

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

AFLUNOV suspensão injetável em seringa pré-cheia.
Vacina contra a gripe zoonótica (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/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (NIBRG-23) (clado 2.2.1) 7,5 microgramas**
por dose de 0,5 ml

* propagado em ovos de galinha fertilizados de bandos de galinhas saudáveis

** 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
citrato de sódio	0,66 miligramas por 0,5 ml
ácido cítrico	0,04 miligramas por 0,5 ml

Excipientes com efeito conhecido

A vacina contém 1,899 miligramas de sódio e 0,081 miligramas de potássio por dose de 0,5 ml.

AFLUNOV pode conter vestígios de proteínas de ovo e galinha, ovalbumina, canamicina, sulfato de neomicina, formaldeído, hidrocortisona e brometo de cetiltrimetilamónio, os quais são utilizados durante o processo de fabrico (ver secção 4.3).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável em seringa pré-cheia.
Líquido branco leitoso.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (ver secções 4.4 e 5.1).

AFLUNOV 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.

AFLUNOV 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 AFLUNOV contendo antígeno da hemaglutinina (HA) derivado de um clado diferente do mesmo subtipo de gripe do que a estirpe da gripe pandémica podem receber uma dose única de AFLUNOV em vez das duas doses que são necessárias em indivíduos não vacinados anteriormente (ver secção 5.1).

População pediátrica

A segurança e eficácia de AFLUNOV em indivíduos com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas.

Os dados atualmente disponíveis em indivíduos com idade entre os 6 meses e os 18 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 efetuada por injeção intramuscular no músculo deltoide.

4.3 Contraindicações

História de reação anafilática (ou seja, ameaçadora da vida) a qualquer dos componentes ou dos vestígios de resíduos (ovos e proteínas de galinha, ovalbumina, canamicina, sulfato de neomicina, formaldeído, hidrocortisona e brometo de cetiltrimetilamónio) 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

Rastreabilidade

Para melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado devem ser claramente registados.

É necessária precaução quando se administra esta vacina a indivíduos com hipersensibilidade conhecida à substância ativa, a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 e aos resíduos (ovos e proteínas de galinha, ovalbumina, canamicina, sulfato de neomicina, formaldeído, hidrocortisona e brometo de cetiltrimetilamónio).

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 uma reação anafilática rara após a administração da vacina.

A imunização deve ser adiada em doentes com doença febril até a febre desaparecer.

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

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de AFLUNOV por via subcutânea de administração. 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 contraindicar a injeção intramuscular, a menos que o potencial benefício seja superior ao risco de hemorragia.

Proteção contra a gripe

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

Com base em respostas imunitárias humorais à estirpe da vacina A/turkey/Turkey/1/2005 após duas doses de AFLUNOV, poderá não ser desencadeada uma resposta imunitária protetora em todas as pessoas vacinadas. Além disso, as respostas de anticorpos em doentes com imunossupressão endógena ou iatrogénica poderão ser insuficientes para fornecer proteção.

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

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 AFLUNOV por outras vacinas monovalentes contra o H5N1.

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

AFLUNOV pode ser administrado concomitantemente com vacinas contra a gripe sazonal sem adjuvante e a imunização deve ser efetuada em membros diferentes.

Não existem dados disponíveis sobre a administração concomitante de AFLUNOV com outras vacinas que não sejam vacinas contra a gripe sazonal sem adjuvante.

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Foram obtidos dados limitados de mulheres que engravidaram no decorrer dos ensaios clínicos com AFLUNOV ou vacinas semelhantes contra a pandemia de H1N1v com adjuvante MF59C.1.

Contudo, estima-se que durante a pandemia de H1N1 de 2009 mais de 90.000 mulheres foram vacinadas durante a gravidez com Focetria (uma vacina contra a pandemia de H1N1 semelhante a AFLUNOV), que contém a mesma quantidade de adjuvante MF59C.1 do que AFLUNOV.

Os acontecimentos adversos notificados espontaneamente na pós-comercialização e um estudo intervencional não sugerem efeitos prejudiciais diretos ou indiretos da exposição ao Focetria na gravidez.

Além disso, dois grandes estudos observacionais concebidos para avaliar a segurança da exposição ao Focetria na gravidez não demonstraram qualquer aumento nas taxas de diabetes gestacional, pré-eclampsia, abortos, nascidos mortos, peso baixo ao nascer, prematuridade, mortes neonatais e

malformações congénitas entre quase 10.000 mulheres grávidas vacinadas e a sua descendência comparativamente com controlos não vacinados.

Uma vez que não se espera que AFLUNOV 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.

Amamentação

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

Fertilidade

Não existem dados relativos à fertilidade humana. Um estudo em coelhos não indicou toxicidade reprodutiva ou do desenvolvimento de AFLUNOV (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A incidência de reações adversas foi avaliada em sete ensaios clínicos em participantes saudáveis que envolveram mais de 4.300 adultos e idosos a receber AFLUNOV (pelo menos 7,5 µg de HA, com adjuvante). 3.872 participantes tinham idades entre os 18 e os 60 anos, 365 tinham idades entre os 61 e os 70 anos e 89 tinham idade superior a 70 anos. O perfil de segurança transversalmente a estudos clínicos que utilizaram AFLUNOV contendo a estirpe A/turkey/Turkey/1/2005 ou A/Vietnam/1194/2004 é comparável.

Consistente com os dados observados por ensaio para as reações solicitadas, verificou-se uma tendência geral para a diminuição das notificações de reações locais após a segunda vacinação, em comparação com a primeira injeção. Independentemente da dose de antígeno, quase todas as reações 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 de AFLUNOV são limitados a três ensaios (V87P1, V87P2 e V87P1E1) que incluíram 116 adultos (18–60 anos) e 56 idosos (≥ 61 anos) participantes. Não foi notificado qualquer aumento de reações 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 reações em adultos quando se administrou uma dose de reforço 18 meses após os esquemas de vacinação iniciais. Nos idosos, as reações notificadas aumentaram com a terceira dose de reforço apenas quando comparadas com as da segunda dose.

