

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Arepanrix suspensión y emulsión para emulsión inyectable.

Vacuna antigripal pandémica (H1N1) (de virus fraccionados, inactivados, adyuvada)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Después de mezclar, 1 dosis (0,5 ml) contiene:

Virus de la gripe fraccionados, inactivados, que contienen antígeno* equivalente a:

Cepa similar a: A/California/7/2009 (H1N1): (X-179A) 3,75 microgramos**

* propagado en huevos embrionados

** hemaglutinina

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

El adyuvante AS03 está compuesto por escualeno (10,69 miligramos), DL- α -tocoferol (11,86 miligramos) y polisorbato 80 (4,86 miligramos)

Una vez mezcladas la suspensión y la emulsión se obtiene una vacuna multidosis en un vial. Ver sección 6.5 para conocer el número de dosis por vial.

Excipientes: la vacuna contiene 5 microgramos de tiomersal

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión y emulsión para emulsión inyectable.

La suspensión es una suspensión traslúcida a opalescente blanquecina, que puede sedimentar ligeramente.

La emulsión es un líquido homogéneo blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Profilaxis de la gripe en caso de pandemia oficialmente declarada (ver secciones 4.2 y 5.1).

La vacuna antigripal pandémica debe utilizarse de acuerdo con las Recomendaciones Oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Las recomendaciones de dosificación tienen en cuenta los datos disponibles de:

- Ensayos clínicos en marcha en sujetos sanos que recibieron una única dosis de Arepanrix (H1N1)
- Ensayos clínicos en sujetos sanos (incluyendo sujetos de edad avanzada) que recibieron dos dosis de una versión de Arepanrix que contiene 3,75 μ g de HA derivada de A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

También datos disponibles de:

- Ensayos clínicos en marcha en sujetos sanos que recibieron una única dosis o dos dosis de una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente
- Ensayos clínicos en sujetos sanos que recibieron dos dosis de una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H5N1 fabricada empleando un proceso diferente.

En algunos grupos de edad los datos de ensayos clínicos con una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H5N1 o de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente son limitados (adultos de 60 a 79 años y niños de 10 a 17 años), muy limitados (adultos a partir de 80 años y mayores, niños de 6 meses a 9 años) o inexistentes (niños menores de 6 meses), tal y como se detalla en las secciones 4.4, 4.8 y 5.1.

Adultos de 18 a 60 años:

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

Los datos de inmunogenicidad obtenidos tres semanas después de la administración de Arepanrix (H1N1) en ensayos clínicos, sugieren que una única dosis puede ser suficiente.

En caso de que se administre una segunda dosis debe haber un intervalo de al menos tres semanas entre la primera y la segunda dosis.

Sujetos de edad avanzada (mayores de 60 años)

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

Los datos de inmunogenicidad obtenidos en ensayos clínicos tres semanas después de la administración de una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente, sugieren que una única dosis puede ser suficiente.

En caso de que se administre una segunda dosis debe haber un intervalo de al menos tres semanas entre la primera y la segunda dosis.

Niños y adolescentes de 10 a 17 años

Los datos de inmunogenicidad obtenidos en ensayos clínicos tres semanas después de la administración de una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente, sugieren que para la dosificación se pueden tener en cuenta las recomendaciones para adultos.

Niños de 6 meses a 9 años de edad

Una dosis de 0,25 ml en la fecha elegida.

Los datos preliminares de inmunogenicidad obtenidos con una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente en un número limitado de niños de 6 a 35 meses muestran que hay un incremento de la respuesta inmune a la segunda dosis de 0,25 ml administrada después de un intervalo de tres semanas.

La administración de una segunda dosis debe tener en cuenta la información que se facilita en las secciones 4.4, 4.8 y 5.1.

Niños menores de 6 meses de edad

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

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

Forma de administración

La inmunización debe llevarse a cabo mediante inyección por vía intramuscular preferentemente en el músculo deltoides o en la cara anterolateral del muslo (dependiendo de la masa muscular).

4.3 Contraindicaciones

Historia de reacción anafiláctica (es decir, potencialmente mortal) a cualquiera de los componentes o trazas residuales (proteína de huevo y de pollo, ovoalbúmina, formaldehído y desoxicolato sódico) de esta vacuna. Si la vacunación se considera necesaria, deben estar disponibles de forma inmediata los medios necesarios para la reanimación en caso de necesidad.

Ver sección 4.4 para Advertencias y precauciones especiales de empleo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe tener precaución cuando se administra esta vacuna a personas con hipersensibilidad conocida (distinta de la reacción anafiláctica) al principio activo, a cualquiera de los excipientes, al tiomersal y a residuos (proteínas de huevo y de pollo, ovoalbúmina, formaldehído y desoxicolato sódico).

