

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus suspensão injetável em seringa pré-cheia
Vacina contra a gripe zoonótica (H5N8) (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/Astrakhan/3212/2020 (H5N8) (CBER-RG8A) (clado 2.3.4.4b) 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 (HA).

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

esqualeno (9,75 mg), polissorbato 80 (1,175 mg), trioleato de sorbitano (1,175 mg), citrato de sódio (0,66 mg) e ácido cítrico (0,04 mg).

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus 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 FARMACÉUTICA

Suspensão injetável (injeção).

A vacina é um líquido branco leitoso.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 é indicada para a imunização ativa contra os vírus da gripe A do subtipo H5, em adultos com idade igual ou superior a 18 anos (ver secções 4.4 e 5.1).

A utilização desta vacina deve estar de acordo com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 é administrada por via intramuscular num regime de 2 doses de 0,5 ml cada.

A segunda dose deve ser administrada, pelo menos, 3 semanas após a primeira dose.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 em indivíduos com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas.

Os dados atualmente disponíveis com a vacina contra a gripe zoonótica H5N1 em indivíduos com idade entre os 6 meses e inferior a 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.

População idosa

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

Permutabilidade

Não estão disponíveis dados para apoiar a permutabilidade de Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 com outras vacinas H5 monovalentes.

Modo de administração

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 deve ser administrada por injeção por via intramuscular. O local preferido de injeção é no músculo deltoide na parte superior do braço.

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

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

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

4.3 Contraindicações

História de reação anafilática (ou seja, potencialmente fatal) à substância ativa, a qualquer um dos excipientes ou aos vestígios de resíduos (ovos e proteínas de galinha, ovalbumina, canamicina, sulfato de neomicina, formaldeído, hidrocortisona e brometo de cetiltrimetilamónio) desta vacina (ver secção 6.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hipersensibilidade e anafilaxia

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, recomenda-se uma observação cuidadosa durante 15 minutos e tratamento médico adequado para utilização imediata, no caso de ocorrer uma reação anafilática rara após a administração da vacina.

Doença concomitante

A vacinação deve ser adiada em indivíduos com doença febril aguda ou infeção aguda. A presença de uma infeção ligeira e/ou de febre baixa não deve causar o adiamento da vacinação.

Reações relacionadas com ansiedade

Podem surgir reações relacionadas com ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope) 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 causadas por desmaio.

Trombocitopenia e coagulopatias

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

Indivíduos imunocomprometidos

As respostas geradas pelos anticorpos em indivíduos imunocomprometidos poderão ser insuficientes para conferir proteção (ver secção 5.1).

Duração da proteção

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

Limitações da eficácia da vacina

Não se estabeleceu qualquer correlação imunitária de proteção contra a gripe A causada pelos subtipos H5.

Com base em respostas imunitárias humorais após duas doses de vacina contra a gripe zoonótica H5N1, poderá não ser desencadeada uma resposta imunitária protetora em todas as pessoas vacinadas.

Imunidade por reatividade cruzada

Não existem dados clínicos de reatividade cruzada com Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8.

Desconhece-se o grau de resposta imunitária que poderá ser conferido contra os vírus da gripe A(H5) de subtipos ou clados diferentes dos da estirpe da vacina Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 (ver secção 5.1 Informação de estudos não clínicos).

Excipientes

Sódio

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

Potássio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não existem dados disponíveis sobre a administração concomitante de Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 com outras vacinas. 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.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 durante a gravidez.

Foram obtidos dados limitados de mulheres que engravidaram no decorrer dos ensaios clínicos com a vacina contra a gripe zoonótica H5N1 ou com uma vacina semelhante contra a pandemia de H1N1 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 uma vacina contra a pandemia de H1N1 semelhante à vacina contra a gripe zoonótica H5N1, que contém a mesma quantidade de adjuvante MF59C.1 do que Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8.

Os acontecimentos adversos notificados espontaneamente na pós-comercialização e um estudo intervencional não sugerem efeitos prejudiciais diretos ou indiretos da exposição à vacina H1N1 na gravidez.

Além disso, dois grandes estudos observacionais concebidos para avaliar a segurança da exposição à vacina H1N1 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 congênitas entre quase 10.000 mulheres grávidas vacinadas e a sua descendência comparativamente com controlos não vacinados.

