

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Pumarix suspensão e emulsão para emulsão injetável.

Vacina contra a pandemia de gripe (H5N1) (vírio fragmentado, inativado, com adjuvante)

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Estirpe tipo A/Indonésia/05/2005 (H5N1) utilizando (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 microgramas\*\*

\* propagado em ovos

\*\* hemaglutinina

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

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

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

Excipientes com efeito conhecido: a vacina contém 5 microgramas de tiomersal

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensão e emulsão para emulsão injetável.

A suspensão é um líquido translúcido a quase branco, opalescente, que pode sedimentar ligeiramente.

A emulsão é um líquido esbranquiçado homogéneo.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

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

A vacina contra a gripe pandémica deve ser administrada de acordo com as recomendações oficiais.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

*Adultos a partir dos 18 anos de idade:*

Uma dose de 0,5 ml na data escolhida.

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

*Indivíduos anteriormente vacinados com uma ou duas doses de vacina com adjuvante AS03 contendo hemaglutinina (HA) derivada de um diferente clado (clade) do mesmo subtipo*

Adultos a partir dos 18 anos de idade: uma dose de 0,5 ml na data escolhida.

#### *População pediátrica*

Estão disponíveis dados muito limitados de segurança e imunogenicidade sobre a administração de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) fabricada através de um processo diferente e sobre a administração de metade da dose desta mesma vacina (ou seja, 1,875 µg de HA e metade da quantidade do adjuvante AS03) aos 0 e 21 dias em crianças dos 3 aos 9 anos de idade. Ver secções 4.8 e 5.1.

A segurança e a eficácia de Pumarix em crianças com idade inferior a 3 anos e em crianças e adolescentes dos 10 aos 17 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Para mais informação, ver secção 5.1.

Recomenda-se que os indivíduos que recebam uma primeira dose de Pumarix, devem completar o esquema de vacinação com Pumarix.

#### Modo de administração

A imunização deve ser efetuada através de injeção por via intramuscular, preferencialmente no músculo deltoide ou na parte antero-lateral da coxa (dependendo da massa muscular).

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

História de reação anafilática (isto é, ameaçadora da vida) a qualquer um dos constituintes ou dos vestígios de resíduos (ovo e proteína de galinha, ovalbumina, formaldeído e deoxicolato de sódio) desta vacina. Contudo, numa situação pandémica poderá ser mais apropriado administrar a vacina, assegurando que os meios de reanimação se encontram imediatamente disponíveis em caso de necessidade.

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

Recomenda-se precaução quando se administra esta vacina a indivíduos com hipersensibilidade conhecida (outra que não a reação anafilática) à substância ativa, a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ao tiomersal e aos resíduos (ovo e proteína de galinha, ovalbumina, formaldeído e deoxicolato de sódio).

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

Se a situação de pandemia assim o permitir, a imunização deve ser adiada nos indivíduos com doença febril grave ou com infeção aguda.

Pumarix não deve ser administrado por via intravascular em circunstância alguma. Não existem dados sobre a administração de Pumarix por via subcutânea. Por conseguinte, os prestadores de cuidados de saúde necessitam de avaliar os benefícios e os potenciais riscos da administração da vacina a indivíduos com trombocitopenia ou outro problema de coagulação em que a injeção por via

intramuscular possa estar contraindicada, a menos que o potencial benefício supere o risco de hemorragias.

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

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

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

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

#### População pediátrica

A informação clínica em crianças com idade inferior a 6 anos em que foram administradas duas doses de outra Vacina contra a pandemia da gripe (H5N1, produzida em Dresden, Alemanha) indica um aumento na frequência de febre (axilar  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) após a administração da segunda dose. Por conseguinte, é recomendado a monitorização da temperatura e medidas para baixar a febre (tais como medicação antipirética), se clinicamente necessário, em crianças pequenas (por exemplo, até aproximadamente 6 anos de idade) após a vacinação.

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

Não existe informação sobre a administração concomitante de Pumarix com outras vacinas. Contudo, se a administração concomitante com outras vacinas for indicada, a imunização deve ser realizada em membros diferentes. Deve assinalar-se que as reações adversas podem ser mais intensas.

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

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

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

#### Gravidez

Atualmente, não existem dados disponíveis sobre a utilização de Pumarix durante a gravidez.

Foi administrada uma vacina com AS03 contendo HA de H1N1v a mulheres em cada um dos trimestres da gravidez. A informação dos resultados de mais de 200.000 mulheres, que se estima que foram vacinadas durante a gravidez, é atualmente limitada. Não houve evidência de um risco aumentado de resultados adversos em mais de 100 gravidezes que foram seguidas num ensaio clínico prospetivo.

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

Os dados obtidos em mulheres grávidas vacinadas com as diferentes vacinas sazonais inativadas sem adjuvante não sugerem malformações nem toxicidade fetal ou neonatal.

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

#### Amamentação

Pumarix pode ser administrado na mulher a amamentar.

#### Fertilidade

Não está disponível informação sobre a fertilidade.

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

Alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 “Efeitos indesejáveis” podem afetar a capacidade de conduzir ou operar máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Sumário do perfil de segurança

Os ensaios clínicos avaliaram a incidência das reações adversas em aproximadamente 4.500 indivíduos com idade igual e superior a 18 anos que administraram Pumarix ou placebo.

Nos adultos dos 18 aos 64 anos de idade, as reações adversas mais frequentemente notificadas após a vacinação foram dor no local de injeção (80,5%), dores musculares (37,2%), fadiga (25,2%), cefaleias (25,1%), dor nas articulações (17,7%) e calafrios (11,1%).

Em indivíduos > 64 anos de idade, as reações adversas mais frequentemente notificadas após a vacinação foram dor no local de injeção (58,0%), dores musculares (19,7%), fadiga (13,5%), cefaleias (12,4%) e dor nas articulações (10,3%).

#### Lista de reações adversas

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

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )

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

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

Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ )

Muito raros ( $< 1/10.000$ )

As reações adversas dos ensaios clínicos das vacinas *mock-up* (modelo da vacina) estão referidas seguidamente (ver secção 5.1 para mais informações sobre as vacinas *mock-up*).

