

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics suspensão injectável em seringa pré-cheia.

Vacina contra a pré-pandemia da gripe (H5N1) (antigénio de superfície, inativado, com adjuvante).

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Estirpe do tipo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (NIBRG-14) 7,5 microgramas** por dose de 0,5 ml

* propagados em ovos

** expresso em microgramas de hemaglutinina.

Adjuvante MF59C.1 contendo:

esqualeno	9,75 miligramas por 0,5 ml
polissorbato 80	1,175 miligramas por 0,5 ml
trioleato de sorbitano	1,175 miligramas por 0,5 ml

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injectável em seringa pré-cheia.

Líquido branco leitoso.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Imunização activa contra o subtipo H5N1 do vírus da gripe A.

Esta indicação baseia-se em dados de imunogenicidade de indivíduos saudáveis com idade igual ou superior a 18 anos após a administração de duas doses da vacina contendo a estirpe do tipo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (ver secção 5.1).

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics deve ser utilizado de acordo com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia:

Adultos e idosos (idade igual ou superior a 18 anos):

Uma dose de 0,5 ml administrada numa data escolhida.

Uma segunda dose de 0,5 ml deve ser administrada após um intervalo de, pelo menos, 3 semanas.

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics foi avaliado em adultos saudáveis (18-60 anos de idade) e idosos saudáveis (idade superior a 60 anos) seguindo um esquema de vacinação primária nos dias 1, 22 e vacinação de reforço (ver secções 4.8 e 5.1).

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

No caso de uma pandemia de gripe oficialmente declarada devido ao vírus A/H5N1, os indivíduos anteriormente vacinados com uma ou duas doses de Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics contendo antígeno da hemaglutinina (HA) derivado de um grupo diferente do mesmo subtipo de gripe do que a estirpe da gripe pandémica podem receber uma dose única de Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics em vez das duas doses que são necessárias em indivíduos não vacinados anteriormente (ver secção 5.1).

População pediátrica:

A segurança e eficácia de Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics em indivíduos com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Os dados actualmente disponíveis em indivíduos com idade entre os 6 meses e os 17 anos encontram-se descritos na secção 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

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

Modo de administração

A imunização deve ser efectuada por injeção intramuscular no músculo deltóide.

4.3 Contra-indicações

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

É necessária precaução quando se administra esta vacina a indivíduos com hipersensibilidade conhecida (outra que não a reacção anafiláctica) à substância activa, a qualquer um dos excipientes e aos resíduos (ovos e proteínas de galinha, ovalbumina, sulfato de canamicina e neomicina, formaldeído e brometo de cetiltrimetilamónio (CTAB)).

Os dados disponíveis para esta vacina contra o H5N1 em indivíduos com co-morbilidades, incluindo indivíduos imunocomprometidos, são bastante limitados.

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

A imunização deve ser adiada em doentes com doença febril ou infecção aguda.

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

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics por via subcutânea.

Consequentemente, 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 contra-indicar a injeção intramuscular, a menos que o potencial benefício seja superior ao risco de hemorragia.

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

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

Foi observada em ensaios clínicos alguma protecção cruzada contra variantes do vírus H5N1 relacionadas (ver secção 5.1).

Uma vez que é recomendada uma segunda dose, é necessário ter em consideração que não existem dados de segurança, imunogenicidade ou eficácia que apoiem a permutabilidade de Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics por outras vacinas monovalentes contra o H5N1.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os dados obtidos em adultos revelaram que a administração concomitante da vacina contra o vírus H5N1 com adjuvante e antígenos sazonais (de superfície, inactivados, sem adjuvante) não levou a qualquer interferência quer para as estirpes sazonais quer para as estirpes do H5N1. A resposta do anticorpo determinada por SHR (Hemólise Radial Simples) contra uma estirpe Vietnam homóloga do H5N1 ao dia 43 cumpriu todos os critérios do CHMP para todas as 3 estirpes. A administração concomitante não foi associada a taxas mais elevadas de reacções locais ou sistémicas comparativamente com a administração de Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics isolado.

Consequentemente, os dados indicam que Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics pode ser administrado concomitantemente com vacinas contra a gripe sazonal sem adjuvante (com injecções aplicadas em membros diferentes).

Não existem dados disponíveis sobre a administração concomitante de Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics com outras vacinas.

No caso de ser considerada a administração concomitante com outras vacinas, a imunização deve ser efectuada em membros diferentes. Deve ter-se em consideração que as reacções adversas podem ser mais intensas.

A resposta imunológica pode estar diminuída se o doente estiver a fazer tratamento imunossupressor.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Um estudo em coelhos não indicou toxicidade reprodutiva ou do desenvolvimento (ver secção 5.3).

Foram obtidos dados limitados de mulheres que engravidaram no decorrer dos ensaios clínicos com Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics (H5N1) ou vacinas contra o H1N1v com adjuvante MF59C.1.