Uma vez que não se espera que Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 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 disponíveis sobre a utilização de Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 durante a amamentação. Os potenciais benefícios para a mãe e os riscos para o lactente devem ser considerados antes da administração de Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados relativos à fertilidade humana com Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8. Um estudo em coelhos não indicou toxicidade reprodutiva ou do desenvolvimento da vacina contra a gripe zoonótica H5N1 (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

Não existem dados clínicos com a estirpe do tipo A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8) (CBER-RG8A) (clado 2.3.4.4b) da Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.

A segurança de Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 é depreendida a partir dos dados de segurança da vacina contra a gripe zoonótica H5N1 (pelo menos 7,5 microgramas (μg) de HA, MF59C.1 com adjuvante) contendo a estirpe A turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG 23) (clado 2.2.1) ou a estirpe A Vietnam/1194/2004 (NIBRG-14) (clado 1).

A Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N1 foi avaliada em adultos saudáveis (18-60 anos de idade) e em idosos saudáveis (com mais de 60 anos de idade) após 1 esquema de vacinação primário de 22 dias, seguido de uma dose de reforço.

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 a vacina contra a gripe zoonótica H5N1 (pelo menos 7,5 μg de HA, com adjuvante). 3.872 participantes tinham 18 - 60 anos de idade, 365 tinham 61 - 70 anos de idade e 89 tinham idade superior a 70 anos. O perfil de segurança transversalmente a estudos clínicos que utilizaram a vacina contra a gripe zoonótica H5N1 contendo a estirpe A/turkey/Turkey/1/2005 ou A/Vietnam/1194/2004 é comparável.

Em adultos com 18 a 60 anos de idade, as reações adversas notificadas com maior frequência ($\geq 10\%$) foram dor no local de injeção (59%), mialgia (34%), cefaleia (26%), vermelhidão no local de injeção (24%), fadiga (24%), induração no local de injeção (21%), tumefação no local de injeção (15%), arrepios (13%) e mal-estar (13%).

Em indivíduos idosos (≥ 61 anos), as reações adversas notificadas com maior frequência ($\geq 10\%$) foram dor no local de injeção (35%), mialgia (24%), vermelhidão no local de injeção (17%), cefaleia (16%), arrepios (12%), fadiga (10%) e mal-estar (10%).

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 ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1. Reações adversas medicamentosas

| Classes de sistemas de órgãos MedDRA | Muito frequentes ($\geq 1/10$) | Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$) | Raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$) |
|---|---|--|---|
| 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 tinham condições médicas subjacentes (N=294) ou doenças imunossupressoras (N=295).

Transversalmente aos estudos V87_25 e V87_26, a segurança da vacina contra a gripe zoonótica H5N1 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 a vacina contra a gripe zoonótica H5N1, 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 sobre Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8. Os seguintes acontecimentos adversos foram notificados durante a vigilância pós-comercialização de uma vacina contra a pandemia de H1N1 semelhante a Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8, que contém a mesma quantidade de adjuvante MF59C.1, 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 da vacina contra a gripe zoonótica H5N1 (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.

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: Vacinas, vacina contra a gripe; Código ATC: J07BB02.

Mecanismo de ação

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 fornece imunização ativa contra a estirpe do vírus da gripe que compõe a vacina. Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 induz anticorpos humorais contra as hemaglutininas dos vírus da gripe A do subtipo H5. Estes anticorpos neutralizam os vírus da gripe. Não se correlacionaram níveis específicos dos títulos de anticorpos de inibição da hemaglutinação

(IH) pós-vacinação com a vacina da gripe inativada com a proteção contra o vírus da gripe, mas os títulos de anticorpos de IH foram utilizados como medida da eficácia da vacina. Os anticorpos contra um tipo ou subtipo de vírus da gripe conferem uma proteção limitada ou nenhuma proteção contra outro vírus da gripe. Além disso, os anticorpos contra uma variante antigénica do vírus da gripe poderão não proteger contra uma nova variante antigénica do mesmo tipo ou subtipo. Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 contém o adjuvante MF59C.1 (MF59), o qual foi concebido para aumentar e alargar a resposta imunitária específica para o antígeno e para prolongar a duração da resposta imunitária.

Eficácia clínica

Não existem dados clínicos com Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus contendo a estirpe do tipo A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8) (CBER-RG8A) (clado 2.3.4.4b). Os resultados dos ensaios clínicos efetuados com a vacina contra a gripe zoonótica H5N1, contendo as estirpes A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG 23) (clado 2.2.1) ou A/Vietnam/1194/2004 (NIBRG-14) (clado 1) estão resumidos.