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

#### Doenças do sangue e sistema linfático

Pouco frequentes: linfadenopatia

#### Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: insónia

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: cefaleias

Pouco frequentes: tonturas, parestesia

Afeções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes: vertigens

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: dispneia

Doenças gastrointestinais

Frequentes: náusea, diarreia

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

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: sudação

Pouco frequentes: prurido, erupções cutâneas

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Muito frequentes: dor nas articulações, dores musculares

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

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: dor no local de injeção, fadiga

Frequentes: vermelhidão no local de injeção, inchaço no local de injeção, febre, calafrios

Pouco frequentes: reações no local de injeção (tais como contusão, endurecimento, prurido, sensação de calor), astenia, dor no peito, mal-estar

Não está disponível informação de farmacovigilância pós-comercialização após a administração de Pumarix.

Durante a experiência pós-comercialização com vacinas com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/California/7/2009 (H1N1) foram notificadas as seguintes reações adversas:

Doenças do sistema imunitário

Anafilaxia, reações alérgicas

Doenças do sistema nervoso

Convulsões febris

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Angioedema, reações cutâneas generalizadas, urticária

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

Raros:

Nevralgia, trombocitopenia transitória.

Muito raros:

Vasculite com comprometimento renal transitório.

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

### População pediátrica

Um ensaio clínico (D-H5N1-009) avaliou a reactogenicidade em crianças dos 3 aos 5 anos e dos 6 aos 9 anos de idade que administraram duas doses de adulto (isto é, 0,5 ml) ou duas metades da dose de adulto (isto é, 0,25 ml) (com 21 dias de intervalo) de outra Vacina contra a pandemia de gripe (H5N1 A/Vietnam/1194/2004 produzida em Dresden, Alemanha).

A frequência de reações adversas locais e gerais solicitadas, por dose, observada nos grupos de crianças que administraram duas doses de adulto (isto é, 0,5 ml) foi superior à observada nos grupos de crianças que receberam duas metades da dose de adulto (isto é, 0,25 ml), exceto para a vermelhidão na faixa etária dos 6-9 anos. A administração de uma segunda metade da dose de adulto ou de uma dose de adulto não aumentou a reactogenicidade, exceto para as taxas dos sintomas gerais que foram superiores após a segunda dose, particularmente para a taxa de febre nas crianças < 6 anos de idade. A frequência por dose das s reações adversas foi a seguinte:

Reações adversas	3-5 anos		6-9 anos	
	Metade da dose	Dose completa	Metade da dose	Dose completa
Endurecimento	9,9%	18,6%	12,0%	12,2%
Dor	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%
Vermelhidão	10,9%	19,6%	13,0%	6,1%
Inchaço	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
Febre (>38°C)	4,0%	11,3%	2,0%	17,3%
Febre (>39°C)				
- frequência por dose	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- frequência por indivíduo	3,9%	10,2%	0%	14,3%
Sonolência	7,9%	13,4%	ND	ND
Irritabilidade	7,9%	18,6%	ND	ND
Perda de apetite	6,9%	16,5%	ND	ND
Calafrios	1,0%	12,4%	4,0%	14,3%

ND = não disponível

Noutros ensaios clínicos em que outra Vacina contra a pandemia de gripe (H5N1 A/Indonésia/05/2005 produzida em Dresden, Alemanha) foi administrada a crianças dos 6 meses aos 17 anos de idade foi observado aumento da frequência de alguns efeitos secundários (incluindo dor no local da injeção, vermelhidão e febre) após a segunda dose em crianças com idade inferior a 6 anos.

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

### **4.9 Sobredosagem**

Não foram descritos casos de sobredosagem.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

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

#### Efeitos farmacodinâmicos

Esta secção descreve a experiência clínica com as vacinas *mock-up* após a administração de duas doses.

Os *mock-up* de vacinas (modelo da vacina) contêm antígenos de influenza que são diferentes dos que estão atualmente nos vírus influenza circulantes. Estes antígenos podem ser considerados como antígenos “novos” e simulam uma situação em que a população alvo não foi anteriormente exposta, em termos imunológicos. A informação obtida com as vacinas *mock-up* irá apoiar uma estratégia da vacinação que provavelmente será utilizada para uma vacina da pandemia: dados de imunogenicidade clínica, segurança e reactogenicidade obtidos com as vacinas *mock-up* são relevantes para as vacinas contra a pandemia.

#### *Resposta imunitária contra A/Indonésia/5/2005 (H5N1)*

##### Adultos

Os ensaios clínicos avaliaram a imunogenicidade da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonésia/5/2005 em indivíduos a partir dos 18 anos após o esquema de vacinação de 0, 21 dias.

Num estudo de consistência (Q-Pan-H5N1-002), as respostas em anticorpos anti-hemaglutinina (anti-HA) aos vinte e um dias e aos seis meses após a segunda dose foram as seguintes:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária a A/Indonésia/5/2005			
	18-60 anos		>60 anos	
	Dia 42 N=1488	Dia 180 N=353	Dia 42 N=479	Dia 180 N=104
Taxa de seroproteção <sup>1</sup>	91%	62%	76,8%	63,5%
Taxa de seroconversão <sup>2</sup>	91%	62%	76,4%	62,5%
Fator de seroconversão <sup>3</sup>	51,4	7,4	17,2	7,8

<sup>1</sup> taxa de seroproteção (isto é, proporção de indivíduos com título de IH  $\geq 1:40$ );

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

<sup>3</sup> fator de seroconversão (isto é, relação entre os GMT (Títulos Médios Geométricos) após a vacinação e os GMT antes da vacinação).

Vinte e um dias após a segunda dose, foi atingido um aumento de 4 vezes nos títulos de anticorpos neutralizantes séricos contra A/Indonésia/5/2005 em 94,4% dos indivíduos com 18-60 anos e em 80,4% dos indivíduos com mais de 60 anos de idade. Ao dia 42, 100% dos indivíduos com 18-60 anos e 96,4% dos indivíduos com >60 anos de idade apresentavam um título de pelo menos 1:80.

Num outro ensaio clínico (Q-Pan-H5N1-001), as respostas em anticorpos anti-hemaglutinina (anti-HA) em indivíduos com 18-64 anos foram as seguintes:

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

<sup>1</sup> taxa de seroproteção (isto é, proporção de indivíduos com título de IH  $\geq 1:40$ );



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

<sup>3</sup> fator de seroconversão (isto é, relação entre os GMT após a vacinação e os GMT antes da vacinação).