Estima-se que mais de 90.000 mulheres tenham sido vacinadas durante a gravidez com a vacina contra o H1N1v, Focetria, que contém a mesma quantidade de adjuvante MF59C.1 que Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics. No entanto, a informação sobre os resultados é actualmente limitada. Os dados preliminares obtidos a partir de reacções notificadas espontaneamente e estudos após a comercialização em curso (registo de gravidezes e estudo intervencional prospectivo) não sugerem efeitos nefastos directos ou indirectos das vacinas da gripe com adjuvante MF59 no que respeita à gravidez, fertilidade, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

Uma vez que não se espera que Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics seja utilizado numa situação de emergência, a sua administração durante a gravidez pode ser adiada como medida de precaução.

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

Não existem dados sobre a utilização de Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics durante a amamentação. Os potenciais benefícios para a mãe e os riscos para o lactente devem ser considerados antes da administração de Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics durante a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Alguns dos efeitos indesejáveis mencionados na secção 4.8 podem afectar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Reacções adversas de ensaios clínicos em adultos (idade igual ou superior a 18 anos).

A incidência de reacções adversas foi avaliada em seis ensaios clínicos que envolveram cerca de 4.000 adultos e idosos a receber Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics (pelo menos 7,5 µg de HA, com adjuvante). 3.678 indivíduos tinham idades entre os 18 e os 60 anos, 264 tinham idades entre os 61 e os 70 anos e 41 tinham idade superior a 70 anos.

Consistente com os dados observados por ensaio para as reacções solicitadas, verificou-se uma tendência geral para a diminuição das notificações de reacções locais após a segunda vacinação, em comparação com a primeira injeção. Independentemente da dose de antígeno, quase todas as reacções sistémicas foram notificadas no dia da vacinação (dia 1) ou durante os 3 dias imediatamente a seguir.

Os dados sobre a segurança de uma dose de reforço da actual formulação de Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics são limitados a três ensaios (V87P1, V87P2 e V87P1E1) que incluíram 116 adultos e 56 idosos. Não foi notificado qualquer aumento de reacções quando se administrou uma dose de reforço 6 meses a 18 meses mais tarde após os esquemas de vacinação iniciais. Foi notificado um ligeiro aumento de reacções em adultos quando se administrou uma dose de reforço 18 meses após os esquemas de vacinação iniciais. Nos idosos, as reacções notificadas aumentaram com a terceira dose de reforço apenas quando comparadas com as da segunda dose.

As taxas de reacções adversas notificadas após cada dose de vacinação (ou seja, 1ª, 2ª ou reforço) foram semelhantes e encontram-se listadas de acordo com a seguinte frequência:

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 ($< 1/10.000$)

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

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: cefaleia

Raros: convulsões

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: sudorese

Pouco frequentes: urticária

Raros: tumefacção ocular

Afecções músculo-esqueléticas, do tecido conjuntivo e ósseas

Muito frequentes: mialgia

Frequentes: artralgia

Doenças gastrointestinais

Frequentes: náuseas

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: tumefacção no local da injeção, dor no local da injeção, induração no local da injeção, rubor no local da injeção, fadiga

Frequentes: equimose no local da injeção, febre, mal-estar geral, calafrios

Pouco frequentes: estado gripal

Raros: anafilaxia

Estes efeitos indesejáveis habitualmente desaparecem dentro de 1 a 2 dias sem tratamento.

Reacções adversas de ensaios clínicos realizados em crianças (dos 6 meses aos 17 anos)
(Estudo V87P6)

Independentemente da idade, a reactogenicidade foi maior após a primeira dose do que após a segunda vacinação. A reactogenicidade após uma terceira dose, administrada 12 meses após a primeira dose, foi maior do que após a primeira e a segunda doses. As percentagens de indivíduos que referiram reacções locais foram mais elevadas nos grupos etários mais velhos, principalmente devido ao maior número de notificações de dor. Em crianças (6-<36 meses), as reacções locais solicitadas referidas com maior frequência foram eritema e sensibilidade ao toque; a irritabilidade e o choro não habitual foram as reacções sistémicas solicitadas referidas com maior frequência. Em crianças (3-<9 anos) e adolescentes, a reacção local notificada com maior frequência foi a dor, enquanto que fadiga e cefaleias foram as reacções sistémicas solicitadas notificadas com maior frequência. Em todos os grupos etários, baixas percentagens de indivíduos referiram febre.

	Injecção 1	Injecção 2	Injecção 3
	Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics	Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics	Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics
Crianças (6-<36 meses)	N=145	N=138	N=124
Qualquer reacção	76%	68%	80%
Local	47%	46%	60%
Sistémica	59%	51%	54%
Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	0%	0%	0%
Qualquer Outra Reacção Adversa	54%	49%	35%
Crianças (3-<9 anos)	N=96	N=93	N=85
Qualquer reacção	72%	68%	79%
Local	66%	58%	74%
Sistémica	32%	33%	45%

Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	4%	2%	6%
Qualquer Outra Reacção Adversa	36%	31%	19%
Adolescentes (9-<18 anos)	N=93	N=91	N=83
Qualquer reacção	91%	82%	89%
Local	81%	70%	81%
Sistémica	69%	52%	69%
Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	0%	1%	2%
Qualquer Outra Reacção Adversa	30%	27%	22%

Vigilância após a comercialização

Não estão disponíveis dados de vigilância após a comercialização após a administração de Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics.

