

Guía para la vacunación frente al virus pandémico de gripe A(nH1N1) 2009

Actualización a 9 de noviembre de 2009

Este protocolo se actualizará en función de los cambios en la información disponible sobre las vacunas frente al virus pandémico de gripe A(nH1N1) 2009 y sobre la epidemiología de la enfermedad

Dirección General de Salud Pública y Participación

INDICE

	<i>pág</i>
Introducción	3
Objetivos	5
Población diana	5
<i>Consideraciones particulares</i>	
Organización general de la Campaña de Vacunación	8
<i>Puntos de Vacunación</i>	
<i>Organización de la vacunación</i>	
<i>Captación de personas de la población diana</i>	
<i>Registro de vacunaciones</i>	
<i>Notificación de efectos adversos</i>	
Utilización de las diferentes presentaciones	12
<i>Nota: actualización de la posología</i>	
Aspectos prácticos para la administración de vacunas pandémicas	14
<i>Pandemrix</i>	
<i>Focetria</i>	
Precauciones y contraindicaciones	18
Coadministración de vacunas antigripales	18
Efectos adversos	19
Características técnicas de las vacunas disponibles	20
<i>Vacunas pandémicas A(nH1N1)</i>	
<i>Composición y presentación</i>	
<i>Conservación y manipulación</i>	
<i>Inmunogenicidad y seguridad</i>	
<i>Embarazo y lactancia</i>	
<i>Coadministración e intercambiabilidad</i>	
<u>Anexos</u>	
<i>Fichas técnicas de Focetria® y Pandemrix® actualizadas a octubre de 2009</i>	31

Introducción

Tras la declaración de la situación de pandemia por la OMS, el 11 de junio de 2009, este organismo internacional instó a las compañías fabricantes de vacunas antigripales a que iniciaran la fabricación de vacunas antigripales frente al nuevo virus, y puso en marcha los mecanismos necesarios para definir las cepas virales prototipo para la elaboración de estas vacunas. Recogiendo este desafío, las compañías fabricantes de vacunas antigripales finalizaron con rapidez la producción de las vacunas estacionales en curso, y comenzaron a dedicar sus líneas de producción a la fabricación de vacunas frente al nuevo virus.

Se consideró de especial importancia poder llegar a disponer de estas nuevas vacunas lo antes posible de la siguiente temporada invernal en el hemisferio norte, para poder conseguir el máximo beneficio de esta vacunación al realizarla antes de que se estableciera la onda epidémica invernal prevista para el virus pandémico. Para ello, se utilizaron los mecanismos de autorización comercial rápida de vacunas pandémicas que se habían establecido a consecuencia del "aviso" que supuso el salto al ser humano de virus aviares A(H5N1), aún cuando se comprobó a posteriori su mínima capacidad de transmisión interhumana.

En base al mecanismo de "vacunas modelo", elaboradas a partir de cepas que no han circulado entre humanos, y preferiblemente adyuvadas para reducir la cantidad de antígeno necesaria en cada dosis (y aumentar, por tanto, la capacidad de producción), se habían aprobado 5 vacunas, con ensayos clínicos más potentes que los exigidos para las vacunas de gripe estacional. Una vez establecida una pandemia por un nuevo virus, este mecanismo permite una autorización rápida mediante una variación que implica el cambio de cepa (manteniendo igual el proceso de fabricación y el resto de componentes) en base a los estudios previos, pero exigiendo al realización de ensayos específicos durante el inicio del período de poscomercialización. En base a este mecanismo se han aprobado recientemente 3 vacunas pandémicas en Europa, dos de las cuales están disponibles para su utilización en España.

Para otras vacunas, se utiliza un procedimiento urgente de autorización que, sin embargo, es un proceso más largo al necesitar realizar un mínimo de ensayos clínicos previos a la autorización. En base a este procedimiento están a punto de autorizarse otras nuevas vacunas, alguna de ellas preparada sin adyuvante (similar por tanto a las vacunas estacionales habituales), que sería la que se pretende utilizar en España para las mujeres embarazadas.

Una vez autorizadas las primeras vacunas pandémicas en Europa, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), a propuesta de la Comisión de Salud Pública, y en base a las indicaciones técnicas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), estableció las recomendaciones oportunas para realizar las campañas de vacunación pandémica en España, estableciendo como fecha de inicio de estas campañas el 16 de noviembre de 2009.

En este documento se recogen estas recomendaciones, junto con los datos disponibles de las Fichas Técnicas de las vacunas, que están en vigor a la fecha de elaboración del mismo (9 de noviembre de 2009).

Las recomendaciones recogidas en este documento pueden variar en función del curso de la pandemia o en función de los nuevos datos científicos, en especial los referentes a estudios clínicos que están todavía en marcha y que podrían afectar a aspectos tan relevantes como la posología de las vacunas pandémicas. La última versión de estas recomendaciones estará accesible en las páginas Webs del Ministerio de Sanidad y Política Social y de la AEMPS:

<http://www.msc.es/servCiudadanos/alertas/gripeAH1N1.htm>
<http://www.agemed.es/>

De igual manera, pudiera ocurrir que las Fichas Técnicas y Prospectos que acompañen cada envase no estén actualizados debido a que no incluyan los cambios autorizados más recientemente. Las versiones actualizadas de las Fichas Técnicas y Prospectos estarán disponibles en la página Web de la AEMPS.

Las fuentes de información básicas para elaboración de este documento han sido las Fichas Técnicas de las vacunas Focetria® y Pandemrix® actualizadas a octubre de 2009, el documento "Vacunas pandémicas: Consideraciones y recomendaciones de su utilización en el contexto actual", elaborado por el grupo de trabajo específico de la Ponencia de de Programas y Registro de Vacunaciones de las Comunidades Autónomas y del Subcomité de Vacunas y Antivirales del Plan de Preparación ante una Pandemia de Gripe, el folleto de Recomendaciones Oficiales para la Campaña de Vacunación frente al nuevo virus gripal pandémico H1N1 del Ministerio de Sanidad y Políticas Sociales y las páginas web de los fabricantes de las vacunas.

Objetivos

En función del conocimiento actual sobre la epidemiología de la actual pandemia gripal, la estrategia de intervención de Salud Pública establecida en España se basa en la mitigación directa del impacto de la circulación del nuevo virus gripal. En este contexto, una vez que se ha empezado a disponer de vacunas específicas frente al nuevo virus, los **objetivos generales** que se consideran básicos en la utilización de estas vacunas consisten en:

- a) **Proteger a las personas que presenten un alto riesgo de desarrollar complicaciones tras la infección gripal y de padecer una enfermedad grave**
- b) **Proteger y asegurar la capacidad general de respuesta a la pandemia**
- c) **Proteger la integridad de las infraestructuras críticas del país**

El desarrollo de las actuaciones de vacunación en función de estos objetivos deberá traducirse en la consecución de los siguientes **objetivos específicos**:

- 1) **Reducir la mortalidad relacionada con el nuevo virus gripal**
- 2) **Reducir el número de casos graves y las hospitalizaciones asociadas**
- 3) **Minimizar el riesgo de transmisión de la gripe de los trabajadores socio-sanitarios a las personas de alto riesgo**
- 4) **Asegurar que se presten los servicios sanitarios y esenciales a la comunidad**

Población diana

En base a estos objetivos, y en tanto la situación epidemiológica no se modifique, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) ha seleccionado los grupos generales de la población a los que se dirigirán las actuaciones de vacunación en el momento actual.

En base a ello, la Dirección General de Salud Pública y Participación de Asturias ha definido la población diana a la que se debe ofertar la vacuna pandémica, que se han desglosado en los siguientes grupos de personas residentes en Asturias:

A) Personas mayores de 6 meses de edad que, por presentar una condición clínica especial, presentan un alto riesgo de complicaciones derivadas de la infección por el virus pandémico A(nH1N1) 2009. Estas condiciones clínicas son:

- Enfermedades respiratorias crónicas (incluyendo displasia bronco-pulmonar, fibrosis quística y asma moderada-grave persistente)
- Enfermedades cardiovasculares crónicas (excluyendo la hipertensión)
- Diabetes mellitus tipo I y tipo II con tratamiento farmacológico
- Insuficiencia renal moderada-grave
- Hemoglobinopatías y anemias moderadas-graves
- Asplenia anatómica o funcional
- Enfermedad hepática crónica avanzada
- Enfermedades neuromusculares graves
- Pacientes con inmunosupresión (incluida la originada por infección por VIH o por fármacos o en los receptores de trasplantes)
- Obesidad mórbida (índice de masa corporal igual o superior a 40)
- Niños/as y adolescentes, menores de 18 años, que reciben tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico

B) Mujeres embarazadas

C) Trabajadores socio-sanitarios, que incluyen a:

- Trabajadores sanitarios y parasanitarios, tanto de atención primaria como especializada, pública y privada
- Trabajadores de residencias de tercera edad y de centros de atención a enfermos crónicos

D) Personas que trabajan en servicios públicos esenciales, que incluyen a los siguientes subgrupos:

- Guardia Civil
- Policía Nacional
- Policía Local
- Cuerpos de Bomberos, con dependencia autonómica o local
- Servicios de Protección Civil, con dependencia autonómica o local
- Personal del Servicio de Emergencias (112-Asturias)
- Trabajadores de Instituciones Penitenciarias
- Trabajadores de centros de atención a refugiados e inmigrantes
- Trabajadores del Servicio de Salvamento Marítimo
- Personal esencial para asegurar el funcionamiento básico del Aeropuerto de Asturias
- Trabajadores especializados en el manejo de maquinaria invernal en la Autopista AP-66
- Trabajadores especializados en el manejo de hornos incineradores de residuos biopeligrosos (sanitarios, MER)

Consideraciones particulares

➤ Trabajadores sanitarios

En los sanitarios el objetivo de la vacunación es triple, por una parte evitar la transmisión y el contagio del virus a sus colegas y a los pacientes, especialmente a aquellos de alto riesgo en los que, por su condición clínica, la respuesta a la vacuna puede ser subóptima; su efectividad en la prevención de la gripe confirmada serológicamente en este colectivo puede alcanzar hasta el 85%-90% . Por otra, evitar el absentismo como trabajadores esenciales para el mantenimiento de la infraestructura sanitaria y, en último lugar para evitar el "presentismo" en el que los no muy enfermos siguen trabajando.

➤ Mujeres embarazadas

En relación a las embarazadas, varios trabajos han puesto de manifiesto que el padecimiento de la gripe estacional se acompaña de un incremento de la morbimortalidad respecto de las mujeres no embarazadas, hecho también constatado en pandemias precedentes. Ello es debido a los numerosos cambios fisiológicos cardiovasculares, respiratorios e inmunológicos, entre otros. El riesgo tras el padecimiento de la gripe estacional aumenta a medida que aumenta el trimestre de gestación (odds ratios de 1,06 a 4,67 durante las primeras 7 semanas y en la 37 a 42, respectivamente) y se incrementa en las mujeres que además tienen comorbilidad acompañante (odds ratio de 1,7 y de 5,1 en el primer y tercer trimestre, respectivamente). En la actual pandemia por virus pandémico (H1N1) 2009 las gestantes tienen un riesgo relativo de 4,3 de ser hospitalizadas respecto de la población general.

➤ Población sana mayor de 64 años

En estos momentos, no se considera necesaria la vacunación con la vacuna pandémica a la población sana mayor de 64 años ya que, aunque este grupo poblacional se configura como diana dentro de las estrategias vacunales antigripales estacionales, el conocimiento actual de la epidemiología de la gripe pandémica A(nH1N1) 2009, indica una escasa presencia de casos en este grupo, probablemente debido a una exposición pasada de esas personas a virus con características genéticas y antigénicas similares a los pandémicos.

Organización general de la Campaña de Vacunación

La Campaña Especial de Vacunación Pandémica se iniciará en Asturias el día 16 de noviembre, y se mantendrá durante el tiempo necesario para completar las vacunaciones de la población diana.

Puntos de vacunación

De manera general, las vacunaciones se realizarán en los **Centros de Salud** del Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA), tanto para la población en general con mayor riesgo de complicaciones (grupos A y B de población diana), como para los grupos profesionales de la población diana para los que no se establezca un dispositivo específico de vacunación, así como para los propios profesionales sanitarios y parasanitarios de Atención Primaria.

La vacunación del personal sanitario y parasanitario de Atención Especializada, tanto pública como privada, se realizará en los **centros hospitalarios** correspondientes, a los que se distribuirán las dosis necesarias. En estos hospitales, se podrá realizar además la vacunación de personas con mayor riesgo de complicaciones (grupos A y B de población diana), que estén ingresadas en el centro hospitalario y cuya condición clínica pueda permitir dicha vacunación (enfermedad leve y ausencia de fiebre).

Para determinados colectivos profesionales de la población diana, en los que existan concentraciones suficientes de personas en determinados centros de trabajo que lo hagan conveniente, se podrá organizar la vacunación de estos colectivos a través de los Servicios de Salud Laboral propios, para lo que los responsables de vacunación de las Áreas Sanitarias o de los servicios centrales del SESPA organizarán un **dispositivo específico de vacunación**.

Puntos de vacunación

- *Centros de Salud del SESPA*
- *Hospitales públicos y privados*
- *Dispositivos específicos*

Organización de la vacunación

La vacunación de la población diana en los Centros de Salud se realizará mediante **cita previa**, preferiblemente telefónica, de manera que los centros puedan organizar su agenda para concentrar las personas a vacunar en un número adecuado que permita la utilización más eficiente posible de los envases multidosis, evitando las pérdidas de dosis por la utilización incompleta de los viales multidosis.

La vacunación en centros hospitalarios y dispositivos específicos se organizará según cada situación particular, pero también concentrando las vacunaciones en número suficiente para asegurar una utilización eficiente de los envases multidosis.

Las personas de la población diana con mayor riesgo de complicaciones (grupos A y B) deben **pedir cita para esta vacunación en el Centro de Salud en el que estén inscritos** y donde esté registrada su historia clínica, de manera que el personal sanitario del centro pueda comprobar que está indicada la vacunación pandémica.

Las personas de la población diana con mayor riesgo de complicaciones (grupos A y B) cuyo prestador de servicios sanitarios no sea el SESPA (asegurados de MUFACE, ISFAS, MUGEJU que no hayan optado por el SESPA como prestador de servicios) deberán solicitar **cita para vacunación en el Centro de Salud que les corresponda por su residencia**. Cuando acudan a la cita, aparte de la **documentación acreditativa de identidad**, deben aportar un **informe médico** firmado por su médico habitual en el que se especifique la condición clínica de la persona por la que esté indicada la vacunación pandémica.

De igual manera, las personas de la población diana con mayor riesgo de complicaciones (grupos A y B), cuyo prestador de servicios sanitarios sea el SESPA, o cualquier otro Servicio de Salud español, y que solicite cita para vacunación en un **Centro de Salud distinto al que estén inscritos** (como desplazados), deben acudir a la cita provistos, aparte de su **Tarjeta Sanitaria**, de un **informe médico** firmado por su médico habitual en el que se especifique la condición clínica de la persona por la que esté indicada la vacunación pandémica.

Las personas pertenecientes a los colectivos profesionales de la población diana (grupos C y D), que no vayan a ser vacunadas en hospitales o mediante dispositivos específicos de vacunación, deberán solicitar **cita para vacunación en el Centro de Salud que les corresponda** (donde estén inscritos o donde les corresponda por su residencia). Cuando acudan a la cita, aparte de la **Tarjeta Sanitaria u otra documentación acreditativa de identidad**, deberán aportar un **justificante de pertenencia al colectivo profesional** correspondiente de la población diana, como un carnet profesional o un documento justificativo expedido por la empresa.

Además, las personas que dispongan de **Tarjeta o Cartilla de vacunación**, especialmente los niños, deberá llevarla el día de la cita para anotar en ella esta vacunación.

Procedimiento
Solicitar cita previa (teléfono) en: <ul style="list-style-type: none">- <i>Centro de Salud donde está inscrito</i>- <i>Centro de Salud cercano a su residencia (Mutualidades)</i>- <i>Otro Centro de Salud (desplazados)</i>
El día de la cita acudir con: <ul style="list-style-type: none">- Tarjeta o cartilla de vacunación (si la tiene)- Tarjeta Sanitaria ó D.N.I.- Documentación justificativa:<ul style="list-style-type: none">• <i>Para personas con factores de riesgo (grupos A y B):</i><ul style="list-style-type: none">■ Informe médico si no acude al Centro de Salud donde está inscrito• <i>Para colectivos profesionales (grupos C y D):</i><ul style="list-style-type: none">■ Carnet profesional o justificante de la empresa

Captación de personas de la población diana

A través de la presentación de la Campaña Especial de Vacunación Pandémica en los medios de comunicación se indicará a las personas de la población diana que soliciten cita para esta vacunación en los puntos de vacunación previstos (Centros de Salud del SESPA), señalando que ésta vacunación sólo está indicada para estas personas.

