo, edema da laringe, levando, em casos raros, a choque anafilático
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Neuralgia, parestesia, neurite, convulsões, encefalomielite, Síndrome de Guillain-Barré, reações de ansiedade relacionadas com a vacinação incluindo pré-síncope e síncope
<b>Vasculopatias</b>	Vasculite, a qual poderá estar associada a envolvimento renal transitório
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Reações cutâneas generalizadas tais como urticária, erupção cutânea não específica e reações alérgicas locais, incluindo angioedema
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Edema extenso do membro vacinado

<sup>1</sup> Frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Além disso, os seguintes acontecimentos adversos foram notificados a partir da vigilância pós-comercialização com a aH1N1 (uma vacina para a gripe monovalente licenciada para utilização a partir dos 6 meses de idade durante a pandemia da gripe de 2009 e contendo o mesmo adjuvante MF59 que a Incellipan) (Tabela 4).

**Tabela 4: Experiência pós-comercialização notificada após a utilização de uma vacina contra a gripe pandémica semelhante (aH1N1)**

<b>Classes de sistemas de órgãos MedDRA</b>	<b>Reação adversa<sup>1</sup></b>
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Sonolência
<b>Cardiopatias</b>	Palpitações, taquicardia
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	Tosse
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Dor abdominal
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	Fraqueza muscular, dor nas extremidades
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Astenia

<sup>1</sup> Frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

#### 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 existe experiência de sobredosagem com a vacina Incellipan. Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização dos sinais vitais e o possível tratamento sintomático.



## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas, vacina da gripe, código ATC: J07BB02.

Esta secção descreve a experiência clínica com a vacina para preparação pandémica.

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 imunogenicidade, de segurança e de reatogenicidade obtidos com a vacina para preparação pandémica são relevantes para as vacinas pandémicas.

#### Adultos

O Estudo V89\_18 foi um estudo de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, controlado, em ocultação para o observador, conduzido nos Estados Unidos em adultos com 18 anos de idade ou mais, que receberam a aH5N1c ou placebo na forma de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), com um intervalo de 21 dias. No total, 2 988 indivíduos (18 a < 65 anos, N=1 488; ≥ 65 anos, N=1500) na população de acordo com o protocolo receberam ambas as doses de aH5N1c (N=2 249) ou placebo (N=739). Os títulos de anticorpos de inibição da hemaglutinação (IH) contra a estirpe A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) foram avaliados nos soros obtidos 21 dias após a segunda dose.

Os títulos de IH foram avaliados de acordo com critérios pré-especificados para a proporção de indivíduos com seroconversão (definida como um título de IH pré-vacinação < 1:10 e um título de IH pós-vacinação ≥ 1:40 ou um título de IH pré-vacinação ≥ 1:10 e um aumento ≥ 4 vezes o título de IH) e a proporção de indivíduos com um título de IH ≥ 1:40. A avaliação da proporção de indivíduos com seroconversão ou com um título de IH ≥ 1:40 após a vacinação foi efetuada por grupo etário (18 a < 65 anos e ≥ 65 anos). Os critérios de sucesso exigiram que o limite inferior do IC de 95% bilateral para a proporção de indivíduos com seroconversão fosse ≥ 40% para indivíduos com 18 a menos de 65 anos e ≥ 30% para indivíduos com ≥ 65 anos de idade. Para a proporção de indivíduos com um título de IH > 1:40, o limite inferior do IC de 95% bilateral tinha de ser ≥ 70% para indivíduos com ≥ 18 a menos de 65 anos de idade e ≥ 60% para os indivíduos com ≥ 65 anos de idade.

Nos indivíduos com 18 a menos de 65 anos de idade e nos indivíduos com ≥ 65 anos de idade, os critérios pré-especificados para a proporção de indivíduos com seroconversão e com um título de IH ≥ 1:40 foram cumpridos 21 dias após a segunda vacinação (Tabela 5). No Estudo V89\_04 em adultos com 18 a menos de 65 anos de idade e no Estudo V89\_13 em adultos com 65 anos de idade ou mais, observaram-se resultados de imunogenicidade comparáveis.

