

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AFLUNOV suspensión inyectable en jeringa precargada.

Vacuna contra la gripe zoonótica (H5N1) (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/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (NIBRG-23) (clado 2.2.1) 7,5 microgramos** por dosis de 0,5 ml

* multiplicado en huevos de gallina fertilizados de gallineros sanos

** expresado en microgramos de hemaglutinina.

Adyuvante MF59C.1 compuesto por:

escualeno	9,75 mg por 0,5 ml
polisorbato 80	1,175 mg por 0,5 ml
trioleato de sorbitán	1,175 mg por 0,5 ml
citrate de sodio	0,66 mg por 0,5 ml
ácido cítrico	0,04 mg por 0,5 ml

Excipientes con efecto conocido

La vacuna contiene 1,899 miligramos de sodio y 0,081 miligramos de potasio por dosis de 0,5 ml.

AFLUNOV puede contener residuos de huevos y proteína de pollo, ovoalbúmina, kanamicina, sulfato de neomicina, formaldehído, hidrocortisona y bromuro de cetiltrimetilamonio, que se emplean durante el proceso de fabricación (ver sección 4.3).

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

Inmunización activa frente a los virus A de la gripe del subtipo H5N1.

Esta indicación se sustenta en los datos de inmunogenicidad obtenidos en individuos sanos mayores de 18 años tras la administración de dos dosis de la vacuna que contenía una cepa similar a A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (ver las secciones 4.4 y 5.1).

AFLUNOV debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos y personas de edad avanzada (a partir de 18 años de edad):

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

Una segunda dosis de la vacuna debe administrarse tras un intervalo de, al menos, tres semanas.

AFLUNOV se ha evaluado en adultos sanos (de 18 a 60 años) y personas sanas de edad avanzada (mayores de 60 años) tras una pauta de primovacación de 1, 22 días y una dosis de refuerzo (ver secciones 4.8 y 5.1).

Los datos disponibles en personas mayores de 70 años son limitados (ver sección 5.1).

En caso de declararse una pandemia oficial de gripe debida al virus A/H5N1, se podría administrar una única dosis de AFLUNOV a los individuos vacunados anteriormente con una o dos dosis de AFLUNOV con antígeno de la hemaglutinina (HA) derivado de un clado diferente del mismo subtipo que la cepa vírica responsable de la pandemia en lugar de las dos dosis recomendadas en individuos que no han sido vacunados previamente (ver sección 5.1).

Población pediátrica

No se ha establecido aún la seguridad y la eficacia de AFLUNOV en menores de 18 años de edad.

Los datos actualmente disponibles en niños de 6 meses a 18 años se describen en la sección 5.1, pero no se pueden realizar recomendaciones posológicas.

No se dispone de datos en niños menores de 6 meses.

Forma de administración

La inmunización debe llevarse a cabo mediante inyección intramuscular en el músculo deltoides.

4.3 Contraindicaciones

Antecedentes de reacción anafiláctica (es decir, potencialmente mortal) a alguno de los componentes o residuos traza (proteínas de huevo y pollo, ovoalbúmina, kanamicina, sulfato de neomicina, formaldehído, hidrocortisona y bromuro de cetiltrimetilamonio) de esta vacuna.

No obstante, en caso de pandemia causada por la cepa incluida en esta vacuna, puede ser apropiado administrar esta vacuna a individuos con antecedentes de reacción anafiláctica como se ha mencionado anteriormente, a condición de que se disponga de un equipo de reanimación de forma inmediata en caso necesario.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del fármaco administrado deben anotarse claramente.

Se precisa precaución al administrar esta vacuna a individuos con hipersensibilidad conocida al principio activo, alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 y residuos (huevo y proteína de pollo, ovoalbúmina, kanamicina, sulfato de neomicina, formaldehído, hidrocortisona y bromuro de cetiltrimetilamonio).

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.

La inmunización debe ser pospuesta en pacientes con enfermedad febril hasta que la fiebre desaparezca.

La vacuna no debe ser administrada bajo ninguna circunstancia por vía intravascular ni intradérmica.

No existen datos sobre el uso de AFLUNOV administrado por vía subcutánea. Por ello, los profesionales sanitarios han de valorar los beneficios y los posibles riesgos de la administración de la

vacuna en individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno hemorrágico que pudieran constituir una contraindicación para la inyección intramuscular, salvo que el beneficio potencial sea mayor que el riesgo de hemorragias.

Protección frente a la gripe

No existe un marcador inmunitario de protección establecido para la gripe A (H5N1).

Sobre la base de las respuestas inmunitarias humorales a la cepa de la vacuna A/turkey/Turkey/1/2005 después de dos dosis de AFLUNOV, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los sujetos vacunados. Además, las respuestas de anticuerpos en pacientes con inmunosupresión endógena o iatrogénica pueden ser insuficientes para proporcionar protección.

Se ha observado cierto grado de respuesta inmunitaria de reactividad cruzada frente a virus H5N1 de clados diferentes a los de la cepa vacunal. Sin embargo, se desconoce el grado de protección que se puede obtener frente a las cepas H5N1 de otros clados (ver sección 5.1).

Dado que se recomienda la administración de una segunda dosis, se debe tener en cuenta que no existen datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que apoyen el intercambio de AFLUNOV con otras vacunas monovalentes H5N1.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir un síncope (pérdida de conocimiento) como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos tónico-clónicos en extremidades. Es importante que se establezcan procedimientos para evitar lesiones causadas por las pérdidas de conocimiento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La coadministración de AFLUNOV con vacunas no adyuvadas contra la gripe estacional es posible, y la inmunización debería hacerse en extremidades diferentes.

No existen datos sobre la coadministración de AFLUNOV con otras vacunas distintas de las vacunas no adyuvadas contra la gripe estacional.

Si se considera la coadministración con otra vacuna, la inmunización debería hacerse en extremidades diferentes. Se debería tener en cuenta que las reacciones adversas se pueden intensificar.

La respuesta inmunitaria puede estar disminuida en individuos sometidos a un tratamiento inmunosupresor.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se obtuvieron datos limitados de mujeres que concibieron a lo largo de los ensayos clínicos con AFLUNOV o vacunas pandémicas similares H1N1v adyuvadas con MF59C.1.

No obstante, se calcula que durante la pandemia de H1N1 de 2009 más de 90.000 mujeres fueron vacunadas durante el embarazo con Focetria (una vacuna H1N1 pandémica similar a AFLUNOV), la cual contiene la misma cantidad de adyuvante MF59C.1 que AFLUNOV. Las reacciones adversas poscomercialización notificadas de manera espontánea y un estudio de intervención no sugieren la existencia de efectos perjudiciales directos o indirectos de Focetria en el embarazo.