Por otro lado, el personal sanitario realizará una captación activa de las personas en las que está indicada la vacunación por presentar un mayor riesgo de complicaciones (grupos A y B), recomendando la vacunación a todos sus pacientes incluidos en estos grupos.

Registro de vacunaciones

Todos los puntos de vacunación mantendrán un **registro actualizado de las vacunas aplicadas** por grupos de la población diana y grupos de edad, y un **registro de gestión de dosis** de cada una de las presentaciones disponibles.

De manera general el sistema de **registro de vacunas aplicadas** será similar al utilizado en las campañas anuales de vacunación antigripal, bien mediante el sistema informático OMI-AP, o mediante un sistema manual. Para el registro informático en el sistema OMI-AP se han implementado cuatro códigos especiales correspondientes a los cuatro grupos en los que se ha dividido la población diana (ver cuadro). Para el registro manual se cumplimentará una Hoja de registro donde se anotarán las vacunas aplicadas por grupo de población diana y grupo de edad.

CÓDIGOS OMI-AP PARA LA VACUNACIÓN PANDÉMICA	
GRA-EC	Personas >6 meses que presentan una condición clínica con alto riesgo de complicaciones (grupo A)
GRA-EM	Mujeres embarazadas (grupo B)
GRA-SA	Personas que trabajen en centros sanitarios, residencias de tercera edad y centros de atención a enfermos crónicos, públicos y privados (grupo C)
GRA-CO	Personas que trabajen en servicios públicos esenciales (grupo D)

Para el **registro de gestión de dosis**, se anotarán el número de dosis de cada una de las presentaciones de vacunas que están incluidas en cada uno de los siguientes apartados:

- **Nº de dosis recibidas:** número de dosis de cada una de las presentaciones recibidas en el punto de vacunación, y que deben corresponder con las dosis indicadas en el albarán de entrega, que será firmado por el responsable de la gestión de vacunas en el Punto de vacunación y remitido a la persona que coordina el Programa de Vacunaciones en el Área Sanitaria.
- **Nº de dosis aplicadas:** número de dosis de cada una de las presentaciones que se han administrado.

- **Nº de dosis inutilizadas:** número de dosis que deben desecharse por alguna de las siguientes causa:
 - o rotura del vial
 - o fallo de la cadena de frío
 - o dosis perdidas al desechar un vial que se ha empezado pero no se ha acabado en la misma sesión vacunal
 - o dosis que no pueden extraerse del vial multidosis porque el resto de producto que queda al final no es suficiente para una dosis

- **Nº de dosis devueltas:** número de dosis que salen de un punto de vacunación, bien sea para una redistribución de dosis, o porque se devuelven al finalizar la vacunación.

- **Nº de dosis no declaradas:** número de dosis que quedan después de restar al número de dosis recibidas las dosis aplicadas, perdidas, inutilizadas y devueltas. Son dosis de las que se desconoce su destino y que constituyen un fallo en el sistema de información.

Notificación de efectos adversos

Todo profesional sanitario que detecte una **reacción adversa grave o inesperada** a la vacunación debe notificarlo al Sistema español de Farmacovigilancia, mediante el formulario de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (**Tarjeta Amarilla**), donde se anotarán los datos del paciente, de la vacuna aplicada (nombre comercial y lote, fecha y lugar de aplicación), y de la reacción adversa, y se enviará a la dirección del Centro de Farmacovigilancia que viene en la propia tarjeta (no necesita sobre ni sello).

Para la farmacovigilancia de las vacunas se amplía la notificación a los denominados "*acontecimientos adversos ligados a la vacunación (ALVa)*", que incluyen los efectos adversos relacionados con la inmunización, aunque no estén directamente provocados por la vacuna, como los relacionados con ruptura de la cadena de frío, error en la preparación de la dosis o error en la vía de administración.

Además, en la farmacovigilancia de las vacunas frente a gripe pandémica, se consideran "*acontecimientos adversos de especial interés*", para los que se considera muy relevante la notificación, los siguientes: neuritis, convulsiones, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré (SGB), parálisis de Bell, alteraciones desmielinizantes, anafilaxia, vasculitis, fallo de la vacunación confirmado con test de laboratorio.

Utilización de las diferentes presentaciones

De acuerdo con la información disponible en la actualidad, y con la previsión de que alguna de las recomendaciones contempladas en este apartado pueda variar en función de la disponibilidad de nueva información a partir de los estudios en curso, se establecen las siguientes indicaciones de uso de las diferentes presentaciones y vacunas disponibles.

1) Vacunación entre los 6 meses y los 17 años de edad

Para los niños y adolescentes de este grupo de edad, que pertenezcan a la población diana, se realizará la vacunación con la **vacuna pandémica Focetria® en su presentación monodosis**. Esta indicación se basa, por un lado, en que esta presentación no contiene tiomersal como conservante, por lo que se considera, por un principio de precaución, que su uso está especialmente indicado en los niños, como grupo de personas más sensibles, aún cuando no se haya llegado a establecer en ningún caso que dicho conservante pueda generar algún tipo de efecto secundario. Se mantiene así la línea establecida de evitar el uso de este conservante en las vacunas infantiles. Por otro lado, los datos preliminares disponibles indican que las reacciones adversas en niños son menos frecuentes con esta vacuna que con la vacuna Pandemrix. Actualmente se dispone de información para utilizar esta vacuna con **una sola dosis a partir de los 9 años de edad**, pero aún se plantea la aplicación de 2 dosis en los niños menores de 9 años.

2) Vacunación entre los 18 y los 60 años de edad

Para las personas de este grupo de edad, que pertenezcan a la población diana, se realizará la vacunación con la **vacuna pandémica Pandemrix®**. En el momento actual, ya se dispone de información para utilizar esta vacuna en este grupo de edad con **una sola dosis**.

3) Vacunación en mayores de 60 años de edad

Para las personas en este grupo de edad, que pertenezcan a la población diana, se realizará la vacunación con la **vacuna pandémica Focetria® en su presentación multidosis**. Esta indicación se basa en la experiencia existente sobre el uso de vacuna estacional con el mismo adyuvante (MF59.C) en este grupo de población (mayores de 64 años) sin que se haya detectado ningún problema relevante en relación con la seguridad del adyuvante en esta población. No se ha definido aún la posibilidad de usar una sola dosis en este colectivo, en el que sigue indicada la aplicación de 2 dosis.

4) Embarazadas

Para las embarazadas, la vacunación se realizará con una vacuna pandémica sin adyuvante y sin tiomersal. En el momento actual se están haciendo gestiones para la adquisición de vacunas con estas características, para que estén disponibles al inicio de la campaña de vacunación.

Cuadro resumen de vacuna indicada y posología

Grupo de población	Vacuna indicada	Posología
6 meses a 17 años	FOCETRIA® monodosis	Hasta 8 años: 2 dosis* De 9 a 17 años: 1 dosis
18 a 60 años	PANDEMRIX®	1 dosis
A partir de 61 años	FOCETRIA® multidosis	2 dosis*
Mujeres embarazadas	Vacuna sin adyuvante	No definida

* La 2ª dosis debe administrarse con un intervalo de al menos tres semanas

NOTA: actualización de la posología

Este cuadro muestra las indicaciones actuales para las vacunas pandémicas Focetria® y Pandemrix®, según la última actualización de la EMEA de las fichas técnicas de las vacunas (22 de octubre de 2009). Las nuevas actualizaciones que aparezcan en las fichas técnicas de las vacunas pandémicas estarán accesibles en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (www.agemed.es).

Se espera, sin embargo, que en base a los resultados de los estudios que están en marcha y de la situación epidemiológica, se pueda recomendar la utilización de una única dosis en todos o casi todos los tramos de edad. Estos datos se conocerán antes de que corresponda la administración de la segunda dosis.

Para los vacunados pertenecientes a los grupos de edad en los que se indica el uso de dos dosis, **se recomienda informarles de que lo más probable es que se administre finalmente una sola dosis, y que si fuera necesario la segunda dosis se les comunicará oportunamente.**

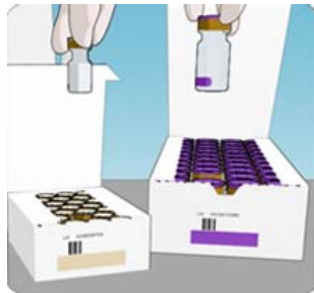
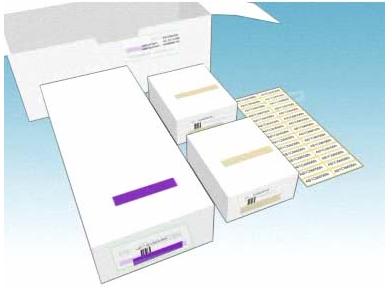
Aspectos prácticos para la administración de vacunas pandémicas

Pandemrix®

La vacuna Pandemrix® se presenta únicamente en envases multidosis embalados en un paquete de 500 dosis. El envase de vacuna se acompañará de los dispositivos necesarios para la reconstitución y la administración intramuscular, consistentes en jeringas de 5 ml y agujas de 20G para la reconstitución y jeringas Flu+, con aguja integrada 23G (azul), para la administración intramuscular.

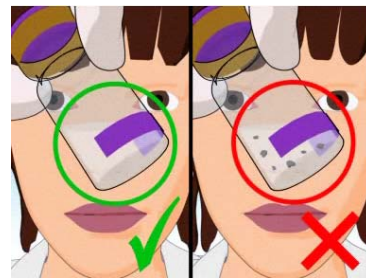
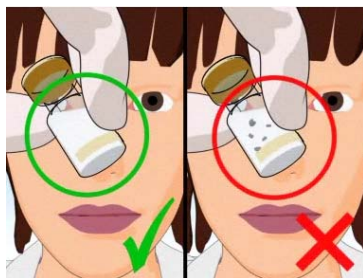
Cada paquete de 500 dosis contiene:

- 500 etiquetas adhesivas con el nombre de la vacuna y el número de lote
- 2 cajas con 25 viales cada una. Cada vial contiene 2,5 ml de adyuvante (emulsión homogénea blanquecina) para 10 dosis
- 1 caja con 50 viales que contienen 2,5 ml de antígeno (suspensión incolora ligeramente opalescente) para 10 dosis

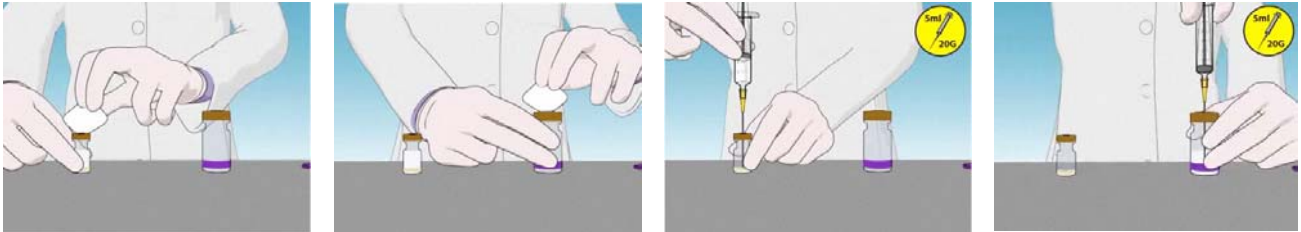


Se recomienda que las etiquetas adhesivas se usen para anotar la vacunación en el documento vacunal que se entregue al paciente, a fin de facilitar la trazabilidad de la vacuna administrada a cada paciente.

Antes de mezclar el contenido de los 2 viales, la emulsión y la suspensión se deben agitar y examinar visualmente para detectar cualquier partícula extraña y/o variación del aspecto físico. En caso de apreciar alguna de estas circunstancias desechar la vacuna.

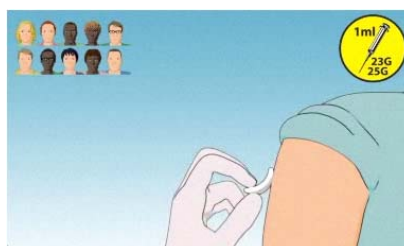
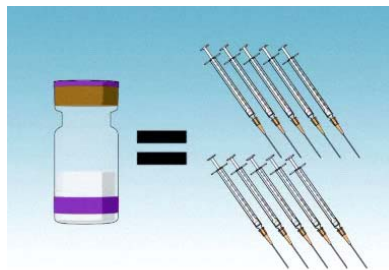


La vacuna se mezcla extrayendo todo el contenido del vial que contiene la emulsión (adyuvante) con una jeringa de 5 ml (aguja 20G) y añadiéndolo en el vial que contiene la suspensión (antígeno). Una vez vacío, el vial con la emulsión se desechará de forma adecuada.



Después de la adición de la emulsión a la suspensión, se debe agitar bien la mezcla. La vacuna mezclada es una emulsión blanquecina, y el volumen del vial multidosis de Pandemrix® tras la mezcla es de 5 ml. En caso de apreciar cualquier variación en su aspecto físico, desechar la vacuna. La vacuna se debe utilizar en las 24 horas siguientes y no se debe conservar a una temperatura superior a 25 °C.

Se debe extraer cada una de las dosis de 0,5 ml de vacuna con una jeringa para inyección y administrar por vía intramuscular (preferentemente en el deltoides o en la cara anterolateral del muslo, dependiendo de la masa muscular). Se debe dejar que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su uso, y el vial se debe agitar antes de cargar la siguiente dosis.



Una vez inyectada la vacuna, la jeringa y la aguja se deben desechar en contenedores adecuados. Al final de las sesiones de vacunación diarias, cualquier resto de vacunas en jeringas debe ser desechado. Las dosis de vacunas que ya se hayan extraído no deberían ser utilizadas.

Focetria®

La vacuna Focetria® se presenta en dos tipos de envases:

- Envase de 10 jeringas pre-cargadas (monodosis)
- Envase de 10 viales multidosis con 10 dosis por vial



Envase de 10 jeringas precargadas



Envase de 10 viales multidosis

Focetria® monodosis

Cada jeringa precargada contiene 0.5 ml de vacuna y una aguja integrada de 25G (25 mm). Las jeringas pre-cargadas de Focetria® tienen el aspecto de una solución blanquecina.

Asegúrese de que la vacuna se ha mantenido entre 2° y 8° C. La vacuna no debe congelarse. Observe la jeringa pre-cargada antes de la administración para comprobar que no presenta partículas extrañas; si es así, no la utilice.

Agite la jeringa ligeramente antes de su uso. Antes de la vacunación, la vacuna debe alcanzar temperatura ambiente.

La administración es intramuscular, preferiblemente en el deltoides. En individuos con baja masa muscular (niños menores de 2 años) puede ser administrada en la parte anterolateral del muslo. La vacuna no debe ser administrada ni intravascular ni subcutáneamente.

Una vez inyectada la vacuna, la jeringa y aguja deben desecharse en contenedores adecuados.

Focetria® multidosis

Instrucciones para el uso de los viales Multidosis:



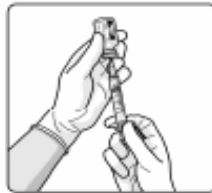
Asegúrese de tener el material necesario para la vacunación: Vial multidosis y jeringas con aguja integrada (23 G, 25 mm). La vacuna debe mantenerse entre 2 y 8°C. No debe congelarse. Los viales multidosis de Focetria tienen el aspecto de una solución blanquecina. Observe el vial antes de la administración para comprobar que no presenta partículas extrañas. Si es así, no lo utilice.



Agite el vial ligeramente antes de extraer cada una de las dosis.



Limpie el tapón de goma del vial con solución alcohólica al 70% antes de insertar la aguja para extraer cada una de las dosis.



Cada dosis de 0.5 ml debe ser extraída con una aguja y jeringa estériles, utilizando técnicas asépticas.



Antes de la vacunación, la vacuna en la jeringa debe alcanzar temperatura ambiente. Entre los diferentes usos, se recomienda mantener entre 2° y 8° C. Después de extraer la primera dosis, el vial puede utilizarse durante las siguientes 24 h. Las dosis de vacunas no deben ser extraídas del vial antes de ser utilizadas, para evitar riesgos de degradación y contaminación.



La administración es intramuscular, preferiblemente en el deltoides. En individuos con baja masa muscular (por ejemplo: niños) puede ser administrada en la parte anterolateral del muslo. La vacuna NO debe ser administrada ni intravascular ni subcutáneamente.

Una vez inyectada la vacuna, la jeringa y aguja deben desecharse en contenedores adecuados. Al final de las sesiones de vacunación diarias, cualquier resto de vacunas en jeringas debe ser desechado. Las dosis de vacunas que ya se hayan extraído no deberían ser utilizadas.

Precauciones y contraindicaciones

En ambas vacunas, la única contraindicación es el **antecedente de una reacción anafiláctica** a alguno de los componentes o trazas residuales de las vacunas. Las sustancias que pueden aparecer en forma de trazas son los siguientes:

- **Focetria®**: proteínas de huevo y pollo, ovoalbúmina, kanamicina y sulfato de neomicina, formaldehído y bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB)
- **Pandemrix®**: proteína de huevo y de pollo, ovoalbúmina, formaldehído, sulfato de gentamicina y desoxicolato sódico

Se debe tener precaución cuando se administran estas vacunas a **personas con hipersensibilidad** conocida (distinta de la reacción anafiláctica) al principio activo, a cualquiera de los excipientes, al tiomersal (en la presentación multidosis) y a los residuos indicados para cada vacuna.