**Tabela 5. Taxas de seroconversão, percentagem de indivíduos com títulos de IH ≥ 1:40 e razões da média geométrica (GMR) dos títulos após vacinação com a aH5N1c ou placebo (21 dias após 2 vacinações) (CAP<sup>a</sup> – estudo V89\_18)**

	Adultos com 18 a menos de 65 anos de idade		Adultos com 65 anos de idade ou mais	
	aH5N1c (N=1 076)	Placebo (N=349)	aH5N1c (N=1 080)	Placebo (N=351)
<b>Seroconversão<sup>b</sup> (IC de 95%)</b>	79,9% (77,4; 82,3)	0,3% (0,0; 1,6)	54,0% (51,0; 57,0)	1,7% (0,6; 3,7)
<b>Título de IH ≥ 1:40</b>	95,0% (93,4; 96,2)	8,5% (5,9; 12,1)	85,7% (83,3; 87,9)	20,8% (16,6; 25,8)

(IC de 95%)				
<b>GMR</b> <b>Dia 43/Dia 1<sup>c</sup></b> <b>(IC de 95%)</b>	12,7 (11,9; 13,5)	0,8 (0,7; 0,9)	4,9 (4,6; 5,2)	0,8 (0,8; 0,9)

<sup>a</sup> CAP: Conjunto de acordo com o protocolo, indivíduos que receberam 2 doses de aH5N1c corretamente, de acordo com o protocolo do estudo

<sup>b</sup> Seroconversão é definida como um título de IH pré-vacinação < 1:10 e um título de IH pós-vacinação ≥ 1:40 ou um título de IH pré-vacinação ≥ 1:10 e um aumento ≥ 4 vezes do título de IH.

<sup>c</sup> Média geométrica dos títulos de IH no Dia 43 em comparação com o Dia 1

O **negrito** mostra que o critério pré-especificado foi cumprido, i.e., um limite inferior do intervalo de confiança de 95% bilateral para seroconversão ≥40%, e para a proporção de indivíduos com títulos de anticorpos de IH ≥ 1:40 no limite inferior do intervalo de confiança de 95% bilateral ≥ 70% em indivíduos com 18 a menos de 65 anos e ≥ 60% em indivíduos com 65 anos de idade ou mais.

O ensaio de MicroNeutralização (MN) foi utilizado para medir a resposta imunológica contra a estirpe homóloga num subconjunto de 76 adultos com 18 a < 65 anos de idade no Estudo V89\_18. Utilizando o ensaio de MN, atingiu-se um aumento de, pelo menos, 4 vezes em 90% dos indivíduos no Dia 43, em relação aos títulos no início do estudo, e atingiu-se um aumento de 24 vezes as GMTs no Dia 43 em comparação com o Dia 1.

Observou-se uma redução nos títulos de anticorpos 6 meses após a série de vacinação primária com a estirpe A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1), com GMRs de 1,53 [IC de 95%: 1,44; 1,61] em adultos com 18 a < 65 anos de idade e de 0,97 [IC de 95%: 0,91; 1,02] em adultos com ≥ 65 anos de idade. Foram observadas GMRs ligeiramente mais elevadas, mas comparáveis em termos globais, no ponto temporal dos 12 meses nos ensaios de fase 2, V89\_04 (GMR de 1,95 [IC de 95%: 1,73; 2,19] em adultos com 18 a < 65 anos de idade) e V89\_13 (GMR de 1,97 [IC de 97,5%: 1,76; 2,2] em adultos com ≥ 65 anos de idade). Não existem dados disponíveis para além de 12 meses.

#### Dados de reatividade cruzada em adultos

##### *Resposta imunitária de reatividade cruzada induzida pela A/turkey/Turkey/1/2005 (clado 2.2.1)*

Nos estudos de fase 2, V89\_04 e V89\_13, as respostas imunitárias foram avaliadas em relação a cinco estirpes heterólogas de H5N1: A/Anhui/1/2005 (clado 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (clado 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (clado 2.3.2); A/Indonésia/5/2005 (clado 2.1.3) e A/Vietnam/1203/2004 (clado 1) três semanas após a segunda vacinação. As médias geométricas dos títulos (*geometric mean titres* - GMT) da IH no Dia 43 em comparação com o Dia 1 aumentaram entre 2 e 7,3 vezes em indivíduos com 18 a < 65 anos de idade (Estudo V89\_04) e entre 1,5 e 4,8 vezes em indivíduos com ≥ 65 anos de idade (Estudo V89\_13). A percentagem de indivíduos com seroconversão ou com um título de IH ≥ 1:40 no Dia 43 variou entre 28% e 64% nos indivíduos com 18 a < 65 anos de idade e entre 17% e 57% nos indivíduos com ≥ 65 anos de idade. A Tabela 6 apresenta os dados referentes às respostas imunitárias contra as estirpes heterólogas de H5N1.