Además, dos estudios grandes observacionales diseñados para evaluar la seguridad de la exposición a Focetria durante el embarazo no mostraron un aumento de las tasas de diabetes gestacional, preeclampsia, abortos, muerte fetal, bajo peso al nacer, prematuridad, muerte neonatal ni malformaciones congénitas entre las casi 10.000 mujeres embarazadas vacunadas y sus hijos en comparación con los controles no vacunados.

Dado que no cabe esperar la administración de AFLUNOV en situación de emergencia, se recomienda postergar su aplicación durante el embarazo como medida de precaución.

Los profesionales sanitarios han de sopesar los beneficios y los posibles riesgos asociados a la administración de la vacuna a mujeres embarazadas teniendo en cuenta las recomendaciones oficiales.

Lactancia

No se dispone de datos sobre el uso de AFLUNOV durante la lactancia. Se deben considerar los posibles beneficios para la madre y los posibles riesgos para el lactante antes de proceder a administrar AFLUNOV durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos relativos a la fertilidad humana. En un estudio realizado en conejos, no se observó toxicidad de AFLUNOV para la reproducción ni el desarrollo fetal (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se evaluó la incidencia de reacciones adversas en siete ensayos clínicos con individuos sanos en los que participaron más de 4.300 adultos y personas de edad avanzada vacunados con AFLUNOV (al menos, 7,5 µg HA, adyuvada). De ellos, 3.872 individuos que tenían entre 18 y 60 años, 365 entre 61 y 70 años y 89 eran mayores de 70 años. El perfil de seguridad en todos los estudios clínicos que utilizaron AFLUNOV con la cepa A/turkey/Turkey/1/2005 o A/Vietnam/1194/2004 fue comparable.

De acuerdo con los datos observados en el ensayo en cuanto a las reacciones por solicitud activa, se apreció una tendencia general hacia la disminución de las notificaciones de reacciones locales tras la administración de la segunda dosis en comparación con la dosis inicial. Independientemente de la dosis administrada, prácticamente todas las reacciones sistémicas se notificaron el mismo día de la vacunación (día 1) o durante los tres días siguientes.

Los datos de seguridad de una dosis de refuerzo de AFLUNOV se limitan a tres ensayos (V87P1, V87P2 y V87P1E1) que incluyeron 116 adultos (18-60 años) y 56 personas de edad avanzada (≥ 61 años). No se notificó un aumento en las reacciones cuando se administró una dosis de refuerzo al cabo de 6 a 18 meses después de la administración de las dosis iniciales. Se notificó un ligero aumento en las reacciones en adultos cuando se administró una dosis de refuerzo 18 meses después de la administración de las dosis iniciales. En personas de edad avanzada, las reacciones notificadas aumentaron con la tercera dosis de refuerzo solamente cuando se realizó una comparación con la segunda dosis.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas después de cualquier dosis de la vacuna (es decir 1^a, 2^a o de refuerzo) fueron semejantes y se indican de acuerdo con la siguiente convención MedDRA de frecuencia y sistema de clasificación de órganos:

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 ($< 1/10.000$).

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 to < 1/10)	Raras (≥ 1/10.000 to < 1/1.000)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sudoración	
Trastornos óseos, musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	Artralgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación 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, Escalofríos	Equimosis en el lugar de la inyección, Fiebre	Reacción anafiláctica

La mayoría de estas reacciones adversas generalmente desaparecen al cabo de 1 o 2 días sin necesidad de tratamiento.

Ensayos clínicos en poblaciones especiales

Las reacciones adversas en poblaciones especiales han sido evaluadas en dos ensayos clínicos, V87_25 y V87_26, con sujetos adultos (18-60 años) y de edad avanzada (≥ 61 años) que estaban sanos o presentaban enfermedades subyacentes o enfermedades inmunodepresoras.

	Estudio V87_25				Estudio V87_26			
	Con enfermedades		Sano		Inmunodeprimido		Sano	
	Adultos (20-60 años)*	Ancianos (61-84 años)*	Adultos (19-60 años)*	Ancianos (61-79 años)*	Adultos (20-60 años)*	Ancianos (61-84 años)*	Adultos (18-59 años)*	Ancianos (61-91 años)*
N.º de sujetos	N=145	N=149	N=59	N=58	N=147	N=148	N=58	N=62

* rango de edad real de la población inscrita

En los estudios V87_25 y V87_26, la seguridad de AFLUNOV en los sujetos adultos y de edad avanzada sanos concordaba con los datos de seguridad existentes de ensayos clínicos anteriores. Sin embargo, en los sujetos inmunodeprimidos de 18 a 60 años de edad, se notificaron unas tasas ligeramente más altas de náuseas (13,0%). Además, se notificaron unas tasas más altas de artralgia (de hasta 23,3%) tanto en los sujetos adultos y de edad avanzada inmunodeprimidos como en los que presentaban afecciones médicas subyacentes.

Las siguientes reacciones adversas declaradas se recogieron adicionalmente en los estudios V87_25 y V87_26 y se notificaron con las siguientes frecuencias en los sujetos que recibieron AFLUNOV, independientemente de su edad o estado de salud: diarrea (hasta el 11,9%), pérdida del apetito (hasta el 10,9%) y vómitos (hasta el 1,7%). En ambos estudios, los sujetos con afecciones inmunodepresoras

o médicas subyacentes comunicaron mayores frecuencias de diarrea, pérdida del apetito y vómitos en comparación con los sujetos sanos (independientemente de la edad).

Experiencia poscomercialización.

No se dispone aún de datos poscomercialización de AFLUNOV.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han descrito las siguientes reacciones adversas poscomercialización con Focetria (una vacuna H1N1 pandémica similar a AFLUNOV), la cual contiene la misma cantidad de adyuvante MF59C.1 que AFLUNOV, autorizada en niños a partir de 6 meses de edad, adultos y pacientes de edad avanzada:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Linfadenopatía.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones alérgicas, anafilaxia, que incluye disnea, broncoespasmo, edema laríngeo que, en raras ocasiones, pueden desencadenar un shock

Trastornos del sistema nervioso

Cefalea, mareo, somnolencia, síncope. Trastornos neurológicos, como neuralgia, parestesia, convulsiones y neuritis

Trastornos cardíacos

Palpitación, taquicardia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Tos

Trastornos gastrointestinales

Trastornos gastrointestinales, como náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones cutáneas generalizadas como prurito, urticaria o erupción cutánea no específica; angioedema

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Debilidad muscular, dolor en las extremidades

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Astenia

Asimismo, se han notificado las siguientes reacciones adversas poscomercialización con vacunas trivalentes estacionales no adyuvadas en todos los grupos de edad y con una vacuna trivalente antigripal estacional adyuvada de subunidades con MF59C.1, autorizada para el uso en personas mayores de 65 años:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Trombocitopenia (en algunos casos recuentos de plaquetas reversibles inferiores a 5000/mm³).

