

**ANEXO I**

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

Medicamento con autorización anulada

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Celvapan suspensión inyectable

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

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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 transparente.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Profilaxis de la gripe causada por el virus A(H1N1)v 2009 (ver la sección 4.4).

Celvapan debe utilizarse de acuerdo con las Recomendaciones Oficiales.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

Las recomendaciones de dosis toman en cuenta los datos disponibles de estudios clínicos en curso en sujetos sanos a los que se administró dos dosis de Celvapan (H1N1)v.

A partir de los estudios clínicos hay disponibles datos limitados sobre seguridad e inmunogenicidad para Celvapan (H1N1)v en sujetos adultos sanos y personas mayores y en niños (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

Adultos y personas mayores

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 3 a 17 años

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 de 6 a 35 meses de edad.  
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 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)

Ver sección 4.4 para advertencias y precauciones especiales de empleo

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La vacuna sólo protege de la gripe causada por cepas del tipo A/California/07/2009 (H1N1)v.

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.

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 (H1N1)v.

#### **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 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Se ha evaluado la seguridad de Celvapan en el embarazo y la lactancia en un número limitado de mujeres embarazadas

Los datos procedentes de mujeres embarazadas que han sido vacunadas con diferentes vacunas estacionales sin adyuvantes e inactivadas no sugieren malformaciones o toxicidad fetal o neonatal.

Los estudios realizados sobre la toxicidad para la reproducción y el desarrollo con vacunas con cepas H5N1 (A/Vietnam/1203/2004 y A/Indonesia/05/2005) en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la fertilidad femenina, embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal (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 Celvapan (H1N1)v

Adultos y personas mayores

En un estudio clínico se administró una dosis de 7,5 µg de Celvapan (H1N1)v a adultos entre 18 y 59 años (N = 101) y a personas mayores a partir de 60 años de edad (N = 101). Los datos de seguridad tras la primera y la segunda vacunación indican un perfil de seguridad similar al descrito en vacunas contra la gripe empleando la cepa H5N1.

En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas de los ensayos clínicos realizados con Celvapan (H1N1)v en una población de adultos y mayores sanos.

Reacciones adversas en los estudios clínicos realizados con (H1N1)v		
Sistema de clasificación de órganos (SOC)	Término preferente en MedDRA	Frecuencia <sup>1</sup>
INFECCIONES E INFESTACIONES	Nasofaringitis	Frecuentes
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS	Insomnio	Frecuentes
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	Cefalea Mareo	Muy frecuentes Frecuentes
TRASTORNOS OCULARES	Irritación ocular	Frecuentes
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS	Dolor faringolaríngeo	Frecuentes
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	Dolor abdominal	Frecuentes
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO	Hiperhidrosis Erupción Urticaria	Frecuentes Frecuentes Frecuentes
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	Artralgia Mialgia	Frecuentes Frecuentes
TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN	Fatiga Pirexia Escalofríos Malestar general Reacciones en la zona de inyección <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor en la zona de inyección</li> <li>• Induración en la zona de inyección</li> <li>• Eritema en la zona de inyección</li> <li>• Enchazón en la zona de inyección</li> <li>• Afectación del movimiento en el sitio de la inyección</li> </ul>	Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes

La frecuencia de RA se basa en la escala siguiente: 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 ( $< 1/10.000$ ).

#### Niños y adolescentes de 3 a 17 años

En un estudio clínico se administró una dosis de 7,5 µg de Celvapan (H1N1)v a 51 niños y adolescentes de 9 a 17 años y a 51 niños de 3 a 8 años. La incidencia y la naturaleza de los síntomas tras la primera y la segunda vacuna fueron similares a las observadas en el grupo de adultos y personas mayores utilizando Celvapan.

#### Niños de 6 a 35 meses

En un estudio clínico se administró una dosis de 7,5 µg de Celvapan (H1N1)v a un grupo de 69 bebés y niños de 6 a 35 meses de edad.

<sup>1</sup> representa la mayor frecuencia observada en la población de estudio de adultos sanos o de personas mayores sanas.

En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas de los estudios clínicos pediátricos realizados con CELVAPAN (H1N1)v.

Reacciones adversas en los estudios clínicos realizados con (H1N1)v				
Sistema de clasificación de órganos (SOC)	Término preferente en MedDRA	Frecuencia		
		9 - 17 años	3 - 8 años	6 – 35 meses
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN	Apetito disminuido	-	-	Frecuentes
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS	Trastorno del sueño Inquietud	- -	-	Muy frecuentes Frecuentes
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	Cefalea Llanto Somnolencia	Frecuentes - -	Frecuentes - -	Frecuentes Frecuentes Frecuentes
TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO	Vértigo	Frecuentes	-	-
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS	Tos	-	-	Frecuentes
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	Dolor abdominal Náuseas Vómitos Diarrea	Frecuentes Frecuentes Frecuentes -	Frecuentes Frecuentes Frecuentes	Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO	Hiperhidrosis Erupción	- -	- -	Frecuentes Frecuentes
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	Mialgia Dolor en una extremidad	Frecuentes Frecuentes	- -	- -
TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN	Fatiga Pirexia Escalofríos Irritabilidad Malestar general Reacciones en la zona de inyección <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor en la zona de inyección</li> <li>• Induración en la zona de inyección</li> <li>• Eritema en la zona de inyección</li> <li>• Hinchazón en la zona de inyección</li> </ul>	- - Frecuentes - - - Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes	Frecuentes Frecuentes Frecuentes - - Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes	- Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes

La frecuencia de RA se basa en la escala siguiente: 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 ( $< 1/10.000$ ).