**Tabela 6. Taxas de seroconversão, percentagem de indivíduos com títulos de IH ≥ 1:40 e razões das médias geométricas (GMR) dos títulos após a aH5N1c (21 dias após 2 vacinações) contra as estirpes heterólogas de H5N1 em indivíduos com 18 a < 65 anos de idade e com ≥ 65 anos de idade (CAC<sup>a</sup> – Estudo V89\_04 e V89\_13)**

	Adultos com 18 a menos de 65 anos de idade (V89_04)				
	N=69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonésia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
<b>Seroconversão<sup>b</sup></b> <b>(IC de 97,5%)</b>	28% (16; 41)	55% (41; 69)	55% (41; 69)	35% (22; 49)	52% (38; 66)
<b>Título de IH</b> <b>≥ 1:40</b> <b>(IC de 97,5%)</b>	28% (16; 41)	58% (44; 71)	64% (50; 76)	35% (22; 49)	54% (40; 67)

<b>GMR Dia 43/Dia 1<sup>c</sup> (IC de 95%)</b>	2.1 (1,3; 3,4)	6.5 (3,6; 12)	7.3 (4,0; 13)	3.1 (1,8; 5,4)	7.0 (3,8; 13)
	<b>Adultos com ≥ 65 anos de idade (V89_13) N=35</b>				
<b>Seroconversão<sup>b</sup> (IC de 95%)</b>	17% (6; 36)	43% (24; 63)	46% (27; 66)	26% (11; 46)	43% (24; 63)
<b>Título de IH ≥ 1:40 (IC de 95%)</b>	17% (6; 36)	49% (29; 68)	57% (37; 76)	26% (11; 46)	51% (32; 71)
<b>GMR Dia 43/Dia 1<sup>c</sup> (IC de 95%)</b>	1,5 (0,9; 2,6)	3,6 (1,6; 8,2)	4,8 (2,3; 10)	2,1 (1,1; 3,8)	4,3 (2,0; 9,2)

<sup>a</sup> CAC: Conjunto de análise completo, indivíduos que receberam, pelo menos, uma vacinação do estudo e que apresentaram dados de imunogenicidade no Dia 1 e no Dia 43

<sup>b</sup> Seroconversão é definida como um título de IH pré-vacinação < 1:10 e um título de IH pós-vacinação ≥ 1:40 ou um título de IH pré-vacinação ≥ 1:10 e com um aumento ≥ 4 vezes o título de IH.

<sup>c</sup> Média geométrica dos títulos de IH no Dia 43 em comparação com o Dia 1

Utilizando o ensaio de MicroNeutralização (MN) contra as 5 estirpes heterólogas, atingiu-se um aumento de, pelo menos, 4 vezes em 32% a 88% dos indivíduos com 18 a < 65 anos de idade e em 26% a 74% dos indivíduos com ≥ 65 anos de idade no Dia 43, em relação aos títulos no início do estudo. As GMTs do ensaio de MN no Dia 43 em comparação com o Dia 1 aumentaram entre 4,8 e 34 vezes nos indivíduos com 18 a < 65 anos de idade (Estudo V89\_04) e entre 3,7 e 12 vezes nos indivíduos com ≥ 65 anos de idade (Estudo V89\_13).

#### População pediátrica com 6 meses a menos de 18 anos de idade

Os dados de imunogenicidade para a aH5N1c em crianças com 6 meses a < 18 anos de idade foram avaliados no Estudo V89\_11. Este foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, controlado, em ocultação para o observador, conduzido em crianças com 6 meses a menos de 18 anos de idade, que receberam duas doses de 7,5 µg de HA de H5N1 com MF59 por 0,5 ml ou 3,75 µg de HA de H5N1 com MF59 por 0,25 ml, com um intervalo de 21 dias.

No total, 577 indivíduos na população de análise completa receberam a dose de 7,5 µg (N=329) ou a dose de 3,75 µg (N=329). Os indivíduos foram divididos em três coortes etárias, dos 6 aos < 36 meses (N=177), 3 a < 9 anos (N=193) e 9 a < 18 anos (N=207); 53% dos indivíduos eram do sexo masculino. 73% dos participantes eram asiáticos, 22% eram caucasianos, 3% eram negros ou afro-americanos. Os títulos de anticorpos de IH contra a estirpe A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) foram avaliados nos soros obtidos 21 dias após a segunda dose nas três coortes etárias (6 a < 36 meses, 3 a < 9 anos e 9 a < 18 anos).