Trastornos del sistema nervioso

Trastornos neurológicos, tales como encefalomiелitis y síndrome de Guillain Barré

Trastornos vasculares

Vasculitis que puede estar asociada con afectación renal transitoria

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Eritema multiforme

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Inflamación extensa del miembro inyectado de más de una semana de duración, reacción similar a la celulitis en el lugar de la inyección (algunos casos de hinchazón, dolor y enrojecimiento que abarcan más de 10 cm y duran más de una semana)

Población pediátrica

La incidencia de las reacciones adversas a AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) se ha evaluado en un ensayo clínico (V87P6) con niños (de 6 meses a 17 años de edad). Independientemente de la edad, la reactividad fue más alta después de la primera dosis que tras la administración de la segunda. La reactividad después de la tercera dosis, administrada 12 meses después de la primera dosis, fue más alta que tras la primera y la segunda dosis. El porcentaje de individuos que refirió alguna reacción local fue mayor en los grupos de edad avanzada, debido principalmente a un mayor número de notificaciones por dolor. Las reacciones locales más frecuentes en niños de 6 a 36 meses fueron el eritema y el dolor con la palpación; por otra parte, las reacciones sistémicas más frecuentes fueron la irritabilidad y el llanto atípico. El dolor fue la reacción local más frecuente en niños y adolescentes, mientras que las reacciones sistémicas más frecuentes fueron la fatiga y la cefalea. El porcentaje de individuos que refirieron fiebre fue bajo en todos los grupos de edad.

	Inyección 1	Inyección 2	Inyección 3
	AFLUNOV	AFLUNOV	AFLUNOV
Niños (de 6 a < 36 meses)	N=145	N=138	N=124
Total	76%	68%	80%
Local	47%	46%	60%
Sistémica	59%	51%	54%
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	0%	0%	0%
Otras reacciones adversas	54%	49%	35%
Niños (3 a < 9 años)	N=96	N=93	N=85
Total	72%	68%	79%
Local	66%	58%	74%
Sistémica	32%	33%	45%
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	4%	2%	6%
Otras reacciones adversas	36%	31%	19%
Adolescentes (9 a < 18 años)	N=93	N=91	N=83
Total	91%	82%	89%
Local	81%	70%	81%
Sistémica	69%	52%	69%
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	0%	1%	2%
Otras reacciones adversas	30%	27%	22%

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

No se ha notificado ningún caso de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacuna antigripal, código ATC J07BB02.

Eficacia clínica y seguridad

Se han realizado ensayos clínicos con AFLUNOV con la cepa vacunal primera A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (clado 1) y con la cepa actual A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (clado 2.2.1).

Respuesta inmunitaria a AFLUNOV A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) y A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)]

Adultos (de 18 a 60 años)

Se realizó un ensayo clínico de fase II (V87P1) con un AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) en el que participaron 312 adultos sanos. Se administraron dos dosis de AFLUNOV con un intervalo de tres semanas a 156 adultos sanos. Se evaluó la inmunogenicidad en un 149 sujetos. En un ensayo clínico de fase III (V87P13) participaron 2.693 adultos de los cuales 2.566 recibieron dos dosis de AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004), administradas con un intervalo de tres semanas. Se evaluó la inmunogenicidad en un subconjunto (n=197) de sujetos. En un tercer ensayo clínico (V87P11) se incluyó a 194 sujetos adultos que recibieron dos dosis de AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) administradas con tres semanas de diferencia. Se evaluó la inmunogenicidad en un 182 sujetos.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión** y el factor de seroconversión*** de los anticuerpos anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 y a H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 en los adultos, medidas mediante el método de SRH fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA (SRH)	Estudio V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N=149	Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N=197	Estudio V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 días después de la 2ª dosis N=182
Tasa de seroprotección (IC 95%)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Tasa de seroconversión (IC 95%)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Factor de seroconversión (IC 95%***)	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anticuerpos anti-HA (SRH)	Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N=69	Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N=128	-
Estado serológico inicial	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Tasa de seroprotección (IC 95%)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Tasa de seroconversión (IC 95%)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Factor de seroconversión (IC 95%***)	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

* Seroprotección: área de SRH ≥ 25 mm²

** La seroconversión se definió como un área de SRH ≥ 25 mm² para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH ≤ 4 mm²) o un aumento significativo (de al menos 50%) en el área de SRH para los sujetos que eran seropositivos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH > 4 mm²)

*** cociente de las medias geométricas (GMR) de los títulos de SRH

Los resultados del ensayo de microneutralización (MN) frente a la cepa homóloga A/Vietnam/1194/2004 muestran unas tasas de seroprotección y seroconversión del 67% (60 - 74) al 85% (78 - 90) y del 65% (58 - 72) al 83% (77 - 89), respectivamente. La respuesta inmunitaria a la vacunación determinada por el ensayo de MN concuerda con los resultados obtenidos con el ensayo de SRH.

En el estudio V87P11, los resultados del ensayo de MN frente a la cepa homóloga A/turkey/Turkey/1/2005 indican una tasa de seroprotección y seroconversión del 85% (79-90) y del 93% (89-96), respectivamente. La respuesta inmunitaria a la vacuna fue evaluada mediante el ensayo de MN en línea con los resultados obtenidos con SRH.

Se determinó la persistencia de anticuerpos tras la primovacunación en esta población por inhibición de hemaglutinación (HI), SRH y MN. Los títulos de anticuerpos en el día 202 se redujeron de 1/5 a 1/2 respecto a los títulos obtenidos el día 43 tras la finalización de la pauta de primovacunación.

Personas de edad avanzada (≥ 61 años)

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión** y el factor de seroconversión*** de los anticuerpos anti-HA frente a H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 y a A/turkey/Turkey/1/2005) en individuos de 61 años o mayores (un número limitado de individuos eran mayores de 70 años, N=123) medidas por SRH y evaluadas en tres estudios clínicos fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA (SRH)	Estudio V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N=84 ^a	Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N=210 ^b	Estudio V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 días después de la 2ª dosis N=132 ^c
Tasa de seroprotección (IC 95%)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Tasa de seroconversión (IC 95%)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Factor de seroconversión (IC 95%)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anticuerpo anti-HA (SRH)	Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N=66	Estudio V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 días después de la 2ª dosis N=143
Estado serológico inicial	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Tasa de seroprotección (IC 95%)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Tasa de seroconversión (IC 95%)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Factor de seroconversión (IC 95%)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

^a Edades 62-88 años; ^b Edades 61-68 años; ^c Edades 61-89 años

* Seroprotección: área de SRH ≥ 25 mm²

** La seroconversión se definió como un área de SRH ≥ 25 mm² para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH ≤ 4 mm²) o un aumento significativo (de al menos 50%) en el área de SRH para los sujetos que eran seropositivos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH > 4 mm²)

*** GMR de los títulos de SRH

Los resultados del ensayo de MN frente a la cepa homóloga A/Vietnam/1194/2004 muestran unas tasas de seroprotección y seroconversión del 57% (50-64) al 79% (68-87) y del 55% (48-62) al 58% (47-69), respectivamente. Los resultados por MN, de forma análoga a los resultados por SRH, mostraron una respuesta inmunitaria intensa tras la finalización de la serie de primovacunación en la población de personas de edad avanzada.