Lista tabelada de reações adversas

As taxas de reações adversas notificadas após qualquer uma das doses de vacinação (ou seja, 1.^a, 2.^a ou reforço) foram semelhantes e encontram-se listadas de acordo com a seguinte convenção MedDRA sobre frequência e classes de sistemas de órgãos:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$).

Classe de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia		
Doenças gastrointestinais		Náuseas	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Sudorese	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia	Artralgia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Tumefação no local da injeção, dor no local da injeção, induração no local da injeção, rubor no local da injeção, fadiga, mal-estar geral, arrepios	Equimose no local da injeção, febre	Anafilaxia

A maioria destes efeitos indesejáveis habitualmente desaparece dentro de 1 a 2 dias sem tratamento.

Ensaio clínico em populações especiais

As reações adversas em populações especiais foram avaliadas em dois ensaios clínicos, V87_25 e V87_26, que envolveram participantes adultos (18–60 anos) e idosos (≥ 61 anos) que eram saudáveis ou que tinham condições médicas subjacentes ou doenças imunossupressoras.

	Estudo V87_25				Estudo V87_26			
	Condições médicas		Saudáveis		Imunocomprometidos		Saudáveis	
	Adultos (20–60 anos)*	Idosos (61–84 anos)*	Adultos (19–60 anos)*	Idosos (61–79 anos)*	Adultos (20–60 anos)*	Idosos (61–84 anos)*	Adultos (18–59 anos)*	Idosos (61–91 anos)*
N.º de participantes	N=145	N=149	N=59	N=58	N=147	N=148	N=58	N=62

* faixa etária efetiva da população incluída

Transversalmente aos estudos V87_25 e V87_26, a segurança de AFLUNOV em participantes adultos e idosos saudáveis foi consistente com os dados de segurança existentes de ensaios clínicos anteriores. Contudo, em participantes imunocomprometidos dos 18 aos 60 anos de idade, foram comunicadas taxas ligeiramente mais elevadas de náuseas (13,0%). Além disso, foram comunicadas taxas mais elevadas de artralgia (até 23,3%) tanto em participantes adultos como idosos imunocomprometidos ou com condições médicas subjacentes.

As seguintes reações adversas solicitadas foram adicionalmente recolhidas nestes dois estudos e notificadas com as seguintes frequências em todos os participantes do estudo que receberam AFLUNOV, independentemente da idade ou do estado de saúde: diarreia (até 11,9%), perda de apetite (até 10,9%) e vômitos (até 1,7%). Em ambos os estudos, os participantes com condições médicas subjacentes e doenças imunossupressoras notificaram frequências mais elevadas de diarreia, perda de apetite e vômitos comparativamente com os participantes saudáveis (independentemente da idade).

Vigilância pós-comercialização

Não estão disponíveis dados de vigilância pós-comercialização após a administração de AFLUNOV.

Descrição de uma seleção de reações adversas

Os seguintes acontecimentos adversos foram notificados durante a vigilância pós-comercialização de Focetria (uma vacina contra a pandemia de H1N1 semelhante a AFLUNOV), que contém a mesma quantidade de adjuvante MF59C.1 do que AFLUNOV, aprovada para utilização em crianças a partir dos 6 meses de idade, adultos e idosos:

Doenças do sangue e do sistema linfático

Linfadenopatia

Doenças do sistema imunitário

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

Doenças do sistema nervoso

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

Cardiopatias

Palpitação, taquicardia

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Tosse

Doenças gastrointestinais

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

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Reações cutâneas generalizadas, incluindo prurido, urticária ou erupção cutânea não específica, angioedema

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Fraqueza muscular, dor nas extremidades

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Astenia

Os seguintes acontecimentos adversos adicionais foram notificados durante a vigilância pós-comercialização de vacinas sazonais trivalentes sem adjuvante em todos os grupos etários e de uma vacina de subunidades contra a gripe sazonal trivalente com adjuvante MF59, aprovada para utilização em indivíduos idosos com idade igual ou superior a 65 anos:

Doenças do sangue e do sistema linfático

Trombocitopenia (em alguns casos com contagens de plaquetas reversíveis inferiores a 5.000/mm³)

Doenças do sistema nervoso

Afeções neurológicas, tais como encefalomielite e síndrome de Guillain Barré

Vasculopatias

Vasculite que poderá estar associada a envolvimento renal transitório

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Eritema multiforme

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Tumefação extensa do membro injetado com duração superior a uma semana, reação do tipo celulite do local de injeção (alguns casos de tumefação, dor e rubor com uma extensão superior a 10 cm e uma duração superior a 1 semana)

População pediátrica

A incidência de reações adversas de AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) foi avaliada num estudo clínico (V87P6) em crianças (entre os 6 meses e 17 anos de idade). Independentemente da idade, a reatogenicidade foi maior após a primeira dose do que após a segunda vacinação. A reatogenicidade após a terceira dose, administrada 12 meses após a primeira dose, foi maior do que após a primeira e a segunda doses. As percentagens de participantes que referiram reações locais foram mais elevadas nos grupos etários mais velhos, principalmente devido ao maior número de notificações de dor. Em crianças pequenas, as reações locais solicitadas referidas com maior frequência foram eritema e sensibilidade ao toque; a irritabilidade e o choro não habitual foram as reações sistémicas solicitadas referidas com maior frequência. Em crianças e adolescentes, a reação local notificada com maior frequência foi a dor, enquanto fadiga e cefaleias foram as reações sistémicas solicitadas notificadas com maior frequência. Em todos os grupos etários, baixas percentagens de participantes referiram febre.