Avaliou-se a proporção de indivíduos com seroconversão e com um título de IH ≥ 1:40 após a vacinação, de acordo com os critérios pré-especificados. Os critérios de sucesso para a proporção de indivíduos com seroconversão seriam que o limite inferior do IC de 97,5% bilateral deveria ser ≥ 40% e, em relação à proporção de indivíduos com um título de IH > 1:40, o limite inferior do IC de 97,5% bilateral deveria ser ≥ 70% para as três coortes etárias.

Nas três coortes etárias (6 a < 36 meses, 3 a < 9 anos e 9 a < 18 anos), os critérios pré-especificados para a proporção de indivíduos com seroconversão e com um título de IH ≥ 1:40 foram cumpridos 21 dias após a segunda vacinação com a dose de 7,5 µg ou 3,75 µg. A Tabela 7 apresenta os dados para a dose recomendada.

**Tabela 7. Taxas de seroconversão, percentagem de indivíduos com títulos de IH ≥ 1:40 e razões da média geométrica (GMR) dos títulos após a vacinação com a aH5N1c no Estudo V89\_11 (CAC<sup>a</sup>)**

<b>Formulação: 7,5 µg de HA / 100% MF59</b>				
	<b>População global</b>	<b>Subgrupos etários</b>		
	<b>6 meses a &lt; 18 anos</b>	<b>6 a &lt; 36 meses</b>	<b>3 a &lt; 9 anos</b>	<b>9 a &lt; 18 anos</b>
<b>Seroconversão<sup>b</sup> (IC de 97,5%)<sup>c</sup></b>	96% (93-98) N=279	99% (94; 100) N=84	98% (92; 100) N=93	92% (85; 97) N=102
<b>Título de IH ≥ 1:40 (IC de 97,5%)<sup>d</sup> (IC de 97,5%)<sup>c</sup></b>	96% (92-98) N=287	98% (92; 100) N=91	98% (93; 100) N=94	92% (85; 97) N=102
<b>GMR Dia 43/Dia 1<sup>dc</sup></b>	262 (190-361) N=279	302 (192-476) N=84	249 (153-404) N=93	186 (105-328) N=102
<b>Formulação: 3,75 µg de HA / 50% MF59</b>				
<b>Seroconversão<sup>b</sup> (IC de 97,5%)<sup>c</sup></b>	86% (81-90) N=288	94% (87-98) N=85	86% (77-92) N=98	79% (70-86) N=105
<b>Título de IH ≥ 1:40 (IC de 97,5%)<sup>c</sup></b>	86% (81-90) N=288	94% (87-98) N=85	86% (77-92) N=98	79% (70-86) N=105
<b>GMR Dia 43/Dia 1<sup>d</sup> (IC de 97,5%)<sup>c</sup></b>	84 (61-116) N=288	116 (74-181) N=85	73 (44-121) N=98	58 (34-101) N=105

<sup>a</sup> CAC: Conjunto de análise completo, indivíduos que receberam, pelo menos, uma dose de 7,5 ou 3,75 µg de aH5N1c e que apresentaram dados de imunogenicidade no Dia 1 e no Dia 43.

<sup>b</sup> Seroconversão é definida como um título de IH pré-vacinação < 1:10 e um título de IH pós-vacinação ≥ 1:40 ou um título de IH pré-vacinação ≥ 1:10 e um aumento ≥ 4 vezes o título de IH.

<sup>c</sup> IC de 95% utilizado para subgrupos etários

<sup>d</sup> Média geométrica dos títulos de IH no Dia 43 em comparação com o Dia 1

O **negrito** mostra que o critério pré-especificado foi cumprido, i.e., um limite inferior do intervalo de confiança de 97,5% bilateral para seroconversão ≥ 40% e para a proporção de indivíduos com um título de IH ≥ 1:40 um limite inferior do intervalo de confiança de 97,5% bilateral ≥ 70%.

O ensaio de MicroNeutralização (MN) foi utilizado para avaliar a resposta imunológica contra a estirpe homóloga (A/turkey/Turkey/1/2005) em indivíduos com 6 meses a < 18 anos de idade (N=69) que receberam a dose de 7,5 µg no Estudo V89\_11. Utilizando o ensaio de MN, atingiu-se um aumento de, pelo menos, 4 vezes em 100% dos indivíduos no Dia 43, em relação aos títulos no início do estudo, e atingiu-se um aumento de 257 vezes as GMTs no Dia 43 em comparação com o Dia 1.

Observou-se uma redução dos títulos de anticorpos quando estes foram avaliados 12 meses após a série de vacinação primária com a estirpe A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (GMRs com a dose de 7,5 µg: 12 [IC de 97,5%: 8,76; 17]; dose de 3,75 µg: 5,62 [IC de 97,5%: 4,05; 7,81]), mas as GMRs continuaram a ser mais elevadas em comparação com a população adulta. Não estão disponíveis dados para além dos 12 meses.