En el estudio V87P11, los resultados del ensayo de MN frente a la cepa homóloga A/turkey/Turkey/1/2005 indican una tasa de seroprotección y seroconversión del 68% (59-75) y 81%

(74-87), respectivamente. La respuesta inmunitaria a la vacuna fue evaluada mediante el ensayo de MN es similar a los resultados obtenidos de SRH.

Sobre la base de los datos obtenidos de los ensayos V87P1, V87P11 y V87_13, la persistencia de anticuerpos tras la primovacunación en personas de edad avanzada se redujo del 1/2 a 1/5 de los niveles post-vacunación en el día 202 respecto a los títulos obtenidos el día 43 tras la finalización de la pauta de primovacunación. Hasta un 50% (n=33) de las personas de edad avanzada de 62 a 88 años de edad inmunizadas con AFLUNOV mantuvieron seroprotección a los seis meses.

Se administró una tercera dosis (de refuerzo) de AFLUNOV a partir de 6 meses después de la primovacunación. Se muestran los resultados por SRH.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión** y el factor de seroconversión*** de los anticuerpos anti-HA frente a H5N1 A/Vietnam/1194/2004 medidos por SRH fueron los siguientes:

	Estudio V87P1 Adultos dosis de refuerzo tras la 2ª dosis	Estudio V87P2 Adultos dosis de refuerzo tras la 2ª dosis	Estudio V87P1 Personas de edad avanzada dosis de refuerzo tras la 2ª dosis
SRH	N=71	N=13	N=38
Tasa de seroprotección (IC 95%)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Tasa de seroconversión (IC 95%)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Factor de seroconversión (IC 95%***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

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

** La seroconversión se definió como un área de SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$) o un aumento significativo (de al menos 50%) en el área de SRH para los sujetos que eran seropositivos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR de los títulos de SRH

Datos de reactividad cruzada en adultos

Respuesta inmunitaria de reactividad cruzada suscitada por A/Vietnam/1194/2004 frente a A/turkey/Turkey/1/2005 y A/Indonesia/5/2005

Se detectó cierta respuesta inmunitaria heteróloga frente a las cepas A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; clado 2.2.1) y A/Indonesia/5/2005 (clado 2.1) tanto después de la segunda como de la tercera dosis, lo que indica reactividad cruzada de la vacuna de clado 1 frente a las cepas de clado 2.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión** y el factor de seroconversión*** de los anticuerpos anti-HA frente a H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 después de la 2ª dosis en adultos de 18 a 60 años medidos por SRH y HI fueron los siguientes:

	Anticuerpo anti-HA	Estudio V87P12 21 días después de la 2ª dosis N=60	Estudio V87P3 21 días después de la 2ª dosis N=30	Estudio V87P13 21 días después de la 2ª dosis N=197
SRH	Tasa de seroprotección (IC 95%)*	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Tasa de seroconversión (IC 95%)**	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)

	Anticuerpo anti-HA	Estudio V87P12 21 días después de la 2ª dosis N=60	Estudio V87P3 21 días después de la 2ª dosis N=30	Estudio V87P13 21 días después de la 2ª dosis N=197
	Factor de seroconversión (IC 95%)*	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=60	N=30	N=197
HI	Tasa de seroprotección (IC 95%)°	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Tasa de seroconversión (IC 95%)°	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Factor de seroconversión (IC 95%)°°	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

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

** La seroconversión se definió como un área de SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$) o un aumento significativo (de al menos 50%) en el área de SRH para los sujetos que eran seropositivos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR de los títulos de SRH

° medida mediante el ensayo de HI ≥ 40

°° GMR de los títulos de HI

Los resultados por MN en los tres ensayos clínicos que se muestran en la Tabla anterior indicaron unas tasas de seroprotección y seroconversión frente a la cepa A/turkey/Turkey/2005 comprendidas entre el 10% (2-27) y el 39% (32-46) y el 10% (2-27) y el 36% (29-43), respectivamente. Los resultados por MN determinaron un GMR para la cepa A/turkey/Turkey/2005 comprendido entre 1,59 y 2,95.

Respuesta inmunitaria de reactividad cruzada suscitada por A/turkey/Turkey/1/2005 frente a A/Indonesia/5/2005 y A/Vietnam/1194/2004

Se detectó cierta respuesta inmunitaria heteróloga frente a la cepa A/Indonesia/5/2005 (clado 2.1) en el estudio V87P11 después de la segunda vacunación, lo que indica reactividad cruzada de la vacuna de clado 2.2.1 frente a las cepas de clado 2.1.

La tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión** y el factor de seroconversión*** de los anticuerpos anti-HA frente a H5N1 A/Indonesia/5/2005 y A/Vietnam/1194/2004 después de la 2ª dosis en adultos (18-60 años) y personas de edad avanzada (≥ 61 años), determinada mediante los ensayos de SRH y HI fueron las siguientes:

Anticuerpo anti-HA		V87P11 Adultos (18-60 años) N=182		V87P11 Personas de edad avanzada (61-89 años) ^a N=132 ^a	
		A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004	A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004
SRH	Tasa de seroprotección (IC 95%)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Tasa de seroconversión (IC 95%)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Factor de seroconversión (IC 95%***)	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
		N=194		N=148	
HI	Tasa de seroprotección (IC 95%) ^o	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Tasa de seroconversión (IC 95%) ^o	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Factor de seroconversión (IC 95%) ^{oo}	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

^a rango de edad real de la población inscrita

* medida mediante el ensayo SRH ≥ 25 mm²

** La seroconversión se definió como un área de SRH ≥ 25 mm² para los sujetos que eran seronegativos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH ≤ 4 mm²) o un aumento significativo (de al menos 50%) en el área de SRH para los sujetos que eran seropositivos al inicio del estudio (área del día 1 de SRH > 4 mm²)

*** GMR de SRH

^o medida mediante el ensayo de HI ≥ 40

^{oo} GMR de HI

Los resultados por MN para A/Indonesia/5/2005 revelaron una tasa de seroprotección del 38% (31-45) en adultos (18-60 años) y del 14% (8-20) en personas de edad avanzada (≥ 61 años); una tasa de seroconversión del 58% (50-65) en adultos y del 30% (23-38) en personas de edad avanzada y, finalmente, un GMR de 4,67 (3,95-5,56) en adultos y de 2,19 (1,86-2,58) en personas de edad avanzada.