- Ensayos clínicos con una versión de Celvapan con una cepa de la vacuna H5N1

Se han llevado a cabo ensayos clínicos con una versión de Celvapan con una cepa de la vacuna H5N1 (ver sección 5.1) en aproximadamente 3.700 sujetos (entre 18 y 60 años y mayores), así como en grupos especiales de riesgo de aproximadamente 300 sujetos cada uno, formados por sujetos inmunocomprometidos y pacientes con enfermedades crónicas.

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. El perfil de seguridad en sujetos sanos mayores de 60 años de edad, en sujetos inmunocomprometidos y en pacientes con enfermedades crónicas es similar al perfil de seguridad obtenido en sujetos sanos.

- Vigilancia postcomercialización

Estudio observacional pandémico realizado con Celvapan (H1N1)v

En un estudio observacional sobre seguridad que incluía a 3216 sujetos de entre 6 meses y 60 años de edad, la naturaleza de los acontecimientos adversos era coherente con la observada en otros estudios clínicos realizados en adultos y niños. Se notificaron las siguientes reacciones adversas a una mayor frecuencia de la indicada en otros estudios clínicos:

Adultos de 18 años y mayores:

Muy frecuentes: dolor en la zona de inyección, enrojecimiento en la zona de inyección, dolor muscular  
Poco frecuentes: enfermedad de tipo gripal

Niños y adolescentes de 5 a 17 años:

Muy frecuentes: fatiga, cefalea  
Poco frecuentes: tos

Niños de 6 meses a 5 años:

Muy frecuentes: enrojecimiento en la zona de inyección, adormecimiento, irritabilidad, pérdida de apetito, llanto

Celvapan (H1N1)v

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

Se desconoce la frecuencia de estas reacciones adversas.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacción anafiláctica\*, hipersensibilidad\*

Trastornos del sistema nervioso:

Convulsión febril  
Hipoestesia

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

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Dolor en las extremidades (en la mayoría de los casos se notificaron como dolor en el lugar de inyección del brazo)

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

Enfermedad de tipo gripal

#### Vacunas trivalentes de la gripe estacional

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

#### Poco frecuentes:

Reacciones cutáneas generalizadas

#### Raras:

Neuralgia, parestesia, trombocitopenia transitoria.

#### Muy raras:

Vasculitis con afectación renal transitoria.

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

#### 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 han notificado casos de sobredosis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas antigripales, código ATC J07BB01

Los estudios clínicos con Celvapan (H1N1)v proporcionan actualmente:

- Datos sobre seguridad e inmunogenicidad obtenidos tres semanas después de la administración de dos dosis de Celvapan (H1N1)v a adultos sanos de 18 años y mayores.
- Datos sobre seguridad e inmunogenicidad obtenidos tres semanas después de la administración de dos dosis de Celvapan (H1N1)v a niños sanos de 6 meses a 17 años.

Los estudios clínicos en los que se administró una versión de Celvapan con HA derivada de la cepa A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) en el día 0 y el día 21 proporcionan:

- Los datos sobre seguridad e inmunogenicidad en adultos sanos, incluyendo personas mayores
- Los datos sobre seguridad e inmunogenicidad en grupos especiales de riesgo (inmunocomprometidos y enfermos crónicos)



## Respuesta inmune frente a A/California/07/2009(H1N1)v

La inmunogenicidad de la vacuna que contiene 7,5 µg de HA no adyuvada derivada de la cepa A/California/07/2009 (H1N1)v se ha evaluado en estudios clínicos en adultos de 18 años y mayores (N = 200), en niños y adolescentes de 3 a 17 años (N = 102), y en bebés y niños de 6 a 35 meses (N = 68) con un esquema de administración en los días 0 y 21.

### Adultos de 18 años y mayores

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

Ensayo SRH	Todos los sujetos		Sujetos seronegativos al inicio (≤ 4 mm <sup>2</sup> )	
	21 días después		21 días después	
	1ª dosis	2ª dosis	1ª dosis	2ª dosis
De 18 a 59 años	N = 99		N = 33	
Tasa de seroprotección*	75,8% (66,1; 83,8)	80,8% (71,7; 88,0)	69,7% (51,3; 84,4)	78,8% (61,1; 91,0)
Tasa de seroconversión**	64,6% (54,4; 74,0)	70,7% (60,7; 79,4)	69,7% (51,3; 84,4)	78,8% (61,1; 91,0)
Factor de seroconversión***	3,4 (2,8; 4,3)	4,1 (3,3; 5,1)	7,1 (4,5; 11,0)	9,5 (6,5; 13,8)
≥ 60 años	N = 101		N = 22	
Tasa de seroprotección*	76,2% (66,7; 84,1)	82,2% (73,3; 89,1)	50,0% (28,2; 71,8)	63,6% (40,7; 82,8)
Tasa de seroconversión**	28,7% (20,1; 38,6)	35,6% (26,4; 45,8)	50,0% (28,2; 71,8)	63,6% (40,7; 82,8)
Factor de seroconversión***	1,8 (1,5; 2,1)	2,0 (1,7; 2,4)	3,9 (2,3; 6,7)	5,6 (3,4; 9,2)

\* Área de SRH > 25 mm<sup>2</sup>

\*\* Cualquier área de SRH > 25 mm<sup>2</sup> si la muestra al inicio es negativa o 50% de aumento en el área de SRH si la muestra al inicio > 4 mm<sup>2</sup>