As seguintes reacções adversas adicionais foram notificadas durante a vigilância após a comercialização de Focetria H1N1v (aprovada para utilização a partir dos 6 meses de idade e com uma composição semelhante à de Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics):

Doenças do sangue e do sistema linfático

Linfadenopatia.

Cardiopatias

Palpitação, taquicardia.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Astenia.

Afecções músculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e ósseas

Fraqueza muscular, dores nas extremidades.

Doenças respiratórias

Tosse.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Reacções cutâneas generalizadas, incluindo prurido, urticária ou erupção cutânea não específica; angioedema.

Doenças gastrointestinais

Perturbações gastrointestinais, tais como náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia.

Doenças do sistema nervoso

Cefaleia, tonturas, sonolência, síncope. Alterações neurológicas, tais como nevralgia, parastesia, convulsões e neurite.

Doenças do sistema imunitário

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

As seguintes reacções adversas adicionais foram notificadas durante a vigilância após a comercialização de vacinas sazonais trivalentes sem adjuvante em todos os grupos etários e da vacina sazonal trivalente com adjuvante MF59 com uma composição semelhante à de Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics

(antigénio de superfície, inactivado, com adjuvante MF59C.1), que estão aprovadas para utilização em indivíduos idosos com idade igual ou superior a 65 anos:

Doenças do sangue e do sistema linfático

Trombocitopenia transitória.

Doenças do sistema imunitário:

Vasculite com envolvimento renal transitório e eritema multiforme exsudativo.

Doenças do sistema nervoso

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

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacina da gripe; Código ATC: J07BB02.

Esta secção descreve a experiência clínica com Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics após a administração de duas doses e reforço.

Resposta imunitária contra a A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

Adultos (18-60 anos de idade)

Foi realizado um ensaio clínico (Estudo V87P1) com uma vacina contra o H5N1 combinada com o adjuvante MF59C.1 em 312 adultos saudáveis. Foram administradas duas doses da vacina contendo o H5N1 (A/Vietnam/1194/2004; 7,5 µg de HA/dose com adjuvante) com um intervalo de três semanas a 156 adultos saudáveis. Noutro ensaio clínico (Estudo V87P13), foram seleccionados 2.693 indivíduos adultos que receberam duas doses da vacina contendo o H5N1 (A/Vietnam/1194/2004; 7,5 µg de HA/dose com adjuvante), administradas com um intervalo de três semanas. A imunogenicidade foi avaliada num subgrupo (n=197) da população do estudo.

A taxa de seroprotecção*, a taxa de seroconversão* e o factor de seroconversão** para o anticorpo anti-HA para o H5N1 A/Vietnam/1194/2004 em adultos medidos por ensaio SHR foram os seguintes:

Anticorpo anti-HA (SHR)	Estudo V87P1 21 dias após a 2ª dose N=149	Estudo V87P13 21 dias após a 2ª dose N=197
Taxa de seroprotecção (IC 95%)*	85% (79-91)	91% (87-95)
Taxa de seroconversão (IC 95%)*	85% (78-90)	78% (72-84)
Factor de seroconversão (IC 95%)**	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)

Anticorpo anti-HA (SHR)	Estudo V87P13 21 dias após a 2ª dose N=69	Estudo V87P13 21 dias após a 2ª dose N=128
Nível serológico na linha de base	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Taxa de seroprotecção (IC 95%)*	87% (77-94)	94% (88-97)

Taxa de seroconversão (IC 95%)*	87% (77-94)	73% (65-81)
Factor de seroconversão (IC 95%)**	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)

* medida por ensaio SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** razões da média geométrica de SRH

Os resultados MN (Microneutralização) contra a A/Vietnam/1194/2004 indicam uma taxa de seroprotecção e seroconversão entre 67% (60-74) e 85% (78-90) e entre 65% (58-72) e 83% (77-89), 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 foi avaliada pelos ensaios HI (Inibição da Hemaglutinação), SRH e MN. Em comparação com os níveis de anticorpos obtidos no dia 43, após o final do esquema de vacinação primária, verificou-se uma redução dos níveis de anticorpos no dia 202 de 1/5 a 1/2, em relação aos seus níveis prévios.

Num ensaio clínico de fase 2 (Estudo V87P3) foram administradas 2 doses de reforço de Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics a indivíduos adultos com idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos primo-imunizados 6-8 anos antes com 2 doses da vacina contra a /A/Duck/Singapore/97 do H5N3 com adjuvante MF59. Os resultados SHR após a primeira dose, que mimetizam a primo-imunização pré-pandemia mais dose de reforço heteróloga única, cumpriram todos os critérios do CHMP.