Dados de reatividade cruzada na população pediátrica com 6 meses a menos de 18 anos de idade

*Resposta imunitária com reatividade cruzada induzida pela A/turkey/Turkey/1/2005 (clado 2.2.1)*  
 Foram avaliadas respostas imunitárias em indivíduos com 6 meses a menos de 18 anos de idade (Estudo V89\_11) contra cinco estirpes heterólogas de H5N1: A/Anhui/1/2005 (clado 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (clado 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (clado 2.3.2); A/Indonésia/5/2005 (clado 2.1.3) e A/Vietnam/1203/2004 (clado 1) três semanas após a segunda vacinação. As GMTs do IH no Dia 43 aumentaram entre 8 e 40 vezes em comparação com o Dia 1. A percentagem de indivíduos com seroconversão ou com um título de IH  $\geq 1:40$  no Dia 43 variou entre 32% e 72% nos indivíduos com 6 meses a < 18 anos de idade. A Tabela 8 apresenta dados referentes às respostas imunitárias contra as estirpes heterólogas de H5N1.

**Tabela 8. Taxas de seroconversão, percentagem de indivíduos com títulos de IH  $\geq 1:40$  e razões da média geométrica (GMR) dos títulos após a aH5N1c (21 dias após 2 vacinações) contra estirpes heterólogas de H5N1 em indivíduos com 6 meses a < 18 anos de idade (CAC<sup>a</sup> – Estudo V89\_11)**

	Crianças com 6 meses a < 18 anos de idade (V89_11)				
	N=69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonésia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
<b>Seroconversão<sup>b</sup></b> <b>(IC de 97,5%)</b>	32% (20; 46)	72% (59; 84)	54% (40; 67)	36% (24; 50)	54% (40; 68)
<b>Título de IH</b> <b><math>\geq 1:40</math></b> <b>(IC de 97,5%)</b>	32% (20; 46)	72% (59; 84)	54% (40; 67)	36% (24; 50)	54% (40; 68)
<b>GMR</b> <b>Dia 43/Dia 1<sup>c</sup></b> <b>(IC de 97,5%)</b>	8,4 (4,0; 17)	40 (15; 109)	34 (11; 105)	11 (4,9; 25)	23 (8,5; 60)

<sup>a</sup> CAC: Conjunto de análise completo, indivíduos que receberam, pelo menos, uma vacinação do estudo e que apresentaram dados de imunogenicidade no Dia 1 e no Dia 43

<sup>b</sup> Seroconversão é definida como um título de IH pré-vacinação < 1:10 e um título de IH pós-vacinação  $\geq 1:40$  ou um título de IH pré-vacinação  $\geq 1:10$  e um aumento  $\geq 4$  vezes no título de IH.

<sup>c</sup> Média geométrica dos títulos de IH no Dia 43 em comparação com o Dia 1

Os resultados do ensaio de MN contra as 5 estirpes heterólogas mostraram uma percentagem substancial de indivíduos pediátricos que atingiram um aumento de, pelo menos, 4 vezes nos títulos do ensaio de MN no Dia 43, que variou entre 83% e 100%. As GMTs do ensaio de MN no Dia 43 em comparação com o Dia 1 aumentaram entre 13 e 160 vezes em indivíduos com 6 meses a < 18 anos de idade (Estudo V89\_11).

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Incellipan em um ou mais subgrupos da população pediátrica na prevenção da gripe pandémica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

#### Aprovação condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este 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 não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de toxicidade de dose repetida e de toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Cloreto de sódio  
Cloreto de potássio  
Cloreto de magnésio hexa-hidratado  
Fosfato dissódico di-hidratado  
Di-hidrogenofosfato de potássio  
Água para preparações injetáveis.

Para o adjuvante, ver secção 2

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Prazo de validade**

1 ano

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar. Eliminar a vacina se esta tiver sido congelada.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

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

0,5 ml em seringa pré-cheia (vidro tipo I) com rolha do êmbolo (borracha de bromobutilo) e adaptada com um sistema de fecho Luer. As agulhas não estão incluídas.

Embalagem com 10 seringas pré-cheias. Cada seringa pré-cheia contém 1 dose de 0,5 ml.

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

Agitar cuidadosamente antes de utilizar. Depois de agitar, o aspeto normal da vacina é uma suspensão branca leitosa.

