

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca suspensão para pulverização nasal
Vacina contra a pandemia da gripe (H5N1) (viva atenuada, nasal)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,2 ml) contém:

Vírus da gripe de rearranjo* (vivo atenuado) da seguinte estirpe**:

Estirpe A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)
(A/Vietnam/1203/2004, MEDI 0141000136) $10^{7,0 \pm 0,5}$ UFF***

- * propagado em ovos de galinha fertilizados de bandos de galinhas saudáveis.
- ** produzidas em células VERO por tecnologia genética inversa. Este produto contém um organismo geneticamente modificado (OGM).
- *** unidades formadoras de focos fluorescentes

Esta vacina cumpre com a recomendação da OMS e a decisão da UE para a pandemia.

A vacina pode conter resíduos das seguintes substâncias: proteínas do ovo (p.ex., ovalbumina) e gentamicina. A quantidade máxima de ovalbumina é inferior a 0,024 microgramas por cada dose de 0,2 ml (0,12 microgramas por ml).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão para pulverização nasal

A suspensão é incolor a amarelo pálido, límpida a opalescente com um pH de aproximadamente 7,2. Podem estar presentes pequenas partículas brancas.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Profilaxia da gripe numa situação de pandemia oficialmente declarada, em crianças e adolescentes a partir dos 12 meses até aos 18 anos de idade.

A Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca deve ser utilizada de acordo com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Crianças e adolescentes a partir dos 12 meses até aos 18 anos de idade

0,2 ml (administrados na dose de 0,1 ml por narina).

São recomendadas 2 doses para todas as crianças e adolescentes. A segunda dose deve ser administrada após um intervalo de pelo menos 4 semanas.

Lactentes com idade inferior a 12 meses

A Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca não deve ser utilizada em lactentes com idade inferior a 12 meses por motivos de segurança relacionados com o aumento das taxas de hospitalização e sibilância nesta população (ver secção 4.8).

Modo de administração

A imunização tem de ser realizada por administração nasal.

Não injetar a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca.

A Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca é administrada numa dose dividida em ambas as narinas. Após administrar metade da dose numa narina, administrar imediatamente ou pouco depois, a outra metade da dose na outra narina. O doente pode respirar normalmente enquanto a vacina está a ser administrada – não é necessário inspirar ou inalar de forma mais ativa.

Ver secção 6.6 para as instruções de administração.

4.3 Contraindicações

Antecedente de reação anafilática (i.e., que colocou a vida em risco) à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (p.ex., gelatina), ou à gentamicina (um possível resíduo vestigial), aos ovos ou às proteínas do ovo (p.ex., ovalbumina). No entanto, numa situação de pandemia, pode ser apropriado vacinar, desde que estejam imediatamente disponíveis meios para reanimação em caso de necessidade.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De forma a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registados.

Recomenda-se precaução quando se administra esta vacina a indivíduos com hipersensibilidade (distinta da reação anafilática) conhecida à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou a resíduos vestigiais (gentamicina, ovos ou proteínas do ovo, ovalbumina). Devem estar sempre disponíveis, para utilização imediata, supervisão e tratamento médico adequados em caso de acontecimento anafilático ou acontecimento de hipersensibilidade após a administração da vacina.

Não existem dados disponíveis da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos a receber terapêutica com salicilatos. Devido à associação da síndrome de Reye aos salicilatos e à infeção pelo vírus da gripe de tipo selvagem, os profissionais de saúde devem avaliar os potenciais riscos da administração da vacina *versus* os potenciais benefícios numa situação de pandemia (ver secção 4.5).

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

Não existem dados disponíveis para indivíduos com imunodeficiência clinicamente significativa. Numa situação de pandemia, os profissionais de saúde devem avaliar os potenciais benefícios, alternativas e riscos subjacentes à administração da vacina em crianças e adolescentes com imunodeficiência clinicamente significativa devido a afeções ou a terapêutica imunossupressora, tais como: leucemias agudas e crônicas; linfoma; infecção sintomática pelo VIH; imunodeficiências celulares; e corticosteroides em doses elevadas.

A segurança da vacina contra a gripe viva atenuada (VGVA) sazonal em crianças com asma grave e sibilância ativa não foi adequadamente estudada. Os profissionais de saúde devem avaliar os benefícios e os riscos potenciais de administrar a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca a estes indivíduos.

Num estudo com a Vacina contra a gripe viva atenuada trivalente (T/VGVA) sazonal, foi observado um aumento clinicamente significativo da incidência de sibilância em crianças de 12-23 meses de idade (ver secção 4.8).

Deve ser comunicado aos recetores da vacina que a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca é uma vacina de vírus vivo atenuado e que tem o potencial para transmissão a contactos imunocomprometidos. Os recetores da vacina devem tentar evitar, sempre que possível, o contacto próximo com indivíduos gravemente imunocomprometidos (p.ex., recetores de transplante de medula óssea que exige isolamento) durante 1 a 2 semanas após a vacinação. Em adultos, a propagação do vírus da vacina H5N1 foi extremamente limitada. Em estudos clínicos com a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca, a incidência máxima de recuperação do vírus da vacina ocorreu 1-2 dias após a vacinação. Nas circunstâncias em que o contacto com indivíduos gravemente imunocomprometidos é inevitável, o risco potencial de transmissão do vírus da vacina contra a gripe deve ser ponderado em relação ao risco de aquisição e transmissão do vírus da gripe de tipo selvagem.

Os recetores da vacina em tratamento com agentes antivirais contra a gripe, não devem receber a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca até 48 horas após terem terminado a terapêutica antiviral contra a gripe.

Não existem dados relacionados com a segurança da administração intranasal da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca em crianças com malformações craniofaciais não corrigidas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Deve ser evitada a vacinação com a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos a receber uma terapêutica com salicilatos (ver secção 4.4). A utilização de salicilatos em crianças e adolescentes durante as 4 semanas seguintes à vacinação deve ser evitada, a menos que clinicamente indicado, dado que foram notificados casos de síndrome de Reye após a utilização de salicilatos durante uma infecção pelo vírus da gripe de tipo selvagem.

Não foi estudada a administração concomitante da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca com vacinas inativadas ou com a vacina sazonal Fluenz Tetra.

Os dados relativos a administração concomitante da vacina contra a gripe viva trivalente (T/VGVA) sazonal, intranasal com vacinas vivas atenuadas (vacina contra o sarampo, parotidite e rubéola (VASPR), vacina contra a varicela e vacina contra a poliomielite (poliovírus) administrada por via oral) estão disponíveis e sugerem que pode ser aceitável a administração concomitante da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca com estas vacinas vivas atenuadas.

