

**ANEXO I**

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

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Celvapan suspensión inyectable

Vacuna antigripal pandémica (H1N1) (virus completo, desarrollado en células Vero, inactivado)

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Vacuna antigripal de virus completos, inactivados que contiene antígeno de la cepa pandémica\*:

A/California/07/2009 (H1N1)v      7,5 microgramos\*\*  
por dosis de 0,5 ml

\* propagado en células Vero (línea celular continua de origen mamífero)

\*\* expresado en microgramos de hemaglutinina

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

Presentación en envase multidosis. El número de dosis por vial se incluye en la sección 6.5.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Suspensión inyectable.

La vacuna es una suspensión translúcida, opalescente y blanquecina.

## **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 se ha autorizado basándose en los datos obtenidos con una versión que contiene el antígeno H5N1 complementados con los datos obtenidos con la vacuna que contiene el antígeno H1N1. La sección de Datos Clínicos se actualizará según se vayan obteniendo datos adicionales.

De acuerdo con los ensayos clínicos, hay una cantidad limitada de datos de seguridad para Celvapan (H1N1) en adultos y personas de edad avanzada y una cantidad muy limitada de datos de seguridad en niños (ver secciones 4.4 y 4.8).

La decisión de utilizar Celvapan (H1N1) en cada uno de los grupos definidos a continuación debe tener en cuenta la magnitud de datos clínicos disponibles con una versión de la vacuna que contiene el antígeno H5N1 y las características de la enfermedad de la gripe pandémica actual.

Las dosis recomendadas están basadas en los datos disponibles de seguridad e inmunogenicidad de la administración de la vacuna que contiene 7,5 µg de HA derivada de la cepa A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) a los días 0 y 21 en adultos, incluyendo sujetos de edad avanzada.

Ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1.

#### Posología

Adultos y sujetos de edad avanzada

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

Debe administrarse una segunda dosis de la vacuna al menos tres semanas después de la primera dosis.

Niños y adolescentes de 6 meses a 17 años de edad.

No hay datos disponibles en niños ni adolescentes. Sin embargo, si la vacunación se considera necesaria, la experiencia con vacunas similares sugiere que puede ser adecuada la dosis recomendada en adultos.

La dosis utilizada debe tener en cuenta la amplitud de datos clínicos disponibles y las características de la enfermedad de la gripe pandémica actual.

Niños menores de 6 meses

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

Para mayor información, ver secciones 4.8 y 5.1.

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

#### Forma de administración

La inmunización debe llevarse a cabo mediante inyección intramuscular preferentemente en el músculo deltoides o en la cara anterolateral del muslo, en función de la masa muscular.

### **4.3 Contraindicaciones**

Antecedentes de reacción anafiláctica (es decir, potencialmente mortal) a alguno de los componentes de esta vacuna o a trazas residuales (p. ej., formaldehído, benzonasa, sacarosa). Si la vacunación se considera necesaria, deben estar disponibles de forma inmediata medios 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**

Esta vacuna se debe administrar con precaución a personas con una hipersensibilidad conocida (distinta de la reacción anafiláctica) al principio activo, a alguno de los excipientes o a trazas residuales, como formaldehído, benzonasa o sacarosa.

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, tras la vacunación con Celvapan (ver sección 4.8). Tales reacciones se han producido tanto en pacientes con antecedentes de alergias múltiples como en pacientes sin ninguna alergia conocida.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar 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 deberá ser pospuesta en pacientes con enfermedad febril grave o infección aguda.

Celvapan no debe administrarse bajo ninguna circunstancia por vía intravenosa.

No existen datos sobre la administración por vía subcutánea de Celvapan. Por lo tanto, los profesionales sanitarios evaluarán los beneficios y riesgos potenciales de la administración de la vacuna en individuos con trombocitopenia o con cualquier trastorno hemorrágico que pudiera contraindicar la inyección intramuscular, a menos que los posibles beneficios compensen el riesgo de hemorragias.