Inspecionar visualmente o conteúdo de cada seringa pré-cheia para ver se estão presentes partículas e/ou uma variação no aspeto, antes da administração. Se qualquer uma destas situações for observada, não administrar a vacina.

Para utilizar a seringa pré-cheia fornecida com um sistema de fecho Luer, retirar a tampa da ponta desenroscando-a no sentido anti-horário. Assim que a tampa da ponta for removida, encaixar uma agulha na seringa enroscando-a no sentido horário até encaixar. Utilizar uma agulha estéril de tamanho apropriado para injeção intramuscular. Assim que a agulha estiver encaixada em posição, retirar o protetor da agulha e administrar a vacina.

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

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

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

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

EU/1/24/1807/001

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

Data da primeira autorização:

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **ANEXO II**

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



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

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Seqirus Inc.  
475 Green Oaks Parkway  
Holly Springs  
NC 27540  
Estados Unidos

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

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

Medicamento sujeito a receita médica.

Incellipan 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 Incellipan 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 do estado ou um laboratório designado para esse efeito.

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

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

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS 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.

**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).

**E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION**

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

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
De modo a confirmar a eficácia de Incellipan, o titular da AIM deverá conduzir um estudo de eficácia observacional, não intervencional, em crianças e adultos em relação à gripe confirmada laboratorialmente durante a próxima pandemia declarada. O titular da AIM deverá apresentar os resultados finais deste estudo.	Após a declaração de uma pandemia na UE e após a implementação da vacina pandémica

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

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **CAIXA DE CARTÃO PARA A SERINGA**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Incellipan suspensão injetável em seringa pré-cheia  
Vacina contra a gripe pandêmica (H5N1) (antigénio de superfície, inativado, com adjuvante, preparado em culturas de células)

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

Uma dose (0,5 ml) contém: antigénios de superfície do vírus da gripe (hemaglutinina e neuraminidase), inativados, propagados em células Madin Darby de Rim Canino (MDCK) e com o adjuvante MF59C.1, da estirpe:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)                      7,5 microgramas de hemaglutinina

Adjuvante MF59C.1: esqualeno, polissorbato 80, trioleato de sorbitano, citrato de sódio, ácido cítrico.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de magnésio hexa-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, di-hidrogenofosfato de potássio, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para obter informação adicional.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Suspensão injetável.

10 seringas pré-cheias (0,5 ml) sem agulha

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Agitar cuidadosamente antes de utilizar.

Via intramuscular.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar. Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

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

Seqirus Países Baixos B.V.  
Paasheувelweg 28  
1105BJ Amsterdam  
Países Baixos

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

EU/1/24/1807/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

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

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

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

**RÓTULO PARA A SERINGA**

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

Incellipan injetável  
Vacina contra a gripe pandémica (H5N1)

IM

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intramuscular

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

0,5 ml

**6. OUTROS**



## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Incellipan suspensão injetável em seringa pré-cheia**

Vacina contra a gripe pandémica (H5N1) (antigénio de superfície, inativado, com adjuvante, preparado em culturas de células)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo 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, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

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

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

Incellipan é uma vacina que se destina a ser administrada para prevenir a gripe numa pandemia oficialmente declarada.

A gripe pandémica é um tipo de gripe que ocorre em 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 as suas próprias proteções (anticorpos) contra a doença. Nenhum dos componentes na vacina tem a capacidade de provocar a gripe.

#### **2. O que precisa de saber antes de receber Incellipan**

##### **Não deve receber Incellipan:**

- se tem alergia à
  - substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6),
  - beta-propiolactona, polissorbato 80 ou brometo de cetiltrimetilamónio (CTAB), os quais são vestígios do processo de fabrico.
- se teve uma reação alérgica grave (p. ex., anafilaxia) a uma vacina anterior contra a gripe.