Com base no potencial dos agentes antivirais contra a gripe para reduzir a eficácia da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca, recomenda-se que a vacina não seja administrada até 48 horas após ter terminado a terapêutica antiviral da gripe. A administração de agentes antivirais contra a gripe no período de 2 semanas após a vacinação pode afetar a resposta à vacina.

Se forem administrados concomitantemente os antivirais contra a gripe e a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca, a calendarização e a necessidade de revacinação devem ser consideradas com base na avaliação clínica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca em mulheres grávidas.

Existe uma quantidade moderada de dados sobre a utilização da T/VGVA e da vacina sazonal Fluenz Tetra em mulheres grávidas. Não existe evidência de resultados adversos maternos significativos nas 138 mulheres grávidas que receberam a vacina T/VGVA sazonal, de acordo com os registos de uma base de dados de pedidos de indemnização de seguros de saúde nos EUA.

Em mais de 300 casos notificados, na base de dados de segurança da AstraZeneca, de administração da vacina em mulheres grávidas, não foram observados padrões invulgares relativamente a complicações durante a gravidez ou para o feto.

De modo semelhante, utilizando o Sistema de Registo de Acontecimentos Adversos Relacionados com Vacinas dos EUA (*VAERS*), de entre os 113 registos de mulheres grávidas que receberam a Vacina Viva Monovalente (H1N1) 2009 Intranasal da AstraZeneca, não foram observados padrões invulgares de complicações durante a gravidez ou para o feto.

Estudos de toxicidade de desenvolvimento em animais realizados com T/VGVA e Fluenz Tetra não indicam haver efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita a toxicidade reprodutiva. Os dados pós-comercialização relativos à utilização inadvertida ocasional das vacinas sazonais durante o período gestacional, proporcionam alguma segurança.

Os profissionais de saúde devem avaliar o benefício e riscos potenciais da administração da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca em mulheres grávidas.

Amamentação

Desconhece-se se a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca é excretada no leite humano. Por conseguinte, como alguns vírus são excretados no leite humano, a vacina não deve ser utilizada durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados sobre os possíveis efeitos da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca na fertilidade masculina e feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A avaliação do perfil de segurança da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca é baseada num número limitado de indivíduos adultos.

Em estudos clínicos, o perfil de segurança da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca foi comparável ao perfil de segurança das vacinas sazonais T/VGVA e Fluenz Tetra (ver secção 5.1 para mais informação).

Em estudos clínicos, foi avaliada a incidência de reações adversas em 59 adultos entre os 18 e os 49 anos de idade a quem foi administrada pelo menos uma dose da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca. Estão ainda disponíveis dados adicionais obtidos de 289 adultos incluídos em estudos de vacinas candidatas para 7 subtipos de vírus da gripe, e de 240 adultos e 259 crianças incluídos em estudos da vacina monovalente contra a gripe pandémica H1N1 de 2009.

As reações adversas mais frequentes observadas em estudos clínicos realizados com a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca em adultos saudáveis foram cefaleias (25,4%) e infeções respiratórias superiores (10,2%).

População pediátrica

Lista das reações adversas

Foram notificadas as seguintes reações adversas a partir de estudos clínicos e de vigilância pós-comercialização com T/VGVA e Fluenz Tetra, em mais de 110.000 crianças e adolescentes entre os 2 e os 17 anos de idade:

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 ($< 1/10.000$)

Doenças do sistema imunitário

Pouco frequentes: reações de hipersensibilidade (incluindo edema facial, urticária e muito raramente reações anafiláticas)

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito frequentes: diminuição do apetite

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: cefaleias

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito frequentes: congestão nasal/rinorreia

Pouco frequentes: epistaxe

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: erupção cutânea

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: mialgia

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: mal-estar geral

Frequentes: pirexia

Descrição de reações adversas selecionadas

Lactentes com idade inferior a 12 meses

A Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca não é indicada para utilização em lactentes com idade inferior a 12 meses (ver secção 4.2). Não foi estabelecida a segurança e a eficácia da vacina nesta população. Não existem dados disponíveis.

Num estudo clínico controlado com comparador ativo (MI-CP111), que comparou a T/VGVA com a vacina contra a gripe injetável trivalente, foi observado um aumento da taxa de hospitalizações (por qualquer causa) nos 180 dias após a última dose de vacinação em lactentes com idades entre 6 e 11 meses (6,1% com T/VGVA *versus* 2,6% com a vacina contra a gripe injetável). A maioria das hospitalizações foi devida a infeções do trato respiratório e gastrointestinal, e ocorreram num intervalo de tempo superior a 6 semanas após a vacinação. A taxa de hospitalizações não aumentou nos recetores vacinados com a T/VGVA com idade igual ou superior a 12 meses, e em lactentes e crianças com idades entre 12 e 23 meses a taxa foi de 3,2% com a T/VGVA *versus* 3,5% com a vacina contra a gripe injetável.

Sibilância em crianças com idade inferior a 24 meses

No mesmo estudo, observou-se um aumento da taxa de sibilância durante 42 dias em lactentes e crianças entre 6-23 meses de idade (5,9% com T/VGVA *versus* 3,8% com a vacina contra a gripe injetável). As taxas correspondentes em lactentes e crianças entre os 12 e 23 meses de idade foram 5,4% e 3,6% para T/VGVA e a vacina contra a gripe injetável respetivamente. Um total de 20 indivíduos (12 com T/VGVA, 0,3%; 8 com a vacina contra a gripe injetável, 0,2%) foi hospitalizado por associação com sibilância clinicamente significativa. Não ocorreu nenhuma morte como resultado destes acontecimentos, e nenhuma das crianças hospitalizadas necessitou de ventilação mecânica ou admissão numa unidade de cuidados intensivos. A taxa de sibilância não aumentou nos recetores de T/VGVA com idade igual ou superior a 24 meses.

Doenças crónicas

Apesar de a segurança em crianças e adolescentes com asma ligeira a moderada ter sido estabelecida para a T/VGVA, os dados em crianças com outras doenças pulmonares ou com doenças cardiovasculares, metabólicas ou renais crónicas são limitados.

Num estudo (D153-P515) com crianças, entre 6 a 17 anos de idade, com asma (T/VGVA sazonal: n=1.114, vacina contra a gripe injetável trivalente: n=1.115), não foram registadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento, no que se refere à incidência de exacerbações de asma, o débito expiratório máximo médio, as pontuações de sintomas de asma, ou as pontuações de despertares noturnos. A incidência de sibilos, durante os 15 dias que se seguiram à vacinação, foi inferior nos recetores de T/VGVA relativamente aos recetores das vacinas inativadas sazonais (19,5% *versus* 23,8%, P=0,02).