Foi atingido um aumento de 4 vezes nos títulos de anticorpos neutralizantes séricos contra A/Indonésia/5/2005 em 76,6% dos indivíduos ao dia 21, 97,9% ao dia 42 e 91,5% ao dia 180 e 100% dos indivíduos apresentavam um título de pelo menos 1:80 aos dias 42 e 180.

*Administração de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) fabricada através de um processo diferente*

#### População pediátrica

Num ensaio clínico (D-Pan-H5N1-009, -023), crianças dos 3 aos 5 anos e dos 6 aos 9 anos de idade receberam duas doses completas (0,5 ml) ou duas metades da dose (0,25 ml) de uma vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) aos dias 0 e 21. No dia 42 e seis meses após a segunda dose, as respostas em anticorpos anti-HA foram as seguintes:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004							
	3 a 5 anos				6 a 9 anos			
	Dia 42		Dia 180		Dia 42		Dia 180	
	Metade da dose N=49	Dose completa N=44	Metade da dose N=50	Dose completa N=29	Metade da dose N=43	Dose completa N=43	Metade da dose N=44	Dose completa N=41
Taxa de seroproteção <sup>1</sup>	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	63,6%	78%
Taxa de seroconversão <sup>2</sup>	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	61,0%	78%
Fator de seroconversão <sup>3</sup>	78,5	191,3	5,9	16	108,1	176,7	6,1	12,3

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

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

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

Desconhece-se a relevância clínica do título de inibição da hemaglutinação (IH)  $\geq 1:40$  em crianças.

Ao dia 42, as respostas em anticorpos neutralizantes foram as seguintes:

Anticorpo neutralizante sérico	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004			
	21 dias após a 2ª dose			
	3 a 5 anos		6 a 9 anos	
	Metade da dose N=47	Dose completa N=42	Metade da dose N=42	Dose completa N=42
GMT <sup>1</sup>	1044,4	4578,3	1155,1	3032,5
Taxa de seroconversão <sup>2</sup>	95,6%	97,4%	100%	100%
$\geq 1:80$ <sup>3</sup>	100%	100%	100%	100%

<sup>1</sup> Títulos Médios Geométricos

<sup>2</sup> aumento de 4 vezes do título de anticorpos neutralizantes séricos

<sup>3</sup> % de indivíduos que atingiu um título de anticorpos neutralizantes séricos de pelo menos 1:80 .

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Pumarix em um ou mais sub-grupos da população pediátrica na infecção da gripe causada por uma estirpe da gripe incluída na vacina ou relacionada com uma estirpe incluída na vacina (ver 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

*Resposta imunitária de reatividade cruzada obtida com a vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonésia/5/2005 (H5N1):*

No estudo de consistência (Q-Pan-H5N1-002), foi obtido um aumento de 4 vezes nos anticorpos neutralizantes séricos contra A/Vietnam/1194/2004 ao dia 42 em 65,5% dos indivíduos com 18-60 anos e em 24,1% dos indivíduos com mais de 60 anos de idade. Foi obtido um título de 1:80 em 84,2% dos indivíduos com 18-60 anos e em 92,6% dos indivíduos com >60 anos de idade.

Num outro estudo clínico (Q-Pan-H5N1-001), as respostas anti-HA contra A/Vietnam/1194/2004 após a administração da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonésia/5/2005 foram as seguintes:

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

<sup>1</sup> taxa de seroproteção (isto é, proporção de indivíduos com título de IH ≥1:40);

<sup>2</sup> taxa de seroconversão (isto é, proporção de indivíduos que eram seronegativos antes da vacinação e que obtiveram um título protetor após a vacinação ≥1:40, ou que eram seropositivos antes da vacinação e que obtiveram um aumento de 4 vezes do título);

<sup>3</sup> fator de seroconversão (isto é, relação entre os GMT após a vacinação e os GMT antes da vacinação).

Foi obtido um aumento de 4 vezes nos anticorpos neutralizantes séricos contra A/Vietnam/1194/2004 em 44,7% dos indivíduos ao dia 21, 53,2% ao dia 42 e 38,3% ao dia 180. Foi obtido um título de 1:80 em 95,7% dos indivíduos aos dias 21 e 42 e em 85,1% ao dia 180.

*Uma dose de vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonésia/05/2005 fabricada através de um processo diferente administrada após uma ou duas doses de vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 fabricada através de um processo diferente*

Num ensaio clínico (D-Pan-H5N1-012), indivíduos com 18-60 anos de idade receberam uma dose de vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 ou de Indonésia/5/2005 seis meses após terem recebido uma ou duas doses de primo-imunização da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 ao dia 0 ou aos dias 0 e 21 respetivamente. As respostas em anticorpos anti-HA foram as seguintes:

anticorpo anti-HA	Contra a A/Vietnam 21 dias após reforço com A/Vietnam N=46		Contra a A/Indonésia 21 dias após reforço com A/Indonésia N=49	
	Após uma dose de primo-imunização	Após duas doses de primo-imunização	Após uma dose de primo-imunização	Após duas doses de primo-imunização

Taxa de seroprotecção <sup>1</sup>	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Taxa de seroconversão do reforço <sup>2</sup>	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Fator de reforço <sup>3</sup>	29,2	11,5	55,3	45,6

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

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

<sup>3</sup> fator de reforço: relação entre os títulos médios geométricos (GMT) após a dose de reforço e os GMT antes da dose de reforço.

Independentemente de ter sido administrada a primo-imunização com uma ou duas doses 6 meses antes, as taxas de seroprotecção contra a A/Indonésia foram  $>80\%$  após uma dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo  $3,75 \mu\text{g}$  de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 e as taxas de seroprotecção contra a A/Vietnam foram  $>90\%$  após uma dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo  $3,75 \mu\text{g}$  de HA derivada de A/Indonésia/05/2005. Todos os indivíduos obtiveram títulos de anticorpos neutralizantes de pelo menos 1:80 contra cada uma das duas estirpes, independentemente do tipo de HA na vacina e do número de doses anteriores.

Noutro ensaio clínico, foi administrada a 39 indivíduos com 18-60 anos de idade uma dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo  $3,75 \mu\text{g}$  de HA derivada de A/Indonésia/5/2005 catorze meses após terem recebido duas doses da vacina com o adjuvante AS03 contendo  $3,75 \mu\text{g}$  de HA derivada de A/Vietnam/1104/2004 ao dia 0 e ao dia 21. A taxa de seroprotecção contra a A/Indonésia foi de 92% 21 dias após a vacinação de reforço e de 69,2% no dia 180.