	Injeção 1	Injeção 2	Injeção 3
	AFLUNOV	AFLUNOV	AFLUNOV
Crianças pequenas (6-<36 meses)	N=145	N=138	N=124
Qualquer reação	76%	68%	80%
Local	47%	46%	60%
Sistémica	59%	51%	54%
Febre ≥ 38 °C (≥ 40 °C)	0%	0%	0%
Qualquer outro acontecimento adverso	54%	49%	35%
Crianças (3-<9 anos)	N=96	N=93	N=85
Qualquer reação	72%	68%	79%
Local	66%	58%	74%
Sistémica	32%	33%	45%
Febre ≥ 38 °C (≥ 40 °C)	4%	2%	6%
Qualquer outro acontecimento adverso	36%	31%	19%
Adolescentes (9-<18 anos)	N=93	N=91	N=83
Qualquer reação	91%	82%	89%
Local	81%	70%	81%
Sistémica	69%	52%	69%
Febre ≥ 38 °C (≥ 40 °C)	0%	1%	2%
Qualquer outro acontecimento adverso	30%	27%	22%

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Eficácia e segurança clínicas

Foram realizados ensaios clínicos com AFLUNOV com a estirpe de gripe anterior A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (clado 1) ou a atual A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (clado 2.2.1).

Resposta imunitária contra AFLUNOV A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) e A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)

Adultos (18–60 anos de idade)

Foi realizado um ensaio clínico de fase II (V87P1) com AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) em 312 adultos saudáveis. Foram administradas duas doses de AFLUNOV com um intervalo de três semanas a 156 adultos saudáveis. A imunogenicidade foi avaliada em 149 participantes. No ensaio clínico de fase III (V87P13), foram incluídos 2.693 participantes adultos, tendo 2.566 recebido duas doses de AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) administradas com um intervalo de três semanas. A imunogenicidade foi avaliada num subgrupo (N=197) dos participantes. Num terceiro ensaio clínico (V87P11), foram incluídos 194 participantes adultos que receberam duas doses de AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) administradas com um intervalo de três semanas. A imunogenicidade foi avaliada em 182 participantes.

A taxa de seroproteção*, a taxa de seroconversão** e o fator de seroconversão*** para o anticorpo anti-HA para o H5N1 A/Vietnam/1194/2004 e para o H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 em adultos, medidos por ensaio SRH, foram os seguintes:

Anticorpo anti-HA (SRH)	Estudo V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2.ª dose N=149	Estudo V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2.ª dose N=197	Estudo V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dias após a 2.ª dose N=182
Taxa de seroproteção (IC 95%)*	85% (79–91)	91% (87–95)	91% (85–94)
Taxa de seroconversão (IC 95%)**	85% (78–90)	78% (72–84)	85% (79–90)
Fator de seroconversão (IC 95%***)	7,74 (6,6–9,07)	4,03 (3,54–4,59)	6 (5,2–6,93)

Anticorpo anti-HA (SRH)	Estudo V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2.ª dose N=69	Estudo V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2.ª dose N=128	-
Nível serológico na linha de base	<4 mm ²	≥4 mm ²	-
Taxa de seroproteção (IC 95%)*	87% (77–94)	94% (88–97)	-
Taxa de seroconversão (IC 95%)**	87% (77–94)	73% (65–81)	-
Fator de seroconversão (IC 95%***)	8,87 (7,09–11)	2,71 (2,38–3,08)	-

* Seroproteção: área de SRH ≥25 mm²

** “Seroconversão” foi definida como uma área de SRH ≥25 mm² para participantes seronegativos na linha de base (área de SRH no Dia 1 ≤4 mm²) ou um aumento significativo (pelo menos 50%) na área de SRH para participantes seropositivos na linha de base (área de SRH no Dia 1 >4 mm²)

*** razões da média geométrica (GMR) de SRH

Os resultados de Microneutralização (MN) contra a A/Vietnam/1194/2004 homóloga indicam uma taxa de seroproteção e seroconversão entre 67% (60–74) e 85% (78–90) e entre 65% (58–72) e 83% (77–89), respetivamente. A resposta imunitária à vacinação avaliada por ensaio de MN está em linha com os resultados obtidos com o ensaio SRH.

No Estudo V87P11, os resultados de MN contra a A/turkey/Turkey/1/2005 homóloga indicam uma taxa de seroproteção e seroconversão de 85% (79–90) e 93% (89–96), respetivamente. A resposta imunitária à vacinação avaliada por ensaio MN está em linha com os resultados obtidos com o ensaio SRH.

A persistência de anticorpos após a vacinação primária nesta população foi avaliada pelos ensaios de inibição da hemaglutinação (IH), 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.

Idosos (≥ 61 anos de idade)

A taxa de seroproteção*, a taxa de seroconversão** e o fator de seroconversão*** para o anticorpo anti-HA para H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 e A/turkey/Turkey/1/2005) em participantes com idade igual ou superior a 61 anos (um número limitado de participantes tinha idade superior a 70 anos; N=123), medidos por ensaio SRH e avaliados em três estudos clínicos, foram os seguintes:

Anticorpo anti-HA (SRH)	Estudo V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2. ^a dose N=84 ^a	Estudo V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2. ^a dose N=210 ^b	Estudo V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dias após a 2. ^a dose N=132 ^c
Taxa de seroproteção (IC 95%)*	80% (70–88)	82% (76–87)	82% (74–88)
Taxa de seroconversão (IC 95%)**	70% (59–80)	63% (56–69)	70% (61–77)
Fator de seroconversão (IC 95%***)	4,96 (3,87–6,37)	2,9 (2,53–3,31)	3,97 (3,36–4,69)

Anticorpo anti-HA (SRH)	Estudo V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2. ^a dose N=66	Estudo V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dias após a 2. ^a dose N=143
Nível serológico na linha de base	<4 mm ²	≥4 mm ²
Taxa de seroproteção (IC 95%)*	82% (70–90)	82% (75–88)
Taxa de seroconversão (IC 95%)**	82% (70–90)	54% (45–62)
Fator de seroconversão (IC 95%***)	8,58 (6,57–11)	1,91 (1,72–2,12)

^a 62–88 anos de idade; ^b 61–68 anos de idade; ^c 61–89 anos de idade

* Seroproteção: área de SRH ≥ 25 mm²

** “Seroconversão” foi definida como uma área de SRH ≥ 25 mm² para participantes seronegativos na linha de base (área de SRH no Dia 1 ≤ 4 mm²) ou um aumento significativo (pelo menos 50%) na área de SRH para participantes seropositivos na linha de base (área de SRH no Dia 1 > 4 mm²)

*** GMR de SRH

Os resultados de MN contra a A/Vietnam/1194/2004 homóloga indicam uma taxa de seroproteção e seroconversão entre 57% (50–64) e 79% (68–87) e entre 55% (48–62) e 58% (47–69), respetivamente. Os resultados de MN, à semelhança dos resultados SRH, demonstraram uma forte resposta imunitária após o final da primo-imunização das séries de vacinação numa população de participantes idosos.