Num estudo (AV010) com crianças e adolescentes, com idades entre 9 e 17 anos, com asma moderada a grave (T/VGVA sazonal: n=24, placebo: n=24), o principal critério de segurança, alteração na percentagem prevista do volume expiratório máximo no 1 segundo (VEMS), medido antes e depois da vacinação, não foi diferente entre os braços de tratamento.

Outras populações especiais:

Imunocomprometidos

Em geral, o perfil de segurança da T/VGVA num número limitado de indivíduos com função imunitária ligeira a moderadamente comprometida, não associada a VIH; com infeção VIH assintomática ou ligeiramente sintomática; ou com cancro (tumores sólidos e neoplasias hematológicas), foi comparável aos indivíduos saudáveis e não indica qualquer efeito indesejável. Não existem dados disponíveis de indivíduos com imunossupressão grave (ver secção 4.4). Numa situação de pandemia, poderá ser

considerada a utilização da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca em indivíduos com imunossupressão ligeira a moderada, após ponderação dos benefícios esperados e dos riscos potenciais para o indivíduo.

Experiência pós-comercialização com T/VGVA sazonal

Observaram-se também notificações muito raras da síndrome de Guillain-Barré e de exacerbação dos sintomas da síndrome de Leigh (encefalomiopatia mitocondrial).

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 foi notificada a administração de uma dose superior à recomendada da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca no pequeno número de indivíduos que receberam a vacina durante os estudos clínicos de pré-licenciamento. Com base na experiência com a vacina contra a gripe viva atenuada sazonal, é esperado que a administração de uma dose superior à recomendada resulte num perfil de reação adversa que é comparável ao observado com a dose recomendada da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas contra a gripe (vivas atenuadas contra a gripe); código ATC: J07BB03

A estirpe do vírus da gripe presente na Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca é (a) *adaptada ao frio (af)*, (b) *sensível à temperatura (st)* e (c) *atenuada (at)*. Para induzir uma imunidade protetora, o vírus tem que infectar e replicar-se nas células da nasofaringe do indivíduo vacinado.

Estudos clínicos

Esta secção descreve a experiência clínica observada em três estudos principais realizados com a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca em adultos. Adicionalmente, os estudos realizados com a VGVA pandémica H1N1 AstraZeneca 2009 e com a vacina T/VGVA sazonal são também considerados de suporte, dado que todas estas vacinas são fabricadas utilizando o mesmo processo, administradas pela mesma via e estudadas principalmente em indivíduos sem imunização prévia.

Estudos pediátricos

Vacina VGVA pandémica H1N1 em crianças com idades entre 2 e 17 anos

No estudo clínico MI-CP217 foram avaliadas a segurança e a imunogenicidade descritiva de uma vacina contra a gripe viva atenuada monovalente (derivada da A/California/7/2009), desenvolvida para a pandemia H1N1 2009, num total de 326 indivíduos aleatorizados (259 indivíduos para a vacina monovalente; 65 indivíduos para o placebo) e 324 indivíduos receberam uma dose do medicamento experimental. Destes indivíduos, 319 receberam uma segunda dose (256 indivíduos a vacina monovalente; 63 indivíduos placebo).

Em crianças, independentemente do estado serológico basal, as taxas de resposta serológica após receberem a vacina monovalente foram 7,8% e 11,1%, nos Dias 15 e 29, respetivamente, e 32,0% no Dia 57. Nos recetores de placebo independentemente do estado serológico basal, as taxas de resposta serológica foram 6,3% nos Dias 15 e 29, e 14,5% no Dia 57. As taxas de resposta serológica foram ligeiramente superiores entre os indivíduos seronegativos no início do estudo. Num estudo de vigilância realizado pelo *US CDC* (Centro de Controlo e Prevenção de Doenças dos EUA) (Griffin, *et al.*, 2011), a eficácia da vacina VGVA pandémica H1N1 em crianças com idades entre 2 e 9 anos foi estimada em 81,9% (IC 95%: 13,6; 96,2).

Eficácia da T/VGVA

Os dados de eficácia da T/VGVA na população pediátrica consistem de 9 estudos controlados que incluíram mais de 20.000 lactentes, crianças e adolescentes, realizados durante 7 épocas de gripe. Quatro estudos controlados com placebo incluíram revacinação na segunda época. A T/VGVA demonstrou superioridade em 3 estudos controlados com comparador ativo com a vacina contra a gripe injetável. Ver as Tabelas 1 e 2 para um resumo dos resultados de eficácia na população pediátrica.

Tabela 1 Eficácia da T/VGVA em estudos pediátricos controlados com placebo

Número do estudo	Região	Intervalo etário ^a	Número de participantes no estudo ^b	Época de gripe	Eficácia (IC 95%) ^c estirpes semelhantes	Eficácia (IC 95%) ^c todas as estirpes independentemente da semelhança
D153-P502	Europa	6 a 35 M	1.616	2000-2001	85,4% (74,3; 92,2)	85,9% (76,3; 92,0)
			1.090	2001-2002	88,7% (82,0; 93,2)	85,8% (78,6; 90,9)
D153-P504	África, América Latina	6 a 35 M	1.886	2001	73,5% (63,6; 81,0) ^d	72,0% (61,9; 79,8) ^d
			680	2002	73,6% (33,3; 91,2)	46,6% (14,9; 67,2)
D153-P513	Ásia/Oceânia	6 a 35 M	1.041	2002	62,2% (43,6; 75,2)	48,6% (28,8; 63,3)
D153-P522	Europa, Ásia/Oceania, América Latina	11 a 24 M	1.150	2002-2003	78,4% (50,9; 91,3)	63,8% (36,2; 79,8)
D153-P501	Ásia/Oceânia	12 a 35 M	2.764	2000-2001	72,9% (62,8; 80,5)	70,1% (60,9; 77,3)
			1.265	2001-2002	84,3% (70,1; 92,4) ^e	64,2% (44,2; 77,3) ^e
AV006	EUA	15 a 71 M	1.259	1996-1997	93,4% (87,5; 96,5)	93,4% (87,5; 96,5)
			1.358	1997-1998	100% (63,1; 100)	87,1% (77,7; 92,6) ^f

^aM = meses

^bNúmero de participantes do estudo para a análise de eficácia primária no ano 1 ou ano 2.

^cRedução da doença causada pela gripe, confirmada por cultura, em comparação com placebo.