Idosos (>60 anos de idade)

A taxa de seroprotecção*, a taxa de seroconversão* e o factor de seroconversão** para o anticorpo anti-HA para a A/Vietnam/1194/2004 do H5N1 em indivíduos com idade superior a 60 anos (um número limitado de indivíduos tinha idade superior a 70 anos) medidos por ensaio SRH avaliados em dois estudos clínicos foram os seguintes:

Anticorpo anti-HA (SHR)	Estudo V87P1 21 dias após a 2ª dose N=84	Estudo V87P13 21 dias após a 2ª dose N=210
Taxa de seroprotecção (IC 95%)*	80% (70-88)	82% (76-87)
Taxa de seroconversão (IC 95%)*	70% (59-80)	63% (56-69)
Factor de seroconversão (IC 95%)**	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)

Anticorpo anti-HA (SHR)	Estudo V87P13 21 dias após a 2ª dose N=66	Estudo V87P13 21 dias após a 2ª dose N=143
Nível serológico na linha de base	$< 4 \text{ mm}^2$	$\geq 4 \text{ mm}^2$
Taxa de seroprotecção (IC 95%)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Taxa de seroconversão (IC 95%)*	82% (70-90)	54% (45-62)
Factor de seroconversão (IC 95%)**	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

* medida por ensaio SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** razões da média geométrica de SRH

Os resultados MN contra a A/Vietnam/1194/2004 indicam uma taxa de seroprotecção 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 da primo-imunização das séries de vacinação numa população de indivíduos idosos.

A persistência de anticorpos após a vacinação primária nesta população, avaliada por ensaios HI, SRH e MN, foi reduzida no dia 202 para 1/2 a 1/5 do seu nível após a vacinação, em comparação com o dia 43 após o final dos esquemas de vacinação primários, tal como avaliado pelos ensaios HI, SRH e MN. Até 50% dos indivíduos idosos imunizados com Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics estavam seroprotectados aos seis meses.

Foi administrada uma terceira dose (reforço) de Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics a partir dos 6 meses após a vacinação primária. Os resultados apresentados são para o ensaio SRH.

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

	Estudo V87P1 Adultos reforço após a 2ª dose	Estudo V87P2 Adultos reforço após a 2ª dose	Estudo V87P1 Idosos reforço após a 2ª dose
SRH	N=71	N=13	N=38
Taxa de seroprotecção (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)
Factor de seroconversão (IC 95%)**	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* medida por ensaio SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** razões da média geométrica de SRH

A experiência em idosos é limitada.

- Dados de apoio em adultos

a) Reactividade cruzada

Foi detectável alguma resposta imunitária heteróloga contra a A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; grupo 2.2) e A/H5N1/Indonésia (grupo 2.1) tanto após a segunda como a terceira vacinações, indicando reactividade cruzada da vacina grupo 1 contra as estirpes grupo 2.

A taxa de seroprotecção*, a taxa de seroconversão* e o factor de seroconversão** para os anticorpos anti-HA para a A/turkey/Turkey/05 do H5N1 após a 2ª dose em adultos com idades compreendidas entre os 18 e os 60 anos, medidos por ensaios SRH e HI foram os seguintes:

	Anticorpo anti-HA	Estudo V87P12 21 dias após a 2ª dose N=60	Estudo V87P3 21 dias após a 2ª dose N=30	Estudo V87P13 21 dias após a 2ª dose N=197
SRH	Taxa de seroprotecção (IC 95%)*	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Taxa de seroconversão (IC 95%)*	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)

	Factor de seroconversão (IC 95%)**	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=60	N=30	N=197
HI	Taxa de seroproteção (IC 95%)°	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Taxa de seroconversão (IC 95%)°	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Factor de seroconversão (IC 95%)°°	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* medida por ensaio SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** razões da média geométrica de SRH

° medida por ensaio HI ≥ 40

°° razões da média geométrica de HI

Os resultados MN para os três estudos clínicos apresentados na Tabela acima revelaram uma taxa de seroproteção e uma taxa de seroconversão contra a A/turkey/Turkey/05 entre 10% (2-27) e 39% (32-46) e entre 10% (2-27) e 36% (29-43), respectivamente. Os resultados MN deram origem a uma razão da média geométrica (GMR) contra a A/turkey/Turkey/05 entre 1,59 e 2,95.

b) Memória imunitária do reforço a longo prazo

Uma única vacinação com Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics (H5N1, A/Vietnam/1194/2004) induziu uma resposta serológica elevada e rápida em indivíduos primo-imunizados 6-8 anos antes com duas doses de uma vacina alternativa do H5N diferente, com a mesma formulação de Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics, mas utilizando a estirpe do H5N3.

c) Ensaio sobre diferentes esquemas de vacinação:

Num ensaio clínico que avaliou 4 esquemas diferentes de vacinação em 240 indivíduos dos 18 aos 60 anos de idade, em que a segunda dose foi administrada após 1, 2, 3 ou 6 semanas após a primeira dose de Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics, os critérios do CHMP para SHR foram cumpridos em todos os grupos vacinados após 3 semanas a contar da 2ª vacinação. A magnitude da resposta imunitária foi mais baixa no grupo que recebeu a 2ª dose 1 semana depois e mais elevada nos grupos com esquemas com intervalo maior.