*Uma dose de vacina com o adjuvante AS03 contendo  $3,75 \mu\text{g}$  de HA derivada de A/Turkey/Turkey/1/2005 administrada após duas doses de vacina com o adjuvante AS03 contendo  $3,75 \mu\text{g}$  de HA derivada de Indonésia/5/2005*

Num ensaio clínico (Q-Pan-H5N1-010), foi administrada uma dose de reforço da vacina com o adjuvante AS03 contendo  $3,75 \mu\text{g}$  de HA derivada de A/Turkey/Turkey/1/2005, 15 meses após a vacinação primária. Dez dias após a dose de reforço, a taxa de seroprotecção contra A/Turkey/Turkey/1/2005 e A/Indonésia/5/2005 foi de 99,2%. Quarenta e dois dias após a dose de reforço, a taxa de seroprotecção contra ambas as estirpes foi de 98,4%.

#### *Informação dos estudos não-clínicos*

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

- Sobrecarga (*challenge*) com uma estirpe H5N1 pandémica homóloga (A/Indonésia/05/05)

Nesta experiência de proteção, os furões (seis furões/grupo) foram imunizados por via intramuscular com a vacina candidata que continha três dosagens diferentes de antígeno H5N1 (7,5; 3,8 e  $1,9 \mu\text{g}$  de HA de antígeno) e adjuvante na dose padrão ou metade da dose de AS03. Os grupos controlo incluíram furões imunizados com o adjuvante isolado e com a vacina sem adjuvante (7,5 microgramas de HA). Os furões imunizados com a vacina contra a gripe H5N1 sem adjuvante não estavam protegidos da morte e mostraram cargas víricas pulmonares e grau de eliminação vírica no trato respiratório superior semelhantes aos exibidos pelos furões imunizados apenas com o adjuvante isolado. Pelo contrário, a combinação do intervalo de dosagens de antígeno com o adjuvante AS03 permitiu proteger contra a mortalidade e reduzir as cargas víricas pulmonares e a eliminação vírica após a sobrecarga (*challenge*) por via intratraqueal com o vírus H5N1 homólogo do tipo selvagem. As

análises serológicas indicam uma correlação direta entre a indução de IH pelas vacinas e os títulos de anticorpos neutralizantes nos animais protegidos, comparativamente aos controlos de antígeno e adjuvante.

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

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

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais”.

Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento por razões científicas.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível anualmente sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos obtidos com Pumarix não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e aguda, tolerância local, fertilidade das fêmeas, toxicidade embrio-fetal e pós-natal (até final do período de aleitamento).

# 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

## 6.1 Lista dos excipientes

*Frasco para injetáveis da suspensão*

Tiomersal

Cloreto de sódio (NaCl)

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

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

Cloreto de potássio (KCl)

Água para preparações injetáveis

*Frascos para injetáveis da emulsão*

Cloreto de sódio (NaCl)

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

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

Cloreto de potássio (KCl)

Água para preparações injetáveis

Para adjuvantes, ver secção 2.

## 6.2 Incompatibilidades

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

## 6.3 Prazo de validade

18 meses.

Após reconstituição, a vacina deve ser administrada em 24 horas. A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 24 horas a 30°C.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uma embalagem contém:

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

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

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O Pumarix é constituído por dois recipientes:

Suspensão: frasco para injetáveis multidose contendo o antigénio,

Emulsão: frasco para injetáveis multidose contendo o adjuvante.

Antes da administração, os dois componentes devem ser misturados.

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

1. Antes da reconstituição dos dois componentes, a emulsão (adjuvante) e a suspensão (antigénio) devem ser colocadas à temperatura ambiente (deixar pelo menos 15 minutos). Podem ser observados sedimentos esbranquiçados no frasco para injetáveis da suspensão; estes sedimentos fazem parte da aparência física normal da suspensão. A emulsão apresenta uma aparência esbranquiçada.
2. Cada frasco para injetáveis deve ser agitado e inspecionado visualmente para deteção de qualquer partícula estranha (outra que não os sedimentos brancos descritos anteriormente) e/ou alteração do aspeto físico. Caso se verifique qualquer destas alterações (incluindo a presença de partículas de borracha da tampa), eliminar a vacina.
3. A vacina é reconstituída retirando todo o conteúdo do frasco para injetáveis que contém o adjuvante através de uma seringa de 5 ml e adicionando-o ao frasco para injetáveis que contém o antigénio. Recomenda-se que seja colocada na seringa uma agulha de 23-G. No entanto, caso este tamanho de agulha não esteja disponível, pode ser utilizada uma agulha de 21-G. O frasco para injetáveis com o adjuvante deve ser mantido na posição invertida para facilitar a retirada de todo o conteúdo.

4. Após adição do adjuvante ao antígeno, a mistura deve ser bem agitada. A vacina reconstituída é uma emulsão esbranquiçada. No caso de outra alteração ser observada, eliminar a vacina.
5. O volume do frasco para injetáveis de Pumarix após reconstituição é pelo menos de 5 ml. A vacina deve ser administrada de acordo com as recomendações posológicas (ver secção 4.2).
6. O frasco para injetáveis deve ser agitado antes de cada administração e inspecionado visualmente para deteção de qualquer partícula estranha e/ou alteração do aspeto físico. Caso se verifique qualquer destas alterações (incluindo a presença de partículas de borracha da tampa), eliminar a vacina.
7. Cada dose de vacina de 0,5 ml é retirada para uma seringa de 1 ml para injeção e administrada por via intramuscular. Recomenda-se que seja colocada na seringa uma agulha de gauge não superior a 23-G.
8. Após a reconstituição, administrar a vacina em 24 horas. A vacina reconstituída pode ser conservada no frigorífico (2°C-8°C) ou à temperatura ambiente (25°C-30°C). Se a vacina reconstituída for conservada no frigorífico, deve ser colocada à temperatura ambiente (deixar pelo menos 15 minutos) antes de cada dose ser retirada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, Bélgica

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

EU/1/10/664/001

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

Data da primeira autorização: 04 de março de 2011

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento está no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://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**

**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

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
89, rue de l'Institut  
B-1330 Rixensart  
Bélgica

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

Medicamento sujeito a receita médica.