^dOs dados apresentados para o estudo clínico D153-P504 são relativos a participantes que receberam duas doses da vacina em estudo ou placebo. Em participantes do estudo não vacinados previamente, que receberam uma dose no ano 1, a eficácia foi de 57,7% (IC 95%: 44,7; 67,9) para estirpes semelhantes e de 56,3% (IC 95%: 43,1; 66,7) para todas as estirpes independentemente da semelhança, respetivamente, confirmando assim a necessidade de duas doses da vacina em crianças não vacinadas previamente.

^eNos participantes do estudo D153-P501 que receberam 2 doses no ano 1 e placebo no ano 2, a eficácia no ano 2 foi de 56,2% (IC 95%: 30,5; 72,7) para estirpes semelhantes e de 44,8% (IC 95%: 18,2; 62,9) para todas as estirpes independentemente da semelhança, respetivamente, confirmando assim a necessidade de uma revacinação na segunda época.

^fA principal estirpe circulante era antigenicamente diferente da estirpe H3N2 representada na vacina; a eficácia contra a estirpe A/H3N2 não semelhante foi de 85,9% (IC 95%: 75,3; 91,9).

Tabela 2 Eficácia relativa da T/VGVA em estudos pediátricos controlados com comparador ativo, com uma vacina contra a gripe sazonal injetável

Número do estudo	Região	Intervalo etário ^a	Número de participantes do estudo	Época de gripe	Eficácia melhorada (IC 95%) ^b estirpes semelhantes	Eficácia melhorada (IC 95%) ^b todas as estirpes independentemente da semelhança
MI-CP111	EUA, Europa, Ásia/Oceânia	6 a 59 M	7.852	2004-2005	44,5% (22,4; 60,6) menos casos que o injetável	54,9% (45,4; 62,9) ^c menos casos que o injetável
D153-P514	Europa	6 a 71 M	2.085	2002-2003	52,7% (21,6; 72,2) menos casos que o injetável	52,4% (24,6; 70,5) ^d menos casos que o injetável
D153-P515	Europa	6 a 17 A	2.211	2002-2003	34,7% (3,9; 56,0) menos casos que o injetável	31,9% (1,1; 53,5) menos casos que o injetável

^aM = meses. A = anos. Intervalo etário tal como descrito no protocolo do estudo.

^b Redução da doença causada pela gripe, confirmada por cultura relativamente à vacina contra a gripe injetável.

^cT/VGVA demonstrou menos 55,7% (39,9; 67,6) de casos do que a vacina contra a gripe injetável, em 3.686 lactentes e crianças com idade entre 6-23 meses e menos 54,4% (41,8; 64,5) de casos em 4.166 crianças entre 24-59 meses de idade.

^dT/VGVA demonstrou menos 64,4% (1,4; 88,8) de casos do que a vacina contra a gripe injetável em 476 lactentes e crianças com idade entre 6-23 meses e menos 48,2% (12,7; 70,0) de casos em 1.609 crianças com idade entre 24-71 meses.

Vacina P/VGVA H5N1

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados de estudos com a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca em um ou mais subgrupos da população pediátrica na prevenção da infeção pelo vírus da gripe. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos procederá à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível anualmente sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

Estudos em adultos

Adultos com idade entre 18 a 49 anos

No estudo clínico CIR 217 foram avaliadas a segurança, infecciosidade e imunogenicidade de uma vacina viva atenuada, derivada de um isolado da gripe A/Vietnam/1203/2004 (H5N1), em 21 indivíduos que receberam uma dose infecciosa para 50% da cultura celular (DICC₅₀) de 10^{6,7}, com 18 destes indivíduos a receber uma segunda dose após 4 a 8 semanas. Adicionalmente vinte e um indivíduos receberam uma dose do vírus da vacina de 10^{7,5} DICC₅₀, em que 19 indivíduos receberam uma segunda dose após 4 a 8 semanas. Após 1 ou 2 doses da vacina de 10^{6,7} DICC₅₀, foram detetadas em 10% dos indivíduos respostas serológicas de inibição da hemaglutinação (IH) e IgA em 10% dos indivíduos, e foram detetadas respostas serológicas IgA no lavado nasal em 24% dos indivíduos. Após 1 ou 2 doses da vacina de 10^{7,5} DICC₅₀, foram detetadas respostas serológicas IH e IgA, em 10% e 52% dos indivíduos e foram detetadas respostas serológicas IgA no lavado nasal em 19% dos indivíduos.

No estudo clínico CIR 239 a segurança, infecciosidade e imunogenicidade de uma vacina viva atenuada, derivada de um isolado da gripe A/Hong Kong/213/2003 (H5N1) foram avaliadas em 17 indivíduos que receberam uma dose da vacina de 10^{7,5} DICC₅₀ por via intranasal em isolamento, com 16 dos indivíduos a receber uma segunda dose após 4-8 semanas. Não foram detetadas respostas IH em quaisquer dos indivíduos após a primeira ou a segunda dose da vacina. Foram detetadas respostas serológicas IgA e no lavado nasal em 18% dos indivíduos.

Adultos com idade entre 22 e 54 anos

O estudo clínico CIR 277 avaliou se os recetores anteriormente vacinados com vacinas contra a gripe pandémica H5N1, vivas atenuadas, foram primo-imunizados ou estabeleceram uma imunidade de longa duração, que pode ser detetada após a administração subsequente de uma vacina H5N1 inativada. O estudo incluiu 69 indivíduos em 5 grupos: o Grupo 1 incluiu 11 indivíduos que receberam previamente em 2006/2007, 2 doses da Vacina contra a pandemia da gripe, viva atenuada (P/VGVA) A/Vietnam/1203/2004 H5N1; O Grupo 2 incluiu 10 indivíduos que receberam previamente em 2007, 2 doses da P/VGVA A/Hong Kong/213/2003 H5N1; O Grupo 3 incluiu 8 indivíduos tinham recebido previamente, em 2010, 2 doses da P/VGVA A/British Columbia/CN-6/2004 H7N3 (como um grupo de controlo de P/VGVA); Os Grupos 4 e 5 incluíram, cada um, 20 indivíduos que não tinham sido previamente vacinados com VGVA, nem infetados com vírus da gripe H5. Os indivíduos dos Grupos 1 a 4 receberam uma dose única de 45 µg da Vacina contra a pandemia da gripe inativada (P/IV) A/Vietnam/1203/2004 H5N1, enquanto os indivíduos no Grupo 5 receberam 2 doses, com um intervalo de aproximadamente 28 dias.