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común en que se produce una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Si la situación de la pandemia lo permite, la inmunización será pospuesta en pacientes con enfermedad febril grave o con infección aguda.

Arepanrix no debe ser administrada bajo ninguna circunstancia por vía intravascular.

No hay datos relativos a la administración de Arepanrix por vía subcutánea. Por lo tanto, el profesional sanitario evaluará los beneficios y riesgos potenciales de administrar la vacuna a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación que pudiera contraindicar la inyección intramuscular, a no ser que el beneficio potencial supere el riesgo de sangrado.

No se dispone de datos acerca de la administración de vacunas adyuvadas con AS03 antes o después de la administración de otros tipos de vacunas antigripales indicadas en caso de pre-pandemia o pandemia.

La respuesta de anticuerpos en pacientes con inmunosupresión endógena o yatrogénica puede ser insuficiente.

Puede que no todos los vacunados obtengan una respuesta inmunitaria adecuada (ver sección 5.1)

No se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad de ensayos clínicos con Arepanrix o con una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente en niños menores de 6 meses. Existen datos limitados de un ensayo clínico con una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente en niños sanos de 10 a 17 años, datos muy limitados de un ensayo clínico con una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente en niños sanos de 6 a 35 meses y datos limitados de un ensayo en niños de 3 a 9 años con una versión de una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H5N1 fabricada empleando un proceso diferente.

Datos muy limitados con una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente en niños de 6 a 35 meses (N=51) que recibieron dos dosis de 0,25 ml (mitad de dosis de adulto) con un intervalo entre dosis de 3 semanas indican un aumento en las tasas de reacciones en el lugar de inyección y síntomas generales (ver sección 4.8). En concreto, las tasas de fiebre (temperatura axilar ≥ 38 °C) pueden aumentar considerablemente tras la segunda dosis. Por lo tanto, en niños pequeños (hasta 6 años de edad aproximadamente) después de cada vacunación se recomienda monitorizar la temperatura y tomar las medidas necesarias para disminuir la fiebre (tales como medicación antipirética, puesto que parece clínicamente necesario).

Existen datos limitados de ensayos clínicos con una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente en adultos mayores de 60 años y datos muy limitados en adultos mayores de 80 años.

No hay datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia para apoyar la intercambiabilidad de Arepanrix con otras vacunas pandémicas H1N1.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los datos obtenidos tras la coadministración de una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente con una vacuna no adyuvada frente a la gripe estacional (Fluarix, una vacuna de virus fraccionados) en adultos sanos mayores de 60 años, no sugieren que haya ninguna interferencia significativa en la respuesta inmune a la vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1. La respuesta inmune a Fluarix fue satisfactoria. No se ha asociado la coadministración con una mayor tasa de reacciones locales o sistémicas en comparación con la administración de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 sola.

Por lo tanto, los datos indican que Arepanrix se puede coadministrar con vacunas frente a la gripe estacional no adyuvadas (con inyecciones en miembros opuestos).

Los datos obtenidos en adultos sanos de más de 60 años tras la administración de una vacuna frente a la gripe estacional no adyuvada (Fluarix, una vacuna de virus fraccionados) tres semanas antes de la administración de una dosis de una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente, no sugirieron ninguna interferencia significativa en la respuesta inmune frente a la vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1. Por lo tanto, los datos indican que Arepanrix puede administrarse tres semanas después de la administración de vacunas no adyuvadas frente a la gripe estacional.

No hay datos de coadministración de Arepanrix con otras vacunas. Si se considera la coadministración con otra vacuna, se deben inyectar en extremidades diferentes. Se debe tener en cuenta que las reacciones adversas se pueden intensificar.

La respuesta inmunológica se puede ver disminuida si el paciente está en tratamiento con inmunosupresores.

Tras la vacunación antigripal, es posible obtener resultados falsos positivos en las pruebas serológicas de ELISA para detectar anticuerpos frente al virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1), virus de la hepatitis C y, especialmente, VLTH-1. En estos casos, el método de Western Blot es negativo. Estos resultados falsos positivos transitorios pueden deberse a la producción de IgM en respuesta a la vacuna.

4.6 Embarazo y lactancia

Actualmente no hay datos disponibles relativos al uso de Arepanrix durante el embarazo. Los datos obtenidos en mujeres embarazadas que han sido vacunadas con diferentes vacunas estacionales inactivadas no adyuvadas, no sugieren malformaciones o toxicidad fetal o neonatal.

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

Se puede considerar el uso de Arepanrix durante el embarazo, si fuese necesario, teniendo en cuenta las recomendaciones oficiales.