Resposta imunitária contra a vacina contra a gripe zoonótica H5N1 A/Vietnam/1194/2004 e A/turkey/Turkey/1/2005

Adultos (18–60 anos de idade)

Foi realizado um ensaio clínico de fase II (V87P1) com a vacina contra a gripe zoonótica H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) em 312 adultos saudáveis. Foram administradas duas doses da vacina contra a gripe zoonótica H5N1 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 da vacina contra a gripe zoonótica H5N1 (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 da vacina contra a gripe zoonótica H5N1 (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, encontram-se notificadas abaixo (Tabela 2):

Tabela 2. Respostas imunitárias à H5N1 A/Vietnam/1194/2004 e à H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005

| 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) |

* Seroproteção: área de SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** “Seroconversão” foi definida como uma área de SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ para participantes seronegativos na linha de base (área de SRH no Dia 1 $\leq 4 \text{ mm}^2$) ou um aumento significativo (pelo menos 50%) na área de SRH para participantes seropositivos na linha de base (área de SRH no Dia 1 $> 4 \text{ mm}^2$)

*** 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), respectivamente. 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), respectivamente. A resposta imunitária à vacinação avaliada por ensaio MN está em linha com os resultados obtidos com o ensaio SRH.

A persistência de anticorpos após a vacinação primária nesta população foi avaliada pelos ensaios 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, taxa de seroconversão e fator de seroconversão para o anticorpo anti-HA contra a H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 e A/ turkey/Turkey/1/2005) em indivíduos com idade igual ou superior a 61 anos (havia um número limitado de indivíduos com mais de 70 anos de idade; N=123) medidos por ensaio SRH avaliados em três estudos clínicos estão indicados abaixo (Tabela 3).

Tabela 3. Respostas imunitárias à H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 e à A/turkey/Turkey/1/2005) em indivíduos com idade igual ou superior a 61 anos^a, medidos por ensaio SRH

| 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) |

^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), respectivamente. 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), respectivamente. 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 a vacina contra a gripe zoonótica (H5N1) no ensaio V87P1 estavam seroprotetidos aos seis meses.

Foi administrada uma terceira dose (reforço) da vacina contra a gripe zoonótica H5N1 a partir dos 6 meses após a vacinação primária. Os resultados apresentados são para o ensaio SRH.

A taxa de seroproteção, taxa de seroconversão e fator de seroconversão para o anticorpo anti-HA contra a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 medidos por ensaio SRH estão indicados abaixo (Tabela 4).

Tabela 4. Respostas imunitárias à H5N1 A/Vietnam/1194/2004 medidos por ensaio SRH

| | 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

Memória imunitária do reforço a longo prazo

Uma única vacinação com a vacina contra a gripe zoonótica H5N1 (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 H5 diferente, com a mesma formulação da vacina contra a gripe zoonótica H5N1, mas utilizando a estirpe do H5N3.

Num ensaio clínico de fase I (V87P3), foram administradas 2 doses de reforço da vacina contra a gripe zoonótica H5N1 (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 da vacina contra a gripe zoonótica H5N1 (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 da vacina contra a gripe zoonótica H5N1 (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 infectados 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 da vacina contra a gripe zoonótica H5N1 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 contra a H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 medidos por ensaio SRH 21 dias após a 2.^a dose estão indicados abaixo (Tabela 5).

Tabela 5. Respostas imunitárias à H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, medidos por ensaio SRH 21 dias após a 2.^a dose

| 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 a vacina contra a gripe zoonótica H5N1 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 imunogénicas contra estirpes de H5N1 (ver acima a informação sobre idosos).

Dados disponíveis na população pediátrica

Foi realizado um ensaio clínico (V87P6) com a vacina contra a gripe zoonótica H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) em 471 crianças dos 6 meses aos 17 anos de idade. Foram administradas duas doses da vacina contra a gripe zoonótica H5N1 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 (Tabela 6). Neste ensaio não foram observados acontecimentos adversos graves (SAE) relacionados com a vacina.

Tabela 6. Respostas imunitárias à H5N1 A/Vietnam/1194/2004, medidos por ensaios IH e SRH 21 dias após a 2.^a dose em indivíduos pediátricos com 6 meses a 18 anos de idade

| | | 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).