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común en que se produce una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Si la situación de la pandemia lo permite, la inmunización será pospuesta en pacientes con enfermedad febril grave o con infección aguda.

Focetria® no debe ser administrada bajo ninguna circunstancia por vía intravascular o subcutánea.

Pandemrix® no debe ser administrada bajo ninguna circunstancia por vía intravascular. No hay datos relativos a la administración de Pandemrix® por vía subcutánea. Por lo tanto, el profesional sanitario evaluará los beneficios y riesgos potenciales de administrar la vacuna a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación que pudiera contraindicar la inyección intramuscular, a no ser que el beneficio potencial supere el riesgo de sangrado.

Coadministración de vacunas antigripales

Los únicos datos de administración concomitante existentes se refieren a la administración de la vacuna pandémica H5N1 con una vacuna estacional no adyuvada. No existen datos de la administración concomitante de la vacuna pandémica A(nH1N1) con ningún tipo de vacuna estacional.

Por tanto, la administración concomitante de Pandemrix® o Focetria® con vacunas estacionales no se recomienda (la administración debe distanciarse al menos dos o tres semanas de acuerdo con las recomendaciones de la EMEA).

Efectos adversos

La mayor parte de la información sobre efectos adversos proviene de los ensayos clínicos de las vacunas modelo con cepas (H5N1). Sólo la vacuna pandémica Focetria® ha presentado resultados preliminares de efectos adversos con la cepa (nH1N1).

En general los efectos adversos fueron leves, de corta duración y cualitativamente similares a los producidos por las vacunas antigripales estacionales convencionales. Está ampliamente aceptado que el efecto adyuvante que conduce a una inmunogenicidad aumentada está asociado con una frecuencia ligeramente mayor de reacciones locales (mayoritariamente dolor leve) en comparación con vacunas de la gripe convencionales, no adyuvadas.

Los efectos adversos descritos son los siguientes:

- Reacciones locales: dolor, induración, inflamación, eritema, equimosis
- Reacciones generales: cefalea, sudoración, cansancio, mialgia, artralgia, malestar, escalofríos, fiebre
- En niños pequeños: irritabilidad, somnolencia, diarrea, alteración de hábitos alimentarios
- Rara vez han aparecido reacciones alérgicas (urticaria, analifalxia), neuralgia, convulsiones, parestesia, trombocitopenia transitoria
- Se han comunicado casos muy raros de alteraciones renales transitorias y síndrome de Guillain-Barré

Se debe recordar que se trata de vacunas inactivadas, que contienen partes de virus muertos y que no pueden originar gripe; una enfermedad respiratoria tras la vacunación es una casualidad y no está relacionada con la vacunación antigripal.

Características técnicas de las vacunas disponibles

En el momento actual, en España se dispone de dos vacunas pandémicas A(nH1N1), con registro autorizado por la EMEA: *Focetria*® y *Pandemrix*®. Se trata de vacunas autorizadas antes de la pandemia, bajo la figura de "vacunas modelo", habiéndose realizado los ensayos clínicos iniciales con cepas A(H5N1). Tras la declaración oficial de pandemia, los fabricantes han solicitado el cambio en la autorización de comercialización mediante una variación que implica el cambio de cepa, pasando a usar una cepa A(nH1N1).

Ambas vacunas contienen adyuvantes, y se está a la espera de que culmine el procedimiento de autorización de alguna nueva vacuna, que no lleve adyuvante, mediante un procedimiento de urgencia. Esta vacuna sin adyuvante, similares a las vacunas estacionales habituales, sería la indicada para su uso en mujeres embarazadas, en las que se cuenta con suficiente evidencia de la seguridad del uso de las vacunas estacionales no adyuvadas.

Vacunas pandémicas A(nH1N1)

Las vacunas adyuvadas que se usarán en España son:

- *Focetria*®, producida por la Compañía Farmacéutica Novartis
- *Pandemrix*®, producida por la Compañía Farmacéutica Glaxo SmithKline

Composición y presentación

Focetria®

Vacuna de antígenos de superficie (hemaglutinina y neuraminidasa) de una cepa similar a A/California/7/2009, cultivada en huevos, que contiene por dosis (0,5 ml):

- 7,5 µg de hemaglutinina
- Adyuvante MF59C.1 compuesto de:
 - escualeno (9,75 miligramos)
 - polisorbato 80 (1,175 miligramos)
 - trioleato de sorbitán (1,175 miligramos)
- Puede contener trazas de proteínas de pollo y huevo, ovoalbúmina, kanamicina, neomicina, formaldehído y bromuro de cetiltrimetilamonio

Esta vacuna se presenta como:

- *Viales multidosis* de 10 dosis (con 50 µg de tiomersal), en paquetes de 10 viales
- *Jeringa pre-cargada monodosis* (sin tiomersal), en envases de 10 jeringas

Pandemrix®

Vacuna de virus fraccionados de una cepa similar a A/California/7/2009, cultivada en huevos, que contiene por dosis (0,5 ml):

- 3,75 µg de hemaglutinina
- Adyuvante AS03 compuesto de:
 - escualeno (10,69 miligramos)
 - DL- α -tocoferol (11,86 miligramos)
 - Polisorbato 80 (4,86 miligramos)
- Puede contener trazas de proteínas de pollo y huevo, ovoalbúmina, gentamicina, formaldehído y deoxicolato sódico.

Esta vacuna se presenta en **envases multidosis** (con 5 µg de tiomersal por dosis). Cada envase multidosis está constituido por dos viales, un vial multidosis (2,5 ml) que contiene la suspensión del antígeno, y un vial multidosis (emulsión) que contiene el adyuvante (2,5 ml). Una vez mezclados los dos viales se obtiene un volumen final de 5 ml correspondiente a 10 dosis de vacuna.

Conservación y manipulación

Las vacunas deben conservarse refrigeradas (2°C-8°C), evitando la congelación y protegidas de la luz. Hay que permitir que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de aplicarla.

Las vacunas se aplicarán por vía intramuscular, en el deltoides (o en la cara anterolateral del muslo en niños pequeños), usando una jeringuilla y aguja específicas para la inyección, distintas de las usadas, en su caso, para la mezcla de Pandemrix®. Una vez abiertos, los viales multidosis deben conservarse refrigerados y se utilizará siempre material estéril para cada extracción de dosis.

Focetria®

Se presenta como una suspensión para inyección en forma de líquido blanco lechoso. La **jeringa precargada** se debe agitar suavemente antes de aplicarla. El **vial multidosis** debe agitarse con suavidad antes de extraer cada dosis de vacuna (0,5 ml) en una jeringuilla para inyección.

Aunque no está especificado en la ficha técnica de la vacuna, por un principio de precaución (a fin de evitar la contaminación del contenido del vial) se recomienda que, una vez abierto el vial multidosis, éste se use en la **misma sesión vacunal** (en el mismo día) y se deseche al final de la misma.

Pandemrix®

Se presenta en forma de **dos viales multidosis** que deben mezclarse antes de administrar la vacuna. Un vial, que lleva el antígeno, contiene una **suspensión** en forma de líquido incoloro ligeramente opalescente, y el otro vial, que lleva el adyuvante, contiene una **emulsión** en forma de líquido homogéneo blanquecino.

Para mezclar la vacuna se extrae el contenido del vial que contiene la emulsión, mediante una jeringuilla de 5 ml, y se inyecta en el vial que contiene la suspensión. La mezcla debe agitarse y su aspecto final es de una emulsión blanquecina; el volumen final de la vacuna tras la mezcla es de 5 ml.

El vial con la mezcla debe agitarse antes de extraer cada dosis de vacuna (0,5 ml) en una jeringuilla para inyección, distinta de la usada para mezclar la vacuna.

Una vez realizada la mezcla, el vial de Pandemrix® debe utilizarse en las siguientes 24 horas, conservándose a una temperatura no superior a 25°C. Una vez transcurrido ese tiempo, el vial debe desecharse.

Inmunogenicidad y seguridad

Estas vacunas han sido autorizadas bajo "circunstancias excepcionales" en base a estudios sobre "vacunas modelo" fabricadas con antígenos gripales diferentes de los virus gripales estacionales que circulan habitualmente. Estos antígenos se consideran como antígenos "nuevos" y simulan una situación en la que la población a vacunar se puede considerar inmunológicamente "naïve". En este sentido, los datos de inmunogenicidad, seguridad y reactogenicidad de las "vacunas modelo" deben considerarse como relevantes para las vacunas pandémicas.

Los datos de inmunogenicidad se basan en los resultados de estudios clínicos con "vacunas modelo" tras la aplicación de dos dosis, y en los resultados disponibles tras la aplicación de una sola dosis de vacuna pandémica A(nH1N1) en adultos sanos.

Para la evaluación de la inmunogenicidad, los estudios efectuados en los distintos grupos de edad han tenido en cuenta los tres criterios que la EMEA estableció para la aprobación de las variaciones anuales de las vacunas estacionales recogidas en la Directriz "Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccines" (CPMP/BWP/214/96) y que se resumen en la siguiente Tabla:

	18-50 años	>60 años
Tasa de seroprotección	> 70%	> 60%
Tasa de seroconversión	> 40%	> 30%
Factor de seroconversión	> 2,5	> 2

Menores de 6 meses de edad

Ninguna de las dos vacunas se ha ensayado en niños por debajo de 6 meses de edad y este hecho se refleja en la FT de la siguiente forma "Actualmente no se recomienda la vacunación en este grupo de edad". Este es el único grupo de edad para el que la vacuna no está recomendada.

Personas de 6 meses a 17 años

✚ Focetria® (vacuna H5N1)

Se ha ensayado en niños desde 6 meses a 17 años de edad (ver detalles en FT). De acuerdo con la FT, en total se ha administrado la vacuna a 471 niños distribuidos de la siguiente manera: 201 niños de 6 a 36 meses, 136 niños de 3 a 9 años, y 134 niños de 9 a 17 años de edad.

Se administraron con una separación de tres semanas, dos dosis de la vacuna que contenía H5N1. La vacuna mostró un buen perfil de inmunogenicidad y de seguridad.

Con respecto a la inmunogenicidad: los estudios efectuados tienen en cuenta los tres criterios que la EMEA estableció para la aprobación de las variaciones de las vacunas estacionales.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** del anticuerpo anti-HA frente a H5N1 hallados por el método SRH se representa en la siguiente Tabla, teniendo en cuenta los distintos grupos de edad:

Edad	Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
6-36 meses	Tasa de seroprotección	47% (CI: 38-55)	100% (CI: 97-100)
	Tasa de seroconversión	44% (CI: 36-53)	98% (CI: 95-100)
	Factor de seroconversión	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)
3-8 años	Tasa de seroprotección	54% (CI: 44-65)	100% (CI: 96-100)
	Tasa de seroconversión	56% (CI: 45-66)	100% (CI: 96-100)
	Factor de seroconversión	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)
9-17 años	Tasa de seroprotección	59% (CI: 48-69)	100% (CI: 96-100)
	Tasa de seroconversión	57% (CI: 46-67)	99% (CI: 94-100)
	Factor de seroconversión	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* Medida mediante ensayo SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Cociente de los promedios geométricos de los títulos de SRH

Tras la primera vacunación se cumplieron dos de los tres criterios de la EMEA en los distintos grupos de edad y tras la segunda dosis los tres.

Con respecto a la seguridad: La vacuna presentó un perfil de reactogenicidad aceptable. Las reacciones locales fueron más frecuentes, en todos los grupos de edad, a partir de la segunda dosis. La mayoría de las reacciones sistémicas se experimentaron a los 3 días siguientes a la administración de la vacuna y fueron transitorias y de gravedad entre baja y moderada. El porcentaje de niños que tras la primera o la segunda vacunación presentó fiebre mayor o igual a 38°C, mayor o igual a 39°C, mayor o igual a 40°C respectivamente, se representa en la siguiente Tabla:

Porcentaje de niños que presentaron fiebre tras la 1ª o 2ª administración de Focetria (H5N1)

	Inyección 1	Inyección 2
Niños pequeños (de 6 a 35 meses)		
Fiebre ≥ 38 °C / ≥ 39 °C / ≥ 40° C	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Niños (de 3 a 9 años)		
Fiebre ≥ 38 °C / ≥ 39 °C / ≥ 40° C	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Adolescentes (de 10 a 17 años)		
Fiebre ≥ 38 °C / ≥ 39 °C / ≥ 40° C	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%

Además de los datos proporcionados en la Ficha Técnica, otras dos vacunas; Chiromas (vacuna de gripe estacional y que posee la autorización de comercialización en España) y Aflunov (vacuna pre pandémica H5N1, que actualmente se encuentra en proceso de evaluación) contienen el adyuvante MF59. Se han realizado diversos ensayos clínicos con estas dos vacunas en las que han participado alrededor de 900 niños de edades comprendidas entre los 6 meses y los 17 años. Los datos de reactividad observados en estos ensayos son similares a los detectados con la vacuna Focetria A(H5N1) para este grupo de edad.

✚ Pandemrix® (vacuna H5N1)

La única información disponible es la que consta en la FT. Se presentan los datos de seguridad e inmunogenicidad en el grupo de 3 a 9 años de edad.

En el ensayo se testaron dos dosificaciones distintas (dosis de adulto de 0,5 ml y la mitad de dosis 0,25 ml). El número de niños vacunados fue reducido: participaron aproximadamente 100 niños de 3 a 5 años (la mitad de los niños recibieron la mitad de la dosis y la otra mitad recibieron la dosis de adulto) y alrededor de 90 niños de 6-9 años (la mitad de los niños recibió la mitad de la dosis y la otra mitad la dosis de adulto). Se administraron por tanto, con una separación de tres semanas, dos dosis completas (de adulto) o bien dos dosis de la mitad de dosis de la vacuna Pandemrix® A(H5N1).

Con respecto a la inmunogenicidad: La vacuna mostró un buen perfil de inmunogenicidad. La tabla siguiente muestra la respuesta de anticuerpos anti-HA el día 42 y el día 180 después de la administración de la segunda dosis:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004							
	3 a 5 años				6 a 9 años			
	Día 42		Día 180		Día 42		Día 180	
	Mitad de dosis N=49	Dosis completa N=44	Mitad de dosis N=50	Dosis completa N=29	Mitad de dosis N=43	Dosis completa N=43	Mitad de dosis N=44	Dosis completa N=41
Tasa de seroprotección	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	63,6%	78%
Tasa de seroconversión	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	61,0%	78%
Factor de seroconversión	78,5	191,3	5,9	16	108,1	176,7	6,1	12,3

Como se puede observar en la tabla, los datos obtenidos el día 42 (tras la segunda dosis de vacuna), tanto en el grupo de niños al que se le administró la mitad de la dosificación, como en el grupo de niños que recibió la dosificación completa se cumplieron los tres criterios de la EMEA en los dos grupos de edad. Los datos obtenidos el día 180 de modo general parecen satisfactorios.

Con respecto a la seguridad: la frecuencia de reacciones adversas observadas fue mayor en los grupos de niños que recibieron una dosis completa que en los que recibieron la mitad de la dosis. El porcentaje de niños que presentó fiebre mayor de 38°C y mayor de 39°C fue superior que al administrar Focetria en este mismo grupo de edad.

Reacciones adversas	3-5 años		6-9 años	
	Mitad de dosis	Dosis completa	Mitad de dosis	Dosis completa
Fiebre (>38°C)	2,0%	6,2%	2,0%	10,2%
Fiebre (>39°C)				
- frecuencia por dosis	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- frecuencia por sujeto	3,9%	10,2%	0%	14,3%

Debido a los pocos datos existentes en este grupo de edad, en la FT se refleja que puede ser suficiente la administración de dos dosis de 0,25 ml de la vacuna, sin embargo queda a criterio de las autoridades oficiales la extrapolación de la dosis a utilizar para niños de 6 meses a 3 años y para los niños de 10 a 17 años. No hay una recomendación expresa de no usar la vacuna en ningún grupo de edad entre 3 y 17 años.

Personas de 6 meses a 17 años

+ Focetria® (vacuna H5N1)

En la FT de la vacuna Focetria® consta que se llevó a cabo un ensayo clínico en el que participaron 486 adultos sanos (constituidos por adultos de 18-60 años y por mayores de 60 años). Se administraron dos dosis de vacuna A (H5N1) con una separación de tres semanas.

Con respecto a la inmunogenicidad:

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para anticuerpos anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en los adultos medido mediante SRH fueron las siguientes:

	Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Adultos (18-60 años)	Tasa de seroprotección	41% (95% IC: 33-49)	86% (95% IC: 79-91)
	Tasa de seroconversión	39% (95% IC: 31-47)	85% (95% IC: 79-91)
	Factor de seroconversión**	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* Medida mediante ensayo SRH ≥25 mm²

** Cociente de las medias geométricas de los títulos de SRH

Tras la primera vacunación no se cumplió ninguno de los tres criterios de la EMEA y tras la segunda dosis los tres.

