

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **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.

	<b>Inyección 1</b>	<b>Inyección 2</b>
<b>Niños pequeños (de 6 a 35 meses)</b>	<b>N = 145</b>	<b>N = 138</b>
Locales	47%	46%
Sistémicas	59%	51%
Fiebre $\geq 38$ °C / $\geq 39$ °C / $\geq 40$ °C	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Otras reacciones adversas	54%	49%
<b>Niños (de 3 a 8 años)</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 93</b>
Locales	66%	58%
Sistémicas	32%	33%
Fiebre $\geq 38$ °C / $\geq 39$ °C / $\geq 40$ °C	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Otras reacciones adversas	36%	31%
<b>Adolescentes (de 9 a 17 años)</b>	<b>N = 93</b>	<b>N = 91</b>
Locales	81%	70%
Sistémicas	69%	52%
Fiebre $\geq 38$ °C / $\geq 39$ °C / $\geq 40$ °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 encefalomielitis, 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 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% 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  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

\*\* 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  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

\*\* 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  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

\*\* 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  $\mu\text{g}$  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.

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



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%
<b>Adolescentes (de 9 a 17 años)</b>	<b>N = 93</b>	<b>N = 91</b>
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 encefalomiелitis, 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  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

\*\* 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  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

\*\* 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  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

\*\* 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  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

\*\* 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/>