Los resultados por MN para A/Vietnam/1194/2004 revelaron una tasa de seroprotección del 10% (6-16) en adultos (18-60 años) y del 6% (3-11) en personas de edad avanzada (≥ 61 años); una tasa de seroconversión del 19% (13-25) en adultos y del 7% (4-13) en personas de edad avanzada y, finalmente, un GMR de 1,86 (1,63-2,12) en adultos y de 1,33 (1,17-1,51) en personas de edad avanzada.

Memoria inmunitaria a largo plazo con una dosis de refuerzo:

La administración de una única dosis de AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) indujo una respuesta serológica elevada y rápida en individuos primovacunados entre 6 y 8 años antes con dos dosis de una vacuna diferente surrogada H5N con la misma formulación que AFLUNOV, aunque basada en la cepa H5N3.

En un ensayo clínico fase II (V87P3), se administraron dos dosis de refuerzo de AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) a adultos de edades comprendidas entre 18 y 65 años que habían recibido

primovacunación con 2 dosis de vacuna antigripal frente a la cepa H5N3 A/Duck/Singapore/97 adyuvada con MF59 entre 6 y 8 años antes. Los resultados obtenidos de SRH tras la administración de la primera dosis, que simulan la primovacunación prepandémica seguida de una dosis única de refuerzo heteróloga, revelaron seroprotección y unas tasas de seroconversión del 100% (74-100), así como un aumento de 18 veces en el área SRH.

Pautas de vacunación alternativas:

En un ensayo clínico para evaluar 4 pautas de vacunación diferentes en 240 sujetos de edades comprendidas entre 18 y 60 años, a los que se administró la segunda dosis 1, 2, 3 o 6 semanas después de la primera dosis de AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004), todos los grupos de pautas de vacunación alcanzaron niveles elevados de anticuerpos según el ensayo SRH en todas las pautas estudiadas 3 semanas después de la administración de la segunda dosis. Las tasas de seroprotección de SRH oscilaron entre el 86% y el 98%, la seroconversión entre el 64% y el 90% y el GMR entre 2,92 y 4,57. La magnitud de la respuesta inmunitaria fue menor en el grupo que recibió la segunda dosis una semana después y mayor en los grupos con intervalos de administración más prolongados.

Sujetos con afecciones inmunodepresoras o médicas subyacentes:

La inmunogenicidad de AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) en sujetos adultos (18 a 60 años) y de edad avanzada (≥ 61 años) con afecciones médicas subyacentes (Estudio V87_25) o afecciones inmunodepresoras (principalmente sujetos infectados por el VIH) (Estudio V87_26) en comparación con adultos sanos (18 a 60 años) y de edad avanzada (≥ 61 años), se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados controlados de fase III (con una vacuna estacional inactivada trivalente antigripal adyuvada de subunidades con MF59 para su uso en personas de edad avanzada de 65 años de edad o mayores como comparador). En los ensayos V87_25 y V87_26, 96 y 67 sujetos, respectivamente, tenían más de 70 años. En ambos ensayos, se demostró la inmunogenicidad de AFLUNOV mediante los análisis de HI, SRH y MN después de la primera y segunda dosis.

El área media geométrica*, la tasa de seroprotección*, la tasa de seroconversión* y el factor de seroconversión** del anticuerpo anti-HA frente al virus H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 medidos mediante ensayos de SRH 21 días después de la segunda dosis fueron los siguientes:

Estudio V87_25				
	Adultos (20 a 60 años) ^a	Adultos (19 a 60 años) ^a	Ancianos (61 a 84 años) ^a	Ancianos (61 a 79 años) ^a
Anticuerpos anti-HA (SRH)	Enfermedades N=140	Sanos N=57	Enfermedades N=143	Sanos N=57
Área media geométrica (IC 95%)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Tasa de seroprotección (IC 95%)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Tasa de seroconversión (IC 95%)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Factor de seroconversión (IC 95%)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Estudio V87_26				
	Adultos (20 a 60 años) ^a	Adultos (18 a 59 años) ^a	Ancianos (61 a 84 años) ^a	Ancianos (61 a 91 años) ^a
Anticuerpos anti-HA (SRH)	Inmunodepri- midos	Sanos N=57	Inmunodepri- midos	Sanos N=62

	N=143		N=139	
Área media geométrica (IC 95%)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Tasa de seroprotección (IC 95%)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Tasa de seroconversión (IC 95%)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Factor de seroconversión (IC 95%)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

a rango de edad real de la población inscrita

* medido mediante el ensayo SRH seroprotección: área SRH ≥ 25 mm², seroconversión: área SRH ≥ 25 mm² para sujetos con un área SRH al inicio ≤ 4 mm² o un incremento mínimo del 50% en el área SRH en sujetos con > 4 mm².

** cocientes de las medias geométricas de SRH

Los resultados de HI de los dos estudios clínicos revelaron valores más bajos que los notificados en estudios anteriores. Las tasas de seroconversión con respecto a la homóloga A/turkey/Turkey/1/2005 oscilaron entre el 37,50% y el 43,10% en adultos sanos, y entre el 19,18% y el 26,47% en adultos con afecciones inmunodepresoras o enfermedades subyacentes, respectivamente; las tasas de seroconversión oscilaron entre el 21,43% y el 30,65% en sujetos sanos de edad avanzada, y entre el 24,49% y el 27,86% en sujetos de edad avanzada con afecciones inmunodepresoras o enfermedades subyacentes. Se observaron tendencias similares para las tasas de seroprotección en ambos estudios.

Los resultados de MN frente a la homóloga A/turkey/Turkey/1/2005 indican una tasa de seroconversión del 66,67% en adultos sanos, que oscila entre el 33,57% y el 54,14% en adultos con afecciones inmunodepresoras o enfermedades subyacentes, respectivamente; las tasas de seroconversión oscilaron entre el 24,39% y el 29,03% en sujetos sanos de edad avanzada, y entre el 31,65% y el 39,42% en sujetos de edad avanzada con afecciones inmunodepresoras o enfermedades subyacentes. Se observaron tendencias similares para las tasas de seroprotección en ambos estudios.