Os indivíduos primo-imunizados com a P/VGVA H5N1 desenvolveram respostas em anticorpos vigorosas ao vírus H5N1 de tipo selvagem, após exposição subsequente à vacina H5N1 inativada, embora estas respostas em anticorpos não tenham sido detetáveis após as 2 doses primárias, na maioria dos indivíduos. Os indivíduos que foram primo-imunizados com a P/VGVA A/Vietnam/1203/2004 ou P/VGVA A/Hong Kong/213/2003 apresentaram resposta significativamente melhor a uma dose única da vacina H5N1 inativada, em comparação com os indivíduos não vacinados previamente com a P/VGVA. A resposta em anticorpos de indivíduos primo-imunizados com a P/VGVA A/Vietnam/1203/2004, também superou a observada após 2 doses da vacina inativada, em indivíduos não vacinados previamente com a P/VGVA (ver Tabela 3).

Tabela 3 Respostas em anticorpos séricos medidas por microneutralização (MN) e ensaio de inibição de hemaglutinação (IH) nos Dias 28 e 56, após administração de uma vacina H5N1 inativada

Grupo de estudo	Dose primária da P/VGVA	Número de doses da Vacina Inativada Vietnam 2004	Número de Indivíduos	28 Dias após a vacina inativada ^a				56 Dias após a vacina inativada ^a			
				Título médio geométrico (TMG)		Indivíduos com um aumento de anticorpos de 4 vezes (percentagem) ^b		Título médio geométrico (TMG)		Indivíduos com um aumento de anticorpos de 4 vezes (percentagem) ^b	
				MN	IH	MN	IH	MN	IH	MN	IH
1	H5N1 Vietnam 2004	1	11	48	87	73	73	25	66	55	82
2	H5N1 Hong Kong 2003	1	10	31	29	60	50	22	21	60	40
4	Nenhuma	1	20	7	8	10	10	4	8	10	10
5	Nenhuma	2	20 ^c	11	15	30	40	19	21	56	50

Não são apresentados os dados referentes ao Grupo 3, indivíduos inicialmente vacinados com uma P/VGVA H7N3.

^aPara os Grupos 1 a 4 os dias são contados relativamente à dose única da P/IV e para o Grupo 5, após a primeira de 2 doses da P/IV.

^bResposta serológica definida como um aumento ≥ 4 vezes no título de anticorpos ($\geq 1:20$).

^cAs amostras de soro estão disponíveis para 7 indivíduos do Grupo 3 no Dia 28 e para 18 indivíduos do Grupo 5 no Dia 56.

A resposta imunitária desenvolveu-se rapidamente nos indivíduos primo-imunizados com a P/VGVA H5N1. Sete dos 11 (64%) indivíduos do Grupo 1 (ca A/Vietnam/1204/2004 [H5N1]) tiveram aumentos ≥ 4 vezes no título de anticorpos IH no Dia 7 após administração da vacina inativada, com título médio geométrico (TMG) de 165 e um título no intervalo entre 20 a 1280, em respondedores. Dos indivíduos não vacinados previamente com a P/VGVA, apenas 10% tiveram aumentos ≥ 4 vezes no Dia 7. As respostas em anticorpos em indivíduos primo-imunizados com P/VGVA H5N1 foram também mais extensas. Os indivíduos primo-imunizados com a P/VGVA H5N1 desenvolveram respostas em anticorpos que neutralizaram 2 ou mais subtipos do vírus da gripe H5N1 da linhagem A/Goose/Guangdong/1969 H5N1, enquanto que poucos indivíduos, inclusive no grupo de 2 doses da vacina H5N1 inativada, desenvolveram anticorpos neutralizantes cruzados para os subtipos distintos. A afinidade dos anticorpos para o domínio HA1 da H5 HA nos grupos primo-imunizados com a P/VGVA H5N1 foi significativamente superior em relação ao grupo que recebeu 2 doses da vacina inativada, o que está correlacionado com a neutralização cruzada dos subtipos H5N1.

Foram observadas respostas semelhantes nos indivíduos primo-imunizados com P/VGVA H7N7 e H7N9, que desenvolveram respostas em anticorpos vigorosas aos vírus de tipo selvagem correspondentes, após exposição subsequente à vacina inativada do mesmo subtipo. Para os P/VGVA H7N7, foram detetadas fortes respostas em anticorpos séricos, tanto por MN como IH, em 9 dos 13 indivíduos, com títulos máximos atingidos ao Dia 14. Para a P/VGVA H7N9, 8 dos 14 indivíduos que receberam uma dose única da vacina e 13 dos 16 indivíduos que receberam 2 doses da vacina, desenvolveram respostas fortes em anticorpos; títulos máximos foram novamente observados ao Dia 14.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos, com a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca e com as vacinas sazonais T/VGVA e Fluenz Tetra, não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos não clínicos convencionais de toxicidade de dose repetida, toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, tolerância local e neurovirulência.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sacarose
Fosfato dipotássico
Fosfato monopotássico
Gelatina (porcina, Tipo A)
Cloridrato de arginina
Glutamato monossódico mono-hidratado
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, esta vacina não deve ser misturada com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

18 semanas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o aplicador nasal na embalagem exterior para o proteger da luz.

Antes da utilização, a vacina pode ser retirada do frigorífico apenas uma vez durante um período máximo de 12 horas a uma temperatura inferior a 25°C. Os dados de estabilidade indicam que os componentes da vacina são estáveis durante 12 horas quando conservados a temperaturas entre os 8°C e os 25°C. No final deste período, a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca deve ser usada imediatamente ou eliminada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

A Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca é fornecida sob a forma de uma suspensão de 0,2 ml num aplicador nasal para utilização única (vidro Tipo 1), com um adaptador (de polipropileno com válvula de transferência de polietileno), com cápsula de fecho de proteção da ponta do adaptador (borracha sintética), haste do êmbolo, rolha do êmbolo (borracha de butilo) e um clipe para divisão das doses.

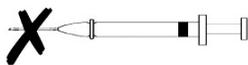
Embalagem de 10 unidades.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Administração

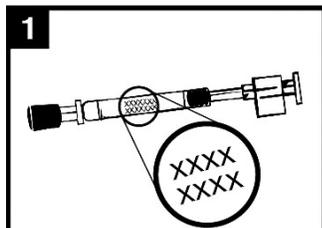
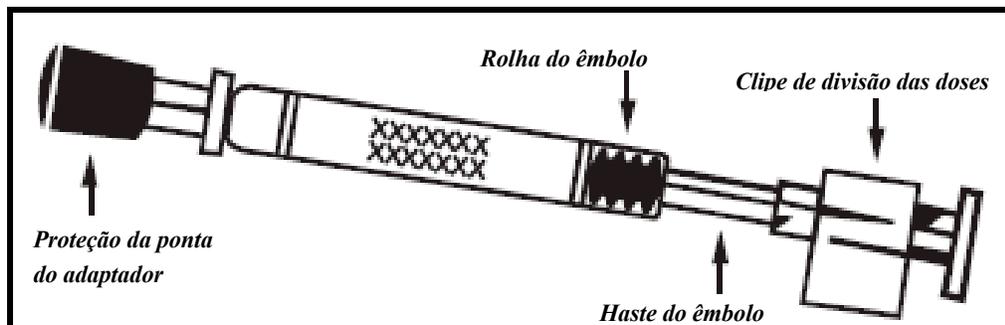
A Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca É APENAS PARA VIA NASAL.