Arepanrix puede usarse en mujeres en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

- Ensayos clínicos

Las reacciones adversas notificadas se enumeran de acuerdo a las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Los ensayos clínicos han evaluado la incidencia de las reacciones adversas que se listan a continuación en aproximadamente 4.500 sujetos de 18 años de edad en adelante que recibieron una versión de Arepanrix que contiene 3,75 microgramos de HA derivada de A/Indonesia/5/2005 (H5N1).

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: linfadenopatía

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea

Poco frecuentes: mareo, parestesia

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: vértigo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: disnea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, diarrea

Poco frecuentes: dolor abdominal, vómitos, dispepsia, molestias en el estómago

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: aumento de la sudoración

Poco frecuentes: prurito, erupción

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: dolor articular, dolor muscular

Poco frecuentes: dolor de espalda, rigidez musculoesquelética, dolor de cuello, espasmos musculares, dolor en una extremidad

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: dolor en el lugar de inyección, cansancio

Frecuentes: enrojecimiento en el lugar de inyección, hinchazón en el lugar de inyección, fiebre, escalofríos

Poco frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (como cardenales, induración, prurito, calor), astenia, dolor torácico, malestar

Se dispone de datos adicionales de reactogenicidad de ensayos clínicos en sujetos sanos de varios grupos de edad a partir de los 6 meses que recibieron una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente. Los datos disponibles son los siguientes:

Adultos

En un ensayo clínico que evaluó la reactogenicidad de la primera dosis de 0,5 ml de una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente en adultos sanos de 18 a 60 años (N=120) y mayores de 60 años (N=120), la frecuencia de las reacciones adversas observadas fue similar en ambos grupos de edad, excepto la del enrojecimiento (más frecuente en sujetos mayores de 60 años) y la de los escalofríos y la sudoración (más frecuentes en sujetos de 18 a 60 años).

En un ensayo clínico que evaluó la reactogenicidad en adultos sanos de 18 a 60 años que recibieron dos dosis de 0,5 ml de una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente (con 21 días de diferencia entre dosis), después de la segunda dosis se produjo un aumento en la frecuencia de la mayoría de los síntomas generales solicitados (como astenia, cefalea, artralgia, escalofríos, sudoración y fiebre) comparada con la primera dosis.

Niños de 10 a 17 años

En un ensayo clínico que evaluó la reactogenicidad en niños de 10 a 17 años que recibieron dos dosis de 0,5 ml de una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente (con 21 días de diferencia entre dosis), no se observó aumento de la reactogenicidad después de la segunda dosis en comparación con la primera. Los síntomas gastrointestinales y los escalofríos se notificaron con mayor frecuencia en comparación con las tasas notificadas en los estudios con una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H5N1 fabricada empleando un proceso diferente.

Niños de 3 a 9 años de edad

En un estudio clínico que evaluó la reactogenicidad en niños de 3 a 5 y de 6 a 9 años de edad que recibieron una única dosis de la mitad de dosis de adulto (es decir, 0,25 ml) de una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente, la frecuencia de las siguientes reacciones adversas fue la que se muestra en la tabla:

Reacciones adversas	De 3 a 5 años	De 6 a 9 años
Dolor	60,0%	63,1%
Enrojecimiento	26,7%	23,1%
Hinchazón	21,7%	23,1%
Escalofríos	13,3%	10,8%
Sudoración	10,0%	6,2%
Fiebre >38 °C	10,0%	4,6%
Fiebre >39 °C	1,7%	0,0%
Diarrea	5,0%	ND
Adormecimiento	23,3%	ND
Irritabilidad	20,0%	ND
Pérdida de apetito	20,0%	ND
Artralgia	ND	15,4%
Mialgia	ND	16,9%
Cansancio	ND	27,7%
Síntomas gastrointestinales	ND	13,8%
Cefalea	ND	21,5%

ND = No disponible

En la actualidad no se dispone de datos acerca de la reactogenicidad en niños de 3 a 9 años tras la administración de la segunda dosis de la mitad de dosis de adulto (es decir, 0,25 ml) de una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente. Sin embargo, en otro ensayo clínico que evaluó la reactogenicidad en niños de 3 a 9 años que recibieron dos dosis de adulto (es decir, 0,5 ml) de una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente (con 21 días de diferencia entre dosis), hubo un incremento de las reacciones en el lugar de inyección y de los síntomas generales tras la segunda dosis en comparación con la primera.