No Estudo V87P11, os resultados de MN contra a A/turkey/Turkey/1/2005 homóloga indicam uma taxa de seroproteção e seroconversão de 68% (59–75) e 81% (74–87), respetivamente. A resposta imunitária à vacinação avaliada por ensaio MN está em linha com os resultados obtidos com o ensaio SRH.

Com base nos dados obtidos nos ensaios V87P1, V87P11 e V87_13, a persistência de anticorpos após a vacinação primária nos participantes idosos, avaliada por ensaios de IH, 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. Até 50% (N=33) dos participantes idosos com 62 a 88 anos de idade imunizados com AFLUNOV no ensaio V87P1 estavam seroprotetidos aos seis meses.

Foi administrada uma terceira dose (reforço) de AFLUNOV a partir dos 6 meses após a vacinação primária. Os resultados apresentados são para o ensaio SRH.

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

	Estudo V87P1 Adultos reforço após a 2. ^a dose	Estudo V87P2 Adultos reforço após a 2. ^a dose	Estudo V87P1 Idosos reforço após a 2. ^a dose
SRH	N=71	N=13	N=38
Taxa de seroproteção (IC 95%)*	89% (79–95)	85% (55–98)	84% (69–94)
Taxa de seroconversão (IC 95%)**	83% (72–91)	69% (39–91)	63% (46–78)
Fator de seroconversão (IC 95%***)	5,96 (4,72–7,53)	2,49 (1,56–3,98)	5,15 (3,46–7,66)

* Seroproteção: área de SRH ≥ 25 mm²

** “Seroconversão” foi definida como uma área de SRH ≥ 25 mm² para participantes seronegativos na linha de base (área de SRH no Dia 1 ≤ 4 mm²) ou um aumento significativo (pelo menos 50%) na área de SRH para participantes seropositivos na linha de base (área de SRH no Dia 1 > 4 mm²)

*** GMR de SRH

Dados de reatividade cruzada em adultos

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

Foi detetável alguma resposta imunitária heteróloga contra a A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; clado 2.2.1) e A/Indonésia/5/2005 (clado 2.1) tanto após a segunda como a terceira vacinações, indicando reatividade cruzada da vacina do clado 1 contra as estirpes do clado 2.

A taxa de seroproteção*, a taxa de seroconversão** e o fator de seroconversão*** para os anticorpos anti-HA para H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 após a 2.^a dose em adultos com idades compreendidas entre os 18 e os 60 anos, medidos por ensaios SRH e IH, foram os seguintes:

	Anticorpo anti-HA	Estudo V87P12 21 dias após a 2. ^a dose N=60	Estudo V87P3 21 dias após a 2. ^a dose N=30	Estudo V87P13 21 dias após a 2. ^a dose N=197
SRH	Taxa de seroproteção (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)
	Fator 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
IH	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)
	Fator de seroconversão (IC 95%)°°	2,3 (1,67–3,16)	1,98 (1,22–3,21)	1,92 (1,64–2,25)

- * Seroproteção: área de SRH ≥ 25 mm²
- ** “Seroconversão” foi definida como uma área de SRH ≥ 25 mm² para participantes seronegativos na linha de base (área de SRH no Dia 1 ≤ 4 mm²) ou um aumento significativo (pelo menos 50%) na área de SRH para participantes seropositivos na linha de base (área de SRH no Dia 1 > 4 mm²)
- *** GMR de SRH
 - o medida por ensaio de IH ≥ 40
 - oo GMR de IH

Os resultados de 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/2005 entre 10% (2–27) e 39% (32–46) e entre 10% (2–27) e 36% (29–43), respectivamente. Os resultados de MN deram origem a uma razão da média geométrica (GMR) contra a A/turkey/Turkey/2005 entre 1,59 e 2,95.

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

No estudo V87P11 foi detetável alguma resposta imunitária heteróloga contra a A/Indonesiã/5/2005 (clado 2.1) após a segunda vacinação, indicando reatividade cruzada da vacina do clado 2.2.1 contra as estirpes do clado 2.1.

A taxa de seroproteção*, a taxa de seroconversão** e o fator de seroconversão*** para os anticorpos anti-HA para H5N1 A/Indonesiã/5/2005 e A/Vietnam/1194/2004 após a 2.^a dose em adultos (18–60 anos) e idosos (≥ 61 anos), medidos por ensaios SRH e IH, foram os seguintes:

Anticorpo Anti-HA		V87P11 Adultos (18–60 anos) N=182		V87P11 Idosos (61–89 anos) ^a N=132	
		A/Indonesiã/5/2005	A/Vietnam/1194/2004	A/Indonesiã/5/2005	A/Vietnam/1194/2004
SRH	Taxa de seroproteção (IC 95%)*	83 (77–88)	62 (54–69)	61 52–69	45 (37–54)
	Taxa de seroconversão (IC 95%)**	79 (72–85)	60 (53–68)	64 (56–73)	44 (35–53)
	Fator de seroconversão (IC 95%***)	6,24 (5,44–7,16)	4,45 (3,85–5,14)	3,87 (3,31–4,53)	3,03 (2,56–3,58)
		N=194		N=148	
IH	Taxa de seroproteção (IC 95%) ^o	50 (43–57)	47 (40–55)	34 (26–42)	39 (31–48)
	Taxa de seroconversão (IC 95%) ^o	49 (42–56)	44 (37–51)	32 (25–41)	34 (26–42)
	Fator de seroconversão (IC 95%) ^{oo}	4,71 (3,74–5,93)	4,25 (3,36–5,37)	2,69 (2,18–3,32)	2,8 (2,2–3,55)