Con respecto a la seguridad: La vacuna presentó un perfil de reactogenicidad aceptable.

En ensayos clínicos con diferentes formulaciones (H5N3, H9N2 y H5N1) 3400 sujetos aproximadamente fueron expuestos a las vacunas modelo. La mayoría de las reacciones fueron leves, de corta duración y cualitativamente similares a las inducidas por vacunas antigripales estacionales convencionales. Está ampliamente aceptado que el efecto adyuvante que conduce a una inmunogenicidad aumentada está asociado con una frecuencia ligeramente mayor de reacciones locales (mayoritariamente dolor leve) en comparación con vacunas de la gripe convencionales, no adyuvadas. Hubo menos reacciones después de la segunda vacunación en comparación con la primera.

Por otra parte, se han realizado diversos ensayos clínicos con las vacunas Chiromas® (vacuna estacional) y Aflunov® (vacuna pre pandémica actualmente en evaluación) que contienen el adyuvante MF-59 en las que han participado alrededor de 350 adultos de 18-60 años. Los datos de reactogenicidad observados en estos ensayos son similares a los detectados con la vacuna Focetria® A(H5N1) para este grupo de edad.

✚ Pandemrix® (vacuna H5N1)

En la FT de la vacuna Pandemrix® A (H5N1) consta que se ha ensayado en más de 5.000 sujetos mayores de 18 años de edad con un perfil satisfactorio de inmunogenicidad y seguridad.

Con respecto a la inmunogenicidad:

En los ensayos clínicos en los que se ha evaluado la inmunogenicidad de la vacuna adyuvada con ASO3 la respuesta de anticuerpos anti-HA fue la siguiente:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004				
	Pauta 0, 21 días		Pauta 0, 6 meses		
	21 días después de la 1ª dosis N=925	21 días después de la 2ª dosis N=924	21 días después de la 1ª dosis N=55	7 días después de la 2ª dosis N=47	21 días después de la 2ª dosis N=48
Tasa de seroprotección	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Tasa de seroconversión	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Factor de seroconversión	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

Tras la primera vacunación se cumplieron dos de los tres criterios de la EMEA en el grupo en el que se empleó la pauta (0, 21) y uno de ellos en el grupo en el que se empleó la pauta (0, 6 meses) y tras la segunda dosis se cumplieron los tres criterios (independientemente de la pauta utilizada).

Con respecto a la seguridad: La vacuna presentó un perfil de reactogenicidad aceptable.

Personas mayores de 60 años

✚ Focetria® (vacuna H5N1)

En la FT de la vacuna Focetria® consta que se llevó a cabo un ensayo clínico en el que participaron 486 adultos sanos (constituidos por adultos de 18-60 años y por mayores de 60 años). Se administraron dos dosis de vacuna A (H5N1) con una separación de tres semanas.

Con respecto a la inmunogenicidad:

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para anticuerpo anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en sujetos mayores de 60 años mediante SRH fueron las siguientes:

	Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Adultos (> 60 años)	Tasa de seroprotección	53% (95% CI: 42-64)	81% (95% CI: 71-89)
	Tasa de seroconversión	45% (95% CI: 34-56)	71% (95% CI: 60-81)
	Factor de seroconversión**	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

* Medida mediante ensayo SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Cociente de las medias geométricas de los títulos de SRH

Tras la primera vacunación se cumplieron dos de los tres criterios de la EMEA y tras la segunda dosis los tres.

Con respecto a la seguridad: La vacuna presentó un perfil de reactividad aceptable.

En ensayos clínicos con diferentes formulaciones (H5N3, H9N2 y H5N1) 3400 sujetos aproximadamente fueron expuestos a las vacunas modelo. La mayoría de las reacciones fueron leves, de corta duración y cualitativamente similares a las inducidas por vacunas antigripales estacionales convencionales. Está ampliamente aceptado que el efecto adyuvante que conduce a una inmunogenicidad aumentada está asociado con una frecuencia ligeramente mayor de reacciones locales (mayoritariamente dolor leve) en comparación con vacunas de la gripe convencionales, no adyuvadas. Hubo menos reacciones después de la segunda vacunación en comparación con la primera.

La vacuna Chiomas® (vacuna estacional adyuvada con MF59) autorizada en 13 países europeos por RM y en otros 13 países desde 1997, ha distribuido más de 40 millones de dosis, sin que haya aparecido ningún problema relevante en relación a la seguridad del adyuvante.

✚ Pandemrix® (vacuna H5N1)

152 sujetos mayores de 60 años (estratificados por rangos de edad desde los 61 a los 70 años, desde los 71 a los 80 años y mayores de 80 años) recibieron bien dos dosis simples o bien dos dosis dobles de la vacuna (H5N1) los días 0 y 21.

Con respecto a la inmunogenicidad: El día 42 las respuestas de anticuerpos anti-HA fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004 (D42)					
	61 a 70 años		71 a 80 años		>80 años	
	Dosis única N=91	Dosis doble N=92	Dosis única N=48	Dosis doble N=43	Dosis única N=13	Dosis doble N=10
Tasa de seroprotección	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Tasa de seroconversión	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Factor de seroconversión	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

Tras la segunda vacunación tanto el grupo de sujetos que recibió dos dosis simples como el que recibió dos dosis dobles cumplió con los tres criterios de la EMEA.

Con respecto a la seguridad: La vacuna presentó un perfil de reactogenicidad aceptable.

En el caso del adyuvante AS03 hay un ensayo clínico en marcha en EEUU con 43.000 personas mayores de 65 años en el que se está probando una vacuna de gripe estacional con este adyuvante. La información disponible hasta la fecha de este ensayo clínico no cuestiona la seguridad del adyuvante.

Datos clínicos con la cepa pandémica A(nH1N1)

Focetria® (H1N1)

La FT actualizada presenta datos de inmunogenicidad con una única dosis de 7,5 µg de la vacuna pandémica Focetria® (H1N1) obtenidos del ensayo clínico en curso en adultos y sujetos de edad avanzada.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a A(H1N1) en los adultos y sujetos de edad avanzada medido mediante ensayo de inhibición de la hemaglutinación (HI) fueron las siguientes:

Anticuerpo anti-HA	Adultos (18-60 años)		Sujetos de edad avanzada (> 60 años)	
	Total N = 132	Seronegativos al inicio del ensayo N = 50	Total N = 122	Seronegativos al inicio del ensayo N = 27
Tasa de Seroprotección (Día 22)	96 % (IC 95 %: 91-99)	98 % (IC 95 %: 89-100)	72 % (IC 95 %: 63-80)	56 % (IC 95 %: 35-75)
GMR (Día 22 a Día 1)	18 (IC 95 %: 13-24)	65 (IC 95 %: 41-103)	4 (IC 95 %: 3,12 -5,13)	9,58 (IC 95 %:5,86-16)
Seroconversión o aumento significativo (Día 22)	88 % (IC 95 %: 81-93)	98 % (IC 95 %: 89-100)	43 % (IC 95 %:34-52)	56 % (IC 95 %: 35-75)

* Medida mediante ensayo HI

** Cociente de las medias geométricas de los títulos de HI

Estos datos preliminares señalan que Focetria® (H1N1) cumple ampliamente los tres criterios de inmunogenicidad en los adultos de 18 a 60 años. Sin embargo, en los mayores de 60 años los criterios se cumplen en menor medida y sólo se cumplen dos de los criterios en los sujetos seronegativos. Estos datos indican que una sola dosis

puede ser suficiente para el grupo de 18 a 60 años, pero no son concluyentes para avalar el uso de una sola dosis en los mayores de 60 años.

Respecto a la seguridad: En un ensayo clínico en curso, 134 adultos y 123 sujetos de edad avanzada fueron expuestos a una dosis de 7,5 µg de la vacuna pandémica Focetria® (H1N1). El perfil de seguridad de Focetria® fue similar al de las vacunas modelo H5N1. La mayoría de las reacciones fueron leves y de corta duración. En general, la incidencia de los síntomas observados en los sujetos mayores de 60 años de edad fue menor frente a la observada en el grupo de edad de 18-60 años.

 **Pandemrix®**

En un ensayo clínico que evaluó la inmunogenicidad de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de virus similar a A/California/7/2009 (H1N1) en sujetos sanos de 18 a 60 años de edad, las respuestas de anticuerpos anti-HA fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a virus similar a A/California/7/2009 (H1N1) 21 días después de la 1ª dosis	
	Sujetos reclutados totales N=61 [95% IC]	Sujetos seronegativos antes de la vacunación N=40 [95% IC]
Tasa de seroprotección	100% [94,1;100]	100% [91,2;100]
Tasa de seroconversión	96,7% [88,7;99,6]	100% [91,2;100]
Factor de seroconversión	43,3 [31,8;59,0]	56,7 [39,9;80,5]

La vacuna Pandemrix® (H1N1) cumple ampliamente los criterios de inmunogenicidad de la EMEA. Estos datos indican que una sola dosis puede ser suficiente para el grupo de 18 a 60 años.

La FT de Pandemrix® no incluye datos de seguridad específicos de la vacuna (H1N1).

Embarazo y lactancia

No existen datos de la administración de Focetria® y de Pandemrix® en embarazadas. Los datos obtenidos en mujeres embarazadas que han sido vacunadas con diferentes vacunas estacionales inactivadas no adyuvadas, no sugieren malformaciones o toxicidad fetal o neonatal. Los estudios preclínicos en animales, tanto de Focetria® como de Pandemrix® no indican toxicidad para la reproducción. No existen por tanto, datos de la administración de vacunas adyuvadas en embarazadas.

En ambas vacunas se sugiere que para la vacunación de embarazadas se deberán tener en cuenta las recomendaciones oficiales.

En las FT de ambas vacunas se especifica que pueden utilizarse durante la lactancia.

Coadministración e intercambiabilidad

LA FT de Pandemrix® indica que “no hay ningún dato de coadministración de Pandemrix con otras vacunas”.

La FT de Focetria® menciona que “los datos obtenidos tras la coadministración de una vacuna estacional (no adyuvada) y de Focetria® (H5N1) no sugirieron ninguna interferencia en la respuesta inmunitaria generada por ninguna de las dos vacunas, ni se observaron diferencias en el número de reacciones adversas graves”. Sin embargo, hay que precisar que estos datos se obtuvieron coadministrando una vacuna estacional no adyuvada con una vacuna (H5N1) y que sin embargo, pudiera ocurrir un fenómeno de interferencia al ser la vacuna pandémica del subtipo (H1N1). Además, los datos no permiten ninguna extrapolación en el caso de que la vacuna estacional fuera adyuvada.

Con respecto a la intercambiabilidad, no existen datos sobre seguridad, inmunogenicidad o eficacia que apoyen la intercambiabilidad entre las dos vacunas pandémicas A (H1N1).



Anexos:

**Fichas técnicas de Focetria® y Pandemrix®
actualizadas a octubre de 2009**

Focetria®

Suspensión inyectable en jeringa precargada

Suspensión inyectable en envase multidosis

Ficha Técnica

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Focetria suspensión inyectable en jeringa precargada

Vacuna antigripal pandémica (antígenos de superficie, inactivada, adyuvada)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Antígenos de superficie de virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidasa)* de la cepa:

Cepa similar a: A/California/7/2009 (H1N1): (X-181) 7,5 microgramos** por dosis de 0,5 ml

* propagado en huevos embrionados

** expresado en microgramos de hemaglutinina.

Adyuvante MF59C.1 compuesto de:

Escualeno	9,75 miligramos
polisorbato 80	1,175 miligramos
trioleato de sorbitán	1,175 miligramos

Esta vacuna cumple con las recomendaciones de la OMS y la decisión de la UE para la pandemia.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable en jeringa precargada.

Líquido blanco lechoso.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Profilaxis de la gripe en caso de pandemia oficialmente declarada (ver secciones 4.2 y 5.1).

La vacuna antigripal pandémica debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Esta vacuna antigripal pandémica H1N1 ha sido autorizada en base a datos obtenidos con una versión que contiene el antígeno H5N1 complementados con datos obtenidos con la vacuna que contiene el antígeno H1N1.

La sección de Datos Clínicos se actualizará conforme se tengan datos adicionales.

Actualmente hay poca experiencia clínica con Focetria (H1N1) en adultos sanos, incluidos los sujetos de edad avanzada (ver sección 5.1), y no hay experiencia clínica en niños ni en adolescentes.

La decisión de utilizar Focetria (H1N1) en cada grupo de edad definido más adelante debería tener en cuenta la magnitud de datos clínicos disponibles con la versión de la vacuna que contiene el antígeno H5N1 y las características de la enfermedad de la actual pandemia de gripe.

Las dosis recomendadas se basan en:

- los datos de inmunogenicidad y de la seguridad obtenidos a partir de la administración en los días 0 y 21 a adultos, incluidas personas de edad avanzada, y niños de entre 6 meses y 17

años de la vacuna con adyuvante MF59C.1 que contiene 7,5 µg de HA derivados de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

- Actualmente, se encuentran disponibles datos de inmunogenicidad obtenidos tres semanas después de la administración de una dosis única de Focetria (H1N1) a un número limitado de adultos sanos, incluidos sujetos de edad avanzada.

Ver secciones 4.8 y 5.1.

Posología:

Adultos (de 18 a 60 años):

Una dosis de 0,5 ml en una fecha determinada.

Se debe administrar preferentemente una segunda dosis de la vacuna. Entre la primera y la segunda dosis debe haber un intervalo de al menos tres semanas.

Sin embargo, los datos de inmunogenicidad disponibles obtenidos tres semanas después de la administración de Focetria (H1N1) a un número limitado de adultos sanos de edades comprendidas entre los 18 y los 60 años, sugieren que una dosis única puede ser suficiente para este grupo de edad. Ver sección 5.1.

Sujetos de edad avanzada (mayores de 60 años):

Una dosis de 0,5 ml en una fecha determinada.

Se debe administrar una segunda dosis de la vacuna tras un intervalo de al menos tres semanas. Ver sección 5.1.

Niños y adolescentes de 9 a 17 años:

Una dosis de 0,5 ml en una fecha determinada.

Se debe administrar preferentemente una segunda dosis de la vacuna. Entre la primera y la segunda dosis debe haber un intervalo de al menos tres semanas.

Sin embargo, a la hora de elegir la pauta posológica, se deben tener en consideración los datos de inmunogenicidad disponibles obtenidos a las tres semanas de la administración de Focetria (H1N1) a un número limitado de adultos sanos.

Ver secciones 4.8 y 5.1.

Niños y adolescentes de 6 meses a 8 años:

Una dosis de 0,5 ml en una fecha determinada.

Se debe administrar una segunda dosis de la vacuna tras un intervalo de al menos tres semanas.

Niños menores de 6 meses:

La vacuna no está actualmente recomendada en este grupo de edad.

Se recomienda que los sujetos que han recibido una primera dosis de Focetria completen la pauta de vacunación con Focetria (ver sección 4.4).

Para mayor información, ver secciones 4.8 y 5.1.

Forma de administración

La inmunización debe llevarse a cabo mediante inyección intramuscular preferentemente en el músculo deltoides o en el muslo anterolateral (en función de la masa muscular)

4.3 Contraindicaciones

Antecedentes de una reacción anafiláctica (es decir, potencialmente mortal) a alguno de los componentes o trazas residuales (proteínas de huevo y pollo, ovalbúmina, kanamicina y sulfato de neomicina, formaldehído y bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB)) de esta vacuna. Si se considera

que la vacuna es necesaria, debería haber disponibles de forma inmediata medios para la reanimación en caso de necesidad.

Ver sección 4.4 para advertencias especiales y precauciones especiales de empleo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se precisa precaución al administrar esta vacuna a personas con una hipersensibilidad conocida (distinta de la reacción anafiláctica) al principio activo, a alguno de los excipientes y a restos (huevos y proteína de pollo, ovalbúmina, kanamicina y sulfato de neomicina, formaldehído y bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB)).

Como con todas las vacunas inyectables, debe estar siempre fácilmente disponible un tratamiento médico y supervisión adecuados en caso de una reacción anafiláctica rara tras la administración de la vacuna.

Si la situación pandémica lo permite, la inmunización debería ser pospuesta en pacientes con enfermedad febril grave o infección aguda.

Focetria no debe ser administrada bajo ninguna circunstancia por vía intravascular o subcutánea.

La respuesta de anticuerpos en pacientes con inmunodeficiencia endógena o iatrogénica puede ser insuficiente.

Puede que no se provoque una respuesta protectora en todos los vacunados (ver sección 5.1).

En caso de administración de una segunda dosis, se debe tener en cuenta que no existen datos sobre seguridad, inmunogeneidad o eficacia que apoyen la intercambiabilidad de Focetria con otras vacunas pandémicas H1N1.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los datos obtenidos de la coadministración de vacunas estacionales de subunidades no adyuvadas y de vacuna H5N1 en adultos no sugieren ninguna interferencia en la respuesta inmunitaria a los antígenos estacionales ni a H5N1. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a las reacciones adversas graves y los efectos adversos graves no estuvieron relacionados. Estos datos sugieren que Focetria puede ser suministrada al mismo tiempo que vacunas de la gripe estacional de subunidades sin adyuvante.