\*\*\* Incremento de la media geométrica

Tras la vacunación, la tasa de sujetos con títulos de anticuerpos neutralizantes ≥ 40, la tasa de seroconversión y el factor de seroconversión medidos mediante ensayo de microneutralización (MN) en adultos de 18 a 59 años y en personas mayores de 60 años fueron los siguientes:

Ensayo MN	Todos los sujetos		Sujetos seronegativos al inicio (< 1:10)	
	21 días después		21 días después	
	1ª dosis	2ª dosis	1ª dosis	2ª dosis
De 18 a 59 años	N = 100		N = 39	
Tasa de seroneutralización*	87,0% (78,8; 92,9)	98,0% (92,9; 99,8)	74,4% (57,9; 87,0)	97,4% (86,2; 99,9)
Tasa de seroconversión**	80,0% (70,8; 87,3)	86,9% (78,6; 92,8)	84,6% (69,5; 94,1)	97,4% (86,2; 99,9)
Factor de seroconversión***	21,3 (14,6; 31,2)	29,0 (20,5; 41,0)	28,8 (15,2; 54,5)	55,3 (32,0; 95,6)
≥ 60 años	N = 101		N = 34	
Tasa de seroneutralización*	70,3% (60,4; 79,0)	82,2% (73,3; 89,1)	55,9% (37,9; 72,8)	76,3% (59,8; 88,6)

Tasa de seroconversión**	55,4% (45,2; 65,3)	71,3% (61,4%; 79,9)	73,5% (55,6; 87,1)	94,7% (82,3; 99,4)
Factor de seroconversión***	5,0 (3,8; 6,6)	7,6 (5,9; 9,9)	7,1 (4,4; 11,3)	15,0 (10,1; 22,2)

\* Título MN  $\geq$  1:40

\*\* Incremento  $>$  4 en título MN

\*\*\* Incremento de la media geométrica

La persistencia de anticuerpos anti-HA 180 días después de la primera vacunación medida mediante hemólisis radial simple (SRH) y ensayo de microneutralización (MN) en adultos entre 18 y 59 años de edad y en sujetos mayores de 60 años en adelante fue la siguiente:

Persistencia de anticuerpos	Todos los sujetos		Sujetos seronegativos al inicio ( $<$ 1:10)	
	Día 181		Día 181	
	SRH	MN	SRH	MN
<b>De 18 a 59 años</b>	N = 98	N = 98	N = 33	N = 32
Tasa de seroprotección/ seroneutralización*	80,6% (71,4; 87,9)	94,9% (88,5; 98,3)	78,8% (61,1; 91,0)	90,6% (75,0; 98,0)
Tasa de seroconversión**	68,4% (58,2; 77,4)	83,7% (74,8; 90,4)	78,8% (61,1; 91,0)	96,9% (83,8; 99,9)
Factor de seroconversión***	3,6 (2,9; 4,4)	15,0 (11,0; 20,4)	8,0 (5,7; 11,4)	30,0 (17,7; 50,8)
<b><math>\geq</math> 60 años</b>	N = 101	N = 101	N = 22	N = 24
Tasa de seroprotección/ seroneutralización*	80,2% (71,1; 87,5)	79,2% (68,9; 85,8)	59,1% (36,4; 79,3)	66,7% (44,7; 84,4)
Tasa de seroconversión**	30,7% (21,9; 40,7)	44,5% (41,2; 54,4)	59,1% (36,4; 79,3)	83,3% (62,6; 95,3)
Factor de seroconversión***	1,8 (1,5; 2,1)	4,6 (3,7; 5,7)	4,6 (2,9; 7,3)	8,9 (5,6; 14,0)

\* Área de SRH  $>$  25 mm<sup>2</sup>; título MN  $\geq$  1:40;

\*\* Cualquier área de SRH  $>$  25 mm<sup>2</sup> si la muestra al inicio es negativa o 50% de aumento en el área de SRH si la muestra al inicio  $>$  4 mm<sup>2</sup>; incremento  $>$  4 en título MN;

\*\*\* Incremento de la media geométrica

### Niños y adolescentes (de 3 a 17 años)

La tasa de seroprotección, la tasa de seroconversión y el factor de seroconversión para el anticuerpo anti-HA medidos mediante hemólisis radial simple (SRH) en niños y adolescentes de 3 a 17 años fueron los siguientes:

Ensayo SRH	Todos los sujetos		Sujetos seronegativos al inicio ( $\leq$ 4 mm <sup>2</sup> )	
	21 días después		21 días después	
	1ª dosis	2ª dosis	1ª dosis	2ª dosis
<b>De 3 a 8 años</b>	N = 51		N = 31	
Tasa de seroprotección*	51,0% (36,6; 65,2)	88,2% (76,1; 95,6)	58,1% (39,1; 75,5)	93,5% (78,6; 99,2)
Tasa de seroconversión**	47,1% (32,9; 61,5)	88,2% (76,1; 95,6)	58,1% (39,1; 75,5)	93,5% (78,6; 99,2)
Factor de seroconversión***	3,5 (2,5; 4,9)	8,6 (6,6; 11,3)	5,8 (3,9; 8,8)	15,0 (12,4; 18,1)
<b>De 9 a 17 años</b>	N = 50		N = 29	
Tasa de seroprotección*	80,0% (66,3; 90,0)	88,0% (75,7; 95,5)	82,8% (64,2; 94,2)	93,1% (77,2; 99,2)
Tasa de seroconversión**	74,0% (59,7; 85,4)	84,0% (70,9; 92,8)	82,8% (64,2; 94,2)	93,1% (77,2; 99,2)