Pumarix só pode ser comercializado quando existir uma declaração oficial da OMS/UE de uma pandemia da gripe, se o Titular da Autorização de Introdução no Mercado de Pumarix tiver tido em consideração a estirpe da pandemia declarada oficialmente.

- ***Libertação oficial do lote:***

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/EC, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

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

Sistema de farmacovigilância

O Titular da AIM tem de 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 medicamento estiver no mercado.

O Titular da AIM deve efetuar os estudos e as atividades de farmacovigilância detalhados no Plano de Farmacovigilância e requeridas como obrigações específicas.

Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades de farmacovigilância detalhadas no Plano de Farmacovigilância, de acordo com o PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR adotadas pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP).

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

Além disso, deve ser apresentado um PGR atualizado



- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas atuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas atividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos

### RPSs

Fora do período pandémico, a periodicidade e o formato habituais do RPS serão mantidos, com uma revisão específica de Acontecimentos Adversos com Especial Interesse (*Adverse Events of Special Interest* - AESI) e possíveis acontecimentos adversos relacionados com os adjuvantes. O que deve incluir informação sobre os ensaios clínicos a decorrer, ou administração atual se aplicável, com estirpes *mock-up* e qualquer informação de segurança relevante para o sistema de adjuvantes.

Durante uma situação de pandemia (Fase 6 do plano de preparação da gripe global da OMS), serão submetidos de duas em duas semanas “RPSs simplificados” acompanhados por um sumário da distribuição da vacina de acordo com a orientação cRMP (Doc. Ref. EMEA/32706/2007 para a pandemia):

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

Consequentemente, assim que a pandemia é declarada (Fase 6 do plano de preparação da gripe global da OMS) e a vacina contra a gripe pandémica é administrada, o Titular da AIM deve submeter relatórios periódicos de segurança atualizados com a periodicidade e formato definidos seguidamente:

#### *Frequência da submissão*

- A contagem do tempo inicia-se na primeira Segunda-Feira após a expedição do primeiro lote da vacina
- Primeira *data-lock point* é 14 dias depois.
- Submissão do relatório não pode ser mais tarde que o dia 22 (isto é, na segunda-feira seguinte).
- Os relatórios serão quinzenais nos primeiros 3 meses da pandemia.
- A periodicidade deverá ser revista pelo Titular da AIM e pelos (co-)Relatores com intervalos de 3 meses.

Quando for acordado pelo CHMP que os RPS-S já não são necessários, será submetido, no prazo acordado com o Relator, um RPS completo abrangendo o período desde a *data lock point* do último RPS de rotina.

#### *Formato*

O relatório deve incluir as seguintes tabelas com os dados agregados utilizando os modelos acordados:

1. Reações fatais e/ou ameaçadoras da vida – para cada Termo Preferencial (*Preferred Term* - PT), incluindo a proporção de notificações fatais
2. Acontecimentos Adversos com Especial Interesse (PTs)
3. Reações não esperadas graves (PTs)

4. Todos os acontecimentos que ocorram nas seguintes faixas etárias: 6-23 meses, 2-8 anos, 8-17 anos, 18-60 anos, > 60 anos
5. Todos os acontecimentos que ocorram na mulher grávida
6. Todos os acontecimentos notificados pelos indivíduos que entraram na base de dados até à *data lock point*
7. Uma síntese cumulativa de todos os acontecimentos notificados durante o período, estratificados de acordo com o tipo de notificador (indivíduo ou profissional de saúde), gravidade, espectabilidade, e caso seja espontâneo ou solicitado.

A apresentação da informação dever ter consideração as seguintes recomendações:

- As reações esperadas graves serão revistas pelo Titular da AIM como parte dos seus procedimentos para deteção de sinais e serão apenas incluídos no relatório se surgir uma questão de preocupação.
- Todas as tabelas serão baseadas no número de acontecimentos (apresentados no nível PT, distribuído pelas Classes de Sistemas de Órgãos (*System Organ Class* - SOC) e não pelo número de casos.
- As Tabelas 1 a 4 serão baseadas nos acontecimentos notificados apenas pelos profissionais de saúde.
- Nas Tabelas 1 a 5, os números serão fornecido para acontecimentos recebidos durante o período do relatório e cumulativamente.
- Todas as tabelas serão baseadas nos dados genéricos e não específicos para o medicamento. Os dados específicos do produto podem ser avaliados durante o progresso do sinal.
- Uma medida para a taxa de notificação relativa de sinais para cada PT notificado serão fornecidos, se possível (por exemplo Taxa de Notificação Proporcional (*Proportional reporting ratio* - PRR), Componente da Informação (*Information Component* - IC) ou a Média Geométrica Baisiana Empírica (*Empirical Bayesian Geometric Mean* - EBMG)); este ponto não é obrigatório uma vez que nem todos os Titulares da AIM já têm esta capacidade.
- Não são requeridas listagens – estas podem ser fornecidas nos relatórios de avaliação do sinal, se necessário.

Deve também ser submetido um pequeno sumário com os relatórios periódicos de segurança, no qual devem ser evidenciadas as áreas de preocupação, sinais em progresso prioritários (no caso de acontecimento de múltiplos sinais) e deverá ser fornecido um calendário apropriado para a submissão da avaliação completa do sinal. Todos os relatórios de avaliação de sinais devem ser submetidos, incluindo os que subsequentemente não são identificados como sendo sinais.

Deve ser incluído um sumário da distribuição da vacina e devem ser fornecidos os detalhes do número de doses da vacina distribuídas em:

- i) Estado-membro da UE para o período do relatório por número de lote,
- ii) Estados-membros da UE cumulativamente e
- iii) resto do mundo.

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

Não aplicável.

- **OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS**

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o Artigo 14(8) do Regulamento (CE) No 726/2004, o Titular da AIM deverá realizar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
Durante a pandemia, o requerente irá realizar a vigilância sobre a segurança da vacina durante a gravidez através de um registo específico.	O protocolo do registo será submetido como parte do PGR, durante a pandemia
Durante a pandemia, o requerente irá conduzir um estudo coorte prospetivo, como identificado no plano de farmacovigilância.	Dependendo de e após a implementação da estirpe da vacina, quando ocorrer a primeira pandemia.