Niños de 6 a 35 meses de edad

En un ensayo clínico que evaluó la reactogenicidad en niños de 6 a 35 meses que recibieron dos mitades de dosis de adulto (es decir, 0,25 ml) de una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente (con 21 días de diferencia entre dosis) se observó un aumento de las reacciones en el lugar de inyección y de los síntomas generales tras la administración de la segunda dosis en comparación con la primera dosis, especialmente en las tasas de fiebre axilar (≥ 38 °C). La frecuencia de las siguientes reacciones adversas en función de la dosis fue la que se muestra en la tabla:

Reacciones adversas	Post dosis 1	Post dosis 2
Dolor	31,4%	41,2%
Enrojecimiento	19,6%	29,4%
Hinchazón	15,7%	23,5%
Fiebre axilar (≥ 38 °C)	5,9%	43,1%
Fiebre axilar (≥ 39 °C)	0,0%	3,9%
Somnolencia	7,8%	35,3%
Irritabilidad	21,6%	37,3%
Pérdida de apetito	9,8%	39,2%

También se evaluó la reactogenicidad en adultos sanos de 18 a 60 años que recibieron una primera dosis de 0,5 ml de Arepanrix (H1N1) (N=167) o de una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente (N=167). La frecuencia de las reacciones adversas fue similar en los dos grupos.

- Vigilancia postcomercialización

Vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente

Además de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos, durante la experiencia postcomercialización con una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente se han notificado las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema inmunológico

Anafilaxia, reacciones alérgicas

Trastornos del sistema nervioso

Convulsiones febriles

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Angioedema, reacciones generalizadas en la piel, urticaria

Vacunas trivalentes interpandémicas

También se han notificado las siguientes reacciones adversas con las vacunas trivalentes interpandémicas a través la Vigilancia postcomercialización:

Raras:

Neuralgia, trombocitopenia transitoria.

Muy raras:

Vasculitis con afectación renal transitoria.

Trastornos neurológicos, como encefalomielitis, neuritis y Síndrome de Guillain Barré.

Este medicamento contiene tiomersal (un compuesto organomercurial) como conservante y por tanto, pueden producirse reacciones de sensibilización (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas antigripales, código ATC: J07BB02.

Este medicamento se ha autorizado con una "Aprobación condicional". Esta modalidad de aprobación significa que se espera más información de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisará la información nueva del medicamento y esta ficha técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

Un ensayo clínico con Arepanrix (H1N1) proporciona datos limitados de seguridad e inmunogenicidad obtenidos hasta tres semanas después de la administración de una única dosis de 0,5 ml a adultos sanos de 18 a 60 años.

Actualmente los ensayos clínicos con una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente proporcionan:

- Datos limitados de seguridad e inmunogenicidad obtenidos tres semanas después de la administración de una única dosis a adultos sanos de 18 a 79 años de edad.
- Datos limitados de seguridad e inmunogenicidad obtenidos tras la administración de dos dosis a adultos sanos de 18 a 60 años.
- Datos muy limitados de seguridad e inmunogenicidad obtenidos tres semanas después de la administración de una única dosis a adultos sanos mayores de 80 años.
- Datos limitados de inmunogenicidad obtenidos tres semanas después de la administración de una única dosis de 0,25 ml ó 0,5 ml a niños sanos de 10 a 17 años
- Datos limitados de seguridad obtenidos después de la administración de 0,25 ml o dos dosis de 0,5 ml a niños sanos de 10 a 17 años.
- Datos muy limitados de seguridad e inmunogenicidad obtenidos tres semanas después de una única administración de la mitad de dosis de adulto (es decir, 0,25 ml) a niños sanos de 3 a 9 años.
- Datos muy limitados de seguridad e inmunogenicidad obtenidos tres semanas después de una única administración de la mitad de dosis de adulto (es decir, 0,25 ml) a niños sanos de 6 a 35 meses.

Los ensayos clínicos con una versión de Arepanrix que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesia/05/2005 (H5N1) proporcionan datos de seguridad e inmunogenicidad adicionales en adultos sanos, incluyendo sujetos de edad avanzada.