^a faixa etária efetiva da população incluída

* Seroproteção: área de SRH ≥ 25 mm²

** “Seroconversão” foi definida como uma área de SRH ≥ 25 mm² para participantes seronegativos na linha de base (área de SRH no Dia 1 ≤ 4 mm²) ou um aumento significativo (pelo menos 50%) na área de SRH para participantes seropositivos na linha de base (área de SRH no Dia 1 > 4 mm²)

*** GMR de SRH

^o medida por ensaio de IH ≥ 40

^{oo} GMR de IH

Os resultados de MN para A/Indonesiã/5/2005 revelaram uma taxa de seroproteção de 38% (31–45) em adultos (18–60 anos) e 14% (8–20) em idosos (≥ 61 anos); uma taxa seroconversão de 58% (50–65)

em adultos e 30% (23–38) em idosos e, por fim, uma GMR de 4,67 (3,95–5,56) em adultos e 2,19 (1,86–2,58) em idosos.

Os resultados de MN para a A/Vietnam/1194/2004 revelaram uma taxa de seroproteção de 10% (6–16) em adultos (18–60 anos) e 6% (3–11) em idosos (≥ 61 anos); uma taxa de seroconversão de 19% (13–25) em adultos e de 7% (4–13) em idosos e, por fim, uma GMR de 1,86 (1,63–2,12) em adultos e 1,33 (1,17–1,51) em idosos.

Memória imunitária do reforço a longo prazo:

Uma única vacinação com AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) induziu uma resposta serológica elevada e rápida em participantes primo-imunizados 6–8 anos antes com duas doses de uma vacina alternativa do H5N diferente, com a mesma formulação de AFLUNOV, mas utilizando a estirpe do H5N3.

Num ensaio clínico de fase I (V87P3), foram administradas 2 doses de reforço de AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) a participantes adultos com idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos primo-imunizados 6–8 anos antes com 2 doses da vacina contra H5N3 A/Duck/Singapore/97 com adjuvante MF59. Os resultados de SRH após a primeira dose, que mimetizam a primo-imunização pré-pandemia mais dose de reforço heteróloga única, revelaram taxas de seroproteção e seroconversão de 100% (74–100) e um aumento de 18 vezes na área de SRH (GMR).

Esquemas de vacinação alternativos:

Num ensaio clínico que avaliou 4 esquemas diferentes de vacinação em 240 participantes dos 18 aos 60 anos de idade, em que a segunda dose foi administrada após 1, 2, 3 ou 6 semanas após a primeira dose de AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004), todos os grupos vacinados após 3 semanas a contar da 2.^a vacinação atingiram níveis elevados de anticorpos, de acordo com a avaliação por SRH. As taxas de seroproteção de SRH situaram-se entre 86% e 98%, a seroconversão entre 64% e 90% e a GMR entre 2,92 e 4,57. A magnitude da resposta imunitária foi mais baixa no grupo que recebeu a 2.^a dose 1 semana depois e mais elevada nos grupos com esquemas com intervalo maior.

Indivíduos com condições médicas subjacentes ou doenças imunossupressoras:

A imunogenicidade de AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) em participantes adultos (18 a 60 anos) e idosos (≥ 61 anos) com condições médicas subjacentes (Estudo V87_25) ou doenças imunossupressoras (principalmente indivíduos infetados pelo VIH) (Estudo V87_26) em comparação com adultos (18–60 anos) e idosos (≥ 61 anos) saudáveis foi avaliada em dois ensaios clínicos de fase III controlados e aleatorizados (utilizando-se como comparador uma vacina de subunidades contra a gripe sazonal trivalente inativada com adjuvante MF59 e aprovada para utilização em indivíduos idosos com idade igual ou superior a 65 anos). Nos ensaios V87_25 e V87_26, 96 e 67 participantes, respetivamente, tinham idade superior a 70 anos. Em ambos os ensaios, a imunogenicidade de AFLUNOV foi demonstrada através de ensaios de IH, SRH e MN a seguir à primeira e à segunda dose.

A área geométrica média*, taxa de seroproteção*, taxa de seroconversão* e fator de seroconversão** para o anticorpo anti-HA para H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, medidos por ensaios SRH 21 dias após a 2.^a dose, foram os seguintes:

Estudo V87_25				
	Adultos (20–60 anos) ^a	Adultos (19–60 anos) ^a	Idosos (61–84 anos) ^a	Idosos (61–79 anos) ^a
Anticorpo anti-HA (SRH)	Condições médicas N=140	Saudáveis N=57	Condições médicas N=143	Saudáveis N=57

Área geométrica média (IC 95%)*	31,07 (27,43–35,19)	58,02 (48,74–69,06)	29,34 (26,07–33,01)	27,78 (22,57–34,18)
Taxa de seroproteção (IC 95%)*	65,00 (56,5–72,9)	89,47 (78,5–96)	58,74 (50,2–66,9)	57,89 (44,1–70,9)
Taxa de seroconversão (IC 95%)*	72,86 (64,7–80)	98,25 (90,6–99,96)	64,34 (55,9–72,2)	66,67 (52,9–78,6)
Fator de seroconversão (IC 95%)**	3,33 (2,94–3,77)	6,58 (5,53–7,83)	2,37 (2,10–2,66)	2,96 (2,41–3,64)
Estudo V87_26				
	Adultos (20–60 anos) ^a	Adultos (19–60 anos) ^a	Idosos (61–84 anos) ^a	Idosos (61–79 anos) ^a
Anticorpo anti-HA (SRH)	Imuno-comprometidos N=143	Saudáveis N=57	Imuno-comprometidos N=139	Saudáveis N=62
Área geométrica média (IC 95%)*	26,50 (22,49–31,22)	48,58 (40,01–58,99)	26,85 (23,01–31,33)	23,91 (18,89–30,26)
Taxa de seroproteção (IC 95%)*	60,84 (52,3–68,9)	87,72 (76,3–94,9)	58,99 (50,3–67,3)	53,23 (40,1–66)
Taxa de seroconversão (IC 95%)*	61,54 (53–69,5)	89,47 (78,5–96)	64,75 (56,2–72,7)	56,45 (43,3–69)
Fator de seroconversão (IC 95%)**	3,16 (2,69–3,73)	7,10 (5,85–8,62)	3,15 (2,70–3,68)	2,83 (2,24–3,58)