En ambos estudios V87_25 y V87_26, los niveles más bajos de anticuerpos (medidos por ensayos de HI, SRH y MN) y las tasas reducidas de seroprotección en sujetos adultos y ancianos (≥ 61 años de edad) con enfermedades o afecciones inmunodepresoras subyacentes, sugieren que AFLUNOV puede no provocar el mismo nivel de protección contra la cepa A/H5N1 en comparación con los adultos sanos (ver sección 4.4). Estos estudios proporcionaron datos de inmunogenicidad limitados en los sujetos con algunas afecciones médicas subyacentes (en particular, insuficiencia renal y enfermedad cardiovascular periférica) e inmunodepresoras (en particular, receptores de trasplantes y pacientes bajo tratamiento oncológico). En estos ensayos, también se midieron unos niveles más bajos de anticuerpos y unas tasas de seroprotección reducidas contra el virus homólogo H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 en sujetos de edad avanzada sanos, en comparación con los adultos sanos, aunque los estudios anteriores mostraron la inducción de respuestas suficientemente inmunogénicas contra las cepas del virus H5N1 (en cuando a la información sobre los ancianos, véase más arriba).

Datos disponibles en población pediátrica

Se llevó a cabo un ensayo clínico (V87P6) con AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) en 471 niños y adolescentes de 6 meses a 17 años. Se administraron dos dosis de AFLUNOV con un intervalo de tres semanas y una tercera dosis 12 meses después de la primera dosis. Tres semanas después de la administración de la segunda dosis (día 43), en todos los grupos de edad (es decir, 6-35 meses, 3-8 años y 9-17 años) se obtuvieron títulos altos de anticuerpos frente a A/Vietnam/1194/2004, determinados por SRH e HI como se detalla en la tabla siguiente*. En este ensayo no se observó ninguna reacción adversa grave.

		Niños de 6 a < 36 meses	Niños de 3 a < 9 años	Adolescentes de 9 a < 18 años
		N=134	N=91	N=89
HI	% SP (IC 95%) Día 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	GMR Día 43 respecto al Día 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
	% SC (IC 95%) Día 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
SRH		N=133	N=91	N=90
	% SP (IC 95%) Día 43	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	GMR(IC 95%) Día 43 respecto al Día 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)
	% SC (IC 95%) Día 43	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)

SP = seroprotección

SC = seroconversión

Los resultados por MN frente a A/Vietnam/1194/2004 muestran una tasa de seroprotección del 99% (IC 95%: 94 a 100), una tasa de seroconversión del 97% (IC 95%: 91 a 99) al 99% (IC 95%: 96 a 100) y un GMR de 29 (IC 95%: 25 a 35) a 50 (IC 95%: 44 a 58).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con AFLUNOV en uno o más grupos de la población pediátrica en relación a la inmunización activa frente al subtipo H5N1 del virus de la gripe A (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Datos procedentes de estudios no clínicos

Se evaluó la eficacia frente a la exposición a virus homólogos y heterólogos de las cepas vacunales utilizando como modelo experimental al hurón. Se estudiaron AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) y una vacuna H5N1 similar a AFLUNOV A/turkey/Turkey/2005. Los animales recibieron una o dos dosis de la vacuna con 3,75 o 7,5 microgramos de antígeno, seguido de la prueba de provocación con una dosis letal de la cepa A/Vietnam/1203/04 del virus.

Todos los animales que recibieron 2 dosis de AFLUNOV y el 94% de los que recibieron una sola dosis de AFLUNOV resultaron protegidos. El 87% de los animales expuestos a virus heterólogos a la cepa vacunal y que habían recibido dos dosis presentaron protección frente al 56% de los que recibieron una única dosis de vacuna heteróloga.

En un estudio similar se postergó la exposición por vía intranasal hasta aproximadamente 4 meses después de la segunda dosis de la vacuna. El 100% de los animales presentaron protección frente a la exposición a cepas homólogas y el 81% frente a cepas heterólogas. La vacunación confirió protección a los animales frente a la exposición letal incluso con títulos de anticuerpos bajos o indetectables por HI.

Se estudió, igualmente, la eficacia en la exposición al virus heterólogo A/Indonesia/5/2005. Se administró una o dos dosis de la vacuna (A/Vietnam/1194/2004) a hurones. El 92% de los animales que recibieron dos dosis de la vacuna obtuvieron protección frente a la provocación con el virus A/Indonesia/5/2005, mientras que la administración de una sola dosis confirió protección al 50% de los animales. Las lesiones pulmonares disminuyeron en los grupos vacunados. Asimismo, se redujo la diseminación y los títulos de virus en los pulmones, lo que sugiere que la vacunación podría reducir el riesgo de transmisión del virus.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos de AFLUNOV y la vacuna de la gripe estacional adyuvada con MF59C.1 no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, tolerancia local, fertilidad femenina y toxicidad para la reproducción y el desarrollo (hasta el final del periodo de lactancia).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Cloruro de potasio (E508)
Fosfato potásico dihidrógeno (E340)
Fosfato disódico dihidrato (E339),
Cloruro de magnesio hexahidrato (E511)
Cloruro de calcio dihidrato (E509)
Agua para 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

2 años.

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

Agitar suavemente antes de usar.

Después de agitar, la apariencia normal de AFLUNOV es una suspensión de color blanco lechoso.

Es necesario inspeccionar visualmente los componentes de la vacuna antes de su administración.
En caso de observar partículas extrañas o presentar un aspecto anormal, la vacuna debe desecharse.

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

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italia.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/658/001-002

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

Fecha de la primera autorización: 29 de noviembre de 2010
Fecha de la última renovación: 17 de julio de 2015

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 <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road, Speke, Liverpool
L24 9GR
Reino Unido

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105BJ Amsterdam
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

- **Liberación oficial de los lotes**

De conformidad con el Artículo 114 de la Directiva 2001/83/CE modificada, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

Presentación de Informes Periódicos de Seguridad (IPS) cuando se usa AFLUNOV durante una pandemia de gripe:

Durante una situación de pandemia, la frecuencia anual de presentación de IPSs puede no ser adecuada para monitorizar la seguridad de una vacuna pandémica para la cual se esperan altos niveles de exposición en un corto periodo de tiempo. Tal situación requiere una rápida notificación de la información sobre seguridad que pueda tener las mayores implicaciones para el balance beneficio-riesgo en una pandemia. El análisis rápido de la información acumulada sobre seguridad, teniendo en cuenta la extensión de la exposición, será crucial para la toma de decisiones regulatorias y para la protección de la población que va a ser vacunada.

En consecuencia, tan pronto se declare la pandemia y se utilice la vacuna zoonótica, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará con mayor frecuencia IPSs simplificados con una periodicidad definida en el Plan de Gestión de Riesgos (PGR).