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

#### **A. ROTULAGEM**

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

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

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

Pumarix suspensão e emulsão para emulsão injetável.  
Vacina contra a pandemia de gripe (H5N1) (vírião fragmentado, inativado, com adjuvante)

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

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

Vírus influenza fragmentado inativado, contendo antígeno equivalente a:

Estirpe tipo A/Indonésia/05/2005 (H5N1) utilizando (PR8-IBCCDC-RG2)  
3,75 microgramas\*

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

\* hemaglutinina

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

Tiomersal  
Cloreto de sódio (NaCl)  
Fosfato dissódico ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )  
Fosfato monopotássico ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )  
Cloreto de potássio (KCl)  
Água para injetáveis

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

Suspensão e emulsão para emulsão injetável

50 frascos para injetáveis: suspensão (antígeno)  
50 frascos para injetáveis: emulsão (adjuvante)

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

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

Via intramuscular  
Agitar antes de usar  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

Suspensão e emulsão para reconstituição antes da administração

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico  
Não congelar  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Eliminar de acordo com os requisitos locais

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, Bélgica

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

EU/1/10/664/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot:

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

Medicamento sujeito a receita médica.

<b>15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO</b>
-------------------------------------

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

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

Medicamento já não autorizado



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

Suspensão para emulsão injetável de Pumarix  
Vacina contra a pandemia de gripe (H5N1) (vírião fragmentado, inativado, com adjuvante)

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

Vírus influenza fragmentado inativado, contendo antigénio\* equivalente a:  
3,75 microgramas de hemaglutinina/dose  
\*Antigénio: Estirpe tipo A/Indonésia/05/2005 (H5N1) utilizando (PR8-IBCDC-RG2)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

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

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Suspensão injetável de antigénio  
50 frascos para injetáveis: suspensão  
2,5 ml/frasco para injetáveis.  
Após a reconstituição com a emulsão de adjuvante: **10 doses** de 0,5 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intramuscular  
Agitar antes de usar  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

Suspensão a ser reconstituída exclusivamente com a emulsão de adjuvante antes da administração

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

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

GSK Biologicals, Rixensart - Bélgica

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

EU/1/10/664/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot:

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

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

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

Emulsão para emulsão injetável de Pumarix

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

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: Cloreto de sódio, fosfato dissódico, fosfato monopotássico, cloreto de potássio, água para preparações injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Emulsão injetável de adjuvante  
25 frascos para injetáveis: emulsão  
2,5 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intramuscular  
Agitar antes de usar  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

Emulsão apenas para reconstituição com a suspensão de antígeno antes da administração

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

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

GSK Biologicals, Rixensart - Bélgica

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

EU/1/10/664/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot:

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

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

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

**FRASCO PARA INJETÁVEIS DE SUSPENSÃO**

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

Suspensão de antígeno para Pumarix  
Vacina contra a pandemia de gripe  
Estirpe tipo A/Indonésia/05/2005 (H5N1) utilizando (PR8-IBCDC-RG2)  
I.M.

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Reconstituir com a emulsão de adjuvante antes de administrar

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:  
Após reconstituição: Administrar em 24 horas e não conservar acima de 30°C.  
Data e hora da reconstituição:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

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

2,5 ml  
Após a reconstituição com a emulsão de adjuvante: 10 doses de 0,5 ml

**6. OUTRAS**

Conservar (2°C-8°C), não congelar, proteger da luz

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

**FRASCO PARA INJETÁVEIS DE EMULSÃO**

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

Emulsão de adjuvante para Pumarix  
I.M.

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Reconstituir com a suspensão de Antigénio antes de administrar

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

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

2,5 ml

**6. OUTRAS**

Conservar (2°C-8°C), não congelar, proteger da luz

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

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

### **Pumarix suspensão e emulsão para emulsão injetável**

Vacina contra a pandemia de gripe (H5N1) (vírio fragmentado, inativado, com adjuvante)

**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 ou enfermeiro.
- Esta vacina foi receitada apenas para si. Não deve dá-la a outros.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico.

#### **O que contém este folheto:**

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

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

##### **O que é Pumarix e para que é utilizado**

Pumarix é uma vacina para uso em adultos a partir dos 18 anos de idade para evitar a pandemia de gripe.

A gripe pandémica é um tipo de gripe que ocorre em intervalos que variam de menos de 10 anos a várias décadas. Propaga-se rapidamente pelo mundo. Os sinais (sintomas) da pandemia de gripe são semelhantes aos da gripe vulgar, mas podem ser mais graves.

##### **Como funciona Pumarix**

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

Com como com todas as vacinas, Pumarix poderá não proteger totalmente todas as pessoas que foram vacinadas.

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

##### **Não deve receber Pumarix:**

- Se teve anteriormente uma reação alérgica súbita ameaçadora da vida a qualquer um dos componentes de desta vacina (indicados na secção 6) ou a qualquer outra substância que possa estar presente em quantidades muito reduzidas, como por exemplo: ovos e proteína de galinha, ovalbumina, formaldeído ou deoxicolato de sódio.
  - Os sinais (sintomas) de uma reação alérgica podem incluir erupções na pele (cutâneas) com comichão, dificuldade em respirar e inchaço da face ou da língua.
  - No entanto, numa situação de pandemia, poderá ainda assim receber a vacina. Isto desde que o tratamento médico esteja imediatamente disponível, em caso de uma reação alérgica.



Pumarix não deve ser administrado se alguma das situações anteriores se aplicar a si.

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

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou enfermeiro, antes de receber Pumarix:

- se teve alguma reação alérgica, que não uma reação alérgica súbita ameaçadora da vida, a qualquer componente desta vacina (indicados na secção 6) ou ao tiomersal, ao ovo e proteína de galináceos, ovalbumina, formaldeído ou ao deoxicolato de sódio.
- se tem uma infeção grave com temperaturas elevadas (acima de 38°C). Se tal for o caso, a vacinação será geralmente adiada até se sentir melhor. Uma infeção ligeira, como uma constipação, não deve constituir um problema, mas o seu médico irá aconselhar se ainda pode ser vacinado(a) com Pumarix.
- se tem problemas no sistema imunitário, uma vez que a resposta à vacina pode ser diminuída.
- se tiver que realizar uma análise ao sangue para pesquisar sinais de infeção por certos vírus. Nas primeiras semanas após a vacinação com Pumarix, os resultados destas análises podem não ser corretos. Informe o médico que tiver mandado fazer estas análises de que foi vacinado(a) recentemente com Pumarix.
- se tem algum problema de coagulação ou se faz nódos negros com facilidade.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou enfermeiro antes de receber Pumarix. Isto porque a vacinação pode não ser recomendada ou pode ter de ser adiada.