^a faixa etária efetiva da população incluída

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

** razões geométricas médias de SRH

Os resultados de IH dos dois estudos clínicos revelaram valores mais baixos do que os notificados em estudos anteriores. As taxas de seroconversão contra a A/turkey/Turkey/1/2005 homóloga situaram-se entre 37,50% e 43,10% em adultos saudáveis e entre 19,18% e 26,47% em adultos com doença imunossupressora ou condições médicas subjacentes, respetivamente. As taxas de seroconversão situaram-se entre 21,43% e 30,65% em participantes idosos saudáveis e entre 24,49% e 27,86% em participantes idosos com doença imunossupressora ou condições médicas subjacentes. Observaram-se tendências semelhantes nas taxas de seroproteção em ambos os estudos.

Os resultados de MN contra a A/turkey/Turkey/1/2005 homóloga indicam uma taxa de seroconversão de 66,67% em adultos saudáveis e entre 33,57% e 54,14% em adultos com doença imunossupressora ou condições médicas subjacentes, respetivamente. As taxas de seroconversão situaram-se entre 24,39% e 29,03% em participantes idosos saudáveis e entre 31,65% e 39,42% em participantes idosos com doença imunossupressora ou condições médicas subjacentes. Observaram-se tendências semelhantes nas taxas de seroproteção em ambos os estudos.

Em ambos os estudos V87_25 e V87_26, os níveis mais baixos de anticorpos (medidos por ensaios IH, SRH e MN) e as taxas de seroproteção reduzidas em participantes adultos e idosos (≥ 61 anos de idade) com condições médicas subjacentes ou doenças imunossupressoras sugerem que AFLUNOV pode não provocar o mesmo nível de proteção contra a estirpe A/H5N1 comparativamente com adultos saudáveis (ver secção 4.4). Estes estudos forneceram dados de imunogenicidade limitados em participantes com algumas condições médicas subjacentes (em particular, compromisso hepático e doença cardiovascular periférica) e doenças imunossupressoras (em particular, indivíduos transplantados e doentes submetidos a tratamento oncológico). Nestes ensaios, também foram medidos níveis mais baixos de anticorpos e taxas de seroproteção reduzidas contra a H5N1

A/turkey/Turkey/1/2005 homóloga em participantes idosos saudáveis, comparativamente com adultos saudáveis, apesar de estudos anteriores terem demonstrado indução de respostas suficientemente imunogênicas contra estirpes de H5N1 (ver acima a informação sobre idosos).

Dados disponíveis na população pediátrica

Foi realizado um ensaio clínico (V87P6) com AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) em 471 crianças dos 6 meses aos 17 anos de idade. Foram administradas duas doses de AFLUNOV com um intervalo de três semanas e uma terceira dose 12 meses após a primeira dose. Três semanas após a 2.^a 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 de SRH e IH, conforme apresentado na tabela abaixo. Neste ensaio não foram observados acontecimentos adversos graves (SAE) relacionados com a vacina.

		Crianças pequenas (6-<36 meses)	Crianças (3-<9 anos)	Adolescentes (9-<18 anos)
		N=134	N=91	N=89
IH	% de SP (IC 95%) no Dia 43	97% (92–99)	97% (91–99)	89% (80–94)
	GMR do Dia 43 ao Dia 1	129 (109–151)	117 (97–142)	67 (51–88)
	% de SC (IC 95%) no Dia 43	97% (92–99)	97% (91–99)	89% (80–94)
SRH		N=133	N=91	N=90
	% de SP (IC 95%) no Dia 43	100% (97–100)	100% (96–100)	100% (96–100)
	GMR (IC 95%) do Dia 43 ao Dia 1	16 (14–18)	15 (13–17)	14 (12–16)
	% SC (IC 95%) no Dia 43	98% (95–100)	100% (96–100)	99% (94–100)

SP = seroproteção

SC = seroconversão

Os resultados de MN contra a A/Vietnam/1194/2004 indicam uma taxa de seroproteção de 99% (IC 95%: 94–100), uma taxa de seroconversão entre 97% (IC 95%: 91–99) e 99% (IC 95%: 96–100) e uma GMR entre 29 (IC 95%: 25–35) e 50 (IC 95%: 44–58).

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

Informação de estudos 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 AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) e uma vacina H5N1 do tipo AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005). Os animais receberam uma ou duas doses da vacina contendo 3,75 ou 7,5 microgramas de antigénio, seguido por sobrecarga com uma dose letal de vírus A/Vietnam/1203/04.

Todos os animais que receberam 2 doses de AFLUNOV ficaram protegidos e 94% dos animais que receberam uma dose única de AFLUNOV 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.

Num estudo semelhante, a sobrecarga intranasal foi adiada até cerca de 4 meses após a administração da segunda dose da vacina. 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 IH eram baixos ou indetectáveis.