- NÃO UTILIZAR COM UMA AGULHA. Não injetar.



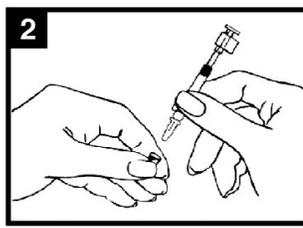
- Não utilizar a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca se o prazo de validade tiver expirado ou se o pulverizador estiver danificado, por exemplo, se o êmbolo estiver solto ou deslocado do pulverizador ou se existirem quaisquer sinais de derrame.
- Verifique o aspeto da vacina antes da administração. A suspensão deve ser incolor a amarelo pálido, límpida a opalescente. Podem estar presentes pequenas partículas brancas.
- A Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca é administrada numa dose dividida em ambas as narinas.
- Após administrar metade da dose numa narina, administrar imediatamente ou pouco depois a outra metade da dose na outra narina.
- O doente pode respirar normalmente enquanto a vacina está a ser administrada – não há necessidade de inalar ou aspirar ativamente.
- Consultar o diagrama de administração da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca (Figura 1) para as instruções de administração passo a passo.

Figura 1 Administração da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca



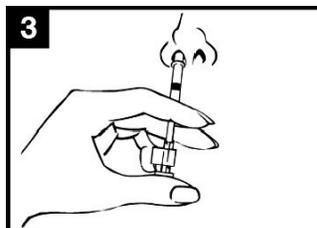
1 Verificar o prazo de validade

O produto não deve ser utilizado após expirar a data impressa no rótulo do aplicador.



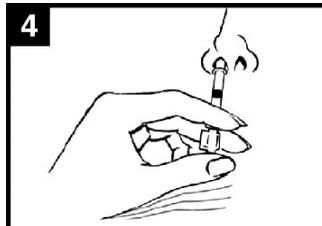
2 Preparar o aplicador

Remover a capsula de proteção de borracha do adaptador. Não remover o clipe de divisão das doses situado na outra extremidade do aplicador.



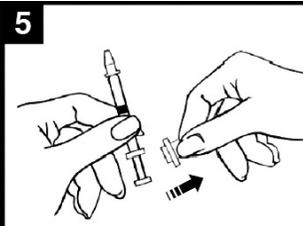
3 Posicionar o aplicador

Com o doente numa posição vertical, colocar a ponta na narina para assegurar que a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca é libertada no nariz.



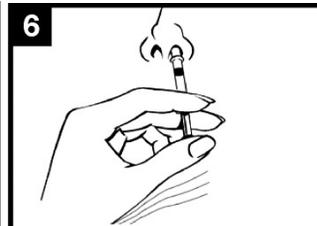
4 Premir o êmbolo

Com um movimento único, premir o êmbolo o mais **rapidamente possível** até que o clipe de divisão das doses o impeça de continuar.



5 Remover o clipe de divisão das doses

Para administração na outra narina, apertar e remover o clipe de divisão das doses do êmbolo.



6 Pulverizar na outra narina

Colocar a ponta **dentro da outra narina** e com um movimento único, premir o êmbolo o mais **rapidamente possível** para administrar a vacina restante.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

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

EU/1/16/1089/001

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

Data da primeira autorização: 20 de maio de 2016

Data da última renovação: 09 de março de 2023

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

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

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

MedImmune UK Limited
Plot 6, Renaissance Way
Boulevard Industry Park
Speke,
Liverpool, L24 9JW
Reino Unido

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

AstraZeneca Nijmegen B.V.,
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG
Países Baixos

MedImmune UK Limited
Plot 6, Renaissance Way
Boulevard Industry Park
Speke,
Liverpool, L24 9JW
Reino Unido

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

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

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

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Não aplicável

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

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o n.º 7 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): com a finalidade de investigar mais detalhadamente a tolerabilidade da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca e estimar a incidência de reações adversas com especial interesse em crianças e adolescentes. O Titular da AIM deve realizar um estudo de coorte prospetivo observacional de segurança numa amostra ampla de crianças e adolescentes a partir de 12 meses até aos 18 anos de idade durante a próxima pandemia declarada. O Titular da AIM deve apresentar os resultados finais deste estudo.	Após a declaração na UE de uma pandemia e após a implementação de uma vacina pandémica
Com a finalidade de comprovar mais detalhadamente a eficácia da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca, o Titular da AIM deve realizar um estudo observacional de efetividade na comunidade, em crianças e adolescentes a partir dos 12 meses até aos 18 anos de idade, contra a gripe confirmada laboratorialmente durante a próxima pandemia declarada. O Titular da AIM deve apresentar os resultados finais deste estudo.	Após a declaração na UE de uma pandemia e após a implementação de uma vacina pandémica
Por forma a investigar mais detalhadamente a segurança e a reatogenicidade da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca, o Titular da AIM deve realizar um estudo interventivo aberto de braço único para avaliar a segurança e imunogenicidade da P/VGVA, em crianças e adolescentes a partir dos 12 meses até aos 18 anos de idade, durante a próxima pandemia declarada. O Titular da AIM deve apresentar os resultados finais deste estudo.	Após a declaração na UE de uma pandemia e após a implementação de uma vacina pandémica
Com a finalidade de definir o prazo de validade da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca baseado numa estirpe específica, o Titular deve gerar dados de estabilidade baseados na estirpe para a estirpe pandémica atual. O Titular da AIM	No momento de aprovação da próxima alteração

Descrição	Data limite
deve apresentar os resultados finais deste estudo.	pandémica

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

APRESENTAÇÃO DE 10 APLICADORES NASAIS DE UTILIZAÇÃO ÚNICA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca suspensão para pulverização nasal
Vacina contra a pandemia da gripe (H5N1) (viva atenuada, nasal)

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

Vírus da gripe de rearranjo (vivo atenuado) da seguinte estirpe:

Estirpe A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)
(A/Vietnam/1203/2004, MEDI 0141000136) $10^{7,0\pm 0,5}$ UFF
por dose de 0,2 ml