Respuesta inmune a Arepanrix (H1N1) en adultos de 18 a 60 años:

En un ensayo clínico que evaluó la inmunogenicidad en sujetos sanos de 18 a 60 años que recibieron Arepanrix (H1N1) (N=167) o una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente (N=167), las respuestas de anticuerpos anti-HA 21 días después de la primera dosis fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a cepa similar a A/California/7/2009 (H1N1)	
	Arepanrix (H1N1) N=164	Vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente N=164
Tasa de seroprotección ¹	100%	97,6%
Tasa de seroconversión ²	97,6%	93,9%
Factor de seroconversión ³	41,5	32,0

¹tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH) ≥1:40;

²tasa de seroconversión: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación y con un título protector tras la vacunación ≥1:40, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

³factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

Respuesta inmune frente a una vacuna adyuvada con AS03 que contiene HA de H1N1 fabricada empleando un proceso diferente:

Adultos de 18 a 60 años

En dos ensayos clínicos (D-Pan H1N1-007 y D-Pan H1N1-008) que evaluaron la inmunogenicidad en sujetos sanos de 18 a 60 años de edad, las respuestas de anticuerpos anti-HA fueron las siguientes:

anti-HA antibody	Respuesta immune frente a virus similar a A/California/7/2009 (H1N1)					
	D-Pan H1N1-007				D-Pan H1N1-008	
	21 días después de la 1ª dosis		21 días después de la 2ª dosis		21 días después de la 1ª dosis	
	Sujetos reclutados totales N=60 [95% IC]	Sujetos seronegativos antes de la vacunación N=40 [95% IC]	Sujetos reclutados totales N=59 [95% IC]	Sujetos seronegativos antes de la vacunación N=37 [95% IC]	Sujetos reclutados totales N=120 [95% IC]	Sujetos seronegativos antes de la vacunación N=76 [95% IC]
Tasa de seroprotección ¹	100% [94, 0;100]	100% [90,5;100]	100% [93,9;100]	100% [90,5;100]	97,5% [92,9;99,5]	96,1% [88,9;99,2]
Tasa de seroconversión ²	98,3% [91,1;100]	100% [90,5;100]	98,3% [90,9;100]	100% [90,5;100]	95,0% [89,4;98,1]	96,1% [88,9;99,2]
Factor de seroconversión ³	38,1	47,0	72,9	113,3	42,15 [33,43;53,16]	50,73 [37,84;68,02]

¹tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH) $\geq 1:40$;

²tasa de seroconversión: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación y con un título protector tras la vacunación $\geq 1:40$, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

³factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

Sujetos de edad avanzada (mayores de 60 años)

El estudio D-Pan H1N1-008 evaluó la inmunogenicidad en sujetos sanos (N=120) mayores de 60 años (estratificados por rangos de edad de 61 a 70 años, de 71 a 80 años y mayores de 80 años). Las respuestas de anticuerpos anti-HA 21 días después de la primera dosis fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a virus similar a A/California/7/2009 (H1N1)					
	61 a 70 años		71 a 80 años		Mayores de 80 años	
	Sujetos reclutados totales N=75 [95% IC]	Sujetos seronegativos antes de la vacunación N=43 [95% IC]	Sujetos reclutados totales N=40 [95% IC]	Sujetos seronegativos antes de la vacunación N=23 [95% IC]	Sujetos reclutados totales N=5 [95% IC]	Sujetos seronegativos antes de la vacunación N=3 [95% IC]
Tasa de seroprotección ¹	88,0% [78,4;94,4]	81,4% [66,6;91,6]	87,5% [73,2;95,8]	82,6% [61,2;95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]
Tasa de seroconversión ²	80,0% [69,2;88,4]	81,4% [66,6;91,6]	77,5% [61,5;89,2]	82,6% [61,2;95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]
Factor de seroconversión ³	13,5 [10,3;17,7]	20,3 [13,94;28,78]	13,5 [8,6;21,1]	20,67 [11,58;36,88]	18,4 [4,3;78,1]	17,95 [0,55;582,25]

¹tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH) $\geq 1:40$;

²tasa de seroconversión: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación y con un título protector tras la vacunación $\geq 1:40$, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

³factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

Niños de 10 a 17 años

Dos ensayos clínicos evaluaron la inmunogenicidad de una mitad de dosis (0,25 ml) y una dosis completa de adulto (0,5 ml) en niños sanos de 10 a 17 años. Las respuestas de anticuerpos anti-HA 21 días después de la primera dosis fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a virus similar a A/California/7/2009 (H1N1)			
	Mitad de dosis		Dosis completa	
	Sujetos reclutados totales N=58 [95% IC]	Sujetos seronegativos antes de la vacunación N=38 [95% IC]	Sujetos reclutados totales N=97 [95% IC]	Sujetos seronegativos antes de la vacunación N=61 [95% IC]
Tasa de seroprotección ¹	98,3% [90,8;100]	97,4% [86,2;99,9]	100% [96,3;100]	100% [94,1;100]
Tasa de seroconversión ²	96,6% [88,1;99,6]	97,4% [86,2;99,9]	96,9% [91,2;99,4]	100% [94,1;100]
Factor de seroconversión ³	46,7 [34,8;62,5]	67,0 [49,1;91,3]	69,0 [52,9;68,4]	95,8 [78,0;117,7]