• Dados disponíveis em populações pediátricas

Foi realizado um ensaio clínico (Estudo V87P6) com a vacina H5N1 combinada com o adjuvante MF59C.1 em 471 crianças dos 6 meses aos 17 anos de idade. Foram administradas duas doses de Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics com um intervalo de três semanas e uma terceira dose 12 meses após a primeira dose. Três semanas após a 2ª vacinação (dia 43) todos os grupos etários (ou seja, 6-35 meses, 3-8 anos e 9-17 anos) atingiram níveis elevados de anticorpos para a estirpe (A/Vietnam/1194/2004), tal como avaliado pelos ensaios SHR e HI, conforme apresentado na tabela abaixo*. Neste ensaio não foram observados efeitos adversos (EA) graves relacionados com a vacina.

	Crianças (6-<36 meses)	Crianças (3-<9 anos)	Adolescentes (9-<18 anos)
	N=134	N=91	N=89

HI	% Sero protecção (IC 95%) Dia 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	GMR Dia 43 ao Dia 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
	% Sero conversão (IC 95%) Dia 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
SRH		N=133	N=91	N=90
	% SP (IC 95%) Dia 43	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	GMR (IC 95%) Dia 43 ao Dia 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)
	% SC (IC 95%) Dia 43	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)

* Na ausência de critérios de imunogenicidade do CHMP para crianças, os critérios de imunogenicidade do CHMP utilizados para avaliar as vacinas da gripe sazonal em adultos foram aplicados aos dados serológicos obtidos após a vacinação das crianças.

Os resultados MN contra a A/Vietnam/1194/2004 indicam uma taxa de seroprotecção 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).

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics (H5N1) em um ou mais sub-grupos da população pediátrica na imunização activa contra o subtipo H5N1 do vírus da gripe A. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

Informação de ensaios não-clínicos

A eficácia contra sobrecarga (*challenge*) com vírus homólogo e heterólogo para as estirpes da vacina foi avaliada no modelo com furões. Foram testadas a vacina Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics, contendo HA da estirpe A/Vietnam/1194/2004 (homóloga para a estirpe de sobrecarga) e uma vacina H5N1 do tipo Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics, contendo hemaglutinina do tipo A/turkey/Turkey/1/2005 (heteróloga para a estirpe de sobrecarga). Grupos de 8 furões receberam uma (dia 21) ou duas (dias 0 e 21) doses da vacina contendo 3,75 ou 7,5 microgramas de antigénio. Os animais de controlo receberam o adjuvante isolado. No dia 42, os animais foram sobrecarregados por via intranasal com uma dose letal do vírus A/Vietnam/1203/04. Os animais foram monitorizados durante 16-17 dias após a sobrecarga para permitir uma avaliação global da progressão da doença, incluindo o tempo de início dos sintomas, mortalidade ou subsequente recuperação.

Todos os animais (100%) que receberam 2 doses de Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics ficaram protegidos e 94% dos animais que receberam uma dose única de Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics ficaram protegidos. 87% dos animais sobrecarregados com o vírus heterólogo para a estirpe da vacina após 2 doses da vacina ficaram protegidos e 56% dos animais que receberam uma dose única da vacina heteróloga ficaram protegidos. Todos os animais de controlo morreram no período de 7 dias após a sobrecarga. A vacinação protegeu os animais da sobrecarga letal com o vírus homólogo e heterólogo para a vacina.

Num estudo semelhante, a sobrecarga intranasal foi adiada até cerca de 4 meses após a administração da segunda dose da vacina contendo 3,75 ou 7,5 microgramas de antígeno. Neste estudo, 100% dos animais ficaram protegidos contra a sobrecarga homóloga e 81% dos animais ficaram protegidos contra a sobrecarga heteróloga. A vacinação protegeu os animais da sobrecarga letal mesmo quando os títulos de anticorpos HI eram baixos ou indetectáveis.

A eficácia contra a sobrecarga (*challenge*) também foi testada para a A/Indonésia/5/05 do vírus heterólogo. Grupos de 6 fúrdes receberam uma dose da vacina (dia 21) contendo 3,75 microgramas de antígeno ou duas doses da vacina (dias 0 e 21) contendo 1,0 ou 3,75 microgramas de antígeno (A/Vietnam/1194/2004). A sobrecarga letal foi administrada por via intratraqueal no dia 49. Duas doses da vacina protegeram 92% dos animais e uma dose única da vacina protegeu 50% dos animais contra a A/Indonésia/5/05 do vírus. Em comparação com o grupo controlo com adjuvante, as lesões pulmonares foram reduzidas nos grupos vacinados. A difusão viral e títulos virais nos pulmões foram também reduzidos, sugerindo que a vacinação pode reduzir o risco de transmissão viral.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos obtidos com Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics e com a vacina contra a gripe sazonal contendo o adjuvante MF59C.1 não revelam riscos especiais para o ser humano segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, tolerância local, fertilidade das fêmeas e toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento (até ao final do período de amamentação).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Cloreto de potássio
Fosfato monopotássico
Fosfato dissódico di-hidratado
Cloreto de magnésio hexa-hidratado
Cloreto de cálcio di-hidratado
Citrato de sódio
Ácido cítrico anidro
Água para preparações injectáveis