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AFLUNOV suspensión inyectable en jeringa precargada.
Vacuna contra la gripe zoonótica (H5N1) (antígenos de superficie, inactivada, adyuvada).

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una dosis de 0,5 ml contiene: Antígenos de superficie de virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidasa), multiplicado en huevos de gallina fertilizados de gallineros sanos, de la cepa:

Cepa similar a A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (NIBRG-23) (clado 2.2.1) 7,5 microgramos de hemaglutinina

Adyuvante: Emulsión de aceite en agua MF59C.1 que contiene escualeno, como fase de aceite, estabilizado con polisorbato 80, trioleato de sorbitán, citrato de sodio y ácido cítrico.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de sodio
Cloruro de potasio (E508)
Fosfato potásico dihidrógeno (E340)
Fosfato disódico dihidrato (E339),
Cloruro de magnesio hexahidrato (E511)
Cloruro de calcio dihidrato (E509)
Agua para inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable.

1 jeringa precargada (0,5 ml)
10 jeringas precargadas (0,5 ml)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para administración intramuscular en el músculo deltoides.
Advertencia: No inyectar por vía intravascular ni intradérmica.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Agitar suavemente antes de usar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Desechar de acuerdo con las normativas locales.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/658/001 1 jeringa precargada

EU/1/10/658/002 10 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN UNIDADES PEQUEÑAS DE ENVASADO

ETIQUETA PARA JERINGA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

AFLUNOV inyectable
Vacuna antigripal zoonótica H5N1
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,5 ml

6. OTROS

Conservar en nevera.
Seqirus S.r.l. – Italia

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

AFLUNOV suspensión inyectable en jeringa precargada

Vacuna contra la gripe zoonótica (H5N1) (antígenos de superficie, inactivada, adyuvada).

Lea todo el prospecto detenidamente antes de usar esta vacuna, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es AFLUNOV y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de recibir AFLUNOV
3. Cómo usar AFLUNOV
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de AFLUNOV
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es AFLUNOV y para qué se utiliza

AFLUNOV es una vacuna indicada para adultos de 18 años en adelante, destinada a administrarse en el contexto de brotes epidémicos de virus zoonóticos de la gripe (procedentes de aves) con potencial pandémico con el fin de prevenir la gripe causada por los virus H5N1 similares a la cepa de la vacuna descrita en la sección 6.

Los virus de la gripe zoonótica infectan ocasionalmente a los seres humanos y pueden causar enfermedades que van desde una infección leve de las vías respiratorias superiores (fiebre y tos) hasta una rápida progresión a una neumonía grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock e incluso la muerte. Las infecciones humanas son causadas principalmente por el contacto con animales infectados, pero no se propagan fácilmente entre las personas.

AFLUNOV también debe administrarse cuando se anticipa una posible pandemia debido a la misma cepa o a una similar.

Cuando se administra la vacuna a un paciente, su sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) genera su propia protección (anticuerpos) contra la enfermedad. Ninguno de los componentes de la vacuna puede causar la gripe.

Al igual que las demás vacunas, es posible que AFLUNOV no proporcione protección completa a todos los vacunados.

2. Qué necesita saber antes de recibir AFLUNOV

No use AFLUNOV:

- Si ha tenido previamente alguna reacción alérgica repentina potencialmente mortal a alguno de los componentes de AFLUNOV (incluidos en la sección 6) o a alguna de las siguientes sustancias que pueden estar presentes en cantidades muy pequeñas: proteína de huevo o pollo, ovoalbúmina, formaldehído, kanamicina y neomicina sulfato (antibióticos), hidrocortisona y bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB). Algunos indicios de reacción alérgica son erupciones en la piel con picor, ahogo e inflamación de la cara o la lengua. No obstante, en caso

de pandemia, puede ser apropiado que se le vacune con AFLUNOV, a condición de que se disponga de tratamiento médico adecuado de forma inmediata en caso de reacción alérgica.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a usar esta vacuna

- Si ha tenido previamente alguna reacción alérgica a alguno de los componentes de la vacuna, proteína de huevo y pollo, ovoalbúmina, formaldehído, kanamicina y neomicina sulfato (antibióticos), hidrocortisona o bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB). (ver sección 6. Información adicional);
- Si sufre una infección grave con fiebre (más de 38°C). Si éste es su caso, normalmente la administración de la vacuna se retrasará hasta que se encuentre mejor. Una infección leve, como por ejemplo un resfriado, no debería suponer un problema para administrar la vacuna, pero será su médico quien le recomiende si debe recibir AFLUNOV o no.
- Si se le ha realizado un análisis de sangre para detectar si tiene una infección por ciertos virus. En las semanas siguientes a la administración de AFLUNOV, es posible que estas pruebas puedan dar resultados erróneos. Informe al médico que le prescribe dichas pruebas de que le han administrado AFLUNOV recientemente.
- AFLUNOV puede administrarse a personas con inmunodeficiencia, si bien es posible que no se produzca una respuesta inmunitaria protectora.

Si padece algún trastorno hemorrágico o presenta hematomas habitualmente, informe a su médico o enfermero.

Después de cualquier inyección con aguja, o incluso antes, se puede producir un desfallecimiento. Por lo tanto, informe a su médico o enfermero/a si ha sufrido desfallecimiento con alguna inyección previa.

Es posible que AFLUNOV no proteja completamente a todas las personas vacunadas, especialmente a las de edad avanzada y a aquellas con sistemas inmunitarios debilitados, como los pacientes con VIH, o a aquellos con problemas médicos subyacentes prolongados, como la diabetes, la enfermedad pulmonar o los problemas cardíacos. Informe a su médico si tiene un sistema inmunitario débil o un problema médico subyacente prolongado.

En cualquiera de estos casos, **INFORME A SU MÉDICO O ENFERMERO**, ya que puede que la vacunación no sea recomendable o se tenga que retrasar.

Uso de AFLUNOV con otros medicamentos

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta, o si se le ha administrado recientemente alguna otra vacuna.

Los datos obtenidos en adultos indican que AFLUNOV puede administrarse de manera simultánea a otras vacunas antigripales estacionales no adyuvadas. No se dispone de información sobre la administración de AFLUNOV con vacunas que no sean para la gripe. Si no se puede evitar la administración de AFLUNOV con otras vacunas, estas deben inyectarse en extremidades diferentes. Tenga en cuenta que en este caso los efectos adversos podrían ser más intensos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o enfermero antes de que se le administre esta vacuna. Su médico valorará los beneficios y los posibles riesgos asociados a la administración de la vacuna.

Conducción y uso de máquinas

Algunos de los efectos mencionados en la sección 4 «Posibles efectos adversos» pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

AFLUNOV contiene sodio y potasio.