##### **Advertências e precauções**

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

#### ANTES de receber esta vacina

- O seu médico ou enfermeiro irá assegurar de que estão prontamente disponíveis tratamento e supervisão médicos apropriados em caso de uma reação anafilática rara (uma reação alérgica muito grave com sintomas, tais como dificuldade em respirar, tonturas, pulsação fraca e rápida e erupção na pele) após a administração de Incellipan.
- Deve informar o seu médico ou enfermeiro se se sentir nervoso em relação ao processo de vacinação ou se alguma vez tiver desmaiado a seguir a uma injeção.
- Deve informar o seu médico ou enfermeiro se tiver uma doença aguda que inclua febre como sintoma. O seu médico poderá decidir adiar a sua vacinação até a sua febre desaparecer. No entanto, poderá receber a sua vacina se tiver uma febre ligeira ou uma infeção das vias respiratórias superiores, como uma constipação.
- Deve informar o seu médico ou enfermeiro se tiver um problema de hemorragias, se fizer nódoas negras com facilidade ou se utilizar um medicamento para prevenir a formação de coágulos de sangue.
- Deve informar o seu médico ou enfermeiro se o seu sistema imunitário estiver comprometido ou se estiver a fazer um tratamento que afete o seu sistema imunitário, p. ex., com medicamentos contra o cancro (quimioterapia) ou medicamentos corticosteroides (ver secção “Outros medicamentos e Incellipan”).
- O seu médico deve informá-lo sobre a possibilidade de ter uma convulsão, em particular se tiver tido antecedentes de epilepsia.

Como com todas as vacinas, Incellipan poderá não proteger totalmente todas as pessoas que são vacinadas.

#### **Crianças com menos de 6 meses de idade**

A vacina não está atualmente recomendada em crianças com menos de 6 meses de idade, dado que a segurança e a eficácia não foram estabelecidas neste grupo etário.

#### **Outros medicamentos e Incellipan**

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 outra vacina.

#### **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 tem de avaliar os benefícios e potenciais riscos de lhe administrar a vacina.

Não existe experiência com a utilização de Incellipan em mulheres a amamentar. Não se prevê que Incellipan passe para o leite materno e, por conseguinte, não são esperados quaisquer efeitos nos bebés amamentados.

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

Alguns dos efeitos da vacinação mencionados na secção 4 (Efeitos indesejáveis possíveis) poderão afetar temporariamente a capacidade de conduzir e de utilizar máquinas. Espere até estes efeitos desaparecerem antes de conduzir e utilizar máquinas.

#### **Incellipan contém sódio e potássio**

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

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

### 3. Como é administrado Incellipan

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

*Adultos e crianças com 6 meses de idade ou mais:*

Uma dose (0,5 ml) da vacina será injetada no braço (músculo deltoide) ou na parte superior da coxa, dependendo da sua idade ou da sua massa muscular.

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

### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

#### **Efeitos indesejáveis muito graves**

Poderão ocorrer reações alérgicas após a vacinação e estas poderão ser graves. Informe o seu médico imediatamente ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo se tiver os seguintes sinais ou sintomas de uma reação alérgica:

- dificuldade em respirar,
- tonturas,
- pulsação fraca e rápida
- erupção na pele

Se tiver estes sintomas, poderá precisar de cuidados médicos urgentes ou de hospitalização.

#### **Outros efeitos indesejáveis**

Outros efeitos indesejáveis que poderão ocorrer com Incellipan incluem aqueles listados abaixo.

*Adultos com 18 anos de idade ou mais*

Os seguintes efeitos indesejáveis ocorreram com Incellipan em estudos clínicos em adultos, incluindo os idosos:

#### Muito frequentes (poderão afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- Dor no local de injeção
- Dor nos músculos (mialgia)
- Dor nas articulações (artralgia)
- Dor de cabeça
- Fadiga
- Sensação geral de mal-estar

#### Frequentes (poderão afetar até 1 em 10 pessoas):

- Sensação de enjoo (náuseas)
- Perda de apetite
- Arrepios
- Nódoa negra no local de injeção
- Endurecimento da pele no local de injeção
- Febre

#### Pouco frequentes (poderão afetar até 1 em 100 pessoas):

- Gânglios linfáticos inchados (linfadenopatia)
- Tonturas
- Diarreia
- Vômitos
- Erupção na pele

- Comichão (prurido)
- Vermelhidão no local de injeção (eritema)
- Hemorragia no local de injeção

Os indivíduos idosos, com 65 anos de idade ou mais, geralmente comunicaram menos reações em comparação com os adultos mais jovens.

#### *Crianças com 6 meses a menos de 18 anos de idade*

Os efeitos indesejáveis abaixo foram comunicados num estudo clínico com crianças com 6 meses a menos de 18 anos de idade.

#### *Com 6 meses a menos de 6 anos de idade*

##### Muito frequentes

- Diminuição do apetite
- Sensibilidade no local de injeção
- Sonolência
- Irritabilidade
- Febre

##### Frequentes

- Vermelhidão no local de injeção (eritema)
- Endurecimento da pele no local de injeção
- Vômitos
- Diarreia

#### *Com 6 a menos de 18 anos de idade*

##### Muito frequentes

- Dor de cabeça
- Náuseas
- Diminuição do apetite
- Dor nos músculos (mialgia)
- Dor nas articulações (artralgia)
- Dor no local de injeção
- Fadiga
- Sensação geral de mal-estar

##### Frequentes

- Vermelhidão no local de injeção (eritema)
- Endurecimento da pele no local de injeção
- Febre
- Vômitos
- Diarreia

Os seguintes efeitos indesejáveis adicionais foram comunicados com a utilização de vacinas para a gripe sazonais, em geral, e com a vacina pandémica semelhante a Incellipan.