Para o adjuvante, ver secção 2.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

Embalagens de 1 ou 10 seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Inspeccionar visualmente a suspensão antes da administração. A vacina deve ser inutilizada se apresentar partículas e/ou alteração do aspecto.

Antes da administração, a vacina deve atingir a temperatura ambiente. Agitar cuidadosamente antes de utilizar.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1
Siena, Itália.

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

EU/1/10/657/001-002

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

29 de Novembro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

.....

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

ANEXO II

- A FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

Nome e endereço dos fabricantes da substância activa de origem biológica

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1 – 53100 Siena
Itália

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Loc. Bellaria – 53018 Rosia – Sovicille (SI)
Itália

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Loc. Bellaria – 53018 Rosia – Sovicille (SI)
Itália

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAMENTE A FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica.

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAMENTE A SEGURANÇA E UTILIZAÇÃO EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

Sistema de farmacovigilância

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, apresentado no Módulo 1.8.1. da Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e em funcionamento antes e enquanto o produto estiver no mercado.

Plano de Gestão do Risco

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado compromete-se a efectuar os estudos e as actividades de farmacovigilância adicionais detalhadas no Plano de Farmacovigilância, tal como acordado na versão 3 do Plano de Gestão do Risco (PGR) apresentado no Módulo 1.8.2. do Pedido da Autorização de Introdução no Mercado, assim como todas as actualizações subsequentes do PGR acordadas pelo CHMP.

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, qualquer actualização do PGR deve ser submetido ao mesmo tempo que o Relatório Periódico de Segurança (RPS) seguinte.

Além disso, deve ser submetido um PGR actualizado:

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas actuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas actividades de minimização do risco

- No período de 60 dias após ter sido atingido um objectivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.

RPS

Submissão de RPSs quando Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics é utilizado numa pandemia de gripe:

Durante uma situação de pandemia, a frequência de submissão dos relatórios periódicos de segurança especificada no Artigo 24.º do Regulamento (CE) N.º 726/2004 não será adequada para a monitorização da segurança de uma vacina contra a pandemia em que são esperados níveis elevados de exposição num curto período de tempo. Tal situação requer uma notificação rápida da informação de segurança que possa ter implicações importantes para a relação benefício-risco numa pandemia. A análise imediata da informação de segurança cumulativa, face à extensão da exposição, será crucial para as decisões regulamentares e para a protecção da população a ser vacinada. Além disso, durante a pandemia, os recursos necessários para uma avaliação aprofundada dos Relatórios Periódicos de Segurança no formato definido no Volume 9a do *Rules Governing Medicinal Product in the European Union* podem não ser adequados para uma rápida identificação de um novo problema de segurança.

Consequentemente, logo que a pandemia seja declarada e a vacina contra a pré-pandemia seja utilizada, o Titular da AIM deve submeter mais frequentemente relatórios periódicos de segurança simplificados, actualizados com a periodicidade e o formato definidos no “*CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza Vaccine (EMA/359381/2009)*” e nas suas actualizações subsequentes.

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

Medicamento já não autorizado

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics suspensão injectável em seringa pré-cheia.

Vacina contra a pré-pandemia da gripe (H5N1) (antígeno de superfície, inativado, com adjuvante).

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

Uma dose de 0,5 ml contém: **Substâncias Activas:** Antígenos de superfície do vírus da gripe (hemaglutinina e neuraminidase), propagados em ovos, da estirpe:

Estirpe do tipo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (NIBRG-14) 7,5 microgramas de hemaglutinina

Adjuvante: MF59C.1 óleo composto por esqualeno, polissorbato 80 e trioleato de sorbitano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio

Cloreto de potássio

Fosfato monopotássico

Fosfato dissódico di-hidratado

Cloreto de magnésio hexa-hidratado

Cloreto de cálcio di-hidratado

Citrato de sódio

Ácido cítrico anidro

Água para preparações injectáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injectável.

1 x dose única de 0,5 ml em seringa pré-cheia

10 x dose única de 0,5 ml em seringa pré-cheia

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Para ser administrada por via intramuscular no músculo deltóide.

Advertência: Não injectar por via intravascular ou intradérmica.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Antes da administração, a vacina deve atingir a temperatura ambiente. Agitar cuidadosamente antes de utilizar.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

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 as exigências locais.

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

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1
Siena, Itália.