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, fosfato dipotássico, fosfato monopotássico, gelatina (origem porcina, Tipo A), cloridrato de arginina, glutamato monossódico mono-hidratado, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão para pulverização nasal
10 aplicadores nasais de utilização única (cada com 0,2 ml)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para via nasal. Não injetar.
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

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

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

EU/1/16/1089/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

APLICADOR NASAL DE UTILIZAÇÃO ÚNICA

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

Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para via nasal.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,2 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca, suspensão para pulverização nasal Vacina contra a pandemia da gripe (H5N1) (viva atenuada, nasal)

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

Leia com atenção todo este folheto antes de a vacina ser administrada, pois contém informação importante para si ou para a sua criança.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.
- Esta vacina foi receitada apenas para si ou para o seu filho. Não deve dá-la a outros.
- Se algum dos efeitos indesejáveis se agravar, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca e para que é utilizada
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrada a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca
3. Como é administrada a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca e para que é utilizada

A Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca é uma vacina para prevenir a gripe no caso de uma pandemia declarada oficialmente. É utilizada em crianças e adolescentes com idade igual ou superior a 12 meses e inferior a 18 anos.

A gripe pandémica é um tipo de gripe que ocorre em intervalos que oscilam entre menos de 10 anos a muitas décadas. Propaga-se rapidamente por todo o mundo. Os sinais de gripe pandémica são semelhantes aos da gripe comum, mas poderão ser mais graves.

Como funciona a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca

A Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca é semelhante a Fluenz Tetra (vacina nasal contra a gripe com quatro estirpes), exceto que a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca garante proteção contra uma única estirpe de vírus da gripe numa pandemia oficialmente declarada.

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

O vírus da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca é cultivado em ovos de galinha. A estirpe de vírus da gripe utilizada para a vacina numa pandemia oficialmente declarada é recomendada pela Organização Mundial de Saúde.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrada a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca

Não lhe deverá ser administrada a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca

- se já teve anteriormente uma reação alérgica grave (isto é, que colocou a sua vida em risco) aos ovos, às proteínas do ovo, à gentamicina, à gelatina ou a quaisquer outros componentes desta vacina (indicados na secção 6 “Conteúdo da embalagem e outras informações”). Para sinais de reações alérgicas, ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”. Contudo, numa situação de pandemia, o seu médico poderá recomendar a administração da vacina, tendo assegurado que estará imediatamente disponível tratamento médico no caso de uma reação alérgica.

Se qualquer uma destas situações se lhe aplicar, **informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.**

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes da vacinação:

- se a **criança tem idade inferior a 12 meses**. As crianças com idade inferior a 12 meses não devem receber esta vacina devido ao risco de efeitos indesejáveis.
- se teve **qualquer reação alérgica, que não uma reação alérgica súbita que colocou a sua vida em risco**, aos ovos, às proteínas do ovo, à gentamicina, à gelatina ou a quaisquer outros componentes desta vacina (indicados na secção 6 “Conteúdo da embalagem e outras informações”).
- se **está a tomar ácido acetilsalicílico** (uma substância presente em muitos medicamentos utilizados para aliviar a dor e baixar a febre). Isto é devido ao risco de uma doença muito rara mas grave (*síndrome de Reye*).
- se tem uma **doença do sangue** ou um **cancro que afete o sistema imunitário**.
- se foi **informado pelo seu médico** que tem um **sistema imunitário enfraquecido** em consequência de uma doença, medicamento ou outro tratamento.
- se tem **asma grave** ou se, no momento presente, tem pieira.
- se está em **contacto próximo com uma pessoa que tem o sistema imunitário gravemente enfraquecido** (por exemplo, um doente com transplante de medula óssea que necessita de isolamento).

Se qualquer uma destas situações se lhe aplicar, **informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes da vacinação**. Ele ou ela decidirá se a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca é adequada para si.

Outros medicamentos, outras vacinas e a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca

Informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se a pessoa que está a ser vacinada estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos que não necessitam de receita médica.

- **Não dê ácido acetilsalicílico** (uma substância presente em muitos medicamentos utilizados para aliviar a dor e baixar a febre) a **crianças** durante 4 semanas após a vacinação com a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca, a menos que o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico lhe diga para o fazer. Isto deve-se ao risco de síndrome de Reye, uma doença muito rara mas grave que pode afetar o cérebro e o fígado.
- **Recomenda-se que a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca não seja administrada** ao mesmo tempo que **medicamentos antivirais** específicos da gripe, tais como *oseltamivir* e *zanamivir*. Isto é porque a eficácia da vacina poderá ser reduzida.

O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico irá decidir se a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca pode ser administrada ao mesmo tempo que outras vacinas.

Gravidez e amamentação

- Se está **grávida**, se pensa estar grávida ou planeia engravidar em breve, **consulte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes da vacinação**. Ele ou ela irá decidir se a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca é adequada para si.
- A Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca **não é recomendada** em mulheres que estão a **amamentar**.

Condução de veículos e utilização de máquinas

- Os efeitos da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

3. Como é administrada a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca

A Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca será administrada sob a supervisão de um médico, enfermeiro ou farmacêutico.

A Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca só pode ser utilizada por pulverização nasal.

A Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca não pode ser injetada.

A Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca será administrada sob a forma de uma pulverização em cada narina. Pode respirar normalmente enquanto lhe está a ser administrada a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca. Não necessita de inalar ou inspirar ativamente.

Posologia

A dose recomendada para crianças e adolescentes é de 0,2 ml da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca, administrados na dose de 0,1 ml em cada narina. **Todas as crianças** receberão uma segunda dose de seguimento, após um intervalo de pelo menos 4 semanas.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, esta vacina pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Em estudos clínicos com a vacina, a maioria dos efeitos indesejáveis foram de natureza ligeira e de curta duração.

Consulte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se desejar mais informação sobre os possíveis efeitos indesejáveis da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves:

Muito raros

(podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

- reação alérgica grave: os sinais de uma reação alérgica grave podem incluir falta de ar e inchaço da face ou língua.

Informe o seu médico ou procure auxílio médico imediatamente se observar qualquer um dos efeitos acima.

Em estudos clínicos com adultos que receberam a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca, os efeitos indesejáveis mais frequentes foram dor de cabeça e infecção das vias respiratórias superiores (inflamação do nariz, garganta e seios perinasais).