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

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

No hay datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que apoyen el intercambio de Celvapan con otras vacunas pandémicas H1N1.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No existen datos sobre la coadministración de Celvapan con otras vacunas. Sin embargo, si está indicada la co-administración con otra vacuna, la inmunización debe efectuarse en extremidades diferentes. Se debe tener en cuenta que las reacciones adversas pueden intensificarse.

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

Después de la vacunación con vacunas antigripales, se pueden obtener resultados falsos positivos en ensayos serológicos que utilizan el método ELISA para detectar anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1), virus de la hepatitis C y, especialmente, HTLV-1. En estos casos, el método Western Blot es negativo. Estos resultados falsos positivos transitorios se pueden deber a la producción de IgM como respuesta a la vacuna.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

Actualmente no hay datos disponibles relativos al uso de Celvapan durante el embarazo. Los datos procedentes de mujeres embarazadas que han sido vacunadas con diferentes vacunas estacionales sin adyuvantes e inactivadas no sugieren malformaciones ni toxicidad fetal o neonatal.

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

Se puede considerar el uso de Celvapan durante el embarazo si se piensa que es necesario, teniendo en cuenta las recomendaciones oficiales.

Celvapan puede utilizarse durante la lactancia.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

- Ensayos clínicos con la vacuna modelo H5N1

En ensayos clínicos con la vacuna modelo que utilizaba una cepa de la vacuna H5N1 (ver sección 5.1) en 3.576 sujetos (3.116 entre 18 y 59 años y 460 de 60 años y mayores), el investigador consideró las siguientes reacciones adversas como posiblemente relacionadas con la administración de la vacuna. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves, de corta duración y cualitativamente similares a

las producidas por las vacunas antigripales. Con la segunda dosis de la vacuna aparecieron un menor número de reacciones adversas en comparación con la primera dosis. La reacción adversa más frecuente fue dolor en el lugar de la inyección, normalmente leve.

Las reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos con la vacuna modelo se describen a continuación (ver sección 5.1 para mayor información sobre las vacunas modelo).

Las reacciones adversas se listan de acuerdo con 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 ( $< 1/10.000$ )

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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

#### Infecciones e infestaciones

Frecuentes: nasofaringitis

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: linfadenopatía

#### Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: insomnio, inquietud

#### Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea, mareos

Poco frecuentes: somnolencia, disestesia, parestesia

#### Trastornos oculares

Poco frecuentes: conjuntivitis

#### Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: vértigo

Poco frecuentes: pérdida repentina de la audición

Raras: dolor de oídos

#### Trastornos vasculares

Poco frecuentes: hipotensión

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: dolor faringolaríngeo

Poco frecuentes: disnea, tos, rinorrea, congestión nasal, sequedad de garganta

#### Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: síntomas gastrointestinales (como náuseas, vómitos, diarrea y dolor de la parte superior abdominal)

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: hiperhidrosis

Poco frecuentes: erupciones cutáneas, prurito, urticaria

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: artralgia, mialgia

### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: dolor en el lugar de la inyección

Frecuentes: fiebre, escalofríos, fatiga, malestar general, induración, eritema, inflamación y hemorragia en el lugar de la inyección

Poco frecuentes: irritación en el lugar de la inyección

Raras: entumecimiento del brazo vacunado

- Ensayos clínicos con Celvapan (H1N1)

Los datos limitados preliminares de seguridad de los ensayos clínicos después de la administración de la primera y segunda dosis en adultos mayores de 18 años (N=408) y después de la primera dosis en niños de 9 a 17 años de edad (N=101), de 3 a 8 años de edad (N=24) y de 6 a 35 meses de edad (N=21) que investigan dos dosis diferentes (3,75 µg ó 7,5 µg) de Celvapan H1N1v sugieren que el perfil de seguridad es comparable al notificado para las vacunas de la gripe que contienen la cepa H5N1.