No existen datos sobre la coadministración de Focetria con otras vacunas.

Sin embargo, si se considera la coadministración con otra vacuna, la inmunización debería hacerse en extremidades diferentes. Se debería observar que las reacciones adversas se pueden intensificar.

La respuesta inmunológica puede quedar disminuida si el paciente está sometido a tratamiento inmunodepresor.

Después de la vacunación con la vacuna antigripal, se pueden obtener resultados falsos positivos en ensayos serológicos que utilizan el método ELISA para detectar anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1), el virus de la Hepatitis C y especialmente HTLV-1. En dichos casos, el método Western Blot es negativo. Las reacciones transitorias de tipo falso positivo pueden ser debidas a la producción de IgM en respuesta a la vacuna.

4.6 Embarazo y lactancia

Actualmente no se dispone de datos sobre el uso de Focetria durante el embarazo. Los datos obtenidos en mujeres embarazadas vacunadas con diferentes vacunas estacionales inactivadas sin adyuvantes no sugieren malformaciones ni toxicidad fetal ni neonatal.

Un estudio en animales con la vacuna modelo H5N1 no indicó toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Se puede considerar el uso de Focetria durante el embarazo si se considera necesario, teniendo en consideración las recomendaciones oficiales.
Focetria puede utilizarse durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 «Reacciones adversas» pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

- Ensayos clínicos

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$),

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$),

Muy raras ($< 1/10.000$)

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Adultos y sujetos de edad avanzada

En un ensayo clínico en curso, 134 adultos y 123 sujetos de edad avanzada fueron expuestos a una dosis de 7,5 µg de la vacuna pandémica Focetria (H1N1). El perfil de seguridad de Focetria fue similar al de las vacunas modelo H5N1. La mayoría de las reacciones fueron leves y de corta duración. En general, la incidencia de los síntomas observados en los sujetos mayores de 60 años de edad fue menor frente a la observada en el grupo de edad de 18-60 años.

Muy frecuentes:

Dolor, induración y eritema, mialgia, dolor de cabeza, sudoración y fatiga

En ensayos clínicos con diferentes formulaciones (H5N3, H9N2 y H5N1) 3400 sujetos aproximadamente fueron expuestos a las vacunas modelo.

La mayoría de las reacciones fueron leves, de corta duración y cualitativamente similares a las inducidas por vacunas antigripales estacionales convencionales. Está ampliamente aceptado que el efecto adyuvante que conduce a una inmunogenicidad aumentada está asociado con una frecuencia ligeramente mayor de reacciones locales (mayoritariamente dolor leve) en comparación con vacunas de la gripe convencionales, no adyuvadas. Hubo menos reacciones después de la segunda vacunación en comparación con la primera.

Más abajo se detallan reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos con la vacuna modelo (ver sección 5.1 para más información sobre las vacunas modelo y Focetria).

La incidencia de síntomas observados en sujetos mayores de 60 años de edad fue menor en comparación con la población de 18-60 años.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: dolor de cabeza

Raras: convulsiones

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: sudoración

Poco frecuentes: urticaria

Raras: inflamación de los ojos

Trastornos óseos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: mialgia

Frecuentes: artralgia

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náusea

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: hinchazón en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, enrojecimiento en el lugar de la inyección, fatiga, malestar y escalofríos

Frecuentes: equimosis en el lugar de la inyección y, fiebre ,

Poco frecuentes: síntomas pseudogripales

Raras: reacción anafiláctica

Las reacciones frecuentes generalmente desaparecen al cabo de 1-2 días sin tratamiento.

Niños y adolescentes de 6 meses a 17 años

Se realizó un ensayo clínico con la vacuna H5N1 combinada con adyuvante MF59C.1 con 471 niños de edades comprendidas entre los 6 meses y los 17 años. Se administraron, con una separación de tres semanas, dos dosis de la vacuna que contenían H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) con una dosificación de 7,5 µg de hemaglutinina [HA]/dosis con adyuvante MF59C.1. Se ha evaluado asimismo el efecto de la administración de una dosis de refuerzo a los 12 meses de la administración de la segunda dosis.

Se vigiló la reactogenicidad local y sistémica durante la semana siguiente a la administración de la vacuna. Las reacciones locales fueron más frecuentes, en todos los grupos de edad, a partir de la segunda inoculación.

La mayoría de las reacciones sistémicas se experimentaron a los 3 días siguientes a la administración de la vacuna y fueron transitorias y de gravedad entre baja y moderada.

En estos grupos de edad, la frecuencia de las reacciones en función de la dosis fue mayor que la registrada en adultos y sujetos de edad avanzada. Se observó asimismo una mayor incidencia de fiebre >39 °C.

Algunas reacciones adversas por dosis que se notificaron con gran frecuencia en el grupo de edad de 6 a 35 meses fueron irritabilidad, llanto atípico, somnolencia, diarrea y alteraciones en los hábitos alimentarios. Algunas de las reacciones muy frecuentes en niños son dolor de cabeza y fatiga. En el caso de los adolescentes, las reacciones muy frecuentes fueron: malestar, mialgia, dolor de cabeza, fatiga, sudoración, náuseas y escalofríos.

A continuación se muestran los porcentajes de sujetos con reacciones solicitadas y espontáneas.

	Inyección 1	Inyección 2
Niños pequeños (de 6 a 35 meses)	N = 145	N = 138
Locales	47%	46%
Sistémicas	59%	51%
Fiebre ≥ 38 °C / ≥ 39 °C / ≥ 40 °C	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Otras reacciones adversas	54%	49%
Niños (de 3 a 8 años)	N = 96	N = 93
Locales	66%	58%
Sistémicas	32%	33%
Fiebre ≥ 38 °C / ≥ 39 °C / ≥ 40 °C	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Otras reacciones adversas	36%	31%
Adolescentes (de 9 a 17 años)	N = 93	N = 91
Locales	81%	70%
Sistémicas	69%	52%
Fiebre ≥ 38 °C / ≥ 39 °C / ≥ 40 °C	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%

Otras reacciones adversas	30%	27%
---------------------------	-----	-----

- Vigilancia post-comercialización

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante la vigilancia post-comercialización con vacunas trivalentes estacionales en todos los grupos de edad y con vacunas trivalentes estacionales adyuvadas con MF59 con una composición similar a la de Focetria (antígeno de superficie, inactivada, adyuvada con MF59C.1) con indicación aprobada en mayores de 65 años.

Poco frecuentes:

Reacciones cutáneas generalizadas incluyendo prurito, urticaria o sarpullido no específico.

Raras:

Neuralgia, parestesia, convulsiones, trombocitopenia transitoria.

Se han notificado reacciones alérgicas, que en raras ocasiones pueden conducir a un shock.

Muy raras:

Vasculitis con afectación renal transitoria y eritema exudativo multiforme.

Trastornos neurológicos, tales como encefalomiелitis, neuritis y síndrome de Guillain Barré.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacuna antigripal, código ATC J07BB02

Este medicamento ha sido autorizado en «Circunstancias excepcionales».

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisará regularmente toda la información nueva que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica se actualizará cuando sea necesario.

Esta sección describe la experiencia clínica con las vacunas modelo tras una administración de dos dosis y con Focetria (H1N1) tras la administración de una dosis única en adultos sanos, incluidas sujetos de edad avanzada.

Las vacunas modelo contienen antígenos de la gripe que son diferentes de los virus de la gripe que circulan actualmente. Estos antígenos se pueden considerar como «nuevos» antígenos y simulan una situación en la que la población diana para la vacunación no tiene experiencia inmunológica previa. Los datos obtenidos con una vacuna modelo apoyarán una estrategia de vacunación que es probable que se utilice para la vacuna pandémica: Los datos de inmunogenicidad clínica, seguridad y reactividad obtenidos con vacunas modelo son relevantes para las vacunas pandémicas.

A continuación se muestran los resultados de inmunogenicidad con una única dosis de 7,5 µg de la vacuna pandémica Focetria (H1N1) obtenidos del ensayo clínico en curso en adultos y sujetos de edad avanzada.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a A/H1N1 en los adultos y sujetos de edad avanzada medido mediante ensayo de inhibición de la hemaglutinación (HI) fueron las siguientes:

Anticuerpo anti-HA	Adultos (18-60 años)	Sujetos de edad avanzada (> 60 años)
--------------------	----------------------	--------------------------------------

	Total N = 132	Seronegativos al inicio del ensayo N = 50	Total N = 122	Seronegativos al inicio del ensayo N = 27
Tasa de seroprotección (Día 22)	96 % (IC 95 %: 91-99)	98 % (IC 95 %: 89-100)	72 % (IC 95 %: 63-80)	56 % (IC 95 %: 35-75)
GMR (Día 22 a Día 1)	18 (IC 95 %: 13-24)	65 (IC 95 %: 41-103)	4 (IC 95 %: 3,12 - 5,13)	9,58 (IC 95 %: 5,86-16)
Seroconversión o aumento significativo (Día 22)	88 % (IC 95 %: 81-93)	98 % (IC 95 %: 89-100)	43 % (IC 95 %: 34-52)	56 % (IC 95 %: 35-75)

* medida mediante ensayo HI

** Cociente de las medias geométricas de los títulos de HI

En los sujetos de edad avanzada, la proporción de los sujetos seronegativos que lograron seroprotección tras la administración de una dosis de Focetria fue del 56%, mientras que el porcentaje de los sujetos seropositivos que lograron seroprotección fue del 77%. La tasa de seroconversión en los sujetos seropositivos fue del 39%.

Se realizó un ensayo clínico con una vacuna H5N1 combinada con adyuvante MF59C.1 en 486 voluntarios adultos sanos. Se administraron dos dosis de vacuna que contenía H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (7,5 µg de hemaglutinina [HA]/dosis) con adyuvante MF59C.1 con una separación de tres semanas.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en los adultos medido mediante SRH fueron las siguientes:

Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Tasa de seroprotección	41% (95% IC: 33-49)	86% (95% IC: 79-91)
Tasa de seroconversión	39% (95% IC: 31-47)	85% (95% IC: 79-91)
Factor de seroconversión**	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* medida mediante ensayo SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Cociente de las medias geométricas de los títulos de SRH

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en sujetos mayores de 60 años medido mediante SRH fueron las siguientes:

Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Tasa de seroprotección	53% (95% CI: 42-64)	81% (95% CI: 71-89)
Tasa de seroconversión	45% (95% CI: 34-56)	71% (95% CI: 60-81)
Factor de seroconversión**	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

* medida mediante ensayo SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Cociente de las medias geométricas de los títulos de SRH

Los datos limitados sobre la persistencia de los anticuerpos en los sujetos de edad avanzada vacunadas con las vacunas modelo H5N1 demostraron que hasta un 50% de los sujetos lograron seroprotección a los seis meses.

Reactividad cruzada de variantes altamente patógenas de la cepa A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) en sujetos a partir de 18 años.

Se llevaron a cabo análisis antigénicos para la gripe A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; clade 2.2) con HI, SRH y MN; y para la gripe A/H5N1/Indonesia (clade 2.1), con HI y MN, en sueros extraídos pasadas 3 semanas desde la segunda vacunación (día 43) y 3 semanas tras la vacunación de refuerzo (día 223).

En ambos grupos de edad, las respuestas ante las cepas heterólogas aumentaron en gran medida tras la vacunación de refuerzo con la vacuna modelo, según demuestran todos los métodos de evaluación utilizados.

- Estudios en niños

Se realizó un ensayo clínico con la vacuna H5N1 combinada con adyuvante MF59C.1 en 471 niños de edades comprendidas entre los 6 meses y los 17 años. Se administraron, con una separación de tres semanas, dos dosis de la vacuna que contenía H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) con una dosificación de 7,5 µg de hemaglutinina [HA]/dosis con adyuvante MF59C.1.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en niños de edades de 6-36 meses hallados por el método SRH fueron las siguientes:

Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Tasa de seroprotección	47% (CI: 38-55)	100% (CI: 97-100)
Tasa de seroconversión	44% (CI: 36-53)	98% (CI: 95-100)
Factor de seroconversión	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* Medida mediante ensayo SRH ≥ 25 mm²

** Cociente de los promedios geométricos de los títulos de SRH

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en niños de 3-8 años medido por el método SRH fueron los siguientes:

Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Tasa de seroprotección	54% (CI: 44-65)	100% (CI: 96-100)
Tasa de seroconversión	56% (CI: 45-66)	100% (CI: 96-100)
Factor de seroconversión	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* Medida mediante ensayo SRH ≥ 25 mm²

** Cociente de los promedios geométricos de los títulos de SRH

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en adolescentes de 9-17 años medido por el método SRH fueron los siguientes:

Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Tasa de seroprotección	59% (CI: 48-69)	100% (CI: 96-100)
Tasa de seroconversión	57% (CI: 46-67)	99% (CI: 94-100)
Factor de seroconversión	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* Medida mediante ensayo SRH ≥ 25 mm²

** Cociente de los promedios geométricos de los títulos de SRH

- Estudios de soporte

En dos estudios de búsqueda de dosis, 78 adultos recibieron una vacuna modelo adyuvada (H5N3 o H9N2). Se administraron dos dosis de vacuna con cepa H5N3 (A/Duck/Singapore/97) a 3 dosificaciones diferentes (7,5; 15 y 30 µg HA/dosis) con una separación de tres semanas. Se analizaron muestras de suero frente al H5N3 original y también con varios aislados de H5N1. Las respuestas serológicas obtenidas con el ensayo SRH mostraron que el 100% de los sujetos lograron seroprotección y el 100% se seroconvirtieron después de dos inyecciones de 7,5 µg. Se observó que la vacuna adyuvada también indujo anticuerpos que proporcionaron protección cruzada frente a las cepas H5N1 aisladas en 2003 y 2004, las cuales exhiben cierta deriva antigénica en comparación con las cepas originales.

Se administraron dos dosis de vacuna que contenían la cepa H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) a 4 dosificaciones diferentes (3,75; 7,5; 15 y 30 µg HA/dosis) con una separación de cuatro semanas. Las respuestas serológicas obtenidas con el ensayo de inhibición de hemoaglutinación (Hemagglutination Inhibition, HI) mostraron que el 92% de los sujetos lograron seroprotección y el 75% se seroconvirtieron después de dos inyecciones de 7,5 µg.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos obtenidos con la vacuna modelo (vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1) y con la vacuna estacional que contiene adyuvante MF59C.1 no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de eficacia, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Cloruro de potasio
Potasio dihidrógeno fosfato
Fosfato de disódico dihidrato
Cloruro de magnesio hexahidrato
Cloruro de calcio dihidrato
Citrato de sodio
Ácido cítrico
Agua para preparaciones inyectables.

Para el adyuvante, ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

1 año.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml en jeringa precargada (vidrio tipo I) con tapón-émbolo (caucho de bromobutilo). Envases de 1 y 10 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Debe permitirse que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su administración. Agitar suavemente antes de usar.

Toda vacuna o material de desecho no utilizado debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 – Siena, Italia.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/385/001

EU/1/07/385/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

2 de mayo de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2009

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA): <http://www.emea.europa.eu/> así como en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): <http://www.agemed.es/>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Focetria suspensión inyectable en envase multidosis

Vacuna antigripal pandémica (antígenos de superficie, inactivada, adyuvada)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Antígenos de superficie de virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidasa)* de la cepa:

Cepa similar a: A/California/7/2009 (H1N1): (X-181) 7,5 microgramos** por dosis de 0,5 ml

* propagado en huevos embrionados

** expresado en microgramos de hemaglutinina.

Adyuvante MF59C.1 compuesto de:

Escualeno	9,75 miligramos
polisorbato 80	1,175 miligramos
trioleato de sorbitán	1,175 miligramos

Excipientes:

Tiomersal	0,05 miligramos
-----------	-----------------

Esta vacuna cumple con las recomendaciones de la OMS y la decisión de la UE para la pandemia.

Esto es un envase multidosis. Ver sección 6.5 para conocer el número de dosis por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable

Líquido blanco lechoso.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Profilaxis de la gripe en caso de pandemia oficialmente declarada (ver secciones 4.2 y 5.1).

La vacuna antigripal pandémica debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Esta vacuna antigripal pandémica H1N1 ha sido autorizada en base a datos obtenidos con una versión que contiene el antígeno H5N1 complementados con datos obtenidos con la vacuna que contiene el antígeno H1N1.

La sección de Datos Clínicos se actualizará conforme se tengan datos adicionales.

Actualmente hay poca experiencia clínica con Focetria (H1N1) en adultos sanos, incluidos los sujetos de edad avanzada (ver sección 5.1), y no hay experiencia clínica en niños ni en adolescentes.

La decisión de utilizar Focetria (H1N1) en cada grupo de edad definido más adelante debería tener en cuenta la magnitud de datos clínicos disponibles con la versión de la vacuna que contiene el antígeno H5N1 y las características de la enfermedad de la actual pandemia de gripe.