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

EU/1/10/657/001 1 seringa pré-cheia
EU/1/10/657/002 10 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

Medicamento já não autorizado

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

RÓTULO PARA A SERINGA

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

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines
and Diagnostics injectável
Vacina contra a gripe H5N1
Via intramuscular

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Agitar cuidadosamente antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTRAS

Conservar no frigorífico.
Novartis V&D S.r.l. – Itália

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics suspensão injectável em seringa pré-cheia

Vacina contra a pré-pandemia da gripe (H5N1) (antigénio de superfície, inactivado, com adjuvante)

Leia com atenção este folheto antes de iniciar a administração desta vacina.

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

Neste folheto:

1. O que é Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics e para que é utilizado
2. Antes de lhe ser administrado Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics
3. Como é administrado Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics
6. Outras informações

1. O QUE É PREPANDEMIC INFLUENZA VACCINE (H5N1) (SURFACE ANTIGEN, INACTIVATED, ADJUVANTED) NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS E PARA QUE É UTILIZADO

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics é uma vacina para ser utilizada em adultos (dos 18 aos 60 anos de idade) e em idosos (com idade superior a 60 anos). Destina-se a ser administrada antes ou durante a próxima pandemia de gripe para prevenir a gripe causada pelo tipo H5N1 do vírus.

A pandemia de gripe é um tipo de gripe que aparece em intervalos de poucas décadas e que se espalha rapidamente por todo o mundo. Os sintomas da pandemia de gripe são semelhantes aos da gripe “vulgar” mas podem ser mais graves.

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

Tal como com todas as vacinas, Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics poderá não proteger totalmente todas as pessoas que sejam vacinadas.

2. ANTES DE LHE SER ADMINISTRADO PREPANDEMIC INFLUENZA VACCINE (H5N1) (SURFACE ANTIGEN, INACTIVATED, ADJUVANTED) NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS

Não deve receber Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics:

- se já tiver tido anteriormente uma reacção alérgica súbita ameaçadora da vida a qualquer um dos componentes de Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated,

adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics (estes são listados no final do folheto informativo) ou a qualquer uma das seguintes substâncias que podem estar presentes em quantidades mínimas (vestigiais): ovo e proteína de galinha, ovalbumina, formaldeído, sulfato de canamicina e neomicina (antibióticos) ou brometo de cetiltrimetilamónio (CTAB). Os sinais de uma reacção alérgica podem incluir erupção cutânea com comichão, dificuldade em respirar e inchaço da face ou da língua. No entanto, numa situação de pandemia pode ser adequado administrar-lhe a vacina desde que esteja imediatamente disponível tratamento médico, no caso de aparecer uma reacção alérgica.

Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de receber esta vacina.

Tome especial cuidado com Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics:

- se já tiver tido alguma reacção alérgica que não tenha sido uma reacção alérgica súbita ameaçadora da vida a qualquer um dos componentes contidos na vacina, ao ovo e à proteína de galinha, ovalbumina, formaldeído, sulfato de canamicina e neomicina (antibióticos) ou brometo de cetiltrimetilamónio (CTAB) (ver secção 6. Outras Informações);
- se tem uma infecção grave com temperaturas elevadas (acima de 38°C). Se isto se aplica a si, então a sua vacinação será provavelmente adiada até que se sinta melhor. Uma pequena infecção, como uma constipação, não deve constituir um problema mas o seu médico ou enfermeiro devem aconselhá-lo se ainda pode ser vacinado com Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics;
- se tiver que fazer uma análise ao sangue para pesquisar sinais de infecção por certos vírus. Nas primeiras semanas após a vacinação com Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics os resultados destas análises podem não ser correctos. Informe o médico que receitou estas análises que foi vacinado recentemente com Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics.
- na presença de alterações do sistema imunitário, Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics pode ser administrado mas pode não ser atingida uma resposta imunitária protectora.

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

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

Ao utilizar Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics com outros medicamentos

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

Os dados obtidos em adultos revelam que Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics pode ser administrado na mesma altura que as vacinas contra a gripe sazonal sem adjuvante, com as injecções administradas em membros diferentes. Nestes casos, deve ter consciência de que os efeitos secundários podem ser mais intensos.

Gravidez e aleitamento

Foram obtidos dados limitados sobre Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics, de mulheres que engravidaram no decorrer dos ensaios clínicos.

O seu médico deve avaliar os benefícios e os potenciais riscos de lhe administrar a vacina caso esteja grávida ou a amamentar. Informe o seu médico se estiver grávida, se pensa que pode estar grávida ou se pretende engravidar. Deve discutir com o seu médico se Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics lhe deve ou não ser administrado.

Informe o seu médico se estiver a amamentar e siga as suas recomendações.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos mencionados na secção 4 “Efeitos Secundários Possíveis” podem afectar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Informações importantes sobre alguns dos componentes de Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics

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

3. COMO É ADMINISTRADO Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics

O seu médico ou enfermeiro irá administrar a vacina de acordo com as recomendações oficiais. A vacina será injectada nos músculos da parte superior do braço (músculo deltóide). A vacina nunca deve ser administrada numa veia.