- Contagem de plaquetas temporariamente baixa, o que pode resultar em hemorragia ou formação de nódos negros (trombocitopenia transitória)
- Reações alérgicas possivelmente com falta de ar, pieira, inchaço da garganta ou que levam a uma diminuição perigosa da tensão arterial, a qual, se não for tratada, poderá levar a choque. Os médicos estão cientes desta possibilidade e têm tratamento de urgência disponível para utilização em tais casos.

- Doenças neurológicas, tais como, dor lacinante intensa ou latejante ao longo de um ou mais nervos (neuralgia), formigueiro (parestesia), inflamação dos nervos (neurite), convulsões, inflamação do sistema nervoso central (encefalomielite), um tipo de paralisia (síndrome de Guillain-Barré), desmaio (síncope) ou a sensação de que vai desmaiar (pré-síncope), sonolência
- Batimento cardíaco irregular ou vigoroso (palpitações), batimento cardíaco mais rápido do que o normal (taquicardia)
- Inflamação dos vasos sanguíneos que pode causar erupções na pele, dor nas articulações e problemas nos rins (vasculite)
- Reações cutâneas generalizadas incluindo urticária, erupção na pele não específica, inchaço anormal da pele, geralmente em redor dos olhos, lábios, língua, mãos ou pés, devido a uma reação alérgica (angioedema)
- Inchaço extenso do membro vacinado
- Tosse
- Dor nas extremidades, fraqueza nos músculos
- Dor no abdómen
- Fraqueza geral (astenia)

#### **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 Incellipan**

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

Não utilize Incellipan após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo após 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. Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior 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 Incellipan**

##### **- Substância ativa:**

Os ingredientes ativos da vacina são proteínas virais purificadas (chamadas hemaglutinina e neuraminidase) preparadas a partir da estirpe do vírus da gripe, a qual 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) da vacina contém 7,5 microgramas de hemaglutinina a partir da estirpe do vírus da gripe, A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1), que foi propagado em células Madin Darby de Rim Canino (MDCK) (esta é a cultura de células especial na qual o vírus da gripe é cultivado).

Adjuvante: O MF59C.1 é incluído nesta vacina como adjuvante. Os adjuvantes são substâncias incluídas em certas vacinas para acelerar, melhorar e/ou prolongar os efeitos protetores da vacina. O

MF59C.1 é um adjuvante que contém esqualeno, polissorbato 80, trioleato de sorbitano, citrato de sódio e ácido cítrico.

- Outros componentes:

Os outros componentes são: cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de magnésio hexa-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, di-hidrogenofosfato de potássio e água para preparações injetáveis, ver secção 2 Incellipan contém sódio e potássio.

### **Qual o aspeto de Incellipan e conteúdo da embalagem**

Incellipan é uma suspensão branca leitosa.

É fornecida numa seringa pronta a usar, contendo uma dose única (0,5 ml) injetável, numa embalagem com 10 seringas pré-cheias e adaptadas com um sistema de fecho Luer. As agulhas não estão incluídas.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Seqirus Países Baixos B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Países Baixos

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

Foi concedida a Incellipan uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, 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: <https://www.ema.europa.eu>.

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

Deverão estar sempre prontamente disponíveis tratamento e supervisão médicos apropriados em caso de um acontecimento anafilático raro após a administração da vacina.

Agitar cuidadosamente antes de utilizar. Depois de agitar, o aspeto normal de Incellipan é uma suspensão branca leitosa.

A vacina deve ser visualmente inspecionada para ver se estão presentes partículas e descoloração antes da administração. No caso de se observarem quaisquer partículas estranhas e/ou uma variação no aspeto físico, não administrar a vacina.

Para utilizar a seringa pré-cheia sem uma agulha fornecida com um sistema de fecho Luer, retirar a tampa da ponta desenroscando-a no sentido anti-horário. Assim que a tampa da ponta for removida, encaixar uma agulha à seringa enroscando-a no sentido horário até encaixar. Utilizar uma agulha estéril de tamanho apropriado para injeção intramuscular. Assim que a agulha estiver encaixada em posição, retirar o protetor da agulha e administrar a vacina.