A eficácia contra a sobrecarga (*challenge*) também foi testada para a A/Indonésia/5/2005 do vírus heterólogo. Os furões receberam uma ou duas doses da vacina (A/Vietnam/1194/2004). Duas doses da vacina protegeram 92% dos animais e uma dose única da vacina protegeu 50% dos animais contra a sobrecarga com A/Indonésia/5/2005 do vírus. As lesões pulmonares foram reduzidas nos grupos vacinados. A difusão viral e os 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 AFLUNOV 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 aleitamento).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Cloreto de potássio (E508)
Fosfato monopotássico (E340)
Fosfato dissódico di-hidratado (E339)
Cloreto de magnésio hexa-hidratado (E511)
Cloreto de cálcio di-hidratado (E509)
Água para preparações injetáveis

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

2 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/rolha (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

Agitar cuidadosamente antes de utilizar.

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

Inspecionar visualmente a suspensão antes da administração. A vacina deve ser eliminada se apresentar partículas e/ou alteração do aspeto.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/10/658/001-002

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

Data da primeira autorização: 29 de novembro de 2010

Data da última renovação: 17 de julho de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

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

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

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

• **Libertação oficial do lote**

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

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

Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

Submissão de RPS quando AFLUNOV é utilizado numa pandemia de gripe:

Durante uma situação de pandemia, a frequência anual de submissão dos RPS poderá não ser 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 proteção da população a ser vacinada.

Consequentemente, logo que a pandemia seja declarada e a vacina contra a zoonose seja utilizada, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve submeter mais frequentemente RPS simplificados, com uma periodicidade definida no Plano de Gestão do Risco (PGR).

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

AFLUNOV suspensão injetável em seringa pré-cheia.
Vacina da gripe zoonótica (H5N1) (antigénio de superfície, inativado, com adjuvante)

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

Uma dose de 0,5 ml contém: Antígenos de superfície do vírus da gripe (hemaglutinina e neuraminidase), propagado em ovos de galinha fertilizados de bandos de galinhas saudáveis, da estirpe:

Estirpe do tipo A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (NIBRG-23) (clado 2.2.1) 7,5 microgramas de hemaglutinina

Adjuvante: MF59C.1 emulsão oleosa contendo esqualeno, como fase oleosa, estabilizado com polissorbato 80, trioleato de sorbitano, citrato de sódio e ácido cítrico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio
Cloreto de potássio (E508)
Fosfato monopotássico (E340)
Fosfato dissódico di-hidratado (E339)
Cloreto de magnésio hexa-hidratado (E511)
Cloreto de cálcio di-hidratado (E509)
Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável.

1 seringa pré-cheia (0,5 ml)
10 seringas pré-cheias (0,5 ml)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para ser administrada por via intramuscular no músculo deltoide.
Advertência: Não injetar por via intravascular ou intradérmica.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Agitar cuidadosamente 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

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

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

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

EU/1/10/658/001 1 seringa pré-cheia
EU/1/10/658/002 10 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

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

RÓTULO PARA A SERINGA

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

AFLUNOV injetável
Vacina contra a gripe zoonótica H5N1
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTROS

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

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: informação para o utilizador

AFLUNOV suspensão injetável em seringa pré-cheia

Vacina contra a gripe zoonótica (H5N1) (antígeno de superfície, inativado, com adjuvante)

Leia com atenção todo este folheto antes da administração desta vacina, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é AFLUNOV e para que é utilizado

AFLUNOV é uma vacina para ser utilizada em adultos a partir dos 18 anos, destinando-se a administração no âmbito de surtos de vírus de gripe zoonótica (transmitida por aves) com potencial pandémico, para prevenir a gripe provocada por vírus H5N1 semelhantes à estirpe da vacina indicada na secção 6.

Os vírus da gripe zoonótica por vezes infetam seres humanos e podem provocar doenças que variam entre infeção ligeira das vias respiratórias superiores (febre e tosse) até progressão rápida para pneumonia grave, síndrome de insuficiência respiratória aguda, choque e até morte. As infeções em seres humanos são causadas principalmente pelo contacto com animais infetados, mas não se transmitem facilmente entre pessoas.

O AFLUNOV também se destina a administração quando se prevê uma possível pandemia devido a uma estirpe igual ou semelhante.

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

Tal como com todas as vacinas, AFLUNOV poderá não proteger totalmente todas as pessoas que sejam vacinadas.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado AFLUNOV

Não deve receber AFLUNOV:

- se já tiver tido anteriormente uma reação alérgica súbita ameaçadora da vida a qualquer um dos componentes de AFLUNOV (indicados na secção 6) ou a qualquer uma das seguintes substâncias que podem estar presentes em quantidades mínimas (vestigiais): ovo e proteína de galinha, ovalbumina, formaldeído, canamicina e sulfato de neomicina (antibióticos), hidrocortisona ou brometo de cetiltrimetilamónio (CTAB). Os sinais de uma reação 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 AFLUNOV desde que esteja imediatamente disponível tratamento médico, no caso de aparecer uma reação alérgica.

Advertências e precauções

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

- se já tiver tido alguma reação alérgica a qualquer um dos componentes contidos na vacina, ao ovo e à proteína de galinha, ovalbumina, formaldeído, canamicina e sulfato de neomicina (antibióticos), hidrocortisona ou brometo de cetiltrimetilamónio (CTAB) (ver secção 6. Outras Informações);
- se tem uma infeção grave com febre (acima de 38 °C). Se isto se aplica a si, então a sua vacinação será provavelmente adiada até que se sinta melhor. Uma pequena infeção, como uma constipação, não deve constituir um problema, mas o seu médico ou enfermeiro devem aconselhá-lo se ainda pode ser vacinado com AFLUNOV;
- se tiver que fazer uma análise ao sangue para pesquisar sinais de infeção por certos vírus. Nas primeiras semanas após a vacinação com AFLUNOV os resultados destas análises podem não ser corretos. Informe o médico que receitou estas análises de que foi vacinado recentemente com AFLUNOV;
- na presença de alterações do sistema imunitário, AFLUNOV pode ser administrado mas pode não ser atingida uma resposta imunitária protetora.

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

Pode ocorrer desmaio após ou mesmo antes de qualquer injeção com agulha. Deste modo, informe o seu médico ou enfermeiro se desmaiou após uma injeção anterior.

