

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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 una formulación en investigación de Pandemrix (H1N1) que contiene una mayor cantidad de antígeno es muy limitada (ver sección 5.1) y no hay experiencia clínica en pacientes 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 pacientes 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 una formulación en investigación 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 una formulación en investigación 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.

Pacientes de edad avanzada (>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 (proteínas 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 tras la administración de una única dosis de una formulación en investigación de Pandemrix (H1N1) 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 >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 una formulación en investigación de 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 5,25 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 N=62 |
|---------------------------------------|--|
| Tasa de seroprotección ¹ | 98,4% |
| Tasa de seroconversión ² | 98,4% |
| Factor de seroconversión ³ | 41,4 |

¹tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH) ≥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 seroprotectidos (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%.

Pacientes de edad avanzada (>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 | | >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 >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 >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 veintidós días después de la administración de la primera dosis, en el 95,8% veintidós 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.

Pacientes de edad avanzada (>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 (Na₂HPO₄)
Dihidrogenofosfato de potasio (KH₂PO₄)
Cloruro de potasio (KCl)
Cloruro de magnesio (MgCl₂)
Agua para preparaciones inyectables

Vial de emulsión:

Cloruro de sodio (NaCl)
Hidrogenofosfato de disodio (Na₂HPO₄)
Dihidrogenofosfato de potasio (KH₂PO₄)
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 Periodo 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 (10 dosis de 0,25 ml) con tapón (goma de butilo)
- dos envases de 25 viales (vidrio tipo I) de 2,5 ml de emulsión (10 dosis de 0,25 ml) 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, se debe dejar que la emulsión y suspensión alcancen la temperatura ambiente, 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 de Pandemrix (5 ml) una vez mezclada corresponde a 10 dosis de la vacuna.
 5. Se debe agitar el vial antes de cada administración.
 6. Cada una de las dosis de 0,5 ml de vacuna se debe extraer con una jeringa inyectable.
 7. La aguja utilizada para la extracción se debe reemplazar por una aguja adecuada para la inyección por vía intramuscular.
 8. 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 del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.