¹tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH) $\geq 1:40$;

²tasa de seroconversión: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación y con un título protector tras la vacunación $\geq 1:40$, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

³factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

Niños de 3 a 9 años

En un ensayo clínico en el que niños de 3 a 9 años recibieron la mitad de dosis de adulto (0,25 ml) de la vacuna adyuvada con AS03 que contiene 3,75 μg de HA derivada de virus similar a A/California/7/2009 (H1N1), las respuestas de anticuerpos anti-HA 21 días después de la primera dosis fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a virus similar a A/California/7/2009 (H1N1)			
	3-5 años		6-9 años	
	Sujetos reclutados totales N=30 [95% IC]	Sujetos seronegativos antes de la vacunación N=27 [95% IC]	Sujetos reclutados totales N=30 [95% IC]	Sujetos seronegativos antes de la vacunación N=29 [95% IC]
Tasa de seroprotección ¹	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Tasa de seroconversión ²	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Factor de seroconversión ³	32,4 [25,4;41,2]	36,4 [29,1;45,4]	36,3 [28,0;47,2]	37,4 [28,7;48,7]

¹tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH) $\geq 1:40$;

²tasa de seroconversión: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación y con un título protector tras la vacunación $\geq 1:40$, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

³factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

Niños de 6 a 35 meses de edad

En un ensayo clínico en niños sanos de 6 a 35 meses (estratificados por rangos de edad de 6 a 11 meses, de 12 a 23 meses y de 24 a 35 meses), las respuestas de anticuerpos anti-HA 21 días después de la primera y la segunda mitad de dosis de adulto (es decir, 0,25 ml), fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a virus similar a A/California/7/2009 (H1N1)						
	De 6 a 11 meses			De 12 a 23 meses ⁴		De 24 a 35 meses ⁴	
	Post dosis 1	Post dosis 2	Post dosis 1	Post dosis 1	Post dosis 2	Post dosis 1	Post dosis 2
	Sujetos reclutados totales [95% IC]		Sujetos seronegativos antes de la vacunación [95% IC]	Sujetos reclutados totales [95% IC]		Sujetos reclutados totales [95% IC]	
	N=17	N=17	N=14	N=17	N=16	N=16	N=17
Tasa de seroprotección ¹	100% [80,5; 100]	100% [80,5; 100]	100% [76,8; 100]	100% [80,5; 100]	100% [79,4; 100]	100% [79,4; 100]	100% [80,5; 100]
Tasa de seroconversión ²	94,1% [71,3; 99,9]	100% [80,5; 100]	100% [76,8; 100]	100% [80,5; 100]	100% [79,4; 100]	100% [79,4; 100]	100% [80,5; 100]
Factor de seroconversión ³	44,4 [24,1; 81,5]	221,9 [102,6; 480,2]	70,67 [51,91; 96,20]	76,9 [55,7; 106,1]	378,0 [282,0; 506,7]	53,8 [40,7; 71,1]	409,1 [320,7; 521,9]

¹tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH) $\geq 1:40$;

²tasa de seroconversión: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación y con un título protector tras la vacunación $\geq 1:40$, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

³factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

⁴todos los sujetos eran seronegativos antes de la vacunación

Se desconoce la relevancia clínica del título de inhibición de la hemaglutinación (IH) $\geq 1:40$ en niños.

El análisis de un subgrupo de 36 sujetos de 6 a 35 meses de edad mostró que el 80,6% tuvo un incremento de 4 veces el título de anticuerpos séricos neutralizantes 21 días después de la primera dosis (66,7% en 12 sujetos de 6 a 11 meses, 91,7% en 12 sujetos de 12 a 23 meses y 83,3% en 12 sujetos de 24 a 35 meses).

Respuesta inmune frente a una versión de Arepanrix que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesia/05/2005 (H5N1):

Tres ensayos clínicos han evaluado la inmunogenicidad de una versión de Arepanrix que contiene 3,75 µg de HA derivado de A/Indonesia/05/2005 (H5N1) en sujetos a partir de los 18 años de edad tras un esquema 0, 21 días.

En un estudio de consistencia, las respuestas de los anticuerpos anti-hemaglutinina (anti-HA) veintiún días y seis meses después de la segunda dosis fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune a A/Indonesia/5/2005
---------------------	---------------------------------------

	De 18 a 60 años		>60 años	
	Día 42 N=1.488	Día 180 N=353	Día 42 N=479	Día 180 N=104
Tasa de seroprotección ¹	91%	62%	76,8%	63,5%
Tasa de seroconversión ²	91%	62%	76,4%	62,5%
Factor de seroconversión ³	51,4	7,4	17,2	7,8

¹tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH) $\geq 1:40$;

²tasa de seroconversión: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación y con un título protector tras la vacunación $\geq 1:40$, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

³factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

Veintiún días después de la segunda dosis, en el 94,4% de los sujetos de 18 a 60 años y en el 80,4% de los sujetos mayores de 60 años se alcanzó un incremento de 4 veces el título de anticuerpos séricos neutralizantes frente a A/Indonesia/5/2005.