AFLUNOV pode não proteger totalmente todas as pessoas que sejam vacinadas, especialmente indivíduos idosos e pessoas com um sistema imunitário enfraquecido, tais como doentes com VIH ou com problemas médicos de longo prazo subjacentes, tais como diabetes, doença pulmonar ou problemas cardíacos. Informe o seu médico se tem um sistema imunitário fraco ou um problema médico de longo prazo subjacente.

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

Outros medicamentos e AFLUNOV

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

Os dados obtidos em adultos revelam que AFLUNOV pode ser administrado na mesma altura que as vacinas contra a gripe sazonal sem adjuvante. Não existem informações sobre a administração de AFLUNOV em conjunto com outras vacinas (não anti-gripe). Se não for possível evitar a administração de AFLUNOV em conjunto com outras vacinas, as vacinas devem ser injetadas em membros diferentes. Nestes casos, deve ter consciência de que os efeitos secundários podem ser mais intensos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou enfermeiro antes de receber esta vacina. O seu médico deve avaliar os benefícios e os potenciais riscos de lhe administrar a vacina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

AFLUNOV contém sódio e potássio.

AFLUNOV 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 AFLUNOV

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

Adultos a partir dos 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

Crianças entre os 6 meses e 17 anos de idade

A experiência em crianças com idades entre os 6 meses e os 17 anos é limitada. Atualmente, a vacinação não é recomendada neste grupo etário.

Crianças com menos de 6 meses de idade

Atualmente, a vacinação não é recomendada neste grupo etário.

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

4. Efeitos secundários possíveis

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

Podem aparecer reações 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 utilizado nestes casos.

Os efeitos secundários mencionados em seguida apareceram com AFLUNOV em estudos clínicos em adultos, incluindo idosos:

Muito frequentes (afetam mais do que 1 em 10 utilizadores):

- Dor no local da injeção
- Endurecimento da pele no local da injeção
- Vermelhidão no local da injeção

- Inchaço no local da injeção
- Dor nos músculos
- Dor de cabeça
- Fadiga
- Sensação geral de mal-estar
- Arrepios

Frequentes (afetam 1 a 10 em cada 100 utilizadores):

- Nódos negros na pele no local da injeção
- Dor nas articulações
- Febre e náuseas
- Transpiração

Raros (afetam 1 a 10 em cada 10.000 utilizadores):

- Anafilaxia (reações alérgicas graves)

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

Efeitos indesejáveis em doentes com problemas médicos de longo prazo subjacentes, tais como diabetes, doença pulmonar ou problemas cardíacos e sistemas imunitários enfraquecidos (imunocomprometidos), tais como doentes com VIH

Náuseas, dores nas articulações, diarreia e perda de apetite foram comunicadas com muita frequência nesta população. Além destes, foram comunicados vômitos com frequência.

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

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 reações 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 outra vacina chamada Focetria H1N1v, semelhante a AFLUNOV. Estes efeitos secundários podem ocorrer com AFLUNOV.

- Reações cutâneas (na pele) generalizadas incluindo:
 - Comichão
 - Urticária (erupção da pele)
 - Irritação ou inchaço da pele e membranas mucosas
 - Angioedema (inchaço anormal da pele, habitualmente em redor dos olhos, nos lábios, língua, mãos ou pés, devido a reação alérgica)
- Perturbações intestinais, tais como:
 - Náuseas
 - Vômitos
 - Dor abdominal
 - Diarreia
- Dores de cabeça, tonturas, sonolência, desmaio
- Alterações neurológicas, tais como:
 - Dor penetrante ou palpitante ao longo de um ou mais nervos
 - Formigueiro
 - Convulsões

- Neurite (uma inflamação dos nervos)
- Gânglios linfáticos inchados, palpitações (batimento cardíaco forte ou irregular), taquicardia (batimento cardíaco mais rápido que o normal), fraqueza, dor nas extremidades, tosse e astenia (fraqueza invulgar)
- Reações alérgicas possivelmente com dificuldade em respirar, sibilos (pieira), inchaço da garganta, ou conduzindo a uma diminuição perigosa da tensão arterial que, se não for tratada, pode levar a choque. Os médicos estão conscientes desta possibilidade e têm disponível tratamento de emergência para utilizar nestes casos.

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 sazonal. Estes efeitos secundários podem aparecer com AFLUNOV.

- Contagem de plaquetas sanguíneas baixa que pode resultar em hemorragia (sangramento) ou formação de nódos negras.
- Vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos que pode causar erupção cutânea, dor nas articulações e problemas nos rins).
- Eritema multiforme (um tipo de reação alérgica na pele que aparece como resposta a medicamentos, infeções ou doenças).
- Alterações neurológicas, tais como encefalomielite (inflamação do sistema nervoso central) e um tipo de paralisia chamado síndrome de Guillain-Barré.
- Inchaço, dor e vermelhidão no local da injeção com uma extensão superior a 10 cm e uma duração superior a uma semana (reação do tipo celulite no local da injeção).
- Inchaço extenso do membro injetado com uma duração superior a uma semana.

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar AFLUNOV

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

Não utilize AFLUNOV 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.

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 AFLUNOV

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

Estirpe do tipo A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (NIBRG-23) (clado 2.2.1) 7,5 microgramas** por dose de 0,5 ml

* propagado em ovos de galinha fertilizados de bandos de galinhas saudáveis
** expresso em microgramas de hemaglutinina.
- Adjuvante MF59C.1:
Por 0,5 ml, a vacina contém 9,75 mg de esqualeno, 1,175 mg de polissorbato 80, 1,175 mg de trioleato de sorbitano, 0,66 mg de citrato de sódio e 0,04 mg de ácido cítrico.
- Outros componentes:
Os outros componentes são: cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato monopotássico, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de magnésio hexa-hidratado, cloreto de cálcio di-hidratado e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de AFLUNOV e conteúdo da embalagem

AFLUNOV é uma suspensão injetável numa seringa pré-cheia.

A suspensão tem um aspeto branco leitoso.

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

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

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

Fabricante

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

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

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