- Vigilancia postcomercialización

#### *Celvapan H1N1*

Se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante la experiencia postcomercialización en adultos y niños a los que se ha administrado Celvapan H1N1.

Se desconoce la frecuencia de estas reacciones adversas.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacción anafiláctica\*, hipersensibilidad\*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Angioedema

\*Estas reacciones se han caracterizado por aparición de dificultad respiratoria, hipotensión, taquicardia, taquipnea, cianosis, pirexia, rubefacción, angioedema y urticaria

#### *Vacunas interpandémicas trivalentes*

Las siguientes reacciones adversas graves se han notificado a partir de la vigilancia postcomercialización con vacunas interpandémicas trivalentes producidas en huevos embrionados:

#### Poco frecuentes:

Reacciones cutáneas generalizadas

#### Raras:

Neuralgia, parestesia, convulsiones, trombocitopenia transitoria.

Se han notificado reacciones alérgicas, que en raras ocasiones han conducido a shock.

#### Muy raras:

Vasculitis con afectación renal transitoria.

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: Vacunas antigripales, código ATC J07BB01

Este medicamento se ha autorizado en “Circunstancias excepcionales”. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisará regularmente toda la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

Esta sección describe la experiencia clínica con la vacuna modelo que utiliza una cepa de la vacuna H5N1 después de la administración de dos dosis.

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 la vacuna modelo respaldarán una estrategia de vacunación que es probable que se utilice para la vacuna pandémica: los datos de inmunogenicidad clínica, seguridad y reactogenicidad obtenidos con las vacunas modelo son relevantes para las vacunas pandémicas.

#### Respuesta inmunitaria frente a A/Vietnam/1203/2004

La inmunogenicidad de la vacuna sin adyuvante derivada de HA que contiene 7,5 µg de la cepa A/Vietnam/1203/2004 se ha evaluado en dos ensayos clínicos realizados en adultos de 18 a 59 años (N=312) y en sujetos de 60 años y mayores (N=272) siguiendo una pauta de 0, 21 días.

Tras la primera vacunación, la tasa de seroprotección, la tasa de seroconversión y el factor de seroconversión para los anticuerpos anti-HA medido mediante hemólisis radial simple (SRH) en adultos de 18 a 59 años y en sujetos de 60 años y mayores fueron:

Ensayo SRH	18 – 59 años		60 años y mayores	
	21 días después		21 días después	
	1ª dosis	2ª dosis	1ª dosis	2ª dosis
Tasa de seroprotección*	55,5%	65,4%	57,9%	67,7%
Tasa de seroconversión**	51,3%	62,1%	52,4%	62,4%
Factor de seroconversión***	3,7	4,8	3,6	4,6

\* área de SRH  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

\*\* área de SRH  $\geq 25$  mm<sup>2</sup> si la muestra inicial es negativa o incremento del 50% en área de SRH si la muestra inicial  $> 4$  mm<sup>2</sup>

\*\*\* incremento de la media geométrica

Tras la primera vacunación, la tasa de sujetos con títulos de anticuerpos neutralizantes  $\geq 20$ , la tasa de seroconversión y el factor de seroconversión medido mediante ensayo de microneutralización (MN) en adultos de 18 a 59 años y en sujetos de 60 años y mayores fueron:

Ensayo de microneutralización	18 – 59 años		60 años y mayores	
	21 días después		21 días después	
	1ª dosis	2ª dosis	1ª dosis	2ª dosis
Tasa de seroneutralización*	49,4%	73,0%	54,4%	74,1%
Tasa de seroconversión**	39,1%	61,9%	14,3%	26,7%
Factor de seroconversión***	3,4	4,7	2,1	2,8

\* título MN  $\geq 20$

\*\* incremento  $\geq 4$  en título MN

\*\*\* incremento de la media geométrica

### Respuesta inmunitaria cruzada frente a cepas H5N1 y relacionadas

En el ensayo en fase 3 en adultos (N=265) y sujetos de edad avanzada (N=270) tras la vacunación con la vacuna de la cepa A/Vietnam/1203/2004, la tasa de sujetos con anticuerpos de neutralización cruzada medidos mediante MN (título  $\geq 20$ ) fue la siguiente:

Analizado frente a	18 – 59 años		60 años y mayores	
	Día 42 <sup>a</sup>	Día 180	Día 42 <sup>a</sup>	Día 180
Tasa de seroneutralización*	35,1%	14,4%	54,8%	28,0%

\* título MN  $\geq 20$

<sup>a</sup> 21 días después de la 2<sup>a</sup> dosis

En un ensayo para determinar la dosis realizado en adultos entre 18 y 45 años que investigaba diversos niveles de dosis de formulaciones con y sin adyuvante de la vacuna de la cepa A/Vietnam/1203/2004, las tasas de sujetos con títulos de anticuerpos neutralizantes  $\geq 20$ , las tasas de seroconversión y el factor de seroconversión para los anticuerpos de neutralización cruzada medidos mediante MN en sujetos que recibieron la formulación sin adyuvante de 7,5  $\mu\text{g}$  (N=42) fueron los siguientes:

Analizado frente a	Cepa A/Indonesia/05/2005	
	Día 42 <sup>a</sup>	Día 180
Tasa de seroneutralización*	45,2%	33,3%
Tasa de seroconversión**	31,0%	21,4%
Factor de seroconversión***	3,2	2,5

\* título MN  $\geq 20$

\*\* incremento  $\geq 4$  en título MN

\*\*\* incremento de la media geométrica

<sup>a</sup> 21 días después de la 2<sup>a</sup> dosis

### Persistencia de anticuerpos y vacunación de refuerzo con cepas de vacuna homólogas y heterólogas

La persistencia de anticuerpos después de la vacunación con la vacuna sin adyuvante derivada de HA que contiene 7,5  $\mu\text{g}$  de A/Vietnam/1203/2004 se ha evaluado en dos ensayos clínicos realizados en adultos de 18 a 59 años (N=285) y en un ensayo clínico en sujetos de 60 años y mayores (N=258) durante un máximo de 6 meses después de la primera vacunación. Los resultados indican una disminución general de los niveles de anticuerpos a lo largo del tiempo. Aún no hay datos disponibles a los 12 y a los 24 meses.

Seroprotección*/	18 – 59 años		60 años y mayores	
	Ensayo SRH	Ensayo MN	Ensayo SRH	Ensayo MN
Tasa de seroneutralización**	28,1%	37,9%	26,7%	40,5%

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

\*\* título MN  $\geq 20$

Hasta la fecha, en el ensayo en fase 3 se ha administrado una vacunación de recuerdo con cepas de vacuna homólogas y heterólogas 6 meses después de la primera vacunación con dos dosis de vacuna de la cepa A/Vietnam/1203/2004. Se investigaron dos dosificaciones (3,75  $\mu\text{g}$  y 7,5  $\mu\text{g}$ ) de la vacuna de la cepa A/Vietnam/1203/2004 y de la cepa A/Indonesia/05/2005 para la vacunación de refuerzo.

Después de 21 días de la vacunación de refuerzo con la dosis de 7,5  $\mu\text{g}$  de la vacuna de la cepa A/Vietnam, se observaron títulos de seroprotección determinados mediante el ensayo SRH frente a la cepa de la vacuna homóloga (A/Vietnam/1203/2004) en un 65,5% de los sujetos entre 18 y 59 años y en un 59,4% de los sujetos de 60 años y mayores. Veintiún días después de una vacunación de refuerzo con la dosis de 7,5  $\mu\text{g}$  de la vacuna de la cepa A/Indonesia/05/2005

se obtuvo una respuesta de reacción cruzada frente a la cepa A/Vietnam en un 69,0% de los sujetos entre 18 y 59 años y en un 40,6% de los sujetos de 60 años y mayores.