En otro ensayo clínico, las respuestas de los anticuerpos anti-hemaglutinina (anti-HA) en sujetos de 18 a 64 años fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune a A/Indonesia/5/2005		
	Día 21 N=145	Día 42 N=145	Día 180 N=141
Tasa de seroprotección ¹	42,1%	97,2%	54,6%
Tasa de seroconversión ²	42,1%	97,2%	54,6%
Factor de seroconversión ³	4,5	92,9	5,6

¹tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH) $\geq 1:40$;

²tasa de seroconversión: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación y con un título protector tras la vacunación $\geq 1:40$, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

³factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación.

Se alcanzó un incremento de 4 veces el título de anticuerpos séricos neutralizantes frente a A/Indonesia/5/2005 en el 76,6% de los sujetos el día 21, en el 97,9% el día 42 y en el 91,5% el día 180.

Reactividad cruzada por la respuesta inmune inducida por una versión de Arepanrix que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesia/05/2005 (H5N1):

En el estudio de consistencia, el 65,5% de los sujetos de 18 a 60 años y el 24,1% de los sujetos mayores de 60 años alcanzó un incremento de 4 veces el título de anticuerpos séricos neutralizantes frente a A/Vietnam/1194/2004.

En otro ensayo clínico, las respuestas de los anti-HA frente a A/Vietnam/1194/2004 tras la administración de una versión de Arepanrix que contiene 3,75 µg de HA derivada de A/Indonesia/05/2005 (H5N1) fueron las siguientes:

Anticuerpos anti-HA	Respuesta inmune frente a A/Vietnam/1194/2004		
	Día 21 N=145	Día 42 N=145	Día 180 N=141
Tasa de seroprotección ¹	15,2%	64,1%	10,6%

Tasa de seroconversión ²	13,1%	62,1%	9,2%
Factor de seroconversión ³	1,9	7,6	1,7

¹tasa de seroprotección: proporción de sujetos con un título de inhibición de la hemaglutinación (IH) $\geq 1:40$;

²tasa de seroconversión: proporción de sujetos, bien seronegativos antes de la vacunación y con un título protector tras la vacunación $\geq 1:40$, o bien seropositivos antes de la vacunación y con un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal;

³factor de seroconversión: relación entre la media geométrica del título (GMT) después de la vacunación y la GMT antes de la vacunación

Se alcanzó un incremento de 4 veces el título de anticuerpos séricos neutralizantes frente a A/Vietnam/1194/2004 en el 44,7% de los sujetos el día 21, en el 53,2% el día 42 y en el 38,3% el día 180.

Información de estudios no clínicos:

La capacidad para inducir protección frente a las cepas homólogas y heterólogas de la vacuna fue evaluada mediante estudios no clínicos con A/Indonesia/05/05 (H5N1) usando modelos de desafío en hurones.

- Exposición con una cepa pandémica H5N1 homóloga (A/Indonesia/5/05)

En este experimento de protección, se inmunizó intramuscularmente a los hurones (seis hurones/grupo) con una vacuna candidata que contenía tres dosis diferentes de antígeno H5N1 (7,5; 3,8 y 1,9 μg de antígeno HA) adyuvado con una dosis estándar o con la mitad de dosis de AS03. Los grupos control incluían hurones inmunizados con el adyuvante solo y con la vacuna sin adyuvante (7,5 microgramos de HA). Los hurones inmunizados con la vacuna antigripal H5N1 no adyuvada no quedaron protegidos de la muerte y mostraron cargas virales pulmonares y grado de carga viral del tracto respiratorio superior similares a las de los hurones inmunizados con el adyuvante solo. En cambio, la combinación del rango de dosis de antígeno H5N1 con adyuvante AS03 fue capaz de proteger frente a la mortalidad y de reducir la carga viral pulmonar y la eliminación viral tras la exposición intratraqueal con un virus H5N1 homólogo tipo salvaje. Las pruebas serológicas indicaron una correlación directa entre los IH inducidos por las vacunas y los títulos de anticuerpos neutralizantes en los animales protegidos en comparación con los controles de antígeno y adyuvante.