Las dosis recomendadas se basan en:

- los datos de inmunogenicidad y de la seguridad obtenidos a partir de la administración en los días 0 y 21 a adultos, incluidos sujetos de edad avanzada, y niños de entre 6 meses y 17 años de la vacuna con adyuvante MF59C.1 que contiene 7,5 µg de HA derivados de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).
- Actualmente, se encuentran disponibles datos de inmunogenicidad obtenidos tres semanas después de la administración de una dosis única de Focetria (H1N1) a un número limitado de adultos sanos, incluidos sujetos de edad avanzada.

Ver secciones 4.8 y 5.1.

Posología:

Adultos (de 18 a 60 años):

Una dosis de 0,5 ml en una fecha determinada.

Se debe administrar preferentemente una segunda dosis de la vacuna. Entre la primera y la segunda dosis debe haber un intervalo de al menos tres semanas.

Sin embargo, los datos de inmunogenicidad disponibles obtenidos tres semanas después de la administración de Focetria (H1N1) a un número limitado de adultos sanos de edades comprendidas entre los 18 y los 60 años, sugieren que una dosis única puede ser suficiente para este grupo de edad. Ver sección 5.1.

Sujetos de edad avanzada (mayores de 60 años):

Una dosis de 0,5 ml en una fecha determinada.

Se debe administrar una segunda dosis de la vacuna tras un intervalo de al menos tres semanas. Ver sección 5.1.

Niños y adolescentes de 9 a 17 años:

Una dosis de 0,5 ml en una fecha determinada.

Se debe administrar preferentemente una segunda dosis de la vacuna. Entre la primera y la segunda dosis debe haber un intervalo de al menos tres semanas.

Sin embargo, a la hora de elegir la pauta posológica, se deben tener en consideración los datos de inmunogenicidad disponibles obtenidos a las tres semanas de la administración de Focetria (H1N1) a un número limitado de adultos sanos.

Ver secciones 4.8 y 5.1.

Niños y adolescentes de 6 meses a 8 años:

Una dosis de 0,5 ml en una fecha determinada.

Se debería administrar una segunda dosis de la vacuna tras un intervalo de al menos tres semanas.

Niños menores de 6 meses:

La vacuna no está actualmente recomendada en este grupo de edad.

Se recomienda que los sujetos que han recibido una primera dosis de Focetria completen la pauta de vacunación con Focetria (ver sección 4.4).

Para mayor información, ver secciones 4.8 y 5.1.

Forma de administración

La inmunización debe llevarse a cabo mediante inyección intramuscular preferentemente en el músculo deltoides o en el muslo anterolateral (en función de la masa muscular)

4.3 Contraindicaciones

Antecedentes de una reacción anafiláctica (es decir, potencialmente mortal) a alguno de los componentes o trazas residuales (proteínas de huevo y pollo, ovalbúmina, kanamicina y sulfato de neomicina, formaldehído y bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB)) de esta vacuna. Si se considera que la vacuna es necesaria, debería haber disponibles de forma inmediata medios para la reanimación en caso de necesidad.

Ver sección 4.4. para advertencias especiales y precauciones especiales de empleo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se precisa precaución al administrar esta vacuna a personas con una hipersensibilidad conocida (distinta de la reacción anafiláctica) al principio activo, a alguno de los excipientes, al tiomersal y a los restos (huevos, proteína de pollo, ovalbúmina, kanamicina y sulfato de neomicina, formaldehído y bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB)).

Como con todas las vacunas inyectables, debe estar siempre fácilmente disponible un tratamiento médico y supervisión adecuados en caso de una reacción anafiláctica rara tras la administración de la vacuna.

Si la situación pandémica lo permite, la inmunización debería ser pospuesta en pacientes con enfermedad febril grave o infección aguda.

Focetria no debe ser administrada bajo ninguna circunstancia por vía intravascular o subcutánea.

La respuesta de anticuerpos en pacientes con inmunodeficiencia endógena o iatrogénica puede ser insuficiente.

Puede que no se provoque una respuesta protectora en todos los vacunados (ver sección 5.1).

En caso de administración de una segunda dosis, se debe tener en cuenta que no existen datos sobre seguridad, inmunogeneidad o eficacia que apoyen la intercambiabilidad de Focetria con otras vacunas pandémicas H1N1.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los datos obtenidos de la co-administración de vacunas estacionales de subunidades no adyuvadas y de vacuna H5N1 en adultos no sugieren ninguna interferencia en la respuesta inmunitaria a los antígenos estacionales ni a H5N1. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a las reacciones adversas graves y los efectos adversos graves no estuvieron relacionados. Estos datos sugieren que Focetria puede ser suministrada al mismo tiempo que vacunas de la gripe estacional de subunidades sin adyuvante. No existen datos sobre la coadministración de Focetria con otras vacunas. Sin embargo, si está indicada la coadministración con otra vacuna, la inmunización debería hacerse en extremidades diferentes. Se debería observar que las reacciones adversas se pueden intensificar

La respuesta inmunológica puede quedar disminuida si el paciente está sometido a tratamiento inmunodepresor.

Después de la vacunación con la vacuna antigripal, se pueden obtener resultados falsos positivos en ensayos serológicos que utilizan el método ELISA para detectar anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1), el virus de la Hepatitis C y especialmente HTLV-1. En dichos casos, el método Western Blot es negativo. Las reacciones transitorias de tipo falso positivo pueden ser debidas a la producción de IgM en respuesta a la vacuna.

4.6 Embarazo y lactancia

Actualmente no se dispone de datos sobre el uso de Focetria durante el embarazo. Los datos obtenidos en mujeres embarazadas vacunadas con diferentes vacunas estacionales inactivadas sin adyuvantes no sugieren malformaciones ni toxicidad fetal ni neonatal.

Un estudio en animales con la vacuna modelo H5N1 no indicó toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Se puede considerar el uso de Focetria durante el embarazo si se considera necesario, teniendo en consideración las recomendaciones oficiales.

Focetria puede utilizarse durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 «Reacciones adversas» pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

- Ensayos clínicos

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$),

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$),

Muy raras ($< 1/10.000$)

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Adultos y sujetos de edad avanzada

En un ensayo clínico en curso, 134 adultos y 123 sujetos de edad avanzada fueron expuestos a una dosis de 7,5 μg de la vacuna pandémica Focetria (H1N1). El perfil de seguridad de Focetria fue similar al de las vacunas modelo H5N1. La mayoría de las reacciones fueron leve y de corta duración. En general, la incidencia de los síntomas observados en los sujetos mayores de 60 años de edad fue menor frente a la observada en el grupo de edad de 18-60 años.

Muy frecuentes:

Dolor, induración y eritema, mialgia, dolor de cabeza, sudoración y fatiga

En ensayos clínicos con diferentes formulaciones (H5N3, H9N2 y H5N1) 3400 sujetos aproximadamente fueron expuestos a las vacunas modelo..

La mayoría de las reacciones fueron leves, de corta duración y cualitativamente similares a las inducidas por vacunas antigripales estacionales convencionales. Está ampliamente aceptado que el efecto adyuvante que conduce a una inmunogenicidad aumentada está asociado con una frecuencia ligeramente mayor de reacciones locales (mayoritariamente dolor leve) en comparación con vacunas de la gripe convencionales, no adyuvadas. Hubo menos reacciones después de la segunda vacunación en comparación con la primera.

Más abajo se detallan reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos con la vacuna modelo (ver sección 5.1 para más información sobre las vacunas modelo y Focetria).

La incidencia de síntomas observados en sujetos mayores de 60 años de edad fue menor en comparación con la población de 18-60 años.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: dolor de cabeza

Raras: convulsiones

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: sudoración

Poco frecuentes: urticaria

Raras: inflamación de los ojos

Trastornos óseos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: mialgia

Frecuentes: artralgia

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náusea

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: hinchazón en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, enrojecimiento en el lugar de la inyección, fatiga, malestar y escalofríos

Frecuentes: equimosis en el lugar de la inyección y fiebre

Poco frecuentes: síntomas pseudogripales

Raras: reacción anafiláctica

Las reacciones frecuentes generalmente desaparecen al cabo de 1-2 días sin tratamiento.

Niños y adolescentes de 6 meses a 17 años

Se realizó un ensayo clínico con la vacuna H5N1 combinada con adyuvante MF59C.1 con 471 niños de edades comprendidas entre los 6 meses y los 17 años. Se administraron, con una separación de tres semanas, dos dosis de la vacuna que contenían H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) con una dosificación de 7,5 µg de hemaglutinina [HA]/dosis con adyuvante MF59C.1. Se ha evaluado asimismo el efecto de la administración de una dosis de refuerzo a los 12 meses de la administración de la segunda dosis.

Se vigiló la reactogenicidad local y sistémica durante la semana siguiente a la administración de la vacuna. Las reacciones locales fueron más frecuentes, en todos los grupos de edad, a partir de la segunda inoculación.

La mayoría de las reacciones sistémicas se experimentaron a los 3 días siguientes a la administración de la vacuna y fueron transitorias y de gravedad entre baja y moderada.

En estos grupos de edad, la frecuencia de las reacciones en función de la dosis fue mayor que la registrada en adultos y sujetos de edad avanzada. Se observó asimismo una mayor incidencia de fiebre >39 °C.

Algunas reacciones adversas por dosis que se notificaron con gran frecuencia en el grupo de edad de 6 a 35 meses fueron irritabilidad, llanto atípico, somnolencia, diarrea y alteraciones en los hábitos alimentarios. Algunas de las reacciones muy frecuentes en niños son dolor de cabeza y fatiga. En el caso de los adolescentes, las reacciones muy frecuentes fueron: malestar, mialgia, dolor de cabeza, fatiga, sudoración, náuseas y escalofríos.

A continuación se muestran los porcentajes de sujetos con reacciones, solicitadas y espontáneas.

	Inyección 1	Inyección 2
Niños pequeños (de 6 a 35 meses)	N = 145	N = 138
Locales	47%	46%
Sistémicas	59%	51%
Fiebre ≥ 38 °C / ≥ 39 °C / ≥ 40 °C	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Otras reacciones adversas	54%	49%
Niños (de 3 a 8 años)	N = 96	N = 93

Locales	66%	58%
Sistémicas	32%	33%
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / $\geq 40^{\circ}\text{C}$	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Otras reacciones adversas	36%	31%
Adolescentes (de 9 a 17 años)	N = 93	N = 91
Locales	81%	70%
Sistémicas	69%	52%
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / $\geq 40^{\circ}\text{C}$	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Otras reacciones adversas	30%	27%

- Vigilancia post-comercialización

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante la vigilancia post-comercialización con vacunas trivalentes estacionales en todos los grupos de edad y con vacunas trivalentes estacionales adyuvadas con MF59 con una composición similar a la de Focetria (antígeno de superficie, inactivada, adyuvada con MF59C.1) con indicación aprobada en mayores de 65 años.

Poco frecuentes

Reacciones cutáneas generalizadas incluyendo prurito, urticaria o sarpullido no específico.

Raras

Neuralgia, parestesia, convulsiones, trombocitopenia transitoria.

Se han notificado reacciones alérgicas, que en raras ocasiones pueden conducir a un shock.

Muy raras

Vasculitis con afectación renal transitoria y eritema exudativo multiforme.

Trastornos neurológicos, tales como encefalomielitis, neuritis y síndrome de Guillain Barré.

Tiomersal:

Este medicamento contiene tiomersal (un compuesto organomercurio) como conservante y es posible, por lo tanto, que ocurran reacciones de sensibilización (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacuna antigripal, código ATC J07BB02

Este medicamento ha sido autorizado en «Circunstancias excepcionales».

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará regularmente toda la información nueva que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica se actualizará cuando sea necesario.

Esta sección describe la experiencia clínica con las vacunas modelo tras una administración de dos dosis y con Focetria (H1N1) tras la administración de una dosis única en adultos sanos, incluidas sujetos de edad avanzada.

Las vacunas modelo contienen antígenos de la gripe que son diferentes de los correspondientes a los virus de la gripe que circulan actualmente. Estos antígenos se pueden considerar como «nuevos» antígenos y simulan una situación en la que la población diana para la vacunación no tiene experiencia inmunológica previa. Los datos obtenidos con una vacuna modelo apoyarán una estrategia de vacunación que es probable que se utilice para la vacuna pandémica: Los datos de inmunogenicidad

clínica, seguridad y reactogenicidad obtenidos con vacunas modelo son relevantes para las vacunas pandémicas.

A continuación se muestran los resultados de inmunogenicidad con una única dosis de 7,5 µg de la vacuna pandémica Focetria (H1N1) obtenidos del ensayo clínico en curso en adultos y sujetos de edad avanzada.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a A/H1N1 en los adultos y sujetos de edad avanzada medido mediante ensayo de inhibición de la hemaglutinación (HI) fueron las siguientes:

Anticuerpo anti-HA	Adultos (18-60 años)		Sujetos de edad avanzada (> 60 años)	
	Total N = 132	Seronegativos al inicio del ensayo N = 50	Total N = 122	Seronegativos al inicio del ensayo N = 27
Tasa de seroprotección (Día 22)	96 % (IC 95 %: 91-99)	98 % (IC 95 %: 89-100)	72 % (IC 95 %: 63-80)	56 % (IC 95 %: 35-75)
GMR (Día 22 a Día 1)	18 (IC 95 %: 13-24)	65 (IC 95 %: 41-103)	4 (IC 95 %: 3,12 - 5,13)	9,58 (IC 95 %: 5,86-16)
Seroconversión o aumento significativo (Día 22)	88 % (IC 95 %: 81-93)	98 % (IC 95 %: 89-100)	43 % (IC 95 %: 34-52)	56 % (IC 95 %: 35-75)

* medida mediante ensayo HI

** Cociente de las medias geométricas de los títulos de HI

En los sujetos de edad avanzada, la proporción de los sujetos seronegativos que lograron seroprotección tras la administración de una dosis de Focetria fue del 56%, mientras que el porcentaje de los sujetos seropositivos que lograron seroprotección fue del 77%. La tasa de seroconversión en los sujetos seropositivos fue del 39%.

Se realizó un ensayo clínico con una vacuna H5N1 combinada con adyuvante MF59C.1 en 486 voluntarios adultos sanos. Se administraron dos dosis de vacuna que contenía H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (7,5 µg de hemaglutinina [HA]/dosis) con adyuvante MF59C.1 con una separación de tres semanas.

La tasa de seroprotección* la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en los adultos medido mediante SRH fueron las siguientes:

Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Tasa de seroprotección	41% (95% CI: 33-49)	86% (95% CI: 79-91)
Tasa de seroconversión	39% (95% CI: 31-47)	85% (95% CI: 79-91)
Factor de seroconversión**	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* medida mediante ensayo SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Cociente de las medias geométricas de los títulos de SRH

La tasa de seroprotección, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en sujetos mayores de 60 años medido mediante SRH fueron las siguientes:

Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Tasa de seroprotección	53% (95% CI: 42-64)	81% (95% CI: 71-89)
Tasa de seroconversión	45% (95% CI: 34-56)	71% (95% CI: 60-81)
Factor de seroconversión**	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

* medida mediante ensayo SRH ≥ 25 mm²

** Cociente de las medias geométricas de los títulos de SRH

Los datos limitados sobre la persistencia de los anticuerpos en los sujetos de edad avanzada vacunadas con las vacunas modelo H5N1 demostraron que hasta un 50% de los sujetos lograron seroprotección a los seis meses.

Reactividad cruzada de variantes altamente patógenas de la cepa A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) en sujetos a partir de 18 años.

Se llevaron a cabo análisis antigénicos para la gripe A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; clade 2.2) con HI, SRH y MN; y para la gripe A/H5N1/Indonesia (clade 2.1), con HI y MN, en sueros extraídos pasadas 3 semanas desde la segunda vacunación (día 43) y 3 semanas tras la vacunación de refuerzo (día 223).

En ambos grupos de edad, las respuestas ante las cepas heterólogas aumentaron en gran medida tras la vacunación de refuerzo con la vacuna modelo, según demuestran todos los métodos de evaluación utilizados.