Outros efeitos indesejáveis possíveis da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca em crianças e adolescentes:

Muito frequentes

(podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- corrimento nasal ou nariz entupido
- diminuição do apetite
- fraqueza

Frequentes

(podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- febre
- dores musculares
- dor de cabeça

Pouco frequentes

(podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- erupção na pele
- sangramento do nariz
- reações alérgicas

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca

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

Não utilize esta vacina após o prazo de validade impresso no rótulo do aplicador após EXP.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C). Não congelar.

Manter o aplicador nasal na embalagem exterior para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca

A substância ativa é:

Vírus da gripe de rearranjo* (vivo atenuado) da seguinte estirpe**:

Estirpe A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)

(A/Vietnam/1203/2004, MEDI 0141000136)

$10^{7,0 \pm 0,5}$ UFF***

.....por dose de 0,2 ml

- * propagado em ovos de galinha fertilizados provenientes de bandos de galinhas saudáveis.
- ** produzida em células VERO por tecnologia genética inversa. Este produto contém organismos geneticamente modificados (OGM).
- *** unidades formadoras de focos fluorescentes

Esta vacina cumpre a recomendação da OMS e a decisão da UE para a pandemia.

Os outros componentes são sacarose, fosfato dipotássico, fosfato monopotássico, gelatina (origem porcina, Tipo A), cloridrato de arginina, glutamato monossódico mono-hidratado e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto da Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca e conteúdo da embalagem

Esta vacina é apresentada como uma suspensão para pulverização nasal num aplicador nasal de utilização única (0,2 ml) numa embalagem de 10 unidades.

A suspensão é incolor a amarelo pálido, límpida a ligeiramente turva. Podem estar presentes pequenas partículas brancas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB,
SE-151 85
Södertälje,
Suécia

Fabricante

AstraZeneca Nijmegen B.V.,
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG
Países Baixos

MedImmune, UK Limited,
Plot 6, Renaissance Way,
Boulevard Industry Park,
Speke,
Liverpool L24 9JW,
Reino Unido

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

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 24455000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2-10 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

UAB „AstraZeneca Lietuva“
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

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

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

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

Outras fontes de informação

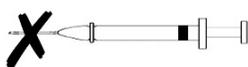
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Instruções para os profissionais de saúde

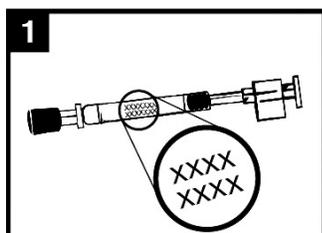
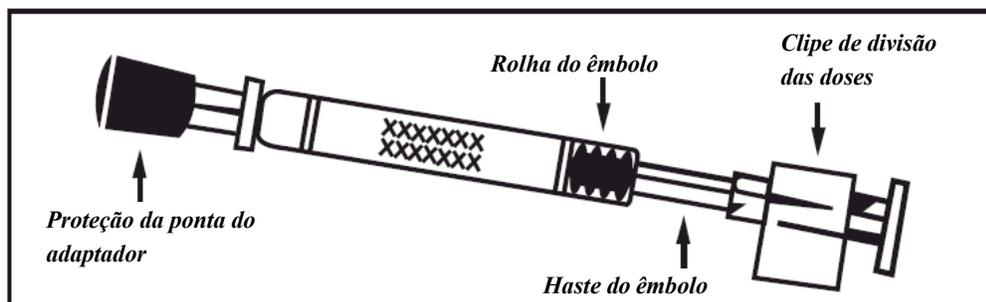
A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

A Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca é indicada apenas para via nasal.

- **Não utilizar com uma agulha.** Não injetar.

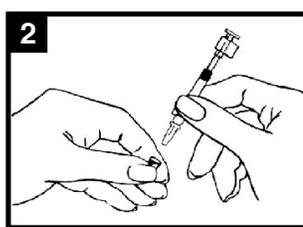


- Não utilizar a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca se o prazo de validade tiver expirado ou caso o pulverizador estiver danificado, por exemplo, se o êmbolo estiver solto ou deslocado do pulverizador ou se existirem quaisquer sinais de derrame.
- Verifique o aspeto da vacina antes da administração. A suspensão deve ser incolor a amarelo pálido, límpida a opalescente. Podem estar presentes pequenas partículas brancas.
- A Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca é administrada numa dose dividida em ambas as narinas como se descreve a seguir. (Ver também *Como é administrada a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca*, na secção 3).
- Após administrar metade da dose numa narina, administrar imediatamente ou pouco depois a outra metade da dose na outra narina.
- O doente pode respirar normalmente enquanto a vacina está a ser administrada – não há necessidade de inalar ou aspirar ativamente.



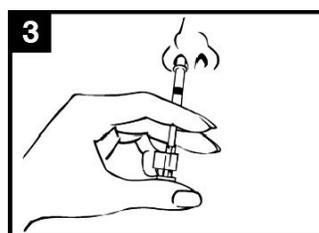
1
Verificar o prazo de validade

O produto não deve ser utilizado após expirar a data impressa no rótulo do aplicador.



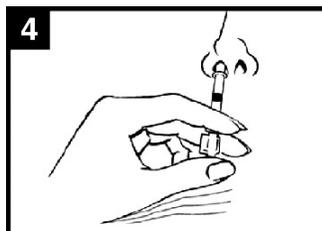
2
Preparar o aplicador

Remover a proteção da ponta de borracha. Não remover o clipe de divisão das doses situado na outra extremidade do aplicador.



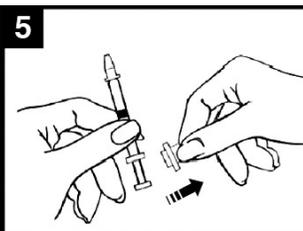
3
Posicionar o aplicador

Com o doente numa posição vertical, colocar a ponta na narina para assegurar que a Vacina contra a pandemia da gripe H5N1 AstraZeneca é libertada no nariz.



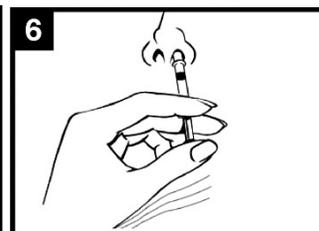
4
Premir o êmbolo

Com um movimento único, premir o êmbolo o mais **rapidamente possível** até que o clipe de divisão das doses o impeça de continuar.



5
Remover o clipe de divisão das doses

Para administração na outra narina, apertar e remover o clipe de divisão das doses do êmbolo.



6
Pulverizar na outra narina

Colocar a ponta **dentro da outra narina** e com um movimento único, premir o êmbolo o mais **rapidamente possível** para administrar a vacina restante.

Ver **secção 5** para obter informação sobre conservação e eliminação.