Factor de seroconversión***	6,8 (5,0; 9,2)	8,9 (6,6; 11,9)	9,8 (6,9; 14,0)	13,8 (10,3; 18,4)
-----------------------------	-------------------	--------------------	--------------------	----------------------

\* Área de SRH > 25 mm<sup>2</sup>

\*\* Cualquier área de SRH > 25 mm<sup>2</sup> si la muestra al inicio es negativa o 50% de aumento en el área de SRH si la muestra al inicio > 4 mm<sup>2</sup>

\*\*\* Incremento de la media geométrica

Tras la vacunación, la tasa de sujetos con títulos de anticuerpos neutralizantes  $\geq 40$ , la tasa de seroconversión y el factor de seroconversión medidos mediante ensayo de microneutralización (MN) en niños y adolescentes de 3 a 17 años fueron los siguientes:

Ensayo MN	Todos los sujetos		Sujetos seronegativos al inicio (< 1:10)	
	21 días después		21 días después	
	1ª dosis	2ª dosis	1ª dosis	2ª dosis
De 3 a 8 años	N = 51		N = 47	
Tasa de seroneutralización*	84,3% (71,4; 93,0)	100,0% (93,0; 100,0)	83,0% (69,2; 92,4)	100,0% (92,5; 100,0)
Tasa de seroconversión**	94,1% (83,8; 98,8)	100,0% (93,0; 100,0)	93,6% (82,5; 98,7)	100,0% (92,5; 100,0)
Factor de seroconversión***	12,9 (9,5; 17,5)	156,9 (119,4; 206,2)	13,5 (8,7; 18,8)	168,2 (131,1; 215,7)
De 9 a 17 años	N = 51		N = 34	
Tasa de seroneutralización*	94,1% (83,8; 98,8)	100,0% (93,0; 100,0)	91,2% (76,3; 98,1)	100,0% (89,7; 100,0)
Tasa de seroconversión**	100,0% (93,0; 100,0)	100,0% (93,0; 100,0)	100,0% (89,7; 100,0)	100,0% (89,7; 100,0)
Factor de seroconversión***	33,3 (22,2; 50,0)	113,6 (77,4; 152,8)	29,2 (17,9; 47,7)	137,5 (99,5; 189,9)

\* Título MN  $\geq 1:40$

\*\* Incremento > 4 en título MN

\*\*\* Incremento de la media geométrica

La persistencia de anticuerpos anti-HA 180 días y 360 días después de la primera vacunación medida mediante hemólisis radial simple (SRH) y ensayo de microneutralización (MN) en niños y adolescentes de 3 a 17 años fue la siguiente:

Persistencia de anticuerpos	Día 181		Día 361	
	SRH	MN	SRH	MN
De 9 a 17 años	N=50	N=47	N=29	N=27
Tasa de seroprotección/seroneutralización*	98,0% (89,4; 99,9)	100% (92,5; 100,0)	96,6% (82,2; 99,9)	88,9% (70,8; 97,6)
Tasa de seroconversión**	92,0% (80,8; 97,8)	100% (92,5; 100,0)	93,1% (77,2; 99,2)	96,3% (81,0; 99,9)
Factor de seroconversión***	7,8 (6,2; 9,9)	66,4 (47,4; 93,1)	6,5 (4,7; 9,0)	26,7 (16,6; 43,1)
De 3 a 8 años	N=51	N=47	N=33	N=31
Tasa de seroprotección/seroneutralización*	79,6% (65,7; 89,8)	100% (92,5; 100,0)	54,5% (36,4; 71,9)	100% (88,8; 100,0)
Tasa de seroconversión**	77,6% (63,4; 88,2)	100% (92,5; 100,0)	57,6% (39,2; 74,5)	96,8% (83,3; 99,9)
Factor de seroconversión***	5,6 (4,5; 7,1)	59,5 (45,1; 78,3)	4,5 (3,4; 6,1)	26,5 (18,5; 37,9)

\* Área de SRH > 25 mm<sup>2</sup>; título MN  $\geq 1:40$ ;

\*\* Cualquier área de SRH > 25 mm<sup>2</sup> si la muestra al inicio es negativa o 50% de aumento en el área de SRH si la muestra al inicio > 4 mm<sup>2</sup>; incremento > 4 en título MN;

\*\*\* Incremento de la media geométrica

## Bebés y niños de 6 a 35 meses

La tasa de seroprotección, la tasa de seroconversión y el factor de seroconversión para el anticuerpo anti-HA medidos mediante hemólisis radial simple (SRH) en niños de 6 a 35 meses fueron los siguientes:

Ensayo SRH	Todos los sujetos		Sujetos seronegativos al inicio ( $\leq 4 \text{ mm}^2$ )	
	21 días después		21 días después	
	1ª dosis	2ª dosis	1ª dosis	2ª dosis
De 6 a 11 meses	N = 19		N = 15	
Tasa de seroprotección*	31,6%	78,9%	33,3%	80,0%
	(12,6; 56,6)	(54,4; 93,9)	(11,8; 61,6)	(51,9; 95,7)
Tasa de seroconversión**	31,6%	84,2%	33,3%	80,0%
	(12,6; 56,6)	(60,4; 96,6)	(11,8; 61,6)	(51,9; 95,7)
Factor de seroconversión***	1,9	7,6	2,1	9,0
	(1,2; 3,0)	(4,9; 11,7)	(1,1; 3,7)	(5,6; 14,5)
De 12 a 35 meses	N = 49		N = 40	
Tasa de seroprotección*	24,5%	95,9%	20,0%	95,0%
	(13,3; 38,9)	(86,0; 99,5)	(9,1; 35,6)	(83,1; 99,4)
Tasa de seroconversión**	22,4%	91,8%	20,0%	95,0%
	(11,8; 36,6)	(80,4; 97,7)	(9,1; 35,6)	(83,1; 99,4)
Factor de seroconversión***	1,8	11,2	1,8	12,5
	(1,4; 2,5)	(9,3; 13,6)	(1,3; 2,5)	(10,7; 14,5)

\* Área de SRH  $> 25 \text{ mm}^2$

\*\* Cualquier área de SRH  $> 25 \text{ mm}^2$  si la muestra al inicio es negativa o 50% de aumento en el área de SRH si la muestra al inicio  $> 4 \text{ mm}^2$

\*\*\* Incremento de la media geométrica

Tras la vacunación, la tasa de sujetos con títulos de anticuerpos neutralizantes  $\geq 40$ , la tasa de seroconversión y el factor de seroconversión medidos mediante ensayo de microneutralización (MN) en niños de 6 a 35 meses fueron los siguientes:

Ensayo MN	Todos los sujetos		Sujetos seronegativos al inicio ( $< 1:10$ )	
	21 días después		21 días después	
	1ª dosis	2ª dosis	1ª dosis	2ª dosis
De 6 a 11 meses	N = 17	N = 19	N = 17	N = 19
Tasa de seroneutralización*	35,3%	100%	35,3%	100%
	(14,2; 61,7)	(82,4; 100,0)	(14,2; 61,7)	(82,4; 100,0)
Tasa de seroconversión**	76,5%	100%	76,5%	100%
	(50,1; 93,2)	(82,4; 100,0)	(50,1; 93,2)	(82,4; 100,0)
Factor de seroconversión***	4,5	60,6	4,5	60,6
	(2,7; 7,5)	(27,9; 131,7)	(2,7; 7,5)	(27,9; 131,7)
De 12 a 35 meses	N = 49		N = 48	
Tasa de seroneutralización*	55,1%	100%	54,2%	100,0%
	(40,2; 69,3)	(92,7; 100,0)	(39,2; 68,6)	(92,6; 100,0)
Tasa de seroconversión**	75,5%	100%	75,0%	100,0%
	(61,1; 86,7)	(92,7; 100,0)	(60,4; 86,4)	(92,6; 100,0)
Factor de seroconversión***	6,6	108,0	6,7	112,4
	(4,6; 9,4)	(75,5; 154,5)	(4,7; 9,6)	(78,7; 160,5)

\* Título MN  $\geq 1:40$

\*\* Incremento  $> 4$  en título MN

\*\*\* Incremento de la media geométrica

La persistencia de anticuerpos anti-HA 180 días y 360 días después de la primera vacunación medida mediante hemólisis radial simple (SRH) y ensayo de microneutralización (MN) en bebés y niños de 6 a 35 meses fue la siguiente:

Persistencia de anticuerpos	Día 181		Día 361	
	SRH	MN	SRH	MN
De 12 a 35 meses	N=47	N=47	N=31	N=31
Tasa de seroprotección/ seroneutralización *	68,1% (52,9; 80,9)	100% (92,5; 100,0)	48,8% (30,2; 66,9)	90,3% (74,2; 98,0)
Tasa de seroconversión**	63,8% (48,5; 77,3)	100% (92,5; 100,0)	45,2% (27,3; 64,0)	93,5% (78,6; 99,2)
Factor de seroconversión***	5,7 (4,7; 7,0)	40,2 (29,2; 55,4)	4,1 (3,0; 5,5)	18,3 (11,2; 29,8)
De 6 a 11 meses	N=16	N=13	N=13	N=11
Tasa de seroprotección/ seroneutralización*	37,5% (15,2; 64,6)	100% (75,3; 100,0)	30,8% (9,1; 61,4)	81,8% (48,2; 97,7)
Tasa de seroconversión**	37,5% (15,2; 64,6)	100% (75,3; 100,0)	30,8% (9,1; 61,4)	100% (71,5; 100,0)
Factor de seroconversión***	2,9 (2,0; 4,4)	19,3 (13,8; 27,0)	2,6 (1,5; 4,5)	17,6 (7,1; 43,4)

\* Área de SRH > 25 mm<sup>2</sup>; título MN ≥ 1:40;

\*\* Cualquier área de SRH > 25 mm<sup>2</sup> si la muestra al inicio es negativa o 50% de aumento en el área de SRH si la muestra al inicio > 4 mm<sup>2</sup>; incremento > 4 en título MN;

\*\*\* Incremento de la media geométrica

Tras la administración de una dosis de refuerzo en un periodo de 12 meses con una vacuna de la gripe trivalente virosomal autorizada para la temporada de la gripe 2010/2011 en el hemisferio norte, las tasas de seroprotección, las tasas de seroconversión y los factores de seroconversión (comparados con los niveles de anticuerpos antes de la dosis de refuerzo) para el componente H1N1 tal y como se midieron en los ensayos SRH y MN fueron:

Días 21 a 28 tras la dosis de refuerzo	De 9 a 17 años		De 3 a 8 años	
	SRH	MN	SRH	MN
	N=29	N=27	N=33	N=31
Tasa de seroprotección/ seroneutralización *	100% (88,1; 100,0)	100% (87,2; 100,0)	100% (89,4; 100,0)	100% (88,8; 100,0)
Tasa de seroconversión**	40,0% (22,7; 59,4)	93,1% (77,2; 99,2)	85,3% (68,9; 95,0)	100% (89,7; 100,0)
Factor de seroconversión***	1,5 (1,3; 1,7)	13,7 (9,4; 20,0)	2,7 (2,2; 3,4)	29,8 (20,1; 44,1)
	De 12 a 35 meses		De 6 a 11 meses	
	N=31	N=29	N=11	N=9
Tasa de seroprotección/ seroneutralización *	100% (88,8; 100,0)	100% (88,1; 100,0)	100% (71,5; 100,0)	100% (66,4; 100,0)
Tasa de seroconversión**	87,1% (70,2; 96,4)	96,6% (82,2; 99,9)	90,9% (58,7; 99,8)	100% (71,5; 100,0)
Factor de seroconversión***	3,6 (2,8; 4,6)	38,7 (23,9; 62,7)	4,9 (2,7; 8,9)	29,1 (11,6; 73,1)

\* Área de SRH > 25 mm<sup>2</sup>; título MN ≥ 1:40;

\*\* Cualquier área de SRH > 25 mm<sup>2</sup> si la muestra al inicio es negativa o 50% de aumento en el área de SRH si la muestra al inicio > 4 mm<sup>2</sup>; incremento > 4 en título MN;

\*\*\* Incremento de la media geométrica

## Respuesta inmunitaria frente a una versión de Celvapan con cepas de la vacuna A/H5N1

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 mayores de 60 años y mayores (N = 272) siguiendo una pauta de 0, 21 días.

Las tasas de seroprotección, las tasas de seroconversión y los factores de seroconversión notificados en adultos y sujetos mayores eran comparables con las de Celvapan (H1N1)v.

## Resultados de un estudio sobre eficacia de la vacuna realizado en Jersey

Se evaluó la eficacia de la vacuna pandémica contra la enfermedad de tipo gripal (ETG) objeto de atención médica con confirmación analítica de A(H1N1)v durante la campaña de vacunación que se llevó a cabo en Jersey en 2009/2010 mediante un estudio de casos y controles (diseño de prueba negativa). Los niños más pequeños (entre 6 meses y 9 años) recibieron Celvapan, mientras que a los más mayores (entre 9 y 18 años) se les administró una vacuna pandémica dividida con adyuvante. No se comunicaron fallos en las vacunas de ninguno de estos grupos de edad pediátricos. La eficacia bruta de una dosis de la vacuna pandémica entre los niños fue del 100% (IC 95 %: 70-100%).

### **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 Celvapan 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**

18 meses.

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.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

#### **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**

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.

Bohumil 138

28163 Jevany

Republica Checa

### **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**

MM/AAAA

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

**ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) 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 RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**



**A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S)  
Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección de los fabricantes del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

Baxter BioScience s.r.o.  
Jevany Bohumil 138  
CZ-281 63 Kostelec nad Cernymi lesy  
Czech Republic

Baxter AG  
Uferstrasse 15  
A-2304 Orth/Donau  
Austria

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Baxter AG  
Uferstrasse 15  
A-2304 Orth/Donau  
Austria

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

**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/EC 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)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**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.

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO** Medidas adicionales de minimización de riesgos

- El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) acordará con los Estados Miembros las medidas que faciliten la identificación y la trazabilidad de la vacuna A/(H1N1)v que se administre a cada paciente, con objeto de minimizar los errores de medicación y de ayudar a los pacientes y a los profesionales sanitarios a notificar las reacciones adversas. Entre estas medidas se puede incluir el suministro por parte del TAC de etiquetas adhesivas que contengan la denominación de fantasía y el número de lote con cada envase de la vacuna.
- El TAC acordará con los Estados Miembros los mecanismos que permitan a los pacientes y a los profesionales sanitarios disponer de un acceso continuo a la información actualizada de Celvapan.
- El TAC acordará con los Estados Miembros el envío de una comunicación dirigida a los profesionales sanitarios, que incluirá la siguiente información:
  - La forma correcta de preparación de la vacuna antes de su administración.
  - Los acontecimientos adversos que deben ser notificados de forma prioritaria (es decir, reacciones adversas mortales y potencialmente mortales, reacciones adversas graves e inesperadas, acontecimientos adversos de interés especial (AAIE).
  - La información mínima que se debe recoger en los informes de seguridad de cada caso individual, con objeto de facilitar la evaluación y la identificación de la vacuna administrada a cada sujeto, incluyendo la denominación de fantasía, el fabricante de la vacuna y el número de lote.
  - Cómo notificar las reacciones adversas, en caso de que se haya puesto en marcha un sistema de notificación específico.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **EMBALAJE EXTERIOR**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Celvapan suspensión inyectable  
Vacuna antigripal (H1N1)v (virus completo, desarrollado en células Vero, inactivado)

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

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

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Trometamol,  
cloruro de sodio,  
agua para preparaciones inyectables,  
polisorbato 80.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Suspensión inyectable.  
20 viales multidosis (10 dosis por vial – 0,5 ml por dosis).

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intramuscular.  
Se debe dejar que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su uso.  
Agitar antes de usar.  
Una vez abierto, el vial debe utilizarse en un máximo de 3 horas.

#### **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**

No administrar por vía intravenosa.