Podem ocorrer desmaios após ou mesmo antes de qualquer injeção com agulhas. Assim, informe o seu médico ou enfermeiro se já desmaiou com uma injeção anterior.

### **Crianças**

Se a vacina for administrada à sua criança, deve estar consciente que os efeitos secundários podem ser mais intensos após a segunda dose, especialmente a febre acima de 38°C. Assim, após cada dose é recomendado a monitorização da temperatura e medidas para baixar a temperatura (tais como, dar paracetamol ou outros medicamentos para baixar a febre).

### **Outros medicamentos e Pumarix**

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos ou se tiver recebido recentemente outra vacina.

Em particular, informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a fazer algum tratamento (como tratamentos com corticosteroides ou quimioterapia para o cancro) que afete o sistema imunitário. Pumarix poderá ainda assim ser administrado mas a sua resposta à vacina poderá ser fraca.

Pumarix não se destina a ser administrado ao mesmo tempo que algumas outras vacinas. No entanto, se tal tiver de acontecer, a outra vacina será administrada no outro braço. Quaisquer efeitos secundários que ocorram poderão ser mais graves.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico para aconselhamento antes de receber esta vacina.

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

Alguns dos efeitos mencionados na secção 4 “Possíveis efeitos secundários” podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar instrumentos ou máquinas. É melhor verificar de que forma Pumarix o(a) afeta antes de experimentar realizar estas atividades.

**Pumarix contém tiomersal**

Pumarix contém tiomersal como conservante e é possível que manifeste uma reação alérgica. Informe o seu médico se tiver alguma alergia conhecida.

**Pumarix contém sódio e potássio**

Pumarix contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio e menos de 1 mmol (39 mg) de potássio por dose. É praticamente “isento de sódio e de potássio”.

**3. Como Pumarix é administrado**

- Adultos a partir dos 18 anos: irá receber duas doses de Pumarix. A segunda dose deve ser administrada após um intervalo de pelo menos três semanas após a primeira dose.

**Se recebeu anteriormente uma ou duas doses de uma vacina contendo AS03 contra o H5N1 semelhante**

- Adultos a partir dos 18 anos: irá receber uma dose de Pumarix.

**Utilização em crianças**

Existe informação limitada sobre o uso de uma vacina muito semelhante a Pumarix (mas fabricada noutras instalações) em crianças com 3-9 anos de idade que receberam duas doses do adulto ou duas metades da dose do adulto, administradas com três semanas de intervalo. Não há informação sobre a administração em crianças com idade inferior a 3 anos ou com 10-17 anos de idade.

O seu médico ou enfermeiro irá administrar-lhe Pumarix.

- Irá receber Pumarix sob a forma de uma injeção no músculo
- Normalmente, será na parte superior do braço.

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

**4. Efeitos secundários possíveis**

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

**Reações alérgicas**

Reações alérgicas que podem causar uma tensão arterial perigosamente baixa. Se este efeito não for tratado, poderá levar ao choque. Os seus médicos sabem que isto pode acontecer e terão tratamento de emergência disponível para utilizar nestes casos.

**Outros efeitos secundários:**

**Muito frequentes:** podem afectar mais de 1 em cada 10 pessoas

- Dor no local onde a injeção foi administrada
- Dores de cabeça
- Sensação de cansaço
- Músculos doridos, dor nas articulações

**Frequentemente:** podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- Vermelhidão e inchaço no local onde a injeção foi administrada
- Febre
- Aumento do suor

- Arrepios
- Diarreia, sensação de má disposição.

**Pouco frequentes:** podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- Reações no local onde a injeção foi administrada, tais como nódoa negra, um nódulo duro, comichão, sensação de calor
- Inchaço das glândulas do pescoço
- Sentir-se tonto
- Sensação de mal-estar geral
- Fraqueza não habitual
- Má-disposição, dores de estômago, indigestão ácida
- Não conseguir dormir
- Formigamento ou dormência das mãos ou pés
- Dificuldade em respirar
- Dor no peito
- Comichão, erupção cutânea
- Dor nas costas e no pescoço, rigidez dos músculos, espasmos musculares, dor nas pernas e mãos.

#### **Efeitos secundários adicionais em crianças**

Quando foi administrada uma dose de 0,5 ml de uma vacina semelhante a crianças com 3-9 anos de idade, ocorreu febre com maior frequência do que quando foi administrada metade desta dose (0,25 ml de vacina). Além disso, a febre ocorreu com maior frequência em crianças com 6-9 anos de idade, em comparação com as crianças com 3-5 anos de idade. Não ocorreu um aumento após a segunda dose quer a criança tenha administrado metade da dose de adulto ou a dose de adulto, exceto para alguns efeitos secundários que foram superiores após a segunda dose, particularmente para as taxas de febre em crianças com idade inferior a 6 anos.

Noutros ensaios clínicos, em que foi administrada a crianças dos 6 meses aos 17 anos de idade uma vacina semelhante contendo A/Indonésia/05/2005, foram observados aumentos da frequência de alguns efeitos secundários (incluindo dor no local da injeção, vermelhidão e febre) após a segunda dose em crianças com idade inferior a 6 anos.

Os efeitos secundários listados seguidamente ocorreram com vacinas com ASO3 contra o H1N1. Também podem ocorrer com Pumarix. Se ocorrer algum dos efeitos secundários indicados a seguir, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro:

- Reações alérgicas que levam a uma tensão arterial perigosamente baixa. Se não for tratada, pode originar choque. Os médicos sabem que isto pode acontecer e terão tratamento de emergência disponível para utilizar nestes casos.
- Ataques convulsivos (convulsões)
- Reações cutâneas (da pele) generalizadas, incluindo urticária

Os efeitos secundários, listados seguidamente, ocorreram nos dias ou semanas seguintes à vacinação com as vacinas administradas habitualmente todos os anos para prevenir a gripe. Também podem ocorrer com Pumarix. Se ocorrer algum dos efeitos secundários indicados a seguir, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro:

**Raros:** podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas

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

**Muito raros:** podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas

- Inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite). Isto pode causar erupções cutâneas, dor nas articulações e problemas nos rins
- Problemas com o cérebro e os nervos, como inflamação do sistema nervoso central (encefalomielite), inflamação dos nervos (nevrite) ou um tipo de paralisia conhecida como síndrome de Guillain-Barré.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico.