Las respuestas de anticuerpos medidas mediante MN 21 días después de la vacunación de refuerzo fueron, en general, ligeramente superiores con la vacuna de las cepas A/Indonesia/05/2005 que con las cepas A/Vietnam/1203/2004. Las tasas de seroneutralización (título MN  $\geq$  20) 21 días después de la vacunación de refuerzo con una dosis de 7,5  $\mu$ g de las vacunas A/Vietnam y A/Indonesia, probadas frente a las cepas homólogas y heterólogas, fueron las siguientes:

Refuerzo a los 6 meses	18 – 59 años		60 años y mayores	
	Vacunación con 7,5 $\mu$ g de la cepa A/Vietnam			
Analizado frente a	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
Tasa de seroneutralización*	86,2%	65,5%	64,5%	54,8%
	Vacunación con 7,5 $\mu$ g de la cepa A/Indonesia			
Tasa de seroneutralización*	86,2%	93,1%	65,6%	71,9%

\* Título MN  $\geq$  1:20

En otro ensayo se investigó una vacunación de refuerzo con 7,5  $\mu$ g de la cepa de la vacuna heteróloga A/Indonesia/05/2005 administrada entre 12 y 15 meses después de la pauta inicial de 2 dosis con varias formulaciones con y sin adyuvante de la vacuna de la cepa A/Vietnam/1203/2004 en sujetos entre 18 y 45 años. Las tasas de seroprotección en sujetos que recibieron 7,5  $\mu$ g de la formulación sin adyuvante en la primera vacunación (N=12) medidas mediante SRH 21 días después de la vacunación de refuerzo fueron del 66,7% y 83,3%, y el 100% y 91,7% de los pacientes tuvieron títulos de anticuerpos neutralizantes  $\geq$  20 cuando se probaron frente a las cepas homólogas A/Indonesia y las cepas heterólogas A/Vietnam respectivamente.

No se han obtenido datos clínicos en sujetos menores de 18 años.

#### Información procedente de estudios no clínicos

Baxter ha producido una vacuna candidata A/H1N1 inactivada de virus completo de tipo salvaje basada en la cepa del virus de la gripe A/California/07/2009 H1N1 en una escala de fermentación de 100 L de acuerdo a las NCF.

En un ensayo de dosis-respuesta en ratones se ha evaluado la inmunogenicidad de esta vacuna candidata pandémica A/H1N1, producida según el proceso de NCF final a gran escala establecido previamente para vacunas candidatas H5N1. Grupos de diez ratones CD1 hembras fueron inmunizados dos veces, con un intervalo de tres semanas, con una de las seis dosis de vacuna candidata pandémica A/H1N1 (de entre 3,75  $\mu$ g y 0,0012  $\mu$ g de hemaglutinina) mediante administración por vía subcutánea. La vacuna candidata pandémica A/H1N1 demostró ser inmunogénica en ratones cuando se utilizó el ensayo de inhibición de la hemaglutinación, induciendo títulos de hasta 160 tres semanas después de la primera inmunización y de hasta 5.120 tres semanas después de la segunda dosis. Se observó una clara respuesta a la dosis tras una sola inmunización y el título de anticuerpos anti-H1N1 aumentó tras la administración de una segunda dosis tres semanas después. La dosis eficaz 50% (es decir, la dosis que induce un título HIA de, al menos, 1:40 en la mitad de los ratones inmunizados) resultó ser de 300 ng para una sola inmunización y de 7 ng para los sueros recogidos tres semanas después de la segunda inmunización.

Se ha realizado una evaluación no clínica de la eficacia protectora de la vacuna modelo que utiliza una cepa de la vacuna H5N1 frente a la morbilidad y la mortalidad inducidas por la infección con dosis letales del virus altamente patógeno de la gripe aviar H5N1 en un modelo de desafío con hurones. Se han realizado dos estudios utilizando la vacuna H5N1 A/Vietnam/1203/2004 o la A/Indonesia/05/2005.