**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)**

Eliminar según la normativa local.

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

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.  
Bohumil 138  
28163 Jevany  
Republica Checa

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/08/506/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA PARA EL VIAL DE 10 DOSIS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Celvapan suspensión inyectable  
Vacuna antigripal (H1N1)v (virus completo, desarrollado en células Vero, inactivado)

Vía intramuscular

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Agitar antes de usar

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

Vial multidosis (10 dosis de 0,5 ml por vial)

**6. OTROS**

Una vez abierto, el vial debe utilizarse en un máximo de 3 horas.

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.  
Bohumil 138  
28163 Jevany  
República Checa

Medicamento con autorización anulada

**B. PROSPECTO**



## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### Celvapan suspensión inyectable

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

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de recibir 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 enfermera.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Celvapan y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Celvapan
3. Cómo administrar Celvapan
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Celvapan
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Celvapan y para qué se utiliza**

Celvapan es una vacuna para prevenir la gripe causada por el virus A(H1N1)v 2009.

Tras la administración de la vacuna, el sistema inmune (el sistema de defensa natural de su cuerpo) genera su propia protección (anticuerpos) frente a la enfermedad. Ninguno de los componentes de la vacuna puede producir gripe.

#### **2. Qué necesita saber antes de que le administren Celvapan**

##### **No deben administrarle Celvapan:**

- si anteriormente ha tenido una reacción alérgica repentina que ponga en peligro la vida a cualquiera de los componentes de Celvapan o a cualquiera de las sustancias que pueden aparecer en cantidades trazas como: formaldehído, benzonasa, sacarosa.
  - Los signos de una reacción alérgica pueden incluir erupción de la piel con picor, dificultad para respirar e hinchazón de la cara o lengua.

Si no está seguro, consulte con su médico o enfermera antes de que le administren la vacuna.

##### **Tenga especial cuidado con Celvapan:**

Consulte a su médico o enfermero antes de que se administre Celvapan si:

- ha tenido cualquier otra reacción alérgica, distinta de la reacción alérgica repentina que ponga en peligro la vida a cualquiera de los componentes de la vacuna, al formaldehído, a la benzonasa o a la sacarosa (ver sección 6 “Información adicional”).
- tiene una infección grave con fiebre alta (superior a 38 °C). Si éste es el caso, la vacunación suele posponerse hasta que pasen los síntomas. Una infección leve, como un resfriado, no debería suponer un problema, pero su médico o enfermera le indicarán si aún puede vacunarse con Celvapan.
- tiene problemas con su sistema inmunitario, dado que su respuesta a la vacuna puede ser deficiente en dicho caso.

- va a realizarse un análisis de sangre para comprobar si existe infección por determinados virus. En las primeras semanas posteriores a la vacunación con Celvapan los resultados de esas pruebas pueden no ser correctos. Informe al médico que ha solicitado esas pruebas de que recientemente le han administrado Celvapan.
- si tiene enfermedades o problemas de hemorragias o si le aparecen cardenales con facilidad.

Si cumple cualquiera de las condiciones anteriores (o no está seguro), consulte a su médico o enfermero antes de que le administren Celvapan, ya que la vacunación puede no ser recomendable o puede ser necesario retrasarla.

### **Uso de Celvapan con otros medicamentos**

Informe a su médico o enfermera si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, o si se le ha administrado alguna otra vacuna.

No hay información acerca de la administración de la vacuna Celvapan con otras vacunas. Sin embargo, si esto no pudiera evitarse, las vacunas deberán inyectarse en extremidades diferentes. Debe tenerse en cuenta que los efectos adversos pueden ser más intensos.

### **Embarazo y lactancia**

Informe a su médico si está embarazada, cree que pudiera estarlo o tiene intención de quedarse embarazada. Su médico tratará con usted si es conveniente administrar Celvapan.

La vacuna puede utilizarse durante la lactancia.

### **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.

## **3. Cómo administrar Celvapan**

Su médico o enfermera le administrarán la vacuna de acuerdo con las recomendaciones oficiales. La vacuna se inyectará en un músculo (normalmente en la parte superior del brazo). La vacuna no debe administrarse nunca en una vena.

#### Adultos y personas mayores:

Se administrará una dosis (0,5 ml) de vacuna.

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

#### Niños y adolescentes de 6 meses a 17 años de edad:

Se administrará una dosis (0,5 ml) de la vacuna.

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

#### Niños menores de 6 meses:

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

Cuando se administra una primera dosis de Celvapan, se recomienda la administración de Celvapan (y no otra vacuna frente al (H1N1)v) para completar la pauta de vacunación.

#### 4. Posibles efectos adversos

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

Pueden producirse reacciones alérgicas tras la vacunación, que en raras ocasiones han conducido a un shock. Los médicos conocen esta posibilidad y disponen de un tratamiento de emergencia para tales casos.

##### **Efectos adversos en adultos y personas mayores según los ensayos clínicos**

Se han producido los efectos adversos que figuran a continuación en los estudios clínicos realizados con Celvapan (H1N1)v en adultos, incluidas personas mayores. En los estudios clínicos la mayoría de los efectos adversos fueron leves y de corta duración.

##### Muy frecuentes:

- dolor de cabeza
- sensación de cansancio

##### Frecuentes:

- moqueo y dolor de garganta,
- insomnio (dificultad para dormir)
- mareos,
- irritación ocular
- dolor de estómago
- aumento de la sudoración,
- erupción, sarpullido
- dolor muscular y de articulaciones,
- fiebre, escalofríos, sensación de malestar general,
- dolor, enrojecimiento, hinchazón o formación de una zona endurecida donde se administró la inyección, reducción de movimientos en el brazo donde se ha puesto la inyección.