Adultos e idosos (idade igual ou superior a 18 anos):

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

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

Utilização em crianças

A experiência em crianças com idades entre os 6 meses e os 17 anos é limitada.

Inspeccione visualmente a suspensão antes da administração. A vacina deve ser inutilizada se apresentar partículas e/ou alteração do aspecto.

Antes de ser utilizada, a vacina deve atingir a temperatura ambiente. Agitar cuidadosamente antes de utilizar.

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

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Podem aparecer reacções alérgicas após a vacinação que, em casos raros, podem causar choque. Os médicos estão conscientes desta possibilidade e têm disponível tratamento de emergência para ser utilizados nestes casos.

Nos ensaios clínicos com a vacina, a maioria dos efeitos secundários foi de natureza ligeira e de curta duração. Os efeitos secundários são, em geral, semelhantes aos relacionados com a vacina da gripe sazonal.

A frequência dos possíveis efeitos secundários abaixo indicados é definida utilizando a seguinte convenção:

Muito frequentes (afectam mais de 1 utilizador em cada 10)

Frequentes (afectam 1 a 10 utilizadores em cada 100)

Pouco frequentes (afectam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000)

Raros (afectam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000)

Muito raros (afectam menos de 1 utilizador em cada 10.000)

Os efeitos secundários mencionados em seguida apareceram com Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics em estudos clínicos em adultos, incluindo idosos:

Muito frequentes:

Dor, endurecimento da pele no local da injeção, rubor (vermelhidão) no local da injeção, inchaço no local da injeção, dor nos músculos, dor de cabeça, transpiração, fadiga.

Frequentes:

Nódos negros na pele no local da injeção, febre e náuseas, geralmente com mal-estar e calafrios (arrepios).

Pouco frequentes:

Sintomas gripais.

Raros:

Convulsões, olhos inchados e anafilaxia.

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

Efeitos secundários de estudos clínicos em crianças (dos 6 meses aos 17 anos de idade)

Foi realizado um estudo clínico com a mesma vacina em crianças. Os efeitos secundários gerais referidos muito frequentemente no grupo dos 6 meses aos 35 meses de idade foram o rubor (vermelhidão) no local da injeção, dor muscular, irritabilidade e choro pouco habitual. As reacções referidas muito frequentemente no grupo dos 36 meses aos 17 anos de idade foram a dor, dor de cabeça e a fadiga.

Outros efeitos secundários raros observados após utilização de rotina:

Os efeitos secundários abaixo mencionados apareceram nos dias ou semanas após a vacinação com a vacina H1N1v Focetria.

Reacções cutâneas (na pele) generalizadas incluindo comichão, urticária, erupção ou inchaço da pele e membranas mucosas.

Perturbações intestinais, tais como náuseas, vómitos, dor abdominal e diarreia.

Dores de cabeça, tonturas, sonolência, desmaio.

Alterações neurológicas, tais como dor penetrante ou palpitante ao longo de um ou mais nervos, formigueiros, convulsões e neurite (uma inflamação dos nervos).

Gânglios linfáticos inchados, palpitações (sentir o próprio coração a bater), fraqueza, dor nas extremidades e tosse.

Reacções 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.

Os dados em crianças e adolescentes sugerem uma ligeira diminuição dos efeitos secundários após a segunda dose da vacina, sem aumento das taxas de febre.

Adicionalmente, os efeitos secundários abaixo mencionados apareceram nos dias ou semanas após vacinação com vacinas administradas habitualmente todos os anos para prevenir a gripe. Estes efeitos secundários podem aparecer com Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics.

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

Vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos que pode causar erupção cutânea, dor nas articulações e problemas nos rins) e eritema multiforme exsudativo (um tipo de reacção 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.

Se aparecer qualquer um destes efeitos secundários, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro.

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

5. COMO CONSERVAR PREPANDEMIC INFLUENZA VACCINE (H5N1) (SURFACE ANTIGEN, INACTIVATED, ADJUVANTED) NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics

- Substância Activa:

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

Estirpe do tipo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (NIBRG-14) 7,5 microgramas** por dose de 0,5 ml

* propagados em ovos

** expresso em microgramas de hemaglutinina.

- Adjuvante MF59C.1:
Por 0,5 ml, a vacina contém 9,75 mg de esqualeno, 1,175 mg polissorbato 80 e 1,175 mg de trioleato de sorbitano.
- Outros Componentes:
Outros componentes: cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato monopotássico, fosfato dissódico di-hidratado, magnésio, cloreto hexa-hidratado, cloreto de cálcio di-hidratado, citrato de sódio, ácido cítrico anidro, água para preparações injectáveis

Qual o aspecto de Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics e conteúdo da embalagem

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics é uma suspensão injectável numa seringa pré-cheia.

A suspensão tem um aspecto branco leitoso.

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1
Siena, Itália.

Fabricante

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Loc. Bellaria - 53018 Rosia
Sovicille (SI), Itália.

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

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