- Estudios en niños

Se realizó un ensayo clínico con la vacuna H5N1 combinada con adyuvante MF59C.1 en 471 niños de edades comprendidas entre los 6 meses y los 17 años. Se administraron, con una separación de tres semanas, dos dosis de la vacuna que contenía H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) con una dosificación de 7,5 µg de hemaglutinina [HA]/dosis con adyuvante MF59C.1.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en niños de edades de 6-36 meses hallados por el método SRH fueron las siguientes:

Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Tasa de seroprotección	47% (CI: 38-55)	100% (CI: 97-100)
Tasa de seroconversión	44% (CI: 36-53)	98% (CI: 95-100)
Factor de seroconversión	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* Medida mediante ensayo SRH ≥ 25 mm²

** Cociente de los promedios geométricos de los títulos de SRH

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en niños de 3-8 años medido por el método SRH fueron los siguientes:

Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Tasa de seroprotección	54% (CI: 44-65)	100% (CI: 96-100)
Tasa de seroconversión	56% (CI: 45-66)	100% (CI: 96-100)
Factor de seroconversión	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* Medida mediante ensayo SRH ≥ 25 mm²

** Cociente de los promedios geométricos de los títulos de SRH

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** para el anticuerpo anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 en adolescentes de 9-17 años medido por el método SRH fueron los siguientes:

Anticuerpo anti-HA	21 días después de la 1ª dosis	21 días después de la 2ª dosis
Tasa de seroprotección	59% (CI: 48-69)	100% (CI: 96-100)
Tasa de seroconversión	57% (CI: 46-67)	99% (CI: 94-100)
Factor de seroconversión	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* Medida mediante ensayo SRH ≥ 25 mm²

** Cociente de los promedios geométricos de los títulos de SRH

- Estudios de soporte

En dos estudios de búsqueda de dosis, 78 adultos recibieron una vacuna modelo adyuvada (H5N3 o H9N2). Se administraron dos dosis de vacuna con cepa H5N3 (A/Duck/Singapore/97) a 3 dosificaciones diferentes (7,5; 15 y 30 µg HA/dosis) con una separación de tres semanas. Se analizaron muestras de suero frente al H5N3 original y también con varios aislados de H5N1. Las respuestas serológicas obtenidas con el ensayo SRH mostraron que el 100% de los sujetos lograron seroprotección y el 100% se seroconvirtieron después de dos inyecciones de 7,5 µg. Se observó que la vacuna adyuvada también indujo anticuerpos que proporcionaron protección cruzada frente a las cepas H5N1 aisladas en 2003 y 2004, las cuales exhiben cierta deriva antigénica en comparación con las cepas originales.

Se administraron dos dosis de vacuna que contenían la cepa H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) a 4 dosificaciones diferentes (3,75; 7,5; 15 y 30 µg HA/dosis) con una separación de cuatro semanas. Las respuestas serológicas obtenidas con el ensayo de inhibición de hemoaglutinación (Hemagglutination Inhibition, HI) mostraron que el 92% de los sujetos lograron seroprotección y el 75% se seroconvirtieron después de dos inyecciones de 7,5 µg.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos obtenidos con la vacuna modelo (vacuna H5N1 adyuvada con MF59C.1) y con la vacuna estacional que contiene adyuvante MF59C.1 no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de eficacia, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
 Cloruro de potasio
 Potasio dihidrógeno fosfato
 Fosfato de disódico dihidrato
 Cloruro de magnesio hexahidrato
 Cloruro de calcio dihidrato
 Citrato de sodio
 Ácido cítrico
 Tiomersal
 Agua para preparaciones inyectables.

Para el adyuvante, ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

1 año.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

5 ml en vial de 10 dosis (vidrio tipo I) con tapón (caucho de halobutilo). Envases de 10.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Agitar suavemente el vial multidosis siempre que se vaya a cargar una dosis (0,5 ml) de la vacuna a una jeringa. Debe permitirse que la vacuna cargada en la jeringa alcance la temperatura ambiente antes de su administración.

Toda vacuna o material de desecho no utilizado debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 – Siena, Italia.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/385/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

2 de mayo de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2009

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA): <http://www.emea.europa.eu/> así como en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): <http://www.agemed.es/>

Pandemrix®

Suspensión y emulsión para emulsión inyectable

Ficha Técnica

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pandemrix suspensión y emulsión para emulsión inyectable.
Vacuna antigripal pandémica (H1N1) (de virus fraccionados, inactivados, adyuvada)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Después de mezclar, 1 dosis (0,5 ml) contiene:

Virus de la gripe fraccionados, inactivados, que contienen antígeno* equivalente a:

Cepa similar a: A/California/7/2009 (H1N1): (X-179A) 3,75 microgramos**

* propagado en huevos embrionados

** hemaglutinina

Esta vacuna cumple con las recomendaciones de la OMS y la decisión de la UE para la pandemia.

El adyuvante AS03 está compuesto por escualeno (10,69 miligramos), DL- α -tocoferol (11,86 miligramos) y polisorbato 80 (4,86 miligramos)

Una vez mezcladas la suspensión y la emulsión se obtiene una vacuna multidosis en un vial. Ver sección 6.5 para conocer el número de dosis por vial.

Excipientes: la vacuna contiene 5 microgramos de tiomersal

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión y emulsión para emulsión inyectable.
La suspensión es un líquido incoloro ligeramente opalescente.
La emulsión es un líquido homogéneo blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Profilaxis de la gripe en caso de pandemia oficialmente declarada (ver secciones 4.2 y 5.1).

La vacuna antigripal pandémica debe utilizarse de acuerdo con las Recomendaciones Oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Esta vacuna antigripal pandémica se ha autorizado a partir de los datos obtenidos con una versión que contiene el antígeno H5N1 y se ha complementado con los datos obtenidos con una vacuna que contiene el antígeno H1N1. La sección de Datos Clínicos se actualizará conforme se tengan datos adicionales.

En la actualidad, la experiencia clínica en adultos sanos de 18 a 60 años de edad con Pandemrix (H1N1) es muy limitada (ver sección 5.1) y no hay experiencia clínica en sujetos de edad avanzada, niños o adolescentes. La decisión de utilizar Pandemrix (H1N1) en cada grupo de edad definido a continuación deberá tener en cuenta la magnitud de datos clínicos disponibles con una versión de la

vacuna que contiene antígeno H5N1 y las características de la enfermedad de la actual pandemia de gripe.

Las dosis recomendadas se basan en:

- datos disponibles de seguridad e inmunogenicidad tras la administración de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) en los días 0 y 21 a adultos, incluyendo sujetos de edad avanzada y tras la administración de la dosis de adultos y de la mitad de dosis de adultos en los días 0 y 21 a niños de 3 a 9 años de edad.
- datos muy limitados de inmunogenicidad obtenidos tres semanas después de la administración de una única dosis de Pandemrix (H1N1) a adultos sanos de 18 a 60 años de edad.

Ver secciones 4.8 y 5.1.

Posología:

Adultos de 18 a 60 años de edad:

Una dosis de 0,5 ml en la fecha elegida.

Se debe administrar preferentemente una segunda dosis de vacuna. Entre la primera y la segunda dosis debe haber un intervalo de al menos tres semanas. Sin embargo, los datos preliminares de inmunogenicidad obtenidos tres semanas después de la administración de Pandemrix (H1N1) a un número limitado de adultos sanos de 18 a 60 años de edad, sugieren que una única dosis puede ser suficiente en este grupo de edad. Ver sección 5.1.

Sujetos de edad avanzada (mayores de 60 años)

Una dosis de 0,5 ml en la fecha elegida.

Se debe administrar una segunda dosis de vacuna después de un intervalo de al menos tres semanas. Ver sección 5.1.

Niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad

Si la vacunación se considera necesaria, se podrían tener en cuenta las recomendaciones de dosis para adultos. Sin embargo, la elección de la dosis para este grupo de edad debe tener en cuenta los datos disponibles de seguridad e inmunogenicidad en adultos y en niños de 3 a 9 años. Ver secciones 4.8 y 5.1.

Niños de 3 a 9 años de edad

Si la vacunación se considera necesaria, los datos disponibles sugieren que puede ser suficiente la administración de 0,25 ml de vacuna (es decir, la mitad de dosis de adulto) en la fecha elegida y una segunda dosis administrada al menos tres semanas después.

Existen datos muy limitados de seguridad e inmunogenicidad relativos a la administración de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) y relativos a la administración de la mitad de dosis de la misma vacuna (es decir, 1,875 µg de HA y la mitad de la cantidad de adyuvante AS03 en 0,25 ml) en los días 0 y 21 en este grupo de edad. Ver secciones 4.8 y 5.1.

Niños de 6 meses a 3 años de edad

Si la vacunación se considera necesaria, se podrían tener en cuenta las recomendaciones de dosis para niños de 3 a 9 años de edad. Ver secciones 4.8 y 5.1.

Niños menores de 6 meses de edad

Actualmente no se recomienda la vacunación en este grupo de edad.

Para mayor información, ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1.

Se recomienda que los sujetos que reciban una primera dosis de Pandemrix, completen la pauta de vacunación con Pandemrix (ver sección 4.4).

Forma de administración

La inmunización debe llevarse a cabo mediante inyección por vía intramuscular preferentemente en el músculo deltoides o en la cara anterolateral del muslo (dependiendo de la masa muscular).

4.3 Contraindicaciones

Historia de reacción anafiláctica (es decir, potencialmente mortal) a cualquiera de los componentes o trazas residuales (proteína de huevo y de pollo, ovoalbúmina, formaldehído, sulfato de gentamicina y desoxicolato sódico) de esta vacuna. Si la vacunación se considera necesaria, deben estar disponibles de forma inmediata los medios necesarios para la reanimación en caso de necesidad.

Ver sección 4.4 para Advertencias y precauciones especiales de empleo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe tener precaución cuando se administra esta vacuna a personas con hipersensibilidad conocida (distinta de la reacción anafiláctica) al principio activo, a cualquiera de los excipientes, al tiomersal y a residuos (proteínas de huevo y de pollo, ovoalbúmina, formaldehído, sulfato de gentamicina y desoxicolato sódico).

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común en que se produce una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Si la situación de la pandemia lo permite, la inmunización será pospuesta en pacientes con enfermedad febril grave o con infección aguda.

Pandemrix no debe ser administrada bajo ninguna circunstancia por vía intravascular.

No hay datos relativos a la administración de Pandemrix por vía subcutánea. Por lo tanto, el profesional sanitario evaluará los beneficios y riesgos potenciales de administrar la vacuna a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación que pudiera contraindicar la inyección intramuscular, a no ser que el beneficio potencial supere el riesgo de sangrado.

No se dispone de datos acerca de la administración de vacunas adyuvadas con AS03 antes o después de la administración de otros tipos de vacunas antigripales indicadas en caso de pre-pandemia o pandemia.

La respuesta de anticuerpos en pacientes con inmunosupresión endógena o yatrogénica puede ser insuficiente.

Puede que no todos los vacunados obtengan una respuesta inmunitaria adecuada (ver sección 5.1)

La experiencia en niños de 3 a 9 años de edad es muy limitada y no hay experiencia en niños menores de 3 años de edad o en niños y adolescentes de entre 10 y 17 años. Ver secciones 4.2, 4.8 y 5.1.

No hay datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia para apoyar la intercambiabilidad de Pandemrix con otras vacunas pandémicas H1N1.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No hay datos de coadministración de Pandemrix con otras vacunas.

Sin embargo, si se considera la coadministración con otra vacuna, se deben inyectar en extremidades diferentes. Se debe tener en cuenta que las reacciones adversas se pueden intensificar.

La respuesta inmunológica se puede ver disminuida si el paciente está en tratamiento con inmunosupresores.

Tras la vacunación antigripal, es posible obtener resultados falsos positivos en las pruebas serológicas de ELISA para detectar anticuerpos frente al virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1), virus de la hepatitis C, y especialmente, VLTH-1. En estos casos, el método de Western Blot es negativo. Estos resultados falsos positivos transitorios pueden deberse a la producción de IgM en respuesta a la vacuna.

4.6 Embarazo y lactancia

Actualmente no hay datos disponibles relativos al uso de Pandemrix durante el embarazo. Los datos obtenidos en mujeres embarazadas que han sido vacunadas con diferentes vacunas estacionales inactivadas no adyuvadas, no sugieren malformaciones o toxicidad fetal o neonatal.

Los estudios en animales con Pandemrix no indican toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Se puede considerar el uso de Pandemrix durante el embarazo, si fuese necesario, teniendo en cuenta las recomendaciones oficiales.

Pandemrix puede usarse en mujeres en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos de los efectos citados en la sección 4.8 “Reacciones adversas” pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

- Ensayos clínicos

A continuación se citan las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos con la vacuna modelo (para más información sobre las vacunas modelo ver sección 5.1)

Adultos

Los ensayos clínicos han evaluado la incidencia de las reacciones adversas que se listan a continuación en aproximadamente 5.000 sujetos de 18 años de edad en adelante que recibieron formulaciones que contenían la cepa A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) con al menos 3,75 microgramos de HA/AS03.

Las reacciones adversas notificadas se enumeran de acuerdo a las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Muy raras ($< 1/10.000$)

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: linfadenopatía

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea

Poco frecuentes: parestesia, somnolencia, mareos

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: síntomas gastrointestinales (como diarrea, vómitos, dolor abdominal, náuseas)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: equimosis en el lugar de la inyección, aumento de la sudoración

Poco frecuentes: prurito, erupción

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: artralgia, mialgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: induración, hinchazón, dolor y enrojecimiento en el lugar de inyección, fiebre, cansancio

Frecuentes: escalofríos, enfermedad similar a la gripe, reacciones en el lugar de inyección (como calor o prurito)

Poco frecuentes: malestar

Niños de 3 a 9 años de edad

Un ensayo clínico evaluó la reactogenicidad en niños de 3 a 5 y de 6 a 9 años de edad que recibieron una dosis completa o la mitad de dosis de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

La frecuencia de reacciones adversas observada en función de la dosis en los grupos de niños que recibieron una dosis completa de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) fue mayor que la observada en los grupos de niños que recibieron la mitad de la dosis, excepto para el enrojecimiento en el grupo de edad de 6 a 9 años. La frecuencia de las siguientes reacciones adversas en función de la dosis fue la siguiente:

Reacciones adversas	3-5 años		6-9 años	
	Mitad de dosis	Dosis completa	Mitad de dosis	Dosis completa
Induración	9,9%	18,6%	12,0%	12,2%
Dolor	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%
Enrojecimiento	10,9%	19,6%	13,0%	6,1%
Hinchazón	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
Fiebre (>38°C)	2,0%	6,2%	2,0%	10,2%
Fiebre (>39°C)				
- frecuencia por dosis	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- frecuencia por sujeto	3,9%	10,2%	0%	14,3%
Adormecimiento	7,9%	13,4%	ND	ND
Irritabilidad	7,9%	18,6%	ND	ND
Pérdida de apetito	6,9%	16,5%	ND	ND
Escalofríos	1,0%	12,4%	4,0%	14,3%

ND = no disponible

• Vigilancia postcomercialización

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con las vacunas trivalentes interpandémicas a través la Vigilancia postcomercialización:

Poco frecuentes:

Reacciones generalizadas en la piel incluyendo urticaria

Raras:

Neuralgia, convulsiones, trombocitopenia transitoria.

Se han notificado reacciones alérgicas, que en raros casos conducen a shock.

Muy raras:

Vasculitis con afectación renal transitoria.

Trastornos neurológicos, como encefalomiелitis, neuritis y Síndrome de Guillain Barré.

Este medicamento contiene tiomersal (un compuesto organomercurial) como conservante y por tanto, pueden producirse reacciones de sensibilización (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas antigripales, código ATC J07BB02.

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisará regularmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta ficha técnica se actualizará cuando sea necesario.

Esta sección describe la experiencia clínica con las vacunas modelo tras la administración de dos dosis y con Pandemrix (H1N1) tras la administración de una única dosis a adultos sanos de 18 a 60 años de edad.

Las vacunas modelo contienen antígenos diferentes de los virus de la gripe que circulan actualmente. Estos antígenos pueden considerarse como 'nuevos' antígenos y simulan una situación donde la población diana para la vacunación no tiene experiencia inmunológica previa. Los datos obtenidos con las vacunas modelo apoyarán una estrategia de vacunación que podría ser utilizada para la vacuna pandémica: los datos de inmunogenicidad clínica, seguridad y reactogenicidad obtenidos con estas vacunas modelo son importantes para las vacunas pandémicas.

Los ensayos clínicos han evaluado la inmunogenicidad de diferentes formulaciones de vacunas (A/H5N1) adyuvadas y no adyuvadas con AS03 en sujetos de 3 a 9 años, 18 a 60 años y mayores de 60 años tras una pauta de 0, 21 días. Antes de la vacunación la mayoría de estos sujetos no tenían anticuerpos antihemaglutinina (anti-HA) detectables frente a las cepas de H5N1 analizadas.