Informação de estudos não-clínicos

Imunogenicidade

A imunogenicidade de Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 foi avaliada num modelo de furão (Estudo LC-07). A imunogenicidade de uma dose única (12,5 microgramas de HA) ou de duas doses de vacina administradas com um intervalo de 3 semanas, foi avaliada utilizando um ensaio padrão de IH. Foram utilizados como antigénios contra Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 os pseudovírus que expressam proteínas homólogas HA e NA:

A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8) clado 2.3.4.4b

e proteínas heterólogas:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) clado 2.2.1

A/Hubei/1/2010 (H5N1) clado 2.3.2.1a

A/duck/Bangladesh/19097/2013 (H5N1) clado 2.3.2.1a

A/duck/Bangladesh/17D1012/2018 (H5N1) clado 2.3.2.1a

A/American wigeon/South Carolina/22-000345-001/2021 (H5N1) clado 2.3.4.4b

A/Ezo red Fox/Hokkaido/1/2022 (H5N1) clado 2.3.4.4b

A/chicken/Ghana/AVL-76321VIR7050-39/2021 (H5N1) clado 2.3.4.4b

M2 IDCDC-RG78 UC (H5N1) clado 2.3.4.4b

A/duck/Vietnam/NCVD-1584/2012 (H5N1) clado 2.3.2.1c

A/Guangdong/18SF020/2018 (H5N6) clado 2.3.4.4h.

Dois doses da vacina, com um intervalo de 3 semanas, induziram uma resposta com anticorpos significativa contra a estirpe homóloga e estirpes heterólogas de H5N1 A/American wigeon/South Carolina/22-000345-001/2021 e A/Ezo red Fox/Hokkaido/1/2022 (H5N1), ambas no mesmo clado 2.3.4.4b da vacina. Observou-se uma ligeira redução nas médias geométricas dos títulos

(*geometric mean titres* - GMT) para todas as estirpes quando estas foram determinadas 7 semanas após a segunda dose. Uma dose única de vacinação induziu níveis mais baixos, mas mesmo assim significativos, de anticorpos de IH.

Não se detetou reatividade cruzada (GMT < 1:10) para o pseudovírus heterólogo da estirpe A/chicken/Ghana/AVL-76321VIR7050-39/2021 (H5N1), apesar de ser do mesmo clado 2.3.4.4b da vacina.

Não se observou reatividade cruzada contra as estirpes H5 do pseudovírus fora do clado 2.3.4.4b.

Eficácia

A eficácia contra sobrecarga (*challenge*) com vírus homólogo e heterólogo para as estirpes da vacina foi avaliada no modelo com furões (Estudo 765-N106857). Foram testadas a vacina contra a gripe zoonótica H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 clado 1) e a vacina contra a gripe zoonótica H5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005 clado 2.2.1). Os animais receberam uma ou duas doses da vacina contendo 3,75 ou 7,5 microgramas de antigénio, seguido por sobrecarga intranasal no Dia 42, após a segunda dose de vacina com uma dose letal de vírus A/Vietnam/1203/04.

Todos os animais que receberam 2 doses da vacina contra a gripe zoonótica H5N1 ficaram protegidos e 94% dos animais que receberam uma dose única da vacina contra a gripe zoonótica (H5N1) 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 (Estudo 780-N007104). 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 indetetáveis.

No estudo 673-N106850, a vacina contra a gripe zoonótica H5N1 contendo 7,5 microgramas de antigénio (A/Vietnam/1194/2004) foi imunogénica, capaz de conferir proteção total contra a mortalidade e reduzir a difusão do vírus através de lavagens nasais após uma sobrecarga homóloga letal. No estudo CBI-PCS-008, a vacina contra a gripe zoonótica H5N1 contendo 7,5 ou 15 microgramas de antigénio (A/Vietnam/1194/2004) foi capaz de reduzir a proporção de animais que disseminaram o vírus, assim como, a quantidade de difusão do vírus após uma sobrecarga homóloga não letal. Os testes sorológicos indicaram que ambas as doses foram imunogénicas e induziram anticorpos com reatividade cruzada contra a estirpe A/turkey/Turkey/1/2005 (Estudo VIV-PCS-001).

A eficácia contra a sobrecarga (*challenge*) também foi testada para a A/Indonésia/5/2005 do vírus heterólogo (Estudo 2810200). 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

Não estão disponíveis dados de segurança pré-clínicos com Zoonotic Influenza Vaccine Sequirus H5N8.