## 5. Como conservar Pumarix

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **Antes da reconstituição da vacina:**

Não administrar a suspensão e emulsão após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não congelar.

### **Após a reconstituição da vacina:**

Após a reconstituição, administrar a vacina em 24 horas e não a conservar acima dos 30°C.

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 Pumarix**

- **Substância ativa:**

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

Estirpe tipo A/H5N1/Indonésia/5/2005 utilizando (PR8-IBCCDC-RG2) 3,75 microgramas\*\* por dose de 0,5 ml

\*propagado em ovos

\*\*expresso em microgramas de hemaglutinina

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

- **Adjuvante:**

A vacina contém um “adjuvante” AS03. Este adjuvante contém esqualeno (10,69 miligramas) DL- $\alpha$ -tocoferol (11,86 miligramas) e polissorbato 80 (4,86 miligramas). Os adjuvantes são utilizados para melhorar a resposta do organismo à vacina.

- **Outros componentes:**

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

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

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

A emulsão é um líquido esbranquiçado homogéneo.

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

Uma embalagem de Pumarix é constituída por:

- uma embalagem contendo 50 frascos para injetáveis de 2,5 ml de suspensão (antigénio)
- duas embalagens contendo 25 frascos para injetáveis de 2,5 ml de emulsão (adjuvante)

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart  
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

### **België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел. + 359 2 953 10 34

### **Magyarország**

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

### **Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 2 22 00 11 11  
czmail@gsk.com

### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

### **Danmark**

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

### **Nederland**

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

### **Deutschland**

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

### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

### **Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: +372 667 6900  
estonia@gsk.com

### **Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 1 970 75-0  
at.info@gsk.com

### **Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E

### **Polska**

GSK Commercial Sp. z o.o.

Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Espanha**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Ireland**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: +354 530 3700

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: +370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

Tel.: + 48 (22) 576 9000

**Portugal**

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

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

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

Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento por razões científicas.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever pelo menos uma vez por ano, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

**Outras fontes de informação**

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

-----

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

Pumarix é constituído por dois recipientes:

Suspensão: frasco para injetáveis multidose contendo o antigénio,

Emulsão: frasco para injetáveis multidose contendo o adjuvante.

Antes da administração, os dois componentes devem ser misturados.

Instruções para a reconstituição e administração da vacina:

1. Antes da reconstituição dos dois componentes, a emulsão (adjuvante) e a suspensão (antigénio) devem ser colocadas à temperatura ambiente (deixar pelo menos 15 minutos). Podem ser observados sedimentos esbranquiçados no frasco para injetáveis da suspensão; estes sedimentos fazem parte da aparência física normal da suspensão. A emulsão apresenta uma aparência esbranquiçada.
2. Cada frasco para injetáveis deve ser agitado e inspecionado visualmente para deteção de qualquer partícula estranha (outra que não os sedimentos brancos descritos anteriormente) e/ou alteração do aspeto físico. Caso se verifique qualquer destas alterações (incluindo a presença de partículas de borracha da tampa), eliminar a vacina.
3. A vacina é reconstituída retirando todo o conteúdo do frasco para injetáveis que contém o adjuvante através de uma seringa de 5 ml e adicionando-o ao frasco para injetáveis que contém o antigénio. Recomenda-se que seja colocada na seringa uma agulha de 23-G. No entanto, caso este tamanho de agulha não esteja disponível, pode ser utilizada uma agulha de 21-G. O frasco para injetáveis com o adjuvante deve ser mantido na posição invertida para facilitar a retirada de todo o conteúdo.
4. Após adição do adjuvante ao antigénio, a mistura deve ser bem agitada. A vacina reconstituída é uma emulsão esbranquiçada. No caso de outra alteração ser observada, eliminar a vacina.
5. O volume do frasco para injetáveis de Pumarix após reconstituição é pelo menos de 5 ml. A vacina deve ser administrada de acordo com as recomendações posológicas (ver secção 3 “Como Pumaix é administrado”).
6. O frasco para injetáveis deve ser agitado antes de cada administração e inspecionado visualmente para deteção de qualquer partícula estranha e/ou alteração do aspeto físico. Caso se verifique qualquer destas alterações (incluindo a presença de partículas de borracha da tampa), eliminar a vacina.
7. Cada dose de vacina de 0,5 ml é retirada para uma seringa de 1 ml para injeção e administrada por via intramuscular. Recomenda-se que seja colocada na seringa uma agulha de gauge não superior a 23-G.
8. Após a reconstituição, administrar a vacina em 24 horas. A vacina reconstituída pode ser conservada no frigorífico (2°C-8°C) ou à temperatura ambiente (25°C-30°C). Se a vacina reconstituída for conservada no frigorífico, deve ser colocada à temperatura ambiente (deixar pelo menos 15 minutos) antes de cada dose ser retirada.

A vacina não deve ser administrada por via intravascular.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### **ANEXO IV**

#### **CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A RECOMENDAÇÃO DE UMA ALTERAÇÃO AOS TERMOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**



## **Conclusões científicas**

Tendo em consideração o Relatório de Avaliação do PRAC sobre o(s) RPS de Pumarix, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Relativamente ao risco identificado de febre em crianças (<6 anos), o PRAC não concorda com o Titula da AIM que o RCM inclui informação apropriada sobre as preocupações de segurança. Como um risco identificado, deve ser incluída uma advertência na secção 4.4. E ainda a secção 4.8 deve ser revista para refletir a informação de reactogenicidade de três estudos pediátricos D-Pan H5N1-009, -013 e 032.

Por conseguinte, tendo em vista a informação disponível sobre a febre em crianças, o PRAC considerou que as alterações à informação do produto eram justificadas.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

## **Fundamentos para a recomendação de uma alteração aos termos da Autorização de Introdução no Mercado**

Com base nas conclusões científicas para Pumarix, o CHPM é da opinião que o balanço benefício-risco do medicamento contendo a substância ativa de fragmentos do antígeno purificados do vírus fragmentado inativado A/Indonésia/05/2005 (H5N1) utilizando (PR8-IBCCD-RG2) é favorável sujeito às alterações propostas à informação do produto.

O CHMP recomenda que os termos da Autorização de Introdução no Mercado sejam alterados.