AFLUNOV contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio y menos de 39 mg (1 mmol) de potasio por dosis de 0,5 ml, por lo que se considera esencialmente exento de sodio y de potasio.

3. Cómo usar AFLUNOV

Su médico o enfermero le administrará la vacuna de acuerdo con las recomendaciones oficiales. La vacuna se inyectará en los músculos del brazo (músculo deltoides). No se debe inyectar en una vena.

Adultos de 18 a 60 años en adelante:

Se administrará una dosis de 0,5 ml. Se debe administrar una segunda dosis de la vacuna tras un intervalo de, al menos, tres semanas.

La experiencia en personas de edad avanzada mayores de 70 años es limitada.

Uso en niños

Niños de 6 meses a 17 años de edad

La experiencia en niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 6 meses y los 17 años es limitada. Actualmente no se recomienda la vacunación en este grupo de edad.

Niños de menos de 6 meses de edad

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, AFLUNOV puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Pueden tener lugar reacciones alérgicas después de la vacunación que en casos raros, podrían provocar un shock. Los médicos conocen esta posibilidad y tienen un tratamiento de emergencia disponible para tales casos.

Los efectos adversos enumerados a continuación han sido comunicados con AFLUNOV durante ensayos clínicos realizados en adultos, incluyendo las personas de edad avanzada:

Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor en el lugar de la inyección
- Endurecimiento de la piel en el lugar de la inyección
- Enrojecimiento en el lugar de la inyección
- Hinchazón en el lugar de la inyección

- Dolor muscular
- Dolor de cabeza
- Fatiga
- Generalmente con sensación de malestar
- Escalofríos

Frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 personas):

- Moretones en el lugar de la inyección
- Dolor en las articulaciones
- Fiebre y náusea
- Sudoración

Raros (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 personas):

- Reacción anafiláctica (reacciones alérgicas graves)

Estos efectos adversos suelen desaparecer al cabo de 1 ó 2 días sin necesidad de tratamiento. En caso de que persistan, CONSULTE A SU MÉDICO.

Efectos adversos en pacientes con problemas médicos subyacentes prolongados, como diabetes, enfermedad pulmonar o problemas cardíacos, y sistemas inmunitarios debilitados (inmunodeprimidos), como pacientes con VIH

Las náuseas, el dolor articular, la diarrea y la pérdida de apetito fueron comunicados muy frecuentemente en esta población. Además, el vómito fue comunicado de forma frecuente.

Efectos adversos observados en un ensayo clínico en niños y adolescentes (6 meses a 17 años)

En el grupo de edad de 6 a 35 meses, los efectos adversos generales notificados con mayor frecuencia fueron: enrojecimiento en el lugar de la inyección, dolor muscular, irritabilidad y llanto atípico. En el grupo de 36 meses a 17 años, los efectos adversos notificados con mayor frecuencia fueron: dolor, dolor de cabeza y fatiga.

Otros efectos adversos raros observados con el uso habitual:

Los efectos adversos que se indican a continuación se han producido en los días o semanas posteriores a la vacunación con otra vacuna llamada Focetria H1N1v, similar a AFLUNOV. Estos efectos adversos pueden producirse con AFLUNOV.

- Reacciones cutáneas generalizadas como
 - Picor
 - Urticaria (ronchas)
 - Erupción cutánea o inflamación de la piel y las mucosas
 - Angioedema (hinchazón anormal de la piel, generalmente alrededor de los ojos, labios, lengua, manos o pies, debido a una reacción alérgica)
- Trastornos gastrointestinales, como
 - Náuseas
 - Vómitos
 - Dolor abdominal
 - Diarrea
- Dolor de cabeza, mareos, somnolencia, desmayo
- Trastornos neurológicos, como
 - Pinchazos intensos o dolor punzante en uno o más nervios
 - Hormigueo
 - Convulsiones
 - Neuritis (inflamación de los nervios)

- Ganglios hinchados, palpitaciones (latidos cardíacos irregulares o fuertes), taquicardia (latidos cardíacos más rápidos de lo normal), debilidad, dolor en las extremidades, tos y astenia (debilidad inusual).
- Reacciones alérgicas, posiblemente acompañadas de ahogo, pitidos, inflamación de la garganta, que pueden llevar a un descenso peligroso de la tensión arterial que, de no tratarse, podría desencadenar un shock. Los médicos conocen esta posibilidad y disponen de tratamientos de emergencia para esos casos.

Los datos de niños y adolescentes indican un ligero descenso de los efectos adversos después de la segunda dosis, sin que aumente la fiebre.

Además, los efectos adversos que se enumeran a continuación se han producido en los días o semanas posteriores a la vacunación con vacunas administradas de manera rutinaria todos los años para prevenir la gripe estacional. Estos efectos adversos pueden producirse con AFLUNOV.

- Bajo recuento de plaquetas que puede dar lugar a hemorragias o moretones
- Vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos que puede causar erupciones cutáneas, dolor de las articulaciones y problemas de riñón)
- Eritema multiforme (una reacción cutánea alérgica que aparece como respuesta a medicamentos, infecciones o enfermedades)
- Trastornos neurológicos tales como encefalomiелitis (inflamación del sistema nervioso central) y un tipo de parálisis conocido como el síndrome de Guillain-Barré
- Hinchazón, dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección que abarcan más de 10 cm y duran más de una semana (reacción similar a la celulitis en el lugar de la inyección)
- Inflamación extensa del miembro inyectado de más de una semana de duración

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de AFLUNOV

Mantener esta vacuna fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice AFLUNOV después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y la etiqueta. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de AFLUNOV

- Principio activo:

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

Cepa similar a A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (NIBRG-23) (clado 2.2.1)

7,5 microgramos** por dosis

de 0,5 ml

* multiplicado en huevos de gallina fertilizados de gallineros sanos

** expresado en microgramos de hemaglutinina.

- Adyuvante MF59C.1:

La vacuna contiene 9,75 mg de escualeno, 1,175 mg de polisorbato 80, 1,175 mg de trioleato de sorbitán, 0,66 mg de citrato de sodio y 0,04 mg de ácido cítrico por cada 0,5 ml.

- Otros ingredientes:

Los demás componentes son: cloruro de sodio, cloruro de potasio, dihidrógenofosfato de potasio, fosfato disódico dihidrato, cloruro de magnesio hexahidrato, cloruro de calcio dihidrato, y agua para inyectables.

Aspecto de AFLUNOV y contenido del envase

AFLUNOV es una suspensión inyectable en jeringa precargada.

La suspensión es un líquido blanco lechoso.

Se proporciona en una jeringa lista para usar que contiene una dosis única de 0,5 ml para inyección.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación:

Titular de la autorización de comercialización

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia.

Responsable de la fabricación

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Países Bajos

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

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