Os dados não clínicos obtidos com a vacina contra a gripe zoonótica H5N1 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 pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

1 ano.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).
Não congelar.
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. Cada seringa pré-cheia contém 1 dose de 0,5 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A vacina vem pronta a usar. Agitar cuidadosamente antes de utilizar.

Após a agitação, o aspeto normal de Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 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/1/23/1761/001

EU/1/23/1761/002

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

Data da primeira autorização: 9 de outubro 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(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 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.

Submissão de RPS quando Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus 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

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus suspensão injetável em seringa pré-cheia.
Vacina da gripe zoonótica (H5N8) (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/Astrakhan/3212/2020 (H5N8) (CBER-RG8A) (clado 2.3.4.4b) 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.

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.

Manter a seringa pré-cheia na embalagem exterior 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/xxxxxx EU/1/23/1761/001-001 1 seringa pré-cheia

EU/xxxxxx EU/1/23/1761/001-002 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

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus
Injetável
Vacina contra a gripe zoonótica H5N8
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: informação para o utilizador

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus suspensão injetável em seringa pré-cheia
Vacina contra a gripe zoonótica (H5N8) (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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus e para que é utilizado

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus 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), para prevenir a gripe provocada por vírus da gripe A do subtipo H5.

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.

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus 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.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus

Não deve receber Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus

- se já tiver tido anteriormente uma reação alérgica súbita ameaçadora da vida a qualquer um dos componentes de Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus (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 Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus 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 Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus;
- se tiver um problema relacionado com hemorragia 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.

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus 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 adia-la.

Crianças

Crianças com idade entre os 6 meses e os 17 anos

A experiência existente em crianças entre os 6 meses e os 17 anos de idade é limitada. A vacinação não é atualmente recomendada neste grupo etário.

Crianças com menos de 6 meses de idade

A vacinação não é atualmente recomendada neste grupo etário.

Outros medicamentos e Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus

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.

Se não for possível evitar a administração de Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus em conjunto com outras vacinas, as vacinas devem ser injetadas em membros diferentes. Nestes casos, deve ter consciência de que os efeitos indesejáveis 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 indesejáveis possíveis” podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus contém sódio e potássio.

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

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

3. Como é administrado Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus

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.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Podem aparecer reações alérgicas após a vacinação que podem ser graves. Os médicos estão conscientes desta possibilidade e têm disponível tratamento de emergência para ser utilizado nestes casos. Obtenha cuidados médicos urgentes se tiver qualquer um dos seguintes sinais ou sintomas de uma reação alérgica grave: dificuldade em respirar, inchaço, atordoamento, batimento cardíaco rápido, sudorese e perda de consciência.

Os efeitos indesejáveis mencionados em seguida apareceram com uma vacina semelhante a Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus com base num vírus (H5N1) semelhante durante os estudos clínicos em adultos, incluindo idosos e crianças. Estes efeitos indesejáveis poderão ocorrer com Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.

Efeitos indesejáveis de estudos clínicos em adultos com 18 anos de idade ou mais, incluindo os idosos:

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

- 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 (poderão afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Nódulos negros na pele no local da injeção
- Dor nas articulações
- Febre
- Náuseas
- Transpiração

Raros (poderão afetar até 1 em cada 1000 pessoas):

- Anafilaxia (reações alérgicas graves)

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

Efeitos indesejáveis em pessoas 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. Além destes, foram comunicados vômitos com frequência.

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

Os efeitos indesejáveis 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 indesejáveis observados após utilização de rotina:

Os efeitos indesejáveis abaixo mencionados apareceram nos dias ou semanas após a vacinação com outra vacina com base num vírus semelhante (H1N1). Estes efeitos indesejáveis podem ocorrer com Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.

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

Adicionalmente, os efeitos indesejáveis abaixo mencionados apareceram nos dias ou semanas após vacinação com vacinas administradas habitualmente todos os anos para prevenir a gripe sazonal. Estes efeitos indesejáveis podem aparecer com Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.

- Contagem de plaquetas sanguíneas baixa que pode resultar em hemorragia (sangramento) ou formação de nódos negros.
- 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, infecções 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 indesejáveis

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

5. Como conservar Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus

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

Não utilize Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus 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.

Manter a seringa pré-cheia 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 Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus

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

Estirpe do tipo A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8) (CBER-RG8A) (clado 2.3.4.4b)
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. Ver secção 2 - Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus contém sódio e potássio.

Qual o aspeto de Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus e conteúdo da embalagem

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus 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.

Embalagens de 1 ou 10 seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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 .

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