##### **Efectos adversos en niños según los ensayos clínicos**

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

En un estudio clínico, la frecuencia y el tipo de efectos adversos tras la primera y la segunda inyección fueron básicamente similares a los observados en la población de adultos y personas mayores en los que se utilizó Celvapan. Sin embargo, se observaron algunas diferencias en cuanto a frecuencia y tipo de los efectos adversos. En concreto, en niños y adolescentes se observaron frecuentemente dolor de cabeza, vértigo (sensación de que todo da vueltas), tos, estómago revuelto, vómitos, diarrea, dolor en los brazos o en las piernas y cansancio.

Asimismo, entre los niños de 9 a 17 años se produjo muy frecuentemente dolor en el lugar de la inyección.

En niños de 6 a 35 meses fueron muy frecuentes los trastornos del sueño y la fiebre, así como la disminución del apetito, la inquietud, la irritabilidad, el llanto y la somnolencia.

##### **Efectos adversos según el estudio observacional pandémico realizado con CELVAPAN (H1N1)v**

Los resultados de un estudio clínico realizado con la vacuna una vez comercializada confirmaron el perfil de seguridad observado en los estudios clínicos. Se notificaron las siguientes reacciones adversas a una mayor frecuencia de la indicada en otros estudios clínicos:

Adultos de 18 años y mayores:

Muy frecuentes: dolor y enrojecimiento donde se administró la inyección, músculos doloridos  
Poco frecuentes: enfermedad de tipo gripal

Niños y adolescentes de 5 a 17 años:

Muy frecuentes: sensación de cansancio, cefalea  
Poco frecuentes: Tos

Niños de 6 meses a 5 años:

Muy frecuentes: enrojecimiento donde se administró la inyección, adormecimiento, irritabilidad, pérdida de apetito, llanto

• **Ensayos clínicos con una vacuna similar**

En un estudio con una vacuna de la gripe similar (con una cepa de la vacuna H1N1) que incluyó adultos y personas mayores sanos, sujetos con un sistema inmunitario debilitado y pacientes con enfermedades de larga duración, el perfil de seguridad fue similar al de los adultos sanos.

• **Efectos adversos de Celvapan (H1N1) y observados durante la vigilancia postcomercialización**

Durante el programa de vacunación contra la pandemia de gripe se han producido los efectos adversos siguientes en adultos y en niños con Celvapan (H1N1):

- Reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas, que conducen a un descenso peligroso de la presión sanguínea, lo cual, si no se trata, puede provocar un shock. Sus médicos saben que esta reacción puede ocurrir y dispondrán de un tratamiento de emergencia listo para su uso.
- Convulsiones como consecuencia de la fiebre.
- Reducción de la sensibilidad de la piel.
- Dolor en los brazos o en las piernas (en la mayoría de los casos comunicado como dolor en el brazo donde se les puso la vacuna).
- Enfermedad de tipo gripal.
- Inflamación del tejido situado justo bajo la piel.

• **Efectos adversos observados con las vacunas de la gripe administradas habitualmente todos los años**

Los efectos adversos descritos a continuación han aparecido durante los días o semanas posteriores a la vacunación con vacunas administradas de manera rutinaria cada año para prevenir la gripe. También pueden aparecer con Celvapan.

Muy frecuentes:

- Reacciones cutáneas generalizadas incluyendo urticaria (sarpullidos)

Raros:

- Dolor punzante o pulsátil grave en uno o varios nervios.
- Disminución del número de plaquetas que puede provocar hemorragias o cardenales.

### Muy raros:

- Vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos que puede causar erupciones cutáneas, dolor de las articulaciones y problemas de riñón),
- trastornos neurológicos como encefalomielitis (inflamación del sistema nervioso central), neuritis (inflamación de los nervios) y un tipo de parálisis conocida como Síndrome de Guillain-Barré.

Si aparece alguno de estos efectos adversos, informe inmediatamente a su médico o enfermera.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, 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 Anexo V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Celvapan**

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

No utilice Celvapan después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No congelar.

Una vez abierto, el vial debe utilizarse en un máximo de 3 horas.

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

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Celvapan**

#### Principio activo.

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

A/Celifornia/07/2009 (H1N1)v                      7,5 microgramos\*\*

por dosis de 0,5 ml

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

\*\* hemaglutinina

#### Otros componentes:

Los demás componentes son: trometamol, cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables y polisorbato 80.

### **Aspecto de Celvapan y contenido del envase**

Celvapan es un líquido traslúcido, opalescente y transparente.

Un envase de Celvapan contiene 20 viales multidosis. Cada uno de estos viales contiene 5 ml de suspensión inyectable (10 dosis).

### **Titular de la autorización de comercialización:**

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.  
Bohumil 138  
28163 Jevany  
Republica Checa

### **Responsable de la fabricación:**

Baxter AG  
Uferstrasse 15  
A-2304 Orth/Donau  
Austria

Fecha de la última revisión de este prospecto: {mes AAAA }

### **Otras fuentes de información**

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

-----  
Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Antes de su administración, debe dejarse que la vacuna alcance la temperatura ambiente y el vial debe agitarse bien.

Una vez abierto, el vial debe ser utilizado en un máximo de 3 horas.

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

La vacuna no debe administrarse por vía intravenosa.

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.