- Exposición con una cepa pandémica H5N1 heteróloga (A/Hong Kong/156/97)

En este experimento de protección, se inmunizó intramuscularmente a los hurones (seis hurones/grupo) con vacuna candidata que contenía cuatro dosis diferentes de antígeno H5N1 (3,75; 1,5; 0,6 y 0,24 μg de antígeno HA) adyuvado con la mitad de dosis de AS03. Además, se inmunizó un grupo de seis hurones con vacuna candidata que contenía 3,75 μg de H5N1 + la dosis completa de AS03 y un grupo control incluyó hurones inmunizados con vacuna no adyuvada (3,75 microgramos de HA). Los resultados de este estudio de exposición heterólogo indican una protección del 80,7%-100% en todas las vacunas candidatas adyuvadas en comparación con una protección del 43% con la vacuna no adyuvada, mostrando el beneficio del adyuvante AS03.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No aplicable.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos obtenidos con una versión de Arepanrix que contiene 3,75 μg de antígeno HA derivada de A/Indonesia/05/2005 (H5N1) no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad aguda y a dosis

repetidas, tolerancia local, toxicidad para la reproducción femenina, toxicidad embrio-fetal y postnatal (hasta el final del período de lactancia).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Vial de suspensión:

Tiomersal

Cloruro de sodio (NaCl)

Hidrogenofosfato de disodio (Na_2HPO_4)

Dihidrogenofosfato de potasio (KH_2PO_4)

Cloruro de potasio (KCl)

Agua para preparaciones inyectables

Vial de emulsión:

Cloruro de sodio (NaCl)

Hidrogenofosfato de disodio (Na_2HPO_4)

Dihidrogenofosfato de potasio (KH_2PO_4)

Cloruro de potasio (KCl)

Agua para preparaciones inyectables

Para adyuvantes, ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de validez

18 meses.

Una vez mezclada, la vacuna debe ser utilizada en las 24 horas siguientes. Se ha demostrado estabilidad física y química durante su uso en un período de 24 horas a 25 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Contenido de un envase:

- un envase de 50 viales (vidrio tipo I) de 2,5 ml de suspensión con tapón (goma de butilo)
- dos envases de 25 viales (vidrio tipo I) de 2,5 ml de emulsión con tapón (goma de butilo).

El volumen tras la mezcla de 1 vial de suspensión (2,5 ml) con 1 vial de emulsión (2,5 ml) corresponde a 10 dosis de vacuna (5 ml).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Arepanrix está formado por dos envases:

Suspensión: vial multidosis que contiene el antígeno,

Emulsión: vial multidosis que contiene el adyuvante.

Antes de la administración, se deben mezclar los dos componentes.

Instrucciones para la mezcla y administración de la vacuna:

1. Antes de mezclar los dos componentes, se debe dejar que la emulsión (adyuvante) y la suspensión (antígeno) alcancen la temperatura ambiente. Se pueden observar sedimentos blanquecinos en el vial de la suspensión; estos sedimentos forman parte del aspecto físico normal de la suspensión. La emulsión presenta un aspecto blanquecino.
2. Cada vial se debe agitar y examinar visualmente para detectar la presencia de cualquier partícula extraña (diferente a los sedimentos blancos descritos en el punto anterior) y/o variación del aspecto físico. En el caso de apreciar alguna de estas circunstancias (incluyendo partículas de goma del tapón), desechar la vacuna.
3. La vacuna se mezcla extrayendo todo el contenido del vial que contiene el adyuvante con una jeringa y añadiéndolo en el vial que contiene el antígeno.
4. Después de la adición del adyuvante al antígeno, se debe agitar bien la mezcla. La vacuna mezclada es una emulsión blanquecina. En el caso de apreciar alguna variación, desechar la vacuna.
5. El volumen del vial de Arepanrix tras la mezcla es de al menos 5 ml. La vacuna se debe administrar de acuerdo con la posología recomendada (ver sección 4.2).
6. Se debe agitar el vial antes de cada administración y se debe examinar visualmente para detectar la presencia de cualquier partícula extraña y/o variación del aspecto físico. En el caso de apreciar alguna de estas circunstancias (incluyendo partículas de goma del tapón), desechar la vacuna.
7. Cada una de las dosis de 0,5 ml de vacuna (dosis completa) ó 0,25 ml (mitad de dosis), se debe extraer con una jeringa para inyección y administrar por vía intramuscular.
8. Después de mezclar, utilizar en 24 horas. La vacuna mezclada se puede conservar en la nevera (entre 2 °C y 8 °C) o a una temperatura ambiente que no supere los 25 °C. En caso de que la vacuna mezclada se conserve en la nevera, se debe dejar que esta alcance la temperatura ambiente antes de la extracción de cada dosis.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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