En un estudio, dieciséis hurones se repartieron en dos grupos que o fueron vacunados los días 0 y 21 con 7,5  $\mu$ g de la vacuna A/Vietnam/1203/2004 o se simuló la vacunación. Todos los hurones fueron expuestos intranasalmente el día 35 a una dosis alta de una cepa muy virulenta del virus H5N1,

la A/Vietnam/1203/2004, y controlados durante 14 días. Los hurones vacunados con la dosis de 7,5 µg de la vacuna A/Vietnam/1203/2004 mostraron una tasa alta de seroconversión. La vacuna A/Vietnam/1203/2004 proporcionó protección frente a exposiciones homólogas como se demuestra por la tasa total de supervivencia, la reducida pérdida de peso, un incremento menos pronunciado y más breve de la temperatura, una reducción menos marcada en los recuentos de linfocitos y la reducción de la inflamación y la necrosis del cerebro y el bulbo olfativo en el grupo de animales vacunados comparado con los animales del grupo control. Todos los animales del grupo control murieron por la infección.

En un segundo estudio, se distribuyeron sesenta y seis hurones en 6 grupos de 11 que o fueron inmunizados los días 0 y 21 con 3,75 µg ó 7,5 µg de la vacuna Indonesia o se simuló la vacunación. Todos los hurones fueron expuestos intranasalmente el día 35 a una dosis alta del virus H5N1 familia 2 A/Indonesia/05/2005 o el virus H5N1 familia 1 A/Vietnam/1203/2004 y supervisados durante 14 días. La vacuna A/Indonesia/05/2005 demostró ser eficaz con un 100% de supervivencia, menor incidencia de fiebre, menor pérdida de peso, menor carga viral y menos cambios hematológicos (leucopenia y linfopenia) en los grupos vacunados tras la exposición homóloga. De forma similar, la vacuna A/Indonesia/05/2005 fue eficaz frente a la exposición heteróloga, mostrando una supervivencia dependiente de la dosis de la vacuna en los grupos vacunados en comparación con el grupo de control. De forma similar a lo que ocurría con la exposición homóloga, la vacunación frente a una exposición heteróloga reducía la carga viral y los cambios hematológicos (leucopenia) asociados con la infección por la cepa de gripe aviar altamente patógena.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

No procede.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En los datos no clínicos de toxicidad a dosis repetidas en ratas obtenidos con la vacuna pandémica que utiliza una cepa de la vacuna H5N1 se observaron alteraciones de las enzimas hepáticas y de los niveles de calcio. Estas alteraciones de la función hepática no han sido observadas hasta la fecha en los ensayos clínicos en humanos. Las alteraciones del metabolismo del calcio no se han estudiado en los ensayos clínicos en humanos.

Los estudios de toxicidad para la reproducción realizados en animales no muestran efectos perjudiciales con respecto a la fertilidad de las hembras, toxicidad embrio-fetal y pre y post-natal.

# **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

## **6.1 Lista de excipientes**

Trometamol  
Cloruro de sodio  
Agua para preparaciones inyectables  
Polisorbato 80

## **6.2 Incompatibilidades**

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

## **6.3 Periodo de validez**

1 año.

El producto se debe utilizar inmediatamente después de abrirlo por primera vez. Sin embargo, su estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 3 horas a temperatura ambiente.

#### **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**

Cada envase contiene 20 viales multidosis (vidrio tipo I) y cada uno de estos viales multidosis contiene 5 ml de suspensión (10 dosis de 0,5 ml) con un tapón (caucho de bromobutilo).

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Se debe dejar que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su uso. Agitar antes de usar.

Cada dosis de vacuna de 0,5 ml debe extraerse del vial con una jeringa para su posterior inyección.

La eliminación de la vacuna no utilizada y de todos los materiales que hayan estado en contacto con ella, se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Baxter AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Viena  
Austria

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/08/506/001

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

04/03/2009

### **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.emea.europa.eu/> así como en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): <http://www.agemed.es/>.