Respuesta inmune frente a Pandemrix (H1N1) en adultos de 18 a 60 años de edad

En un ensayo clínico que evaluó la inmunogenicidad de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de virus similar a A/California/7/2009 (H1N1) en sujetos sanos de 18 a 60 años de edad, las respuestas de anticuerpos anti-HA fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a virus similar a A/California/7/2009 (H1N1)	
	21 días después de la 1ª dosis	
	Sujetos reclutados totales N=61 [95% IC]	Sujetos seronegativos antes de la vacunación N=40 [95% IC]
Tasa de seroprotección ¹	100% [94,1;100]	100% [91,2;100]
Tasa de seroconversión ²	96,7% [88,7;99,6]	100% [91,2;100]
Factor de seroconversión ³	43,3 [31,8;59,0]	56,7 [39,9;80,5]

¹tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH) $\geq 1:40$;

²tasa de seroconversión: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación y con un título protector tras la vacunación $\geq 1:40$, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

³factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

Adultos de 18 a 60 años de edad

En los ensayos clínicos en los que se ha evaluado la inmunogenicidad de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 μg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 las respuestas de anticuerpos anti-HA fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004				
	Pauta 0, 21 días		Pauta 0, 6 meses		
	21 días después de la 1ª dosis N=925	21 días después de la 2ª dosis N=924	21 días después de la 1ª dosis N=55	7 días después de la 2ª dosis N=47	21 días después de la 2ª dosis N=48
Tasa de seroprotección ¹	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Tasa de seroconversión ²	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Factor de seroconversión ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

¹tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH) $\geq 1:40$;

²tasa de seroconversión: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación y con un título protector tras la vacunación $\geq 1:40$, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

³factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

Después de la administración de dos dosis separadas entre sí 21 días o 6 meses, en el 96% de los sujetos se observó un incremento de 4 veces el título de anticuerpos séricos neutralizantes y el 98-100% tuvieron un título de al menos 1:80.

El seguimiento de 50 sujetos que recibieron dos dosis de vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 μg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) en los días 0 y 21, mostró que en el día 42 el 84% de los sujetos estaban seroprottegidos (título IH $\geq 1:40$), mientras que en el día 180 lo estaban el

54%. A partir del día 0 se observó un incremento de 4 veces el título de anticuerpos séricos neutralizantes, en el día 42 en el 85,7% de sujetos y en el día 180 en el 72%.

Sujetos de edad avanzada (mayores de 60 años)

En otro ensayo clínico, 152 sujetos mayores de 60 años (estratificados por rangos de edad desde los 61 a los 70 años, desde los 71 a los 80 años y mayores de 80 años) recibieron bien una única dosis o bien una dosis doble de vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/194/2004 (H5N1) los días 0 y 21. El día 42 las respuestas de anticuerpos anti-HA fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004 (D42)					
	61 a 70 años		71 a 80 años		mayores de 80 años	
	Dosis única N=91	Dosis doble N=92	Dosis única N=48	Dosis doble N=43	Dosis única N=13	Dosis doble N=10
Tasa de seroprotección ¹	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Tasa de seroconversión ²	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Factor de seroconversión ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

¹tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH) $\geq 1:40$;

²tasa de seroconversión: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación y con un título protector tras la vacunación $\geq 1:40$ tras la vacunación, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

³factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

A pesar de que tras dos administraciones de una dosis única de vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) se alcanzó una respuesta inmunitaria adecuada el día 42, tras dos administraciones de una dosis doble de la vacuna, la respuesta observada fue mayor.

Datos muy limitados en sujetos seronegativos mayores de 80 años (N=5) mostraron que ninguno de estos sujetos alcanzó la seroprotección tras dos administraciones de una dosis única de vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Sin embargo, tras dos administraciones de una dosis doble de la vacuna, la tasa de seroprotección el día 42 fue del 75%.

El día 180, las tasas de seroprotección en sujetos mayores de 60 años fueron del 52,9% en aquellos que recibieron dos dosis únicas y del 69,5% en aquellos que recibieron dos dosis dobles el día 0 y 21.

Además, según el grupo de dosificación, en el 44,8% y el 56,1% de los sujetos se observó un incremento de 4 veces el título de anticuerpos séricos neutralizantes desde el día 0 hasta el día 42 y el 96,6% y 100% de los sujetos tuvieron un título de al menos 1:80 el día 42.

Niños de 3 a 9 años de edad

En otro ensayo clínico, niños de 3 a 5 y de 6 a 9 años de edad recibieron dos dosis completas (0,5 ml) o bien dos dosis de la mitad de dosis (0,25 ml) de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) los días 0 y 21. Las respuestas de anticuerpos anti-HA el día 42 y seis meses después de la segunda dosis fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004							
	3 a 5 años				6 a 9 años			
	Día 42		Día 180		Día 42		Día 180	
	Mitad de dosis N=49	Dosis completa N=44	Mitad de dosis N=50	Dosis completa N=29	Mitad de dosis N=43	Dosis completa N=43	Mitad de dosis N=44	Dosis completa N=41
Tasa de seroprotección ¹	95,9%	100%	56,0 %	82,8%	100%	100%	63,6%	78%
Tasa de seroconversión ²	95,9%	100%	56,0 %	82,8%	100%	100%	61,0%	78%
Factor de seroconversión ³	78,5	191,3	5,9	16	108,1	176,7	6,1	12,3

¹tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH) $\geq 1:40$;

²tasa de seroconversión: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación y con un título protector tras la vacunación $\geq 1:40$, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

³factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

Se desconoce la relevancia clínica del título de inhibición de la hemaglutinación (IH) $\geq 1:40$ en niños.

En el día 42, las respuestas de anticuerpos neutralizantes fueron las siguientes:

Anticuerpos séricos neutralizantes	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004			
	21 días después de la 2ª dosis			
	3 a 5 años		6 a 9 años	
	Mitad de dosis N=47	Dosis completa N=42	Mitad de dosis N=42	Dosis completa N=42
GMT ¹	1.044,4	4.578,3	1.155,1	3.032,5
Tasa de seroconversión ²	95,6%	97,4%	100%	100%
$\geq 1:80$ ³	100%	100%	100%	100%

¹Media geométrica del título

² incremento de 4 veces en el título de anticuerpos séricos neutralizantes

³% de sujetos que alcanzan un título de anticuerpos séricos neutralizantes de al menos 1:80

Respuesta inmunitaria frente a A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

En un ensayo clínico en el que se administraron dos dosis de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 μg de HA derivada de A/Indonesia/05/2005 los días 0 y 21 a 140 sujetos de 18-60 años de edad, las respuestas de anticuerpos anti-HA fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Indonesia/05/2005		
	Día 21 N=140	Día 42 N=140	Día 180 N=138
Tasa de seroprotección ¹	45,7%	96,4%	49,3%
Tasa de seroconversión ²	45,7%	96,4%	48,6%
Factor de seroconversión ³	4,7	95,3	5,2

¹tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH) $\geq 1:40$;

²tasa de seroconversión: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación y con un título protector tras la vacunación $\geq 1:40$, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

³factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

Se observó un incremento de 4 veces el título de anticuerpos séricos neutralizantes en el 79,2% de los sujetos veintiún días después de la administración de la primera dosis, en el 95,8% veintiún días después de la segunda dosis y en el 87,5% seis meses después de la segunda dosis.

En un segundo estudio, 49 sujetos de 18-60 años de edad recibieron dos dosis de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesia/05/2005 los días 0 y 21. En el día 42, la tasa de seroconversión para los anticuerpos anti-HA fue del 98%, todos los sujetos estaban seroprotectados y el factor de seroconversión fue 88,6. Además, todos los sujetos tenían un título de anticuerpos neutralizantes de al menos 1:80.

Reactividad cruzada de la respuesta inmunitaria inducida por la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

Adultos de 18 a 60 años de edad

Tras la administración de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004, las respuestas de anticuerpos anti-HA frente a A/Indonesia/5/2005 fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	A/Indonesia/5/2005		
	Pauta de 0, 21 días	Pauta de 0, 6 meses	
	21 días después de la 2ª dosis N = 924	7 días después de la 2ª dosis N = 47	21 días después de la 2ª dosis N = 48
Tasa de seroprotección ¹	50,2%	74,5%	83,3%
Tasa de seroconversión ²	50,2%	74,5%	83,3%
Factor de seroconversión ³	4,9	12,9	18,5

¹tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH) $\geq 1:40$;

²tasa de seroconversión: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación y con un título protector tras la vacunación $\geq 1:40$, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

³factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

Después de dos dosis, independientemente de la pauta, se alcanzó un incremento de 4 veces el título de anticuerpos séricos neutralizantes frente a A/Indonesia/5/2005 en >90% de los sujetos. Tras la administración de las dos dosis separadas entre sí 6 meses, todos los sujetos tuvieron un título de al menos 1:80.

En un estudio diferente realizado en 50 sujetos, las tasas de seroprotección para los anticuerpos anti-HA 21 días después de la administración de la segunda dosis de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 fueron del 20% frente a la cepa A/Indonesia/5/2005, del 35% frente a la cepa A/Anhui/01/2005 y del 60% de la cepa frente a la A/Turkey/Turkey/1/2005.

Sujetos de edad avanzada (mayores de 60 años)

En 152 sujetos mayores de 60 años las tasas de seroprotección y de seroconversión para los anticuerpos anti-HA frente a A/Indonesia/5/2005 tras la administración de dos dosis de la vacuna

adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004, fueron del 23% y el factor de seroconversión fue 2,7 en el día 42. En los 87 sujetos analizados se alcanzaron títulos de anticuerpos neutralizantes de al menos 1:40 o al menos 1:80, en el 87% y en el 67%, respectivamente.

Niños de 3 a 9 años de edad

En los sujetos de 3 a 5 y de 6 a 9 años de edad que recibieron dos dosis completas o bien dos dosis de la mitad de dosis de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de la cepa A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), las respuestas de anticuerpos anti-HA el día 42 (N=179) y seis meses después de la segunda dosis (N=164) fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Indonesia/5/2005							
	3 a 5 años				6 a 9 años			
	Día 42		Día 180		Día 42		Día 180	
	Mitad de dosis N=49	Dosis completa N=44	Mitad de dosis N=50	Dosis completa N=29	Mitad de dosis N=43	Dosis completa N=43	Mitad de dosis N=44	Dosis completa N=41
Tasa de seroprotección	71,4%	95,5%	6,0%	69,0%	74,4%	79,1%	4,5%	61,0%
Tasa de seroconversión	71,4%	95,5%	6,0%	69,0%	74,4%	79,1%	2,4%	61,0%
Factor de seroconversión	10,7	33,6	1,4	8,5	12,2	18,5	1,2	7,4

¹tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH) $\geq 1:40$;

²tasa de seroconversión: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación y con un título protector tras la vacunación $\geq 1:40$, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

³factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

Además, en el grupo de niños que recibió la mitad de dosis de la vacuna, la tasa de sujetos con un título de anticuerpos neutralizantes por encima de 1:80, permaneció elevada hasta 12 meses después de la primera dosis: en el grupo de 3 a 5 años de edad, del 97,8% en el día 42, del 89,6% a los 6 meses y del 87,2% a los 12 meses, y en el grupo de 6 a 9 años, del 97,6% en el día 42, del 90% a los 6 meses y del 82,9% a los 12 meses.

Una dosis de vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesia/05/2005 administrada después de una o dos dosis de vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004.

En un ensayo clínico, sujetos de 18 a 60 años recibieron una dosis de vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004, o bien derivada de A/Indonesia/05/2005, 6 meses después de haber sido primovacunados con una o dos dosis de vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 el día 0 o los días 0 y 21 respectivamente. Las respuestas anti-HA fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Frente a A/Vietnam 21 días después de la vacunación de refuerzo con A/Vietnam N=46		Frente a A/Indonesia 21 días después de la vacunación de refuerzo con A/Indonesia N=49	
	Después de una dosis en la primovacunación	Después de dos dosis en la primovacunación	Después de una dosis en la primovacunación	Después de dos dosis en la primovacunación
Tasa de seroprotección ¹	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Tasa de seroconversión de la dosis de refuerzo ²	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Factor de refuerzo ³	29,2	11,5	55,3	45,6

¹tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH) $\geq 1:40$;

²tasa de seroconversión de la dosis de refuerzo: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación de refuerzo y con un título protector tras la vacunación $\geq 1:40$, o bien seropositivos antes de la vacunación de refuerzo y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

³factor de refuerzo: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación de refuerzo y la GMT antes de la vacunación de refuerzo.

Con independencia de que 6 meses antes los sujetos se hubieran primovacunado con una o dos dosis de vacuna, las tasas de seroprotección frente a A/Indonesia fueron $>80\%$ después de una dosis de vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 μg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 y las tasas de seroprotección frente a A/Vietnam fueron $>90\%$, después de una dosis de vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 μg de HA derivada de A/Indonesia/05/2005. Todos los sujetos alcanzaron títulos de anticuerpos neutralizantes de al menos 1:80 frente a cada una de las dos cepas, independientemente del tipo de HA contenida en la vacuna y del número de dosis administradas previamente.

En otro ensayo clínico, 39 sujetos de 18-60 años que habían recibido catorce meses antes dos dosis de vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 μg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 los días 0 y 21, recibieron una dosis de vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 μg de HA derivada de A/Indonesia/05/2005. Las tasas de seroprotección frente a A/Indonesia 21 días después de la vacunación de refuerzo fueron del 92% y el día 180 del 69,2%.

Información de estudios no clínicos:

La capacidad para inducir protección frente a las cepas homólogas y heterólogas de la vacuna fue evaluada mediante estudios no clínicos usando modelos de protección en hurones.

En cada experimento, cuatro grupos de seis hurones fueron inmunizados intramuscularmente con una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA derivada de la cepa H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14). En el experimento de exposición a cepas homólogas se ensayaron dosis de 15, 5, 1,7 ó 0,6 microgramos de HA y en el experimento de exposición a cepas heterólogas se ensayaron dosis de 15, 7,5, 3,8 ó 1,75 microgramos de HA. Los grupos control incluían seis hurones inmunizados con el adyuvante solo, con la vacuna sin adyuvante (15 microgramos de HA) o con una solución tampón de fosfato salino. Los hurones fueron vacunados los días 0 y 21 y expuestos por vía intratraqueal a una dosis letal de la cepa H5N1/A/Vietnam/1194/04 o de la cepa heteróloga H5N1/A/Indonesia/5/05 el día 49. De los animales que recibieron la vacuna con adyuvante, el 87% y el 96% quedaron protegidos tras la exposición letal con las cepas homólogas o heterólogas, respectivamente. También se redujo la carga viral del tracto respiratorio superior en los animales vacunados con respecto a los controles, lo que sugiere una reducción del riesgo de la transmisión viral. En el grupo control sin adyuvante, igual que en el grupo control con adyuvante, todos los animales murieron o tuvieron que ser sacrificados ya que estaban moribundos, a los tres o cuatro días tras la exposición.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No aplicable.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos obtenidos con la vacuna modelo que empleaba una cepa vacunal H5N1 no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad aguda y a dosis repetidas, tolerancia local, toxicidad para la reproducción femenina, toxicidad embrio-fetal y postnatal (hasta el final del período de lactancia).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Vial de suspensión:

Polisorbato 80

Octoxinol 10

Tiomersal

Cloruro de sodio (NaCl)

Hidrogenofosfato de disodio (Na_2HPO_4)

Dihidrogenofosfato de potasio (KH_2PO_4)

Cloruro de potasio (KCl)

Cloruro de magnesio (MgCl_2)

Agua para preparaciones inyectables

Vial de emulsión:

Cloruro de sodio (NaCl)

Hidrogenofosfato de disodio (Na_2HPO_4)

Dihidrogenofosfato de potasio (KH_2PO_4)

Cloruro de potasio (KCl)

Agua para preparaciones inyectables

Para adyuvantes, ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Período de validez

2 años.

Una vez mezclada, la vacuna debe ser utilizada en las 24 horas siguientes. Se ha demostrado estabilidad física y química durante su uso en un período de 24 horas a 25 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Contenido de un envase:

- un envase de 50 viales (vidrio tipo I) de 2,5 ml de suspensión con tapón (goma de butilo)

- dos envases de 25 viales (vidrio tipo I) de 2,5 ml de emulsión con tapón (goma de butilo).

El volumen tras la mezcla de 1 vial de suspensión (2,5 ml) con 1 vial de emulsión (2,5 ml) corresponde a 10 dosis de vacuna (5 ml).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Pandemrix está formado por dos envases:

Suspensión: vial multidosis que contiene el antígeno,

Emulsión: vial multidosis que contiene el adyuvante.

Antes de la administración, se deben mezclar los dos componentes.

Instrucciones para la mezcla y administración de la vacuna:

1. Antes de mezclar los dos componentes, la emulsión y suspensión se deben agitar y examinar visualmente para detectar la presencia de cualquier partícula extraña y/o variación del aspecto físico. En el caso de apreciar alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna.
2. La vacuna se mezcla extrayendo el contenido del vial que contiene la emulsión con una jeringa y añadiéndolo en el vial que contiene la suspensión.
3. Después de la adición de la emulsión a la suspensión, se debe agitar bien la mezcla. La vacuna mezclada es una emulsión blanquecina. En el caso de apreciar alguna variación, desechar la vacuna.
4. El volumen del vial de Pandemrix tras la mezcla es de 5 ml. La vacuna se debe administrar de acuerdo con la posología recomendada (ver sección 4.2).
5. Se debe agitar el vial antes de cada administración.
6. Cada una de las dosis de 0,5 ml de vacuna (dosis completa) ó 0,25 ml (mitad de dosis), se debe extraer con una jeringa para inyección y administrar por vía intramuscular. Se debe dejar que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su uso.
7. Después de mezclar, utilizar en 24 horas y no conservar a temperatura superior a 25 °